

Ингаляционная мультинеправленная терапия острого риносинусита

С.В. МОРОЗОВА, В.М. СВИСТУШКИН, Л.С. КАРАПЕТАН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, улица Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Морозова Светлана Вячеславовна – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: doctormorozova@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

Карапетын Лиана Самвеловна – ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 607-54-55; e-mail: lianaent@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается проблема антибиотикорезистентности, широкое и далеко не всегда обоснованное применение системных антибиотиков при лечении острого риносинусита (ОРС). Приводится основной спектр бактериальных возбудителей острого риносинусита, их чувствительность и резистентность, в том числе в РФ. Представлен топический ингаляционный препарат Флуимуцил ИТ, содержащий муколитик и топический антибиотик, как возможная альтернатива системных антибиотиков в лечении ОРС в связи с его лучшей переносимостью, в том числе и у детей, и менее выраженными побочными явлениями.

Ключевые слова: острый риносинусит, ингаляционная терапия, местная антибактериальная терапия, антибиотико-резистентность, N-ацетилцистеин, тиамфеникол

Для цитирования: Морозова С.В., Свистушкин В.М., Карапетын Л.С. Ингаляционная мультинеправленная терапия острого риносинусита. *Медицинский совет.* 2019; 8: 28-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-28-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis

Svetlana V. MOROZOVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Liana S. KARAPETYAN

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Morozova Svetlana Vyacheslavovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Svistushkin Valery Michailovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

Karapetyan Liana Samvelovna – Assistant of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 607-54-55; e-mail: lianaent@gmail.com

ABSTRACT

In the article is discussed the problem of antibiotic resistance, widespread and not always justified use of systemic antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis. The main spectrum of bacterial pathogens of acute rhinosinusitis, their sensitivity and resistance are showed, including in the Russian Federation. Presents topical inhalational drug Fluimucil IT contains mucolitic and antibiotic as a possible replacement of systemic antibiotics, in conjunction with its better tolerability, including in children, and less pronounced side effects.

Keywords: acute rhinosinusitis, inhalation therapy, local antibacterial therapy, antibiotic resistance, N-acetylcysteine, thiamphenicol

For citing: Morozova, S.V., Svistushkin V.M., Karapetyan L.S. Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 8: 28-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-28-32>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Одной из глобальных проблем современной медицины является антибиотикорезистентность. Появлению антибиотикорезистентности способствует широкое и далеко не всегда обоснованное назначение антибактериальных препаратов. В то же время известно, что за последние несколько десятилетий не было разработано ни одной новой антибактериальной молекулы антибактериальных препаратов. Производство новых антибактериальных препаратов требует существенных финансовых затрат, которые не успевают восполняться, так как к каждому новому препарату очень быстро формируется резистентность основных патогенов.

Оториноларингологи зачастую становятся виновниками необоснованного назначения системных антибиотиков [1]. По официальным данным, вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей [2, 3]. Острый риносинусит (ОРС) лишь в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами. Несмотря на это, ОРС – пятая по распространенности причина назначения антибиотиков среди всех заболеваний человека. В США 9% рецептов на антибиотики у взрослых и 21% таких рецептов у детей выписывают по поводу ОРС. В России, по приблизительным расчетам (отсутствуют официальные статистические данные), до 10 млн человек ежегодно переносят ОРС. Однако можно предположить, что реальное число больных значительно выше в связи с наблюдаемой общемировой тенденцией к увеличению заболеваемости.

Основой рациональной этиотропной терапии бактериального ОРС являются данные микробиологического исследования. Данные литературы показывают, что при использовании культуральных методов бактерии при ОРС высевают из пунктата околоносовых пазух в среднем в 61% случаев, а в мазках из среднего носового хода – только в среднем в 33% случаев [4, 5].

В течение последних лет выделяют группу респираторных патогенов как основных возбудителей бактериальных ОРС. Основными считаются *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%). *S. pneumoniae* – грамположительный микроорганизм из группы альфа-гемолитических стрептококков. Считается, что пневмококк заселяется в носоглотке человека сразу после рождения. Причем каждый серотип, постепенно сменяя друг друга, может персистировать от 1 до 12 мес. Соответственно, он может присутствовать в полости носа годами и способен в любой момент вызвать развитие ОРС. *H. influenzae* – мелкая грамотрицательная палочка, по сравнению с пневмококком более устойчивая к антибиотикам по данным различных исследований. Так же как пневмококки, ее различные серотипы, сменяя друг друга, колонизируют носоглотку в течение всей жизни. Если для пневмококка характерна выработка экзотоксина, то *H. influenzae* не продуцирует эндотоксин, который обладает цитотоксическими свойствами и существенно нарушает функцию мерцательного эпителия. *H. influenzae* обладает способно-

стью проникать в клетки дыхательного эпителия и макрофаги и длительно персистировать в них [1, 6, 7]. С инфицированием *H. influenzae* связывают риск развития менингита и других внутричерепных осложнений.

С меньшей частотой высеиваются β-гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *S. pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *S. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%), грамотрицательные патогены – редко. Факультативно-анаэробная микрофлора (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*) может участвовать в поддержании активного воспаления в пазухе и способствовать развитию хронического воспаления [4, 5].

В этиологии бактериального ОРС у детей большую роль играет *M. catarrhalis*, доходя до 15–20% случаев. Статистические данные показывают, что ОРС, вызванный *M. catarrhalis*, обычно имеет легкое течение и еще более высокую тенденцию к саморазрешению.

Спектр возбудителей ОРС и их резистентность к антибиотикам существенно варьируют в зависимости от географических, социально-экономических и прочих условий, более того, они меняются с течением времени. Эти особенности обязательно нужно учитывать при подборе антибиотикотерапии. Согласно результатам проспективного многоцентрового микробиологического исследования, которое проводилось в 3 городах центральной части России – Смоленске, Москве и Санкт-Петербурге с сентября 2000 г. по апрель 2003 г., бактериальная этиология синусита установлена в 65,4% случаев. При этом монокультура выделена в 87,3% случаев, микробные ассоциации – в 12,7%. Преобладающими возбудителями были *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (47,0 и 23,8% от всех выделенных штаммов соответственно); в 6,9% случаев выявлена ассоциация этих возбудителей. Третьими по частоте встречаемости (12,9%) были β-гемолитические стрептококки не группы А.

Учитывая резкий рост числа детей и подростков, вакцинированных против пневмококка (с 2014 г. антипневмококковая вакцина введена как обязательная в Российский национальный календарь прививок), можно предполагать некоторое перераспределение возбудителей ОРС в сторону уменьшения доли пневмококков и увеличения доли гемофильной палочки у привитых пациентов, как это произошло в других странах, где массовая вакцинация началась несколько десятилетий назад [6]. Однако с недавнего времени в России все чаще проводится вакцинация против гемофильной палочки (обязательна для детей из группы риска). В связи с этим информация о вакцинации также должна рассматриваться среди прочих факторов при выборе антибактериального препарата и ожидается дальнейшее перераспределение статистических данных.

При одонтогенных и тяжелых осложненных синуситах в мазках с большей частотой высеиваются атипичные возбудители (анаэробные стрептококки, бактероиды, фузобактерии). Так, в одном из исследований рост анаэробов в мазках из среднего носового хода был получен у 43% больных с острым фронтитом (30% в чистой культуре, 13% в ассоциации), а при осложненном синусите –

у 81% (38 и 43% соответственно) [9]. Вероятность анаэробной инфекции должна учитываться при эмпирическом выборе адекватного антибиотика, в тех случаях, когда дифференциальная диагностика между ОРС и обострением хронического процесса сложна.

В некоторых исследованиях определено увеличение доли (около 10%) внутриклеточных бактерий (хламидий, микоплазм) в развитии острого синусита как у взрослых, так и у детей. Диагностика указанных патогенов должна включать в себя методики, доказывающие их количественное присутствие и активность (ИФА, ПЦР в реальном времени). Также возрастает роль стафилококков (в частности, *S. aureus*) в структуре микробного пейзажа пораженных синусов. Причем на фоне аллергического воспалительного процесса стафилококк приобретает свойства длительно персистирующего микроорганизма, способного прочно фиксироваться на слизистой оболочке и длительно выживать, образуя биопленки.

Известно, что пусковым моментом в развитии ОРС обычно бывает инфекция верхних дыхательных путей, наиболее типичным возбудителем которой являются риновирусы. Вызванное вирусом воспаление вызывает отек слизистой оболочки, трансудацию плазмы и гиперсекрецию желез. ОРС практически всегда вызывается застоем секрета и нарушением воздухообмена в ОНП, когда страдает механизм мукоцилиарного клиренса и продляется время контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки. Еще одним патогенетическим фактором ОРС может быть привычка к частому высмаркиванию. Очищение полости носа посредством высмаркивания создает давление порядка 60–80 мм рт. ст., которого достаточно для проталкивания инфицированного секрета из среднего или верхнего носового хода в полость пазухи. В случае острого воспаления слизистая оболочка пораженной пазухи, которая в норме имеет толщину папиросной бумаги, утолщается в 20–100 раз, формируя подушкообразные образования, иногда заполняющие практически весь просвет пазухи. В условиях выраженного отека, блокады естественного соустья, стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции.

Российские и европейские клинические рекомендации включают препараты, воздействующие на различные звенья патогенеза ОРС. Так, к рекомендациям с уровнем доказательности А относятся интерназальные глюкокортикостероиды (ИГКС), ирригационная терапия, антибактериальная терапия.

В связи с трудностями получения материала для микробиологического исследования при ОРС, а также необходимостью ожидания результатов в течение 3–7 дней антибактериальные препараты назначаются эмпирически.

Критериями ОРС являются длительность болезни не более 4 недель и полное исчезновение симптомов после выздоровления. Для рецидивирующего ОРС характерны до 4 эпизодов ОРС в год, при этом периоды между обострениями (когда симптомы заболевания отсутствуют и лечение не проводится) должны длиться не менее 8 нед. [3].

В зависимости от локализации воспалительного процесса выделяют верхнечелюстной синусит, сфеноидит (воспаление клиновидной пазухи), фронтит (воспаление лобной пазухи и этмоидит (воспаление в клетках решетчатого лабиринта)). ОРС исключительно часто протекает с одновременным поражением нескольких пазух – полисинусит. Вовлечение в воспалительный процесс всех ОНП с одной стороны называют гемисинуситом, одновременное двустороннее поражение всех ОНП – пансинуситом.

В детском возрасте возможность вовлечения в воспалительный процесс той или иной ОНП связана с возрастной анатомией последних. У детей первых лет жизни значимыми являются воздухоносные полости решетчатого лабиринта и верхнечелюстные пазухи, в то время как лобные и клиновидные пазухи достигают достаточного размера в период в среднем с 4 до 8 лет. В связи со сложностью дифференциации острого аденоидита и ОРС у детей, эти диагнозы также рассматриваются в едином ключе [10].

По тяжести течения выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы ОРС.

ОРС легкого течения имеет выраженную тенденцию к самостоятельному разрешению. При тяжелой форме ОРС помимо местных выражены признаки общей интоксикации. Отмечается повышение температуры до 38 °С и выше, беспокоит интенсивная головная боль, выражена болезненность при надавливании или перкуссии в местах проекции верхнечелюстных и/или лобных пазух, может развиваться реактивный отек век и мягких тканей лица, а также внутричерепные осложнения.

Согласно документу EPOS-2012 [6], диагноз бактериального ОРС может быть выставлен при наличии как минимум двух из перечисленных критериев:

- продолжительность болезни более 7–10 дней или усиление симптомов после видимого улучшения;
- интенсивность симптомов (в частности, болей в проекции ОНП и в зубах верхней челюсти) > 7 баллов по ВАШ;
- гнойные выделения в полости носа при передней риноскопии;
- повышенные уровни СОЭ и С-реактивного белка;
- температура тела > 38 °С.

Таким образом, антибактериальная терапия показана при среднетяжелой и тяжелой форме острого синусита (уровень доказательности Ia, шкала убедительности А), исходя из предполагаемого ведущего бактериального возбудителя или их комбинации. При легкой форме антибиотиков рекомендуются только в случаях рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и клинической симптоматике ≥ 5–7 дней. Также антибактериальная терапия проводится больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет) и у пациентов с иммуносупрессией.

Учитывая результаты отечественных исследований по выявленным основным патогенам ОРС и их чувствительности к антибиотикам, препаратами первого выбора являются пенициллины, а именно ампициллин. В тех же исследованиях показано, что более 5% штаммов *H. influenzae* в России нечувствительны к незащищенным пени-

циллинам. У этого контингента пациентов препаратом выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (в сочетании с клавулановой кислотой и сульбактамом). Пероральные цефалоспорины III поколения с высокой антипневмококковой активностью являются другим вариантом лечения. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда (аллергические реакции) пациентам могут быть назначены макролидные антибиотики, особенно потому что существуют перекрестные аллергические реакции на препараты цефалоспоринового ряда. Вероятность перекрестных аллергических реакций на цефалоспорины составляет 1,9 и 0,6% для II и III поколений соответственно [8, 9]. Вместе с этим, по данным последнего исследования SOAR, в России был выявлен низкий уровень чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам группы макролидов (klarитромицин, азитромицин) – только 68,8%, при этом уровень чувствительности *Haemophilus influenzae* к klarитромицину и азитромицину по критериям EUCAST (Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам) не превышал 0,4 и 2,2% соответственно.

Препаратами второй линии являются фторхинолоны III–IV поколений, которые назначаются при неэффективности первого курса антибиотикотерапии. Спектр антимикробного действия этой группы препаратов адаптирован к возбудителям инфекций ВДП, и их калькулируемая бактериологическая эффективность приближается к 100%. Следует помнить, что эти препараты нельзя использовать у лиц младше 18 лет.

Данные многоцентрового исследования резистентности пневмококков, гемофильной палочки и стрептококков группы А «PeGAC» с 1999 по 2009 г. свидетельствуют о достаточно высоком количестве резистентных к ципрофлоксацину штаммов – 7,8% в 2006–2009 гг. (16,1% в 1999–2003 гг.).

Серьезной проблемой системной антибиотикотерапии являются их побочные эффекты. Выбор антибактериального препарата для конкретного пациента должен быть сделан с учетом возможных побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами системных антибиотиков являются: дисбактериоз, диарея, гепатотоксичность, кардиотоксичность, нейротоксичность, ототоксичность, нефротоксичность.

Обзор литературы, посвященной этому вопросу, показал, что число пациентов, отметивших побочные эффекты лечения, составило 31% в группе, получавшей амоксициллин, по сравнению с 22% в группе плацебо. Необходимость в отмене препарата возникла у 3,4% больных, получавших амоксициллин/клавуланат, против 1% в группе плацебо [10].

Серьезные опасения вызывает кардиотоксический эффект, способный вызывать тяжелые, иногда летальные, аритмии, особенно у пожилых людей и у лиц, уже имеющих нарушения сердечного ритма. Эти побочные явления наиболее часто отмечают при приеме макролидов.

В связи с этим не рекомендуется назначение макролидов пожилым пациентам и пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2016 г. FDA выпустило предупреждение о том, что неблагоприятные побочные явления, связанные с приемом фторхинолонов (тендинит, разрыв сухожилий, периферическая нейропатия, удлинение интервала QT, пируэтная тахикардия, *myasthenia gravis*, гиперчувствительность, отслойка сетчатки), в целом делают их применение в лечении ОРС необоснованным и небезопасным. В связи с этим лечение фторхинолонами возможно только в тех клинических ситуациях, когда не остается других альтернатив антибактериальной терапии.

Таким образом, в современной оториноларингологической практике сохраняется актуальность проблемы обоснованного и правильного подбора антибактериальных препаратов, в том числе препаратов для местного применения.

В российских клинических рекомендациях приводятся антимикробные препараты для местного воздействия на слизистые оболочки, которые могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения острых синуситов. Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств I).

К таким препаратам относится тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил ИТ) – продукт итальянской фармацевтической компании ZAMBON. Первые упоминания об испытаниях данного препарата *in vitro* и *in vivo* датируются 1970 г., и уже на этой стадии он показал высокую эффективность в отношении основного спектра бактериальных возбудителей острого синусита [14].

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – это комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик тиамфеникол и муколитик ацетилцистеин. Попадая на слизистые оболочки, препарат расщепляется на составляющие части, а именно тимафеникол и ацетилцистеин. Тиамфеникол является антибиотиком из группы хлорамфеникола, обладает бактериостатическим эффектом и препятствует синтезу белка бактериальной стенки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении рассмотренных выше «респираторных патогенов», как грамположительных: *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*, так и грамотрицательных: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.* Важными преимуществами тиамфеникола является активность в отношении устойчивых к пенициллину штаммов *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* VISA, большинства устойчивых к метициллину изолятов и атипичных патогенов, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Препарат активен в отношении тех серотипов *Streptococcus pneumoniae*, которые устойчивы к β -лактамным пенициллинам [14–19].

Другой компонент препарата – ацетилцистеин относится к муколитикам прямого действия. Эффективно разжижает слизь, гной, снижает их вязкость и способствует их отхождению благодаря механизму разрыва дисуль-

фидных связей мукопротеидов. Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в ткани, угнетает адгезию бактерий на эпителии верхних и нижних дыхательных путей.

Важно подчеркнуть, что муколитики, к которым относятся препараты N-ацетилцистеина, входят в современные российские стандарты терапии острых и хронических синуситов [4].

Безусловным преимуществом тиамфеникола является его низкая сывороточно-протеиновая связь и, следовательно, высокая биологическая доступность и высокий коэффициент проникновения в ткани.

Другая важная особенность заключается в том, что он является единственным антибиотиком в классе хлорамфениколов, не имеющим гематологической токсичности. Этот факт делает его достаточно безопасным и позволяет рекомендовать его, в том числе и в педиатрической практике.

Флуимуцил – антибиотик ИТ имеет большой опыт применения, накоплена база исследований, которые говорят об эффективности, безопасности препарата, а

также его преимуществах: непосредственное воздействие в очаге инфекции, оптимальная концентрация действующего вещества в очаге, отсутствие системных побочных эффектов и меньшая вероятность образования резистентных штаммов [19–21].

Следует отметить, что тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат в числе немногих препаратов может использоваться официально ингаляционно и местно для введения внутри пазух.

Производитель заявляет, что препарат может использоваться ингаляционно в следующих дозировках: взрослым – по 250 мг 1–2 раза в сутки; детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки и местно – путем введения в околоносовые пазухи по 1–2 мл раствора (для взрослых растворяют в 4 мл воды для инъекций 500 мг сухого вещества, для детей – 250 мг).

Все вышесказанное свидетельствует об обоснованности и целесообразности применения препарата Флуимуцил ИТ для лечения пациентов, страдающих острым риносинуситом, в широкой клинической практике.



Поступила/Received 25.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Минздравсоцразвития России. Заболеваемость населения России в 2007 г. Статистические данные. Часть I. 2008. [Minzdravsozrazvitiya Rossii. Zabolavaemost' naseleniya Rossii v 2007 g. Statisticheskie dannyye. Chast' I. 2008.] (In Russ.)
2. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. М.: Литтерра, 2003. 1008 с. [Rational antimicrobial pharmacotherapy. Guidelines for practitioners. Under ed. Yakovleva V.P., Yakovleva S.V. M.: Litterra, 2003. 1008 s.] (In Russ.)
3. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;2:20–27. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K. et al. Practice of treatment of acute respiratory infections in children in outpatient polyclinics of the Russian Federation: results of multicenter pharmacoepidemiological research. *Clinical pharmacology and therapy [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya]* 2016;2:20–27.] (In Russ.)
4. Острый синусит. Клинические рекомендации национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. МЗ РФ 2016. [Acute sinusitis. Clinical recommendations of the national medical association of otorhinolaryngologists. MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION 2016.] (In Russ.)
5. Свистушкин В.М., Савватеева Д.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом. *PMЖ. Оториноларингология*. 2016;4:251–254. [Svistushkin V.M., Savvateeva D.M. Current trends in the treatment of patients with acute rhinosinusitis. *RMZh. Otorhinolaryngology. [RMZh. Otorhinolaryngologiya]*. 2016, 2016;4:251–254.] (In Russ.)
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2/>.
7. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., Ambrose P.G., Benninger M.S., Hadley J.A., Craig W.A. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;130(6):794–6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.12.003/>.
8. Gill J.M., Fleischut P., Haas S., Pellini B., Crawford A., Nash D.B. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Family medicine*. 2006;38:349–354.
9. Носуля Е.В. Антибиотики в комплексной терапии бактериального риносинусита: возможности и ограничения. *Российская ринология*. 2014;22(3):36–40. [Nosulya E.V. Antibiotics in the treatment of bacterial rhinosinusitis: possibilities and limitations. *Russian Rhinology. [Rossijskaya rinologiya]*. 2014;22(3):36–40.] (In Russ.)
10. Möller W., Schuschnig U., Meyer G., Mentzel H., Keller M. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow. *Rhinology*. 2008;46(3):213–220.
11. Boe J., Dennis J.H. European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects. *Eur Respir Rev*. 2000;72(10):1–237.
12. Пшенинников Д.С. Перспективы ингаляционной терапии острого риносинусита. *Наука молодых*. 2017;2:277–282. <https://doi.org/10.23888/HMJ20172277-282>. [Pshennikov D.S. Prospects of inhalation therapy of acute rhinosinusitis. *Science of young people [Nauka molodyh]*. 2017;2:277–282.. <https://doi.org/10.23888/HMJ20172277-282>.] (In Russ.)
13. Dennis J.H. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med*. 1998;11(Suppl 1):73–79.
14. Grassi C. & De Benedetto F. Recent Clinical Evidence of the Efficacy and Safety of Thiamphenicol Glycinate Acetylcysteinate and Thiamphenicol Glycinate. *Journal of Chemotherapy*. 2002;14(3):279–284. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
15. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *PMЖ*. 2017;5:319–32. [Kolosova N.G., Dronov I.A. Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children. *RMJ [RMZh]*. 2017;5:319–32.] (In Russ.)
16. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A, 2004. [Chuchalin A.G., Soodaeva S.K., Avdeev S.N. Fluimucil: mechanisms of action and significance in the treatment of respiratory diseases. M.: Zambon Group S.P.A, 2004.] (In Russ.)
17. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C. & Fadda G. Efficacy of N-Acetyl-Cysteine in Combination with Thiamphenicol in Sequential (Intramuscular/Aerosol) Therapy of Upper Respiratory Tract Infections Even When Sustained by Bacterial Biofilms. *Journal of Chemotherapy*. 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
18. Tullio V., Cuffini A., Mandras N., Roana J., Banche G., Ungheri D., Carlone R.O. Influence of thiamphenicol on the primary functions of human polymorphonuclear leucocytes against *Streptococcus pyogenes*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004 October;24(4):381–385. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027>.
19. Mazzei T. Thiamphenicol: pharmacokinetic and safety considerations. *GIMMOC*. 2000;4:15–19.
20. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2942–2948.
21. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int. J. Artif. Organs*. 2011;34(9):752–758.