

Поствирусный риносинусит, фокус на патогенетическую терапию

© А.В. ГУРОВ^{1,2}, М.А. ЮШКИНА^{1,2}, А.В. МУЖИЧКОВА^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема острого риносинусита остается актуальной ввиду высокой частоты данной патологии. Определенную сложность вызывает дифференциальная диагностика вирусной, поствирусной и бактериальной форм риносинусита, что несет в себе риск нерациональной терапии. Авторы статьи обсуждают роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе острого риносинусита, этапы развития воспалительной реакции в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух, нарушение работы мукоцилиарного клиренса. Авторы рассматривают варианты патогенетической терапии поствирусного синусита, делая вывод об эффективности использования местных комбинированных препаратов, содержащих муколитик ацетицистеин и сосудосуживающий компонент туаминогептана сульфат.

Ключевые слова: риносинусит, вирусы, патогенетическая терапия, ацетицистеин, туаминогептан.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гуров А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>

Юшкина М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9823-1047>

Мужичкова А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5940-9343>

Автор, ответственный за переписку: Гуров А.В. — e-mail: alex9999@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Поствирусный риносинусит, фокус на патогенетическую терапию. *Вестник оториноларингологии*. 2022;88(3):38–43. <https://doi.org/10.17116/otorino20228803138>

Postviral rhinosinusitis, focus on pathogenetic therapy

© A.V. GUROV^{1,2}, M.A. YUSHKINA^{1,2}, A.V. MUZHICHKOVA^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Sverzhovsky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Currently, the problem of acute rhinosinusitis continues to be relevant due to the frequent occurrence of this pathology. A certain difficulty is caused by the differential diagnosis of viral, post-viral and bacterial forms of rhinosinusitis, which carries the risks of irrational therapy. The authors of the article discuss the role of a viral infection in the etiology and pathogenesis of acute rhinosinusitis, the stages in the development of an inflammatory reaction on the mucous membrane of the nose and paranasal sinuses, and the disruption of mucociliary clearance. The authors consider options for the pathogenetic therapy of postviral sinusitis, concluding that the use of local combined preparations containing the mucolytic acetylcysteine and the vasoconstrictor component of tuaminoheptane sulfate is effective.

Keywords: rhinosinusitis, viruses, pathogenetic therapy, acetylcysteine, tuaminoheptane.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gurov A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>

Yushkina M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9823-1047>

Muzhichkova A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5940-9343>

Corresponding author: Gurov A.V. — e-mail: alex9999@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gurov AV, Yushkina MA, Muzhichkova AV. Postviral rhinosinusitis, focus on pathogenetic therapy. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;88(3):38–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228803138>

Воспаление слизистой оболочки полости носа с одновременным вовлечением в процесс околоносовых пазух в настоящее время принято обозначать термином риносинусит (РС). Согласно статистическим данным, указанная

нозология лидирует в структуре заболеваний верхних дыхательных путей и является одной из наиболее частых причин обращения пациентов к оториноларингологу, терапевту и врачу общей практики [1–5].

Несмотря на накопленный клинический опыт терапии РС, в настоящее время сохраняется ряд нерешенных вопросов, касающихся в первую очередь нерационального и неоправданно широкого назначения антибактериальных препаратов [1, 6]. Данное обстоятельство представляется особенно тревожным ввиду растущей глобальной антибиотикорезистентности, риска развития гнойных осложнений и хронических очагов инфекции в верхних дыхательных путях (ВДП) [7–9].

Согласно общепринятой классификации, синуситы традиционно подразделяют на острую, рецидивирующую и хроническую формы. Для острого РС (ОРС) типично наличие основных симптомов в течение не более 12 нед, в то время как рецидивирующий риносинусит характеризуется как минимум 4 эпизодами ОРС в год. Сохранение симптомов заболевания более 12 нед свидетельствует о развитии хронического РС [1, 10].

Более сложной представляется дифференциация ОРС по этиологическому фактору, согласно которому выделяют вирусный РС (ВРС), поствирусный РС (ПВРС) и бактериальный РС (БРС) [10, 11].

Основной причиной ВРС, как следует из его названия, являются разнообразие вирусы, вызывающие воспаление слизистой оболочки (СО) ВДП. Более 50% эпизодов таких заболеваний обусловлено антигенными разновидностями риновирусов, в 10–15% — сезонными коронавирусами. Кроме этого, частой причиной возникновения острого ринита являются аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус [12–15]. В настоящее время описано более 170 серотипов риновирусов, что может объяснять нестойкий постинфекционный иммунитет и, как следствие, высокую частоту риновирусных инфекций [16].

Основным механизмом патогенеза вирусных инфекций является повреждение СО ВДП, прежде всего полости носа. Развивающееся воспаление (ринит) проходит ряд последовательных стадий и сопровождается типичными симптомами. Так, стадия сухого раздражения, возникающая в первые сутки, характеризуется общими явлениями интоксикации — слабостью, разбитостью, недомоганием, головной болью и субфебрильной температурой. СО полости носа на этой стадии инъецирована, суховата, секреция слизи нет. Однако уже на 2–3-и сутки (стадия серозных выделений) СО становится полнокровной, резко отечной; значительно нарастают воспалительные явления, что сопровождается усиленной экссудацией назального секрета.

На стадии слизисто-гнойных выделений, наступающей на 4–5-е сутки, происходят усиленное слущивание эпителия СО носа, ферментативный лизис погибших клеток и миграция в очаг воспаления фагоцитов — нейтрофилов и макрофагов, ввиду чего меняется характер назального секрета: он становится более густым и вязким с примесью гноя, в то время как общее количество выделений несколько уменьшается [17, 18].

Адгезия вирусов на поверхности СО возможна за счет контакта специфических рецепторов эпителиальных клеток и особых вирусных белков. Основным поверхностным белком риновирусов является VP1, адгезия вируса SARS-CoV-2 осуществляется с помощью белка ACE2 через рецептор-связывающий домен S-белка, контакт вируса гриппа А с клеткой-мишенью производится через рецептор-связывающий домен, расположенный в HA1. Адгезия РС-вируса осуществляется посредством гликопротеинов F и G.

Вирусная инвазия в клетку-мишень происходит путем эндоцитоза и слияния плазматических мембран [19–22].

После проникновения вирусов внутрь клетки начинаются основные этапы их репродукции, характеризующиеся выраженными дегенеративными изменениями, возникающими в клетках, подвергшихся воздействию вирусных патогенов. Затем происходит внедрение новых вирусных частиц в располагающиеся рядом интактные эпителиальные клетки, что приводит к нарастанию первично возникшей клинической симптоматики, которое продолжается вплоть до окончания репродукции вирусов. Длительность симптомов при ОВРС в большинстве случаев не превышает 10 дней; как правило, заболевание протекает легко и проходит самостоятельно.

Следующей фазой развития изменений в структуре СО являются так называемые поствирусные изменения, которые связаны с цитопатическими эффектами действия вирусов в очаге поражения и характеризуются персистирующими определенное время реакциями воспаления.

Основную роль в развитии местной реакции воспаления в ответ на инвазию вирусных частиц в клетки эпителия СО носа играют провоспалительные цитокины — интерлейкины (IL) IL-1, IL-6, IL-8, биологическая роль которых состоит в стимуляции пролиферации и созревания Т- и В-лимфоцитов, синтезе иммуноглобулинов, привлечении лейкоцитов в очаг воспаления, а также продукции белков острой фазы воспаления и гипертермии [23, 24].

Цитопатическое действие вирусов вызывает еще один важный механизм развития воспаления — нарушение микроциркуляции, тесно связанное с продукцией гистамина и серотонина. Реакции, вызываемые действием серотонина, разнообразны и прямо соотносятся с его концентрацией: в нормальных физиологических условиях серотонин вызывает спазм и увеличение тонуса сосудов микроциркуляторного русла, в то время как в период воспаления его концентрация увеличивается в несколько раз, вызывая эффект расширения микрососудов и повышения проницаемости сосудистой стенки [25]. Биологическая роль гистамина обусловлена его непосредственным воздействием на H_1 - и H_2 -рецепторы, результатом чего становятся дилатация артериол, пропорциональный спазм венул и повышение уровня давления в микроциркуляторном русле. Гистамин, кроме того, может как усиливать, так и ослаблять процесс хемотаксиса макрофагов, способствовать или препятствовать дегрануляции тучных клеток и базофилов, вызывая как про-, так и противовоспалительные эффекты [26].

Частота возникновения вирусных инфекций ВДП, степень выраженности поствирусных изменений и возможность дальнейшего бактериального суперинфицирования непосредственно связаны с особенностями работы мукоцилиарного клиренса (МЦК) — биологического механизма, осуществляющего защитную функцию за счет бактерицидных свойств слизи, выделяемой бокаловидными клетками СО, а также за счет элиминации антигенных частиц, обусловленной биением ресничек эпителия. Нарушение работы МЦК возникает в результате врожденных или приобретенных ультраструктурных дефектов ресничек, что выражается их полной неподвижностью или значительным замедлением биения [27]. В таких условиях функционирование МЦК становится неполноценным, что приводит к застою слизи и развитию рецидивирующих воспалительных заболеваний. Секреция чрезмерно густого и вязкого назального секрета также оказывает негативное действие

на физиологический механизм МЦК, затрудняя перемещение слизи, элиминацию чужеродных агентов из полости носа и носоглотки. Помимо этого, компоненты вязкого слизистого секрета, в котором преобладают фукомуцины, в условиях воспалительного ацидоза превращаются в питательный субстрат для роста и развития транзитных бактериальных микроорганизмов, что обуславливает возможность развития бактериального синусита.

Следует отметить, что и сами респираторные вирусы способны нарушать работу МЦК в процессе своей репродукции, способствуя увеличению секреции слизи и повышению ее вязкости, параллельно с этим снижая концентрацию специфических и неспецифических иммунных факторов [28—30]. При этом влияние вирусов на СО носа может быть различным: вирусы гриппа и аденовирусы вызывают выраженную деструкцию клеток мерцательного эпителия, тогда как риновирусы напрямую не оказывают воздействия на эпителиальный покров СО носа, а возникающие воспалительные изменения являются следствием цитокиновых реакций организма-хозяина на внедрение и репликацию вируса [30, 31].

Отек и воспаление СО полости носа, детерминированные вирусной инвазией, часто распространяются и на околоносовые пазухи, вызывая развитие ОВРС. Типичными симптомами данной нозологии являются заложенность носа, выделения из носа, боль в проекции пазух или ощущение давления в них, снижение или отсутствие обоняния.

При осмотре полости носа может визуализироваться слизисто-гнойное отделяемое, в основном из среднего носового хода, а также отек СО, преимущественно в среднем носовом ходе. Инструментальная диагностика (компьютерная томография) в этом случае выявляет минимальные изменения СО в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух.

Длительно существующий отек СО носа может приводить к obturации естественных соустьев пазух и вызывать нарушение оттока густого слизистого секрета, на фоне чего в результате отсутствия поступления воздуха происходит снижение парциального давления кислорода в параназальных синусах и начинается трансудация жидкости. В этих условиях на фоне угнетения МЦК активизируется бактериальная микробиота, которая использует для своей жизнедеятельности белковые компоненты и мукополисахариды слизистого секрета, а пазухи постепенно заполняются гнойным экссудатом, усиливаются лицевая боль и заложенность носа, появляются гнойные выделения из носа и стекание слизисто-гноя по задней стенке глотки. Подобные изменения нередко сопровождаются выраженными явлениями интоксикации и повышением температуры тела до 38,0°C, что свидетельствует о развитии бактериального воспаления — острого бактериального синусита (ОБС). Возникновению гнойного процесса значительным образом способствуют аномалии строения внутриносовых структур, обусловленные врожденной патологией или травматическими воздействиями, — атрезия хоан, деформация перегородки носа, а также изменения воспалительного характера — хронический ринит, полипоз носа и др. [32, 33].

Основным возбудителем ОБС является *Streptococcus pneumoniae*, несколько реже в генезе ОБС участвуют *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, в отдельных случаях в качестве этиологического фактора выступают *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *H. parainfluenzae* [34, 35].

Следует отметить, что ОБС составляет не более 2% в структуре острых синуситов, и данное обстоятельство необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности назначения антибактериальных препаратов.

Диагностика ОРС должна включать оценку жалоб, риноскопической картины и результатов инструментальных методов исследования. При передней риноскопии или эндоскопическом исследовании может быть визуализировано слизисто-гнойное отделяемое в носовых ходах, а также гиперемия и отечность СО носовых раковин. В случае блока соустья пазух отделяемое в полости носа может отсутствовать.

Рентгенологическое исследование позволяет выявить пристеночное или тотальное затенение пазух, наличие уровня жидкости в синусах, а также аномалии строения ОНП. Компьютерная томография имеет, безусловно, большую информативность и позволяет лучше визуализировать все структуры полости носа и пазух, но ее применение должно быть ограничено исключительно тяжелыми или осложненными формами ОРС, а также затяжными и хроническими РС. Ультразвуковое исследование пазух не имеет высокой диагностической значимости, чаще используется при невозможности проведения рентгенографии.

Лечение ОРС включает медикаментозную терапию и немедикаментозные методы. Наиболее распространенными препаратами, применяемыми в лечении ОРС, являются назальные деконгестанты, или адrenomиметики, также известные как сосудосуживающие средства. Деконгестанты посредством воздействия на α_1 и α_2 адренергические рецепторы, расположенные в мышечной стенке кровеносных сосудов, вызывают вазоконстрикцию сосудов СО полости носа, тем самым быстро облегчая носовое дыхание, уменьшая назальную секрецию и купируя явления воспаления, что сопровождается значительным улучшением общего самочувствия пациента. Уменьшение отека СО носа, в свою очередь, способствует восстановлению дренажа ОНП через естественные соустья и ускорению разрешения симптомов ОРС [36, 37]. Однако следует помнить, что применение адrenomиметиков должно быть ограничено 5—7 днями из-за опасности развития медикаментозного ринита вследствие угнетения эндогенной продукции норадреналина и снижения чувствительности к нему рецепторов сосудов, а также возможности появления побочных эффектов со стороны различных органов и систем (глаукома, гипертоническая болезнь, аритмические расстройства и т.д.) [38].

В терапии ОРС успешно применяют системные и местные муколитические препараты. Показанием к их применению является наличие густого, вязкого назального секрета, что является частым симптомом ПВРС и БРС. Муколитические средства способствуют улучшению реологических свойств слизи, разжижению вязкого секрета и облегчению его эвакуации, восстановлению работы МЦК [39, 40].

В отношении интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), которые в последние годы широко используются в комплексном лечении синуситов, авторы EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps) заключили, что на сегодняшний день нет достаточных данных, подтверждающих эффективность ИнГКС в терапии ОВРС. В то же время солевые растворы для промывания полости носа, согласно EPOS-2020, признаны достаточно эффективными и безопасными в терапии ПВРС, способными облегчить основные симптомы и значительно снизить объем применения назальных деконгестантов [10].

Немедикаментозные методы лечения, такие как лечебно-диагностическая пункция, применение синус-катетера ЯМИК, промывание носа и ОНП по методу А. Проетца (метод перемещения жидкости), используются наряду с лекарственной терапией, однако в последние годы наметилась устойчивая тенденция к уменьшению их применения при лечении ОРС [40].

Антибактериальные препараты могут быть включены в схему лечения только при наличии четких критериев тяжести процесса и при диагностированном ОБС. Предпочтение в этих случаях следует отдавать антибиотикам пенициллинового ряда.

Очевидно, что лечение ОРС, в особенности его вирусной и поствирусной форм, представляется не самой простой задачей. Поскольку этиотропная терапия в отношении вирусных возбудителей в настоящее время не разработана и в обозримом будущем вряд ли будет активно внедрена в лечебную практику, наиболее перспективным направлением лечения ПВРС становится патогенетическая терапия, направленная на купирование основных механизмов воспаления СО — отека и экссудации слизи. В этой связи необходимо назначение нескольких групп препаратов, но это несет в себе риск отсутствия приверженности лечению со стороны пациента. Оптимальным решением в данном случае является использование комбинированных лекарственных средств, позволяющих одновременно воздействовать на несколько факторов патогенеза.

Препаратом, который максимально эффективно решает поставленную задачу, является назальный спрей «Ринофлуимуцил».

В состав препарата «Ринофлуимуцил» входят 2 активных вещества: муколитик — ацетилцистеин и деконгестант — туаминогептана сульфат.

В основе патогенетического действия ацетилцистеина лежит его способность разрывать дисульфидные связи белковых компонентов слизи, за счет чего улучшаются реологические свойства назального секрета. Это, в свою очередь, способствует улучшению работы МЦК, более быстрому разрешению воспалительной реакции на СО и облегчению носового дыхания за счет эвакуации густой, вязкой слизи из носа. Еще одним важным механизмом действия ацетилцистеина является регуляция секреции слизи и улучшение ее реологических свойств за счет продукции менее вязких компонентов. Секрет теряет способность быть тягучим и, впитывая в себя воду, мягко удаляется при высмаркивании, что значительно уменьшает венозный застой слизистой оболочки [39].

В исследовании F. Savran и соавт., проведенном в 2022 г., при изучении влияния ацетилцистеина на СО полости носа продемонстрировано его противовоспалительное действие, выражающееся в снижении показателей общего оксидантного статуса и индекса окислительного стресса, а также уровней IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли альфа. При гистологическом исследовании выявлено статистически значимое уменьшение гипертрофии подслизистых же-

лез СО у пациентов группы лечения. Взаимодействие сульфгидрильной группы N-ацетилцистеина с белками клеток, нарушение окислительно-восстановительного баланса клеток отрицательно сказывается на их метаболизме, облегчает проникновение антибиотиков к микроорганизмам [41].

Многие исследователи в своих работах указывают также на способность ацетилцистеина подавлять жизнедеятельность этиологически значимых бактериальных микроорганизмов, прежде всего *S. pneumoniae* и *H. influenza*, а также на его способность разрушать биопленки, что препятствует колонизации патогенных и транзитных микроорганизмов на эпителиальной выстилке СО носа и препятствует формированию новых биопленок. Доказано также уменьшение адгезивной активности пневмококка и гемофильной палочки, что препятствует возможности развития бактериального суперинфицирования [42–44].

Туаминогептана сульфат — симпатомиметический амин, вещество, оказывающее местное сосудосуживающее действие, результатом чего является уменьшение отека СО носа и улучшение носового дыхания. Преимуществом использования данной фармацевтической формулы является отсутствие системных побочных эффектов, характерных для назальных конгестантов, и бережное воздействие на СО носа [39, 45, 46].

Согласно проведенному клиническому исследованию, использование спрея «Ринофлуимуцил» у большинства (67%) пациентов приводило к полному купированию симптомов заложенности носа, затруднения носового дыхания и выделений из носа к 7-м суткам лечения, а у каждого третьего пациента к этому же времени симптомы были выражены незначительно и не ухудшали самочувствия [45]. Исследование топического действия препарата «Ринофлуимуцил» на СО носа в терапии острого неосложненного ринита у детей продемонстрировало эффективность, сопоставимую с эффективностью спрея, содержащего назальный деконгестант ксилометазолин [46].

Еще одним важным преимуществом препарата «Ринофлуимуцил» является его форма выпуска — спрей, что позволяет надежно контролировать дозу вводимого лекарства и обеспечивать равномерное распределение действующих компонентов препарата по всей СО носа.

Таким образом, комбинированное действие спрея «Ринофлуимуцил» за счет муколитического и сосудосуживающего эффектов детерминирует его применение в местной терапии ОРС, в особенности его вирусных и поствирусных форм, сопровождающихся выделением густой, вязкой слизи. Использование данного лекарственного препарата также показано при затяжном рините на фоне ОРВИ в качестве средства, облегчающего носовое дыхание и предотвращающего развитие ОРС. Хороший профиль безопасности позволяет использовать спрей «Ринофлуимуцил» как для взрослых пациентов, так и в педиатрической практике.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arcimowicz M. Acute sinusitis in daily clinical practice. *The Polish Otolaryngology*. 2021;75(4):40–50. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.2378>
2. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology*. 2016;54:329–235.

3. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, Feng W, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC, Liddler A, Schwartz BS. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72(2):274-281. <https://doi.org/10.1111/all.13042>
4. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192330>
5. Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. *American Family Physician*. 2011;83(9):1057-1063.
6. Носуля Е.В., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ким И.А. Острый синусит: актуальные вопросы терминологии и диагностики. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(3):72-77. Nosulya EV, Kryukov AI, Kunelskaya NL, Kim IA. Acute sinusitis: topical issues of terminology and diagnosis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(3):72-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20218603172>
7. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heuer OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodríguez-Baño J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Tacconelli E, Wellington E, Vila J. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes and New Infections*. 2015;6:22-629. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
8. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical Care*. 2016;20(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>
9. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open*. 2018;8(1):e018788. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018788>
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gaborly L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazian PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouenoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stjerne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratnanich S, Tran T, Urbancic J, Valiulius A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lüssen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
11. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20:28. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>
12. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2005;5:718-725. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70270-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70270-x)
13. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(1):135-162. <https://doi.org/10.1128/CMR.00077-12>
14. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021;10(suppl 1):47-60. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00383-6>
15. Киселева И.В., Ксенафонтов А.Д. Рино- и РС-вирусы в пандемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(4):624-638. Kiseleva IV, Ksenafontov AD. Rhino- and RS-viruses in the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet*. 2022;12(4):624-638. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-RAR-1826>
16. Charles CH, Yelmene M, Luo GX. Recent advances in rhinovirus therapeutics. *Current Drug Targets. Infectious Disorders*. 2004;4(4):331-337. <https://doi.org/10.2174/1568005043340551>
17. Beard S. Rhinitis. *Primary Care*. 2014;41(1):33-46. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.10.005>
18. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2016;46(9):1139-1151. <https://doi.org/10.1111/cea.12780>
19. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2013;372:3-38. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_1
20. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(21):11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
21. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(1):135. <https://doi.org/10.1128/CMR.00077-12>
22. Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01581>
23. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annual Review of Immunology*. 2011;29:71-109. <https://doi.org/10.1146/annurevimmunol-031210-101312>
24. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezme MNM. The Crucial roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A Review. *Veterinary World*. 2018;11(5):627-635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
25. Fouquet G, Coman T, Hermine O, Côté F. Serotonin, Hematopoiesis and Stem Cells. *Pharmacological Research*. 2019;140:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.005>
26. Lieberman P. The Basics of Histamine Biology. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011;106(2 suppl):2-5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.005>
27. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2014;34(3):171-177. <https://doi.org/10.1111/cpf.12085>. Epub 2013 Sep 30.
28. Tamalet A, Clement A, Roudot-Thoraval F, Desmarquest P, Rogier G, Boulé M, Millepied MC, Baculard TA, Escudier E. Abnor-

- mal Central Complex Is a Marker of Severity in the Presence of Partial Ciliary Defect. *Pediatrics*. 2001;108:e86. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e86>
29. Mall MA. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2008;21(1):13-24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>
 30. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9)
 31. Winther B. Rhinovirus infections in the upper airway. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(1):79-89. <https://doi.org/10.1513/pats.201006-039RN>
 32. Пальчун В.Т., Михалева Л.М., Гуров А.В., Мужичкова А.В. Особенности формирования хронического воспаления в верхнечелюстной пазухе. *Вестник оториноларингологии*. 2011;2:5-7. Palchun VT, Mikhaleva LM, Gurov AV, Muzhichkova AV. Features of the formation of chronic inflammation in the maxillary sinus. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;2:5-7. (In Russ.).
 33. Bleier BS, Paz-Lansberg M. Acute and Chronic Sinusitis. *The Medical Clinics of North America*. 2021;105(5):859-870. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.05.008>
 34. Gwaltney JM Jr. Acute community acquired bacterial sinusitis: To treat or not to treat. *Canadian Respiratory Journal*. 1999;6(Suppl A):46-50.
 35. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001;108:798-808.
 36. Гуров А.В., Юшкина М.А. Базисный принцип патогенетической терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов. *Медицинский Совет*. 2021;(4):96-102. Gurov AV, Yushkina MA. The basic principle of pathogenetic therapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs. *Meditsinskij sovet*. 2021;4:96-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-96-102>
 37. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10(10):CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858>
 38. Wahid NWB, Shermetaro C. *Rhinitis Medicamentosa*. 2021 Jan 08. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 39. Cogo A, Chieffo A, Farinatti M, Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(4):385-388.
 40. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Хамзалиева Р.Б., Товмасын А.С., Панасов С.А., Артемьева-Карелова А.В. Консервативное лечение острого бактериального синусита. *Российская ринология*. 2018;26(3):3-8. Kryukov AI, Tsarapkin GYu, Khamzalieva RB, Tovmasyan AS, Panasov SA, Artemyeva-Karelova AV. Conservative treatment of acute bacterial sinusitis. *Rossiyskaya rinologiya*. 2018;26(3):3-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino2018260313>
 41. Savran F, Karabulut B, Yılmaz AS, Sürmeli M, Guler EM, Genç S, Ihvan A. Mucolytic and Antioxidant Effects of Intranasal Acetylcysteine Use on Acute Rhinosinusitis in Rats with an Acute Rhinosinusitis Model. *ORL*. 2022;84(6):447-452. <https://doi.org/10.1159/000524869>
 42. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, Eliasson V, Andersson BA. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells *in vitro*. *Respiration*. 2000;67(5):552-558. <https://doi.org/10.1159/000067473>
 43. Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2003;69(8):4814-4822. <https://doi.org/10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003>
 44. Pérez-Giraldo C, Rodríguez-Benito A, Morán FJ, Hurtado C, Blanco MT, Gómez-García AC. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997;39(5):643-646. <https://doi.org/10.1093/jac/39.5.643>
 45. Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Ельцова А.А. Основные аспекты лечения ЛОР-осложнений респираторной вирусной инфекции у детей. *Практика педиатра*. 2010;2:44-48. Ratsig EYu, Bogomilsky MR, Eltsova AA. The main aspects of the treatment of ENT complications of respiratory viral infection in children. *Praktika pediatra*. 2010;2:44-48. (In Russ.).
 46. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кеся О. Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(6):129-133. Bogomilskiy MR, Ratsig EYu, Pivneva ND, Kesya O. Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021;66(6):129-133. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133>

Поступила
Received
Принята к печати
Accepted