

Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме

Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, И.А. Дронов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва Россия

Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome

N.G. Kolosova, N.A. Geppe, I.A. Dronov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, Russia

Респираторные инфекционные заболевания в основном вызываются вирусами или бактериями, которые часто взаимодействуют друг с другом. В верхних дыхательных путях находится широкий спектр комменсалов и потенциальных патогенных бактерий, которые образуют вместе с другими бактериями, вирусами и грибами сложные экологические сети, известные под общим названием «микробиом». Предполагается, что это сообщество постоянно подвергается синергетическим и конкурентным межвидовым взаимодействиям. Микробиом дыхательных путей является фактором респираторного здоровья, изменения которого при респираторно-вирусных инфекциях, нерациональном использовании антибиотиков, может приводить к бактериальным осложнениям и распространению инфекции дыхательных путей. В свете современных рекомендаций по ограничению назначения системных антибиотиков при неосложненных острых инфекциях дыхательных путей, реальной альтернативой является применение местных антимикробных средств, например, тиамфеникола глицинат ацетилцистеината. Представлены результаты использования препарата при респираторных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, микробиом, вирусно-бактериальные взаимодействия, инфекции дыхательных путей, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА).

Для цитирования: Колосова Н.Г., Геппе Н.А., Дронов И.А. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 125–129. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–125–129

Respiratory infections are mainly caused by viruses or bacteria that often interact. In the upper respiratory tract there is a wide range of commensals and potential pathogenic bacteria that, together with other bacteria, viruses and fungi, form complex ecological networks known collectively as “the microbiome”. It is assumed that this community is constantly exposed to synergistic and competitive interspecific interactions. The microbiome of the respiratory tract is a factor of respiratory health, which changes (respiratory viral infections, inappropriate use of antibiotics) can lead to bacterial complications and the spread of respiratory tract infections in. In the light of current guidelines for limiting the use of systemic antibiotics in case of uncomplicated acute respiratory tract infections, a real alternative is the use of topical antimicrobial agents, for example, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate. The article presents the results of the use of the drug in respiratory infections of the upper and lower respiratory tract.

Key words: children, microbiome, viral-bacterial interactions, respiratory tract infections, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA).

For citation: Kolosova N.G., Geppe N.A., Dronov I.A. Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 125–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–125–129

Одна из основных глобальных проблем здравоохранения — инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые обуславливают высокую заболеваемость и смертность, особенно среди детей раннего возраста и пожилых людей. Традиционно считалось, что распространенные бактериальные инфекции дыхательных путей вызываются ограниченным числом патогенов, например *Streptococcus*

pneumoniae и *Haemophilus influenzae*. Тем не менее эти бактерии нередко выделяются у здоровых детей. В верхних дыхательных путях находится широкий спектр комменсалов и потенциальных патогенных бактерий, которые образуют вместе с другими бактериями, вирусами и грибами сложные экологические сети, известные под общим названием «микробиом». Предполагается, что это сообщество постоянно подвергается синергетическим и конкурентным межвидовым взаимодействиям. Нарушения равновесия, например, в результате приобретения новых бактерий или вирусов приводят к чрезмерному росту и инвазии патогенов. Анализ динамики равновесия между комменсалами и патогенами в верхних дыхательных путях может обеспечить понимание патогенеза респираторных заболеваний [1].

Верхние дыхательные пути человека служат резервуаром разнообразного сообщества комменсалов и потенциальных патогенов (патобионтов),

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Колосова Наталья Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
e-mail: kolosovan@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Дронов Иван Анатольевич — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*, способных колонизировать носоглотку и вызывать инфекционные заболевания. Колонизация этой ниши является динамичным процессом: приобретение и уничтожение видов, взаимоотношения между микроорганизмами, между микробами и хозяином, а также вмешательство факторов окружающей среды, как предполагается, вызывают динамичное и сложное взаимодействие [2]. Нижние дыхательные пути, напротив, слабо заселены микробами. Из организмов, выявленных в нижних дыхательных путях, наиболее распространены роды *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Veillonella*. В настоящее время неясно, составляют ли эти небольшие популяции бактерий нормальную микробиоту или являются транзиторными [3].

В сбалансированном состоянии эта экосистема как часть целостного микробиома человека призвана играть важную полезную роль для хозяина. Однако дисбаланс в респираторном микробном сообществе способствует приобретению нового бактериального или вирусного патогена, переносу множественных потенциальных патогенных бактерий или вирусной коинфекции. Впоследствии дисбаланс в экосистеме может привести к чрезмерному росту и инвазии бактериальных патогенов, вызывающих респираторные или инвазивные заболевания, особенно у детей с незрелой иммунной системой [1, 4].

Взаимодействие между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций широко освещено в литературе. Возможно, наиболее известным вирусно-бактериальным взаимодействием является синергизм вируса гриппа и *S. pneumoniae*. Хотя грипп может быть смертельной инфекцией, смертность резко возрастает при возникновении бактериальной суперинфекции, как в случае пандемии «испанского гриппа» в 1918–1919 гг., когда миллионы людей умерли в основном от вторичной пневмококковой пневмонии [5]. Помимо синергизма вируса гриппа и *S. pneumoniae* в литературе описаны и другие взаимодействия между вирусами и бактериями. Существует все больше доказательств того, что вирусные респираторные инфекции могут стимулировать существенное увеличение бактериальной нагрузки [6, 7].

Считается, что вирусы predisполагают дыхательные пути к бактериальной колонизации с помощью различных механизмов. Во-первых, вирусы могут сделать эпителий более восприимчивым к бактериальной колонизации путем повреждения реснитчатого эпителия, что приводит к снижению мукоцилиарного клиренса. Зараженные вирусом клетки уменьшают выработку противомикробных пептидов, как показано для β -дефензинов, таким образом влияя на естественную защиту эпителия. Вирусная нейраминидаза (NA) способна расщеплять остатки сиаловых кислот, тем самым давая доступ к бактериальным рецепторам. Наконец, вирусы могут вызывать бак-

териальную колонизацию и репликацию как прямо, так и косвенно, путем усиления регуляции различных рецепторов, необходимых для присоединения бактерий, включая PAFr (рецептор фактора активации тромбоцитов), SAECAM-1 (карциноэмбриональная антигенсвязывающая молекула клеточной адгезии 1-го типа), P5F (белок наружной мембраны P5), ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и G-белка [8, 9].

Вирусы также способны вызывать изменения иммунной системы, благоприятные для бактериальной инвазии: уменьшение количества NK-клеток в тканях и изменение их функциональной активности. Индуцированные вирусом интерфероны ИФН- α и ИФН- β могут ухудшать функции нейтрофилов и впоследствии вызывать апоптоз нейтрофилов, активизированных для борьбы с вирусными возбудителями [10]. Кроме того, ИФН- γ оказывает негативное влияние на активность макрофагов. Инфицированные вирусом моноциты оказываются менее эффективными в уничтожении бактерий, что способствует размножению последних и инвазии. Вирусная инфекция ухудшает работу Toll-рецепторов дыхательных путей, отвечающих за выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижают концентрацию провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α , что соответственно влияет на адекватность иммунного ответа и приводит к повышению восприимчивости к вторичным бактериальным инфекциям [10].

Определение вклада вирусно-бактериальной коинфекции в тяжесть заболевания является сложной задачей, особенно среди детского населения. Однако накапливаются данные различных исследований о таком взаимодействии. Анализ микробиоты носоглотки в когорте детей младше 2 лет выявил корреляцию между наличием специфических групп бактерий и острыми респираторными инфекциями. Здоровые младенцы из этой когорты были первоначально колонизированы бактериями различных видов рода *Staphylococcus* или *Corynebacterium* в возрасте до 2 мес с последующей стабильной колонизацией *Alloccococcus* или *Moraxella*. При этом колонизация *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *Moraxella catarrhalis* коррелировала с острыми респираторными вирусными инфекциями в первые 60 нед жизни [11].

Проблема уточнения этиологии инфекций дыхательных путей состоит в том, что существует обилие различных вирусов и бактерий, которые могут вызывать сходные респираторные симптомы (заложенность носа, ринорея, кашель, боль в горле), протекающие на фоне общих симптомов инфекционного заболевания (лихорадка и/или интоксикация). В большинстве случаев терапия респираторных инфекций заключается в устранении и облегчении основных проявлений заболевания и не включает воздействие на этиологический агент (вирусы,

бактерии). Следует подчеркнуть, что назначение системной антибактериальной терапии показано лишь при ряде заболеваний (тонзиллофарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком группы, пневмонии). В остальных случаях необходимо осторожно подходить к назначению антибиотиков в связи с возможным влиянием на микробиом дыхательных путей, ростом антимикробной резистентности и увеличением риска нежелательных лекарственных реакций. Как показали исследования, активация или присоединение бактериальной инфекции приводит к увеличению тяжести заболевания и сроков выздоровления. В пользу бактериальной этиологии инфекции дыхательных путей свидетельствует затяжной характер респираторной инфекции с длительной лихорадкой (более 5 дней), появлением гнойного экссудата, выраженной интоксикацией [12, 13].

Современные клинические рекомендации регламентируют ограничение использования системных антибиотиков при острых неосложненных инфекциях дыхательных путей, в связи с чем применение местных антимикробных средств, прежде всего ингаляционных, является реальной альтернативой. К сожалению, ингаляционная антибактериальная терапия ограничена числом препаратов и специфическими показаниями: тобрамицин и колистин рекомендуются для лечения синегнойной инфекции при муковисцидозе, пентамицин — для лечения и профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Единственным антибактериальным препаратом для ингаляционного применения, который имеет широкий спектр показаний, является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) — комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол и муколитик N-ацетилцистеин [14].

Тиамфеникол — антибиотик синтетического происхождения, представляет группу амфениколов. Механизм действия данной группы связан с нарушением синтеза белка за счет воздействия на субъединицу рибосом бактериальных клеток 50S. Препараты действуют бактериостатически, но в высоких концентрациях способны оказывать бактерицидный эффект в отношении некоторых возбудителей (в частности пневмококка и гемофильной палочки). К действию тиамфеникола чувствительно большинство возбудителей инфекций дыхательных путей: *S. pneumoniae*, включая штаммы, резистентные к пенициллину и макролидам; *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы; все штаммы *M. catarrhalis*; большинство штаммов *Streptococcus pyogenes*; большинство штаммов *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентные штаммы и штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину; *Corynebacterium diphtheriae*; *Bordetella pertussis*; *Listeria spp.* и др. Отмечена активность тиамфеникола против атипичных бактерий — чувствительны все штаммы

Chlamydia pneumoniae (при этом минимальная подавляющая концентрация не уступает макролидам и фторхинолонам); все штаммы *Mycoplasma pneumoniae*. Возможность топического использования препарата позволяет создавать высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции, при этом избегая системного действия на организм. В отличие от своего предшественника хлорамфеникола тиамфеникол не вызывает тяжелые нежелательные эффекты со стороны кроветворения, что связано с отсутствием в молекуле препарата нитрогруппы (NO₂).

Второй компонент препарата — N-ацетилцистеин относится к прямым муколитикам. Механизм действия обусловлен разрушением дисульфидных связей между молекулами мукополисахаридов секрета, что снижает вязкость, в том числе при гнойном характере мокроты. Изменение реологических свойств секрета способствует улучшению мукоцилиарного клиренса. Дополнительно N-ацетилцистеин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, благодаря которым дает противовоспалительный и антитоксический эффекты, что, безусловно, благоприятно действует на воспаление в респираторном эпителии. Кроме того, N-ацетилцистеин уменьшает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, а также оказывает ингибирующее действие на бактериальные биопленки, что имеет большое значение при бактериальных инфекциях респираторной системы. Кроме того, имеются экспериментальные данные о наличии у N-ацетилцистеина собственного бактерицидного и фунгистатического свойства. Необходимо отметить, что тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат оказывает более выраженное, чем N-ацетилцистеин и тиамфеникол в отдельности, воздействие на биопленки [15, 16].

Эффективность тиамфеникола глицинат ацетилцистеината продемонстрирована в клинических исследованиях при различных инфекциях респираторного тракта. В одном из рандомизированных исследований, включавшем более 800 пациентов, была показана высокая клиническая и микробиологическая эффективность ингаляционного использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината для лечения инфекций верхних дыхательных путей, в том числе риносинуситов. При этом отмечалось отсутствие побочных эффектов [17].

В Российской педиатрической практике накоплен достаточный опыт эффективного применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при лечении риносинуситов у детей. Ингаляционная терапия острого риносинусита способствовала быстрому купированию симптомов и сокращению сроков выздоровления, а также позволяла уменьшить необходимость инвазивных процедур и использования системной антибактериальной терапии [18, 19].

Возможно также использование препарата и при заболеваниях нижних дыхательных путей.

В одном из клинических исследований сравнивались эффективность и безопасность ингаляционного введения тиамфеникола глицината ацетилцистеината и парентерального введения тиамфеникола у взрослых пациентов с инфекциями дыхательных путей (острый трахеобронхит и обострение хронического бронхита). Эффективность тиамфеникола глицината ацетилцистеината была несколько выше, при этом переносимость обоих препаратов была хорошей [20]. В российском исследовании были получены положительные результаты при использовании препарата через небулайзер у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [21]. Интерес представляет также исследование у взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae*, в котором была установлена сопоставимая эффективность тиамфеникола и кларитромицина [22].

Препарат используется также при сопутствующих неспецифических формах респираторных инфекций для улучшения дренирования кавернозных очагов и при микобактериальных инфекциях. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат назначают для профилактики и лечения бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз), инфекционных осложнений трахеостомии, бронхоаспирации, при подготовке к бронхоскопии [15].

В педиатрической практике накоплен достаточный опыт применения препарата при хронических заболеваниях легких у детей, а также при острых бронхитах бактериальной этиологии. В одном из недавних исследований, проведенном в Университетской детской клинической больнице Сеченовского университета, показана высокая эффективность применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината с помощью ингаляционной доставки по сравнению с системной антибактериальной терапией

(макролидами) в лечении 150 детей с острым бронхитом. Результаты исследования показали, что топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат не уступал макролидным антибиотикам [23].

Заключение

Влияние системных антибиотиков на микробиом человека, кроме развития устойчивости, связано с метаболическими и иммунологическими нарушениями, а также с предрасположенностью к развитию инфекционных заболеваний. В связи с этим необходим рациональный подход к назначению антибактериальных препаратов у взрослых и детей. Препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат может назначаться в качестве стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей взамен неэффективного стартового системного антибактериального препарата или дополнительно к стартовому системному антибактериальному препарату при его недостаточной эффективности [24]. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат показан при острых и хронических заболеваниях нижних дыхательных путей — остром и хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, а также при затяжной пневмонии, абсцессе легких, эмфиземе, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, бронхиолите и коклюше. При ингаляционном введении препарат используется с помощью компрессорного небулайзера: у взрослых — по 250 мг 1–2 раза в сутки; у детей — по 125 мг 1–2 раза в сутки. Курс лечения составляет 7 дней в зависимости от тяжести заболевания и динамики симптомов [15].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bosch A., Biesbroek G., Trzcinski K., Sanders E.M., Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. PLoS Pathog 2013; 9(1): e1003057. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003057
2. Murphy T., Bakaletz L., Smeesters P. Microbial interactions in the respiratory tract. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(10): S121–S126. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b6d7ec
3. De Steenhuijsen P.W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. Phil Trans R Soc 2015; B370: 20140294. DOI: 10.1098/rstb.2014.0294
4. Tracy M., Cogen J., Hoffman L.R. The Pediatric Microbiome and the Lung. Curr Opin Pediatr 2015; 27(3): 348–355. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000212
5. McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 571–582. DOI: 10.1128/CMR.00058-05
6. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. Laryngoscope 2009; 119(7): 1406–1411. DOI: 10.1002/lary.20498
7. Verkaik N.J., Nguyen D.T., de Vogel C.P., Moll H.A., Verbrugh H.A., Jaddoe V.W. et al. Streptococcus pneumoniae exposure is associated with human metapneumovirus seroconversion and increased susceptibility to in vitro HMPV infection. Clin Microbiol Infect 2011; 17(12): 1840–1844. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03480.x
8. Sajjan U.S., Jia Y., Newcomb D.C., Bentley J.K., Lukacs N.W., LiPuma J.J. et al. H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. FASEB J 2006; 20(12): 2121–2123. DOI: 10.1096/fj.06-5806fje
9. Yokota S., Okabayashi T., Yoto Y., Hori T., Tsutsumi H., Fujii N. Fosfomycin suppresses RS-virus-induced streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae adhesion to respiratory epithelial cells via the platelet-activating factor receptor. FEMS Microbiol Lett 2010; 310(1): 84–90. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.02049.x

10. Goulding J., Godlee A., Vekaria S., Hilty M., Snelgrove R., Huseell T. Lowering the threshold of lung innate immune cell activation alters susceptibility to secondary bacterial superinfection. *J Infect Dis* 2011; 204(7): 1086–1094. DOI: 10.1093/infdis/jir467
11. Teo S.M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M., Troy N. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008
12. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Поleshko И.В. Инфекционные болезни. Атлас руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010; 384. [Uchaikin V.F., Kharlamov F., Shamsheva O.V., Poleshko I.V. Infectious diseases. Atlas guide. Moscow: GEOTAR Media, 2010; 384 (in Russ)]
13. Manual of Childhood Infections. The Blue Book. Fourth Edition Oxford, 2016; 1032.
14. Белевский А.С., Князеская Н.П. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология* 2017; 3: 122–126. [Belevskiy A.S., Knyazheskaya N.P. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate: some aspects of the application in acute and chronic pulmonary diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; 3: 122–126. (in Russ)]
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ, регистрационный номер: П N012977/01-090609. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t=74d849bf-34e4-4fb5-9953-25fd328f0fb5. Ссылка активна на 15.12.2017. [Instructions for medical use of Fluimucil-antibiotic IT medication, registration number: P N012977/01-090609. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t=74d849bf-34e4-4fb5-9953-25fd328f0fb5. Accessed 2017.12.15 (in Russ)]
16. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Изд-во Zambon Group S.P.A., 2004; 53. [Chuchalin A. G., Soodaeva S. K., Avdeev S. N. Fluimucil: mechanisms of action and significance in the treatment of respiratory diseases. Moscow: publishing house of Zambon Group S.P.A., 2004; 53. (in Russ)]
17. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other antimicrobials against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung* 2001; 51(4): 315–324.
18. Генне Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру* 2010; 1: 7–10. [Geppe N.A. Malyavina U.S., Dronov I.A., Titova, E.L. New technology in the treatment of rhinosinusitis in children. *Doctor.Ru* 2010; 1: 7–10. (in Russ)]
19. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. *Российская оториноларингология* 2013; 4: 7–10. [Karpova E.P., Tulupov D.A. On the possibilities of nebulizer therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2013; 4: 7–10. (in Russ)]
20. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother* 2002; 14(3): 279–284.
21. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Сон Е.А. Успешное применение ингаляционной формы флуимуцил-антибиотика ИТ в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. *Фарматека* 2010; 11: 42–45. [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful application of the inhalation form of fluimucil antibiotic it in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system. *Farmateka* 2010; 11: 42–45. (in Russ)]
22. Todisco T., Eslami A., Baglioni S., Todisco C. An open, comparative pilot study of thiamphenicol glycinate hydrochloride vs clarithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections due to Chlamydia pneumonia. *J Chemother* 2002; 14(3): 265–271.
23. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Опыт применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей. *Пульмонология* 2017; 27(4): 496–501. [Geppe N.A., Kolosova N.D., Dronov I.A. Experience in the use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *Pul'monologiya* 2017; 27(4): 496–501. (in Russ)]
24. Serra A. Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319

Поступила: 10.10.18

Received on: 2018.10.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.