

Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии

С.А.Карпищенко¹, С.И.Алексеевко^{2,3}, О.М.Колесникова^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ГБУЗ «Детская городская больница №19 им. К.А.Раухфуса». 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

✉olga_lozo@mail.ru

В статье представлен обзор мукоактивных препаратов, наиболее часто используемых для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Описаны влияние ацетилцистеина на бактериальные биопленки и его клиническая эффективность в сочетании с антибактериальным препаратом в эрадикации бактериальных возбудителей. Представлен клинический случай успешного лечения ребенка 8 лет с обострением гнойного полисинусита комбинацией препаратов с ацетилцистеином.

Ключевые слова: мукоактивная терапия, ацетилцистеин, острый синусит.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Алексеевко С.И., Колесникова О.М. Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 44–49.

Original research

Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology

S.A.Karpishchenko¹, S.I.Alekseenko^{2,3}, O.M.Kolesnikova^{✉1}

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

³K.A.Raukhfus Children City Hospital. 191036, Russian Federation, Saint Petersburg, Ligovskii pr., d. 8

✉olga_lozo@mail.ru

Abstract

This article deals with the overview concerning mucoactive drugs, most commonly used for the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The overview describes the effect of acetylcysteine on bacterial biofilms and the clinical efficacy of combination of acetylcysteine and antibacterial drug in eradication of bacterial pathogens. The authors show the clinical case of successful treatment of 8 years old child with the relapse of purulent polysinusitis, using combination of drugs and acetylcysteine.

Key words: mucoactive therapy, acetylcysteine, acute sinusitis.

For citation: Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Kolesnikova O.M. Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 44–49.

У здоровых лиц, несмотря на постоянное раздражение слизистой оболочки (СО) верхних дыхательных путей (ВДП) разными химическими раздражителями, пылевыми частицами и контактом с микроорганизмами, происходит самоочищение СО за счет нормально функционирующего мукоцилиарного клиренса. Мукоцилиарный клиренс – естественный процесс очищения дыхательных путей, обеспечивающий защиту организма от развития патологического процесса в органах дыхания. Мукоцилиарный комплекс представлен ресничками мукоцилиарных клеток, которые окружены тонким слоем перилимфарной жидкости (золь). Над золем расположен более густой гелевый слой, который продуцируется железами собственного слоя СО и бокаловидными клетками [1]. Движение ресничек происходит в перилимфарном слое. Выпрямляясь во время мерцания, реснички своими верхушками погружаются в слизь, и в этот момент происходит перемещение поверхностного слоя перилимфарной жидкости и слизи [2]. Мерцательная функция ресничек респираторного эпителия зависит от температуры, структуры и состава наружного гелевого слоя секрета и перилимфарной жидкости, частоты, координации и силы биения ресничек. Вязкость и эластичность секрета имеют важное значение для мукоцилиарного клиренса [3].

Причинами нарушения мукоцилиарного очищения могут быть врожденные аномалии развития ресничек, напри-

мер синдром Картагенера и воздействие на СО ВДП табачного дыма, аллергенов, токсинов вирусов и бактерий, а также вдыхание паров аммиака, формальдегида и горячего воздуха [3]. Самоочищение СО ВДП может быть проблематичным, если скорость выделения секрета превышает скорость, при которой он может быть удален ресничками мерцательного эпителия. Как правило, во время развития воспалительной реакции СО ВДП реагирует увеличением образования секрета. Секреторная гиперактивность в основном развивается за счет гиперплазии и гипертрофии бокаловидных клеток и подслизистых желез. Одновременно с гиперпродукцией секрета изменяется и его состав – уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов. Изменение состава секрета сопровождается снижением бактерицидных свойств носового секрета и накоплением продуктов воспалительной реакции: нейтрофилов, F-актина (нерастворимый полимер мышечного белка), фрагментов мертвых клеток и бактерий, что приводит к повышению вязкости и ухудшению эластичности секрета [4]. Недостаточный уровень мукоцилиарного очищения при воспалительных заболеваниях ВДП может способствовать застою секрета в очаге воспаления и являться благоприятной средой для развития бактерий и персистенции патологического процесса. Поэтому при лечении заболеваний, которые сопровождаются гиперпродукцией патологи-

ческого секрета, используются мукоактивные средства, которые, воздействуя на секрецию дыхательных путей, изменяют мукоцилиарный клиренс. Принято различать 4 группы мукоактивных препаратов [3, 5]: отхаркивающие, муко-регуляторы, муколитики и мукокинетики. Многие мукоактивные препараты обладают комбинированным действием, например, могут оказывать и мукорегуляторное, и муколитическое действие, а также обладать другими свойствами: стимулировать синтез иммуноглобулина А, влиять на микробную биопленку, оказывать антиоксидантное действие.

Отхаркивающие средства – вещества, которые индуцируют перемещение слизи из дыхательных путей, как правило, за счет кашля и чихания. Они могут быть разделены на препараты, рефлекторно стимулирующие отхаркивание, и препараты резорбтивного действия. Точный механизм, с помощью которого отхаркивающие средства рефлекторного действия оказывают свой эффект, до сих пор не выяснен, хотя считается, что при употреблении данной подгруппы препаратов происходит раздражение СО желудка, что приводит к раздражению рвотного и кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге. Под действием этих препаратов происходит усиление синтеза жидкостной части секрета респираторного и желудочного эпителия, что приводит к усилению выраженности кашлевого рефлекса. Время действия препарата относительно короткое, при повышении дозы отхаркивающих препаратов помимо кашлевого рефлекса стимулируется и рвотный рефлекс, что приводит к появлению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в эпигастрии [6]. К данной группе относятся препараты алтея, корня солодки, термопсиса, а также препараты, содержащие эфирные масла (эвкалиптовое, терпеновое).

Препараты резорбтивного действия стимулируют железистый мерцательного эпителия и вызывают усиление жидкостной части секрета, тем самым облегчая ее выведение, их эффекты почти не проявляются со стороны СО ВДП. Побочными эффектами этих препаратов при употреблении внутрь являются усиление секреции слюнных желез и сокращение бронхиальной мускулатуры. К данной группе относятся: натрия йодид, калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат.

Местным резорбтивным действием обладает гипертонический солевой раствор, который усиливает моторику мерцательного эпителия, процессы протеолиза и разжижение секрета за счет межмолекулярного связывания и осмотической гидратации клеточной жидкости [7].

Отхаркивающие средства обладают минимальным влиянием на мукоцилиарный клиренс [5]. В педиатрии данную группу препаратов надо применять с осторожностью из-за возможной стимуляции рвотного и кашлевого рефлекса и развития аспирации. Препараты растительного происхождения для детей с аллергической сенсibilизацией противопоказаны [8, 9].

Мукокинетики стимулируют двигательную активность ресничек мерцательного эпителия и улучшают мукоцилиарный транспорт, повышают синтез, секрецию гликопротеидов и сурфактанта и блокируют его распад. К данной группе препаратов относят амброксол и бромгексин. Амброксол – активный метаболит бромгексина, являющегося, в свою очередь, производным природного алкалоида вазицина, и по своей клинической эффективности превосходит бромгексин. По механизму действия данные мукокинетики оказывают и выраженный муколитический эффект, противовоспалительное, антиоксидантное, местно-аналгезирующее действие, но преимущественно в нижних дыхательных путях [10]. Несмотря на то, что мукокинетики хорошо себя зарекомендовали в пульмонологии, их действие нельзя экстраполировать на ВДП.

Мукорегуляторы – это препараты, которые регулируют секрецию и замедляют формирование продуктов воспалительной реакции (ДНК нейтрофилов, F-актина). Карбоцистеин является наиболее известным представителем этой группы с широко изученными механизмами его действия. Также мукорегулирующими свойствами обладают и антихолинергические препараты, блокируя парасимпатическую нервную активность, тем самым снижая секрецию респираторного эпителия. Глюкокортикостероидные препараты оказывают мощный противовоспалительный эффект, что может влиять на мукоцилиарный клиренс [11]. Антибактериальные препараты группы макролидов рассматриваются некоторыми авторами как препараты с мукорегулирующим эффектом влияния на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшения выделения мокроты [12].

Доклинические и клинические исследования фармакологических свойств карбоцистеина указывают на его способность увеличивать синтез сиаломуцинов, важных структурных компонентов секрета респираторного тракта. Это восстанавливает эластичность и вязкость слизи. Кроме того, препарат активирует регенерацию СО, уменьшает количество бокаловидных клеток и снижает количество вырабатываемой слизи [13]. Под влиянием карбоцистеина уменьшается концентрация нейтрофилов в секрете дыхательных путей, уменьшается уровень интерлейкина-8 и интерлейкина-6 [14]. Карбоцистеин не оказывает непосредственного влияния на структуры слизи, в отличие от муколитических препаратов, таких как N-ацетилцистеин [5].

Муколитики – это препараты, которые уменьшают вязкость секрета и могут быть разделены на «классические» и «пептидные» муколитики.

К пептидным муколитикам относят протеолитические ферменты, которые способны расщеплять пептиды гноя (ДНК нейтрофилов, F-актин), тем самым уменьшая его вязкость и эластичность. К препаратам этой группы относятся трипсин, химотрипсин, дорназа альфа. Использование протеолитических ферментов системно недопустимо из-за высокого риска развития побочных эффектов: кровохарканья, бронхоспазма, аллергических реакций. В настоящее время из этого класса широко используется только дорназа альфа в виде ингаляций, которые были разработаны для долгосрочного лечения больных муковисцидозом [15].

К классическим муколитикам относится N-ацетилцистеин, производное аминокислоты цистеин, входящей в состав многих белков в организме человека. Ацетилцистеин обеспечивает расщепление дисульфидных связей между белками, входящими в состав гликопротеидов муцина, за счет наличия свободной сульфгидрильной группы. Прямое муколитическое действие приводит к быстрому разжижению и бронхиального, и назального секрета.

Ацетилцистеин обладает не только муколитическим, но и антиоксидантным эффектом [16, 17]. Антиоксидантное действие обусловлено наличием сульфгидрильной группы, способной вступать во взаимодействие и нейтрализовать электрофильные окислительные токсины. Также ацетилцистеин способствует повышению синтеза глутатиона, который является важным антиоксидантным фактором внутриклеточной защиты и обеспечивает поддержание функциональной активности и морфологической целостности клетки. Кроме того, глутатион является важным фактором химической детоксикации. В других исследованиях было показано, что ацетилцистеин уменьшает воспаление в дыхательных путях за счет снижения концентрации лизоцима и лактоферрина [18], снижения активации нейтрофилов и макрофагов [19], ингибирования адгезии бактерий к клеткам мерцательного эпителия [20], влияния на экспрессию циклооксигеназы-2 и оксида азота [21]. Некоторые авторы отмечали, что при пероральном применении ацетилцистеина снижалась частота обостре-

Рис. 1. Конусно-лучевая КТ околоносовых пазух ребенка Р. 8 лет до начала лечения.



ний воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей [22, 23].

В интерпретации групповой принадлежности существующих мукоактивных препаратов, которые используют в лечении острых и хронических заболеваний респираторного тракта во всем мире, имеются трудности из-за перекрывающихся друг друга эффектов.

В лечении ЛОР-патологии наиболее востребованными являются муколитики и мукорегуляторы, однако в каждой клинической ситуации необходим комплексный подход к выбору мукоактивного препарата, исходя из широты его действия и оказания возможных побочных эффектов. Муколитические препараты в основном используются в ринологии, в частности в лечении разных форм синуситов.

В основе патогенеза синусита лежит развитие воспалительных реакций СО околоносовых пазух, в результате чего нарушается равновесие между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах. Затрудняется эвакуация секрета клетками мерцательного эпителия, а также появляется отек СО и, как следствие, возникают закрытие соустьев околоносовых пазух и нарушение оттока секрета из очага воспаления. Все описанные механизмы приводят к снижению эффективности мукоцилиарного очищения. Носовой секрет становится густым, вязким, что приводит к появлению таких симптомов синусита, как заложенность носа, затруднение носового дыхания, боль в проекции околоносовых пазух. Нерациональное лечение острого синусита может привести к развитию хронического воспаления [26]. Важным моментом в лечении синусита является восстановление дренажной функции полости носа и околоносовых пазух, что может быть обеспечено назначением назальных деконгестантов и мукоактивных препаратов. К мукоактивным препаратам, которые входят в стандарты лечения острых и хронических синуситов, относятся ацетилцистеин и карбоцистеин. Карбоцистеин оказывает мукорегулирующее действие, вызывая выработку растворимых сиаломуцинов, тем самым нормализуя состав перилимфарного слоя, но не изменяя состав гелевого слоя мукоцилиарного комплекса [27]. Ацетилцистеин обладает прямым действием на гелевый слой секрета, приводя к его разжижению. Успешность лечения острого бактериального воспаления зависит от точной и быстрой диагностики и

лечения соответствующими антибиотиками. В тех случаях, когда бактерии формируют биопленки, устойчивость микроорганизмов к стандартным режимам лечения повышается, что может способствовать переходу в хроническое воспаление. Контроль роста биопленки является сложным и важным объектом медицинских исследований.

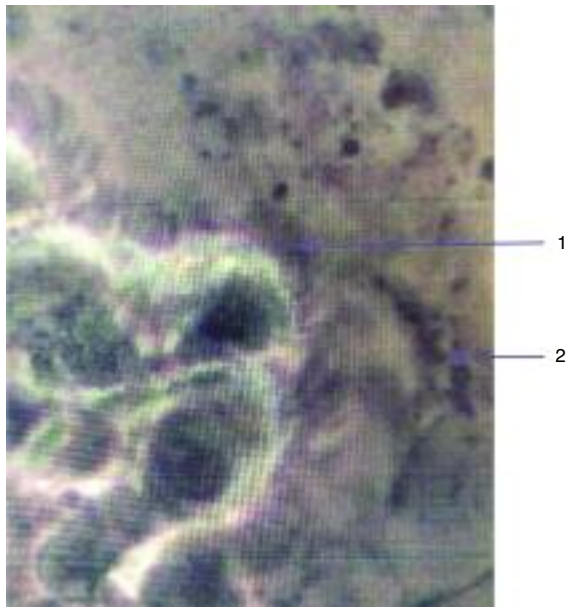
Способность ацетилцистеина препятствовать образованию биопленки первым продемонстрировали С.Perez-Giraldo и соавт. (1997 г.) [28]. Было доказано в нескольких крупных исследованиях *in vitro*, что ацетилцистеин уменьшает образование бактериальных биопленок *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* [29–31]. Кроме того, ацетилцистеин подавляет выработку внеклеточных мукополисахаридов, что содействует разрушению уже зрелых биопленок [32].

Благодаря своему профилю безопасности ацетилцистеин широко используется в медицинской практике в виде ингаляций, перорального и внутривенного введения. Крупных клинических исследований, которые бы указывали на эффективность подавления роста бактериальной биопленки *in vivo*, опубликовано мало. Ацетилцистеин в сочетании с разными антибиотиками значительно способствует их проникновению вглубь биопленок, преодолевая проблему устойчивости бактерий к классической антибактериальной терапии [33]. В исследовании А.Масчи у 102 пациентов с рецидивирующими инфекциями ВДП клиническое и бактериологическое выздоровление наблюдалось у 87,5% пациентов после внутримышечного введения тиамфеникола глицината ацетилцистеината [34]. По данным В.И.Садовского и соавт. (2016 г.), ацетилцистеин в комбинации с кларитромицином у больных с обострением хронических заболеваний ВДП показал хорошую клиническую эффективность у 84% пациентов [35].

Применение ацетилцистеина у больных с воспалительными заболеваниями ВДП не только с целью улучшения дренирования околоносовых пазух, но и с целью контроля роста биопленок является новым фармакологическим подходом, который позволяет увеличить проникновение антибиотиков в СО и, таким образом, преодолеть бактериальную резистентность.

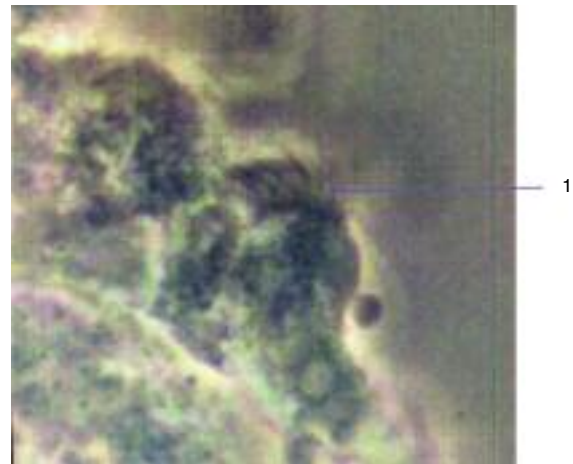
Препарат АЦЦ® сироп хорошо зарекомендовал себя в комплексном лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух в детском возрасте.

Рис. 2. Результат цитологического исследования слизистой оболочки из зоны проекции остиомеатального комплекса у ребенка Р. 8 лет до начала лечения препаратом АЦЦ® сироп.



Примечание. 1 – мерцательный эпителий слизистой оболочки; 2 – обильный слизистый секрет с включениями форменных элементов.

Рис. 3. Результат цитологического исследования слизистой оболочки из зоны остиомеатального комплекса у ребенка Р. 8 лет после лечения препаратом АЦЦ® сироп.



Примечание. 1 – мерцательный эпителий слизистой оболочки. Слизистый секрет отсутствует.

Клинический случай

Больной Р. 8 лет находился под наблюдением в ГБУЗ «Детская городская больница №19 им. К.А.Раухфуса» с жалобами на тяжесть в проекции обеих верхнечелюстных пазух, густое слизисто-гнойное отделяемое из полости носа, затруднение носового дыхания. Данные жалобы появились за 2 дня до обращения.

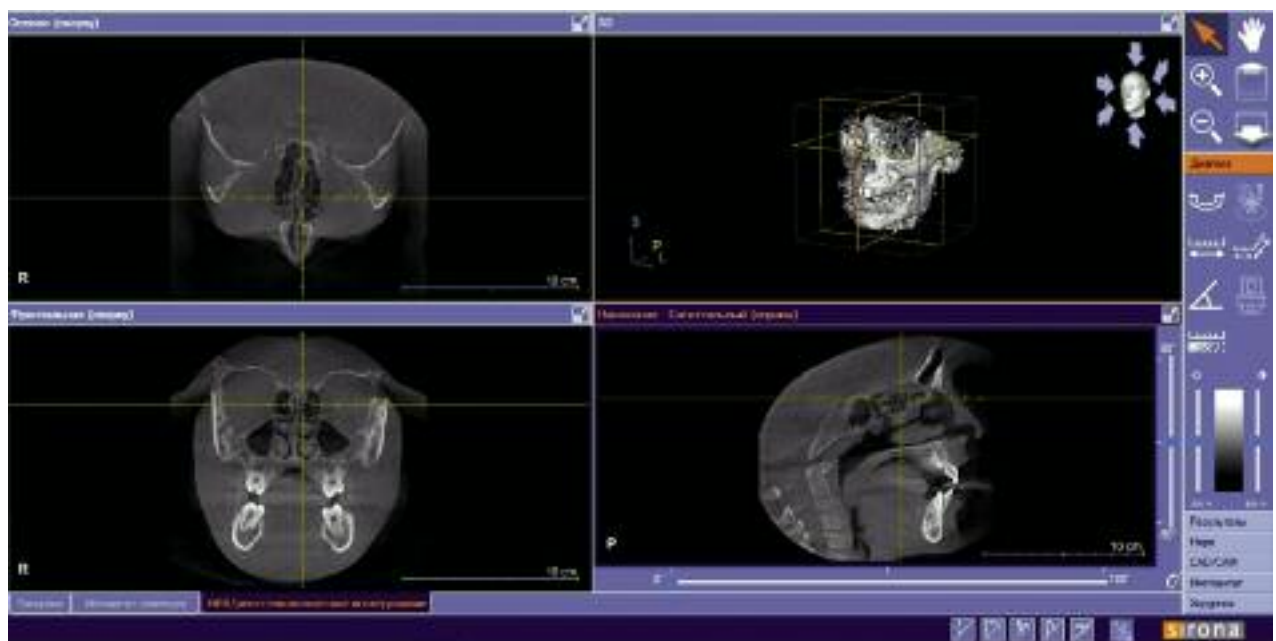
Из анамнеза известно, что мальчик за последний год принимал 4 курса антибактериальной терапии разной групповой принадлежности по поводу рецидивирующего риносинусита. Последнее обострение гнойного риносинусита наблюдалось месяц назад, по поводу него пациент получал системную антибактериальную терапию амоксициллином с клавулановой кислотой с положительным эффектом.

При эндоскопическом исследовании полости носа СО гиперемированная, отечная, обильное слизисто-гнойное отделяемое в общем и среднем носовом ходе с обеих сторон. Выполнена конусно-лучевая компьютерная томография – КТ (рис. 1) для трехмерной визуализации околоносовых пазух, по данным которой обнаружено затенение клеток решетчатого лабиринта с обеих сторон, обеих верхнечелюстных пазух, больше справа, клиновидных пазух, в правой верхнечелюстной пазухе нельзя исключить наличие жидкостного содержимого.

Учитывая категорический отказ матери от пункции верхнечелюстных пазух и назначения системной антибактериальной терапии, отсутствие головной боли у ребенка и удовлетворительное его состояние, мальчику были назначены назальные деконгестанты 2 раза в день на 5 дней и препарат АЦЦ® в форме сиропа 20 мг/мл, прием по 5 мл 3 раза в день в течение 7 дней, с целью улучшения дренажной функции СО полости носа.

У мальчика были взяты мазки из носа на флору и чувствительность к антибиотикам, проведена риноцитограм-

Рис. 4. Конусно-лучевая КТ околоносовых пазух ребенка Р. 8 лет после лечения.



ма. Для оценки двигательной функции мерцательного эпителия СО полости носа выполнено нативное исследование соскоба со СО из зоны проекции остиомеатального комплекса (рис. 2). Выявлено незначительное снижение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия СО полости носа и обильный густой слизистый секрет, покрывающий поверхность ресничек и затрудняющий его работу. В посевах отделяемого из носа обнаружен *S. aureus*, умеренное количество, с чувствительностью к амоксициллину. В риноцитогамме – 12–15 лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов в поле зрения.

На 3-й день проводимой терапии мальчик заметил улучшение носового дыхания, исчезла тяжесть в проекции околоносовых пазух, выделения из носа стали слизистые, легко отсмаркиваемые. Через 8 дней от начала лечения наблюдалось клиническое выздоровление: носовое дыхание удовлетворительное, выделений из носа нет. Взятые повторные мазки из носа на флору, выполнены риноцитогамма, соскоб со СО из зоны проекции остиомеатального комплекса для оценки двигательной функции мерцательного эпителия и конусно-лучевая КТ околоносовых пазух. В мазках из носа обнаружен *S. aureus*, единичные колонии, в риноцитогамме – 3–4 лейкоцита с нормальным соотношением нейтрофилов и эозинофилов. При оценке состояния двигательной функции мерцательного эпителия СО носа по результатам контрольного нативного исследования соскоба со СО носа из зоны проекции остиомеатального комплекса (рис. 3) выявлены почти полное восстановление двигательной активности ресничек мерцательного эпителия СО носа и практически полное отсутствие слизистого секрета на поверхности ресничек. При контрольной конусно-лучевой КТ околоносовых пазух на 10-й день болезни отмечено полное восстановление пневматизации околоносовых пазух (рис. 4). В настоящий момент наблюдение за пациентом составляет 3 мес, в течение этого срока не отмечено обострений риносинусита.

Таким образом, своевременное назначение ацетилцистеина при лечении обострения риносинусита не только привело к разжижению густого назального секрета, стимулировало его удаление со СО полости носа, околоносовых пазух и ВДП, но и способствовало уменьшению бактериального воспаления.

Литература/References

- Mall MA. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21 (1): 13–24. DOI: 10.1089/jamp.2007.0659.
- Teff Z, Priel Z, Ghebery LA. Forces Applied by Cilia Measured on Explants from Mucociliary Tissue. *Biophys J* 2007; 92: 1813–23. DOI: 10.1529/biophysj.106.094698.
- Rubin BK. Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. *Transl Respir Med* 2014; 2: 6. DOI: 10.1186/2213-0802-2-6.
- Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002; 47: 818–22.
- Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur. Respir Rev* 2010; 19: 116, 127–33. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
- Yuta A, Baraniuk JN. Therapeutic approaches to airway hypersecretion. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 243–51. PMID: 15842963.
- Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28 (3): 225–31. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4031.
- Симонова О.И. Муколитическая терапия в педиатрии: мифы и реальность. *Педиатрич. фармакология*. 2009; 6 (2): 72–5. / Simonova O.I. Mukoliticheskaia terapiia v pediatrii: mify i real'nost'. *Pediatrich. farmakologija*. 2009; 6 (2): 72–5. [in Russian]
- Блоцкий А.А., Цепляев М.Ю. Эффективность комплексной терапии острых и хронических синуситов с применением препаратов из группы природных секретолитиков. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015; 21 (3): 47–53. / Blotskii A.A., Tsepliaev M.Iu. Effektivnost' kompleksnoi terapii ostrykh i khronicheskikh sinusitov s primeneniem preparatov iz grupy prirodnykh sekretolitikov. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015; 21 (3): 47–53. [in Russian]

- tov s primeneniem preparatov iz grupy prirodnykh sekretolitikov. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015; 21 (3): 47–53. [in Russian]
- Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119–29. DOI: 10.1517/17425255.4.8.1119.
- Agnew JE, Bateman JRM, Pavia D, Clarke SW. Peripheral airways mucus clearance in stable asthma is improved by oral corticosteroid therapy. *Bull Eur Physiopath Respir* 1984; 20: 295–301.
- Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest* 2004; 125: 52–60. PMID: 14872001.
- Dąbrowski P, Leszczyńska M, Mielcarek-Kuchta D. The role of carbocystein in the treatment of sinusitis. *Otolaryngol Pol* 2012; 66 (4): 15–9. DOI: 10.1016/S0030-6657(12)70779-5.
- Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP et al. Exhaled interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate. *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 169–75.
- McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC et al. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008; 153: 752–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.07.011.
- Dekhuijzen PN. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 629–36.
- Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4628–33. DOI: 10.1073/pnas.0511304103.
- Linden M, Wieslander E, Eklund A et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur Respir J* 1988; 1: 645–50.
- Eklund A, Eriksson O, Hakansson L et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir J* 1988; 1: 832–8.
- Niedermaier MS, Rafferty TD, Sasaki CT et al. Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous epithelial cells obtained from the human respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 85–90. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.1.85.
- Guibas GV, Spandou E, Meditskou S et al. N-acetylcysteine exerts therapeutic action in a rat model of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3 (7): 543–9. DOI: 10.1002/alr.21145.
- Boman G, Bäcker U, Larsson S et al. Oral acetyl cystine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis, report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Disease. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405–15.
- Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 29 (7): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
- Moretti M, Marchionni CF. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res* 2007; 55: 249–54. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
- Rhee CK, Kang CM, You MB et al. Effect of fudosteine on mucin production. *Eur Respir J* 2008; 32: 1195–202. DOI: 10.1183/09031936.00018508.
- Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Otorinolaringologija: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Pal'chuna. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
- McNeer RR, Huang D, Fregien NL, Carraway KL. Sialomucin complex in the rat respiratory tract: a model for its role in epithelial protection. *Biochem J* 1998; 330 (2): 737–44.
- Perez-Giraldo C, Rodriguez-Benito A, Moran FJ et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *JAC* 1997; 39: 643–6.
- Drago L, De Vecchi E, Mattina R, Romanò CL. Activity of N-acetyl-L-cysteine against biofilm of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on orthopedic prosthetic materials. *Int J Artif Organs* 2013; 36 (1): 39–46. DOI: 10.5301/ijao.5000135.
- Leite B, Gomes F, Teixeira P et al. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2013; 31 (10): 655–9. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.
- Citation LG, Di MT, Sergio F et al. Effect of high N-acetylcysteine concentrations on antibiotic activity against a large collection of respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 7513–7. DOI: 10.1128/AAC.01334-16.
- Schwandt LQ, Van Weissenbruch R, Stokroos I et al. Prevention of biofilm formation by dairy products and N-acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (6): 726–31.
- Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol* 2014; 18 (19): 2942–8.
- Macchi A, Ardito F, Marchese A et al. 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. *J Chemother* 2006; 18 (5): 507–13. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
- Садовский В.И., Сухарев А.А., Черныш А.В. Современное лечение гнойной инфекции в оториноларингологии. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2016; 1 (22): 140–3. / Sadvoskii V.I., Sukharev A.A., Chernysh A.V. Sovremennoe lechenie gnoinoi infektsii v otorinolaringologii. *Otorinolaringologija Vostochnaia Evropa*. 2016; 1 (22): 140–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru
Алексеев Светлана Иосифовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», ГБУЗ «ДГБ №19 им. К.А.Пауффуса»
Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: olga_lozko@mail.ru