

Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ¹, д.м.н., профессор, А.Б. ТУРОВСКИЙ¹, д.м.н., Г.Ю. ЦАРАПКИН¹, д.м.н., И.Г. КОЛБАНОВА¹, к.м.н., Г.Н. ИЗОТОВА¹, к.б.н., А.П. КРАВЧУК², д.м.н., профессор, В.В. ПОДАНЕВ¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

² Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра оториноларингологии

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ

Острые и хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) с эпидемиологической точки зрения сохраняют лидирующие позиции. В развитых странах синуситы являются одной из самых распространенных причин обращения к врачу. Среди больных, находящихся на стационарном лечении в оториноларингологических отделениях, на долю больных риносинуситом приходится от 15 до 36% [1, 2]. Еще больший процент риносинуситы составляют среди амбулаторных заболеваний верхних дыхательных путей.

Ключевые слова:

риносинусит, лечение, фитопрепараты Миртол, ГелоМиртол® форте

Заболеваемость острым риносинуситом колеблется от 15 до 40 эпизодов на 1 000 пациентов в год в зависимости от сезона [3]. Отличаясь устойчивостью к используемым в повседневной клинической практике программам медикаментозного лечения, риносинуситы нередко приобретают затяжное рецидивирующее течение. Общая распространенность хронических риносинуситов в странах Еврозоны и США по критериям EPOS составляет от 6,9 до 27,1% [1], в Восточной Европе – до 7% [2]. Важной характеристикой риносинуситов является отрицательное влияние этого заболевания на качество жизни пациентов, в первую очередь из-за ухудшения самочувствия, ограничения повседневной активности больных. Риносинуситы остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения с большими социально-экономическими затратами [4]. Средние затраты на медицинское лечение пациента в год составляют, по данным ряда авторов, 921 долл. Средняя продолжительность нетрудоспособности по поводу синусита за 12-месячный период составляет в среднем 4,8 дня. Общий годовой экономический расход на лечение больных синуситами составляет 1 539 долл. на одного пациента [5].

Известно, что 50–70% острых инфекций назофарингеального пространства имеют вирусную этиологию [6–8]. В результате воздействия инфекционного агента (вначале вирусного, а затем бактериального) и развития воспалительного процесса изменяются свойства секрета, нарушается мукоцилиарный клиренс (МЦК). Последний играет ключевую роль в возникновении и развитии воспалительного процесса в полости носа и ОНП.

В физиологических условиях колебательные движения ресничек мерцательного эпителия способствуют перемещению носового секрета в носоглотку. В ОНП движение ресничек мерцательного эпителия ориентировано к естественным соустьям и, таким образом, обеспечивает эвакуацию слизи, покрывающей поверхность слизистой оболочки ОНП. Состояние МЦК в значительной мере зависит от

количественных и качественных характеристик носового секрета. На слизистой дыхательных путей оседает более 60% вдыхаемых микроорганизмов. Оптимальное соотношение характера слизи и функциональной способности мерцательного эпителия предотвращает колонизацию постоянно попадающей микрофлоры. Это происходит за счет содержания в секрете дыхательных путей различных факторов защиты (секреторный Ig A, M, сывороточные иммуноглобулины, трансферрин, лизоцим, сурфактант и др.), что определяет биоценоз дыхательных путей и ОНП. Нарушение данного биоценоза в ответ на воздействие повреждающего инфекционного и неинфекционного агента на слизистую оболочку ОНП проявляется развитием воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер. При прогрессировании воспаления изменяется не только количество, но и качество назального секрета. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой начинают продуцировать вязкую слизь, т. е. изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над золам и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств назального секрета [9].

Изменение вязкостно-эластических свойств назального секрета сопровождается существенными качественными изменениями его состава: снижением содержания секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью. В результате ухудшения реологических свойств назального секрета нарушается также подвижность ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию. С повышением вязкости слизи скорость движения назального секрета замедляется или прекращается вовсе. Густой и вязкий назальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов).

Повышение вязкости слизи, замедление продвижения назального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки. Это приводит к усугублению

воспалительного процесса, нарастанию назальной обструкции, формированию оксидативного стресса. В свою очередь, оксидативный стресс с выделением большого количества активных радикалов еще в большей степени угнетают МЦК [10].

Таким образом, изложенные выше обстоятельства подчеркивают необходимость применения при лечении больных риносинуситом препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного назального секрета, предотвращающих мукостаз, улучшающих МЦК. С облегчением отделения секрета уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических (мукорегуляторных) препаратов [11].

Среди мукорегуляторов выделяют три основные группы в зависимости от преобладающего механизма действия – экспекторанты, муколитики и мукокинетики. Особое место среди них занимает препарат ГелоМиртол® (миртол стандартизированный), который объединяет свойства мукокинетики, муколитика, антимикробного и противовоспалительного препарата.

Повышение вязкости слизи, замедление продвижения назального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки

Этот препарат представляет собой стандартизированный продукт растительного происхождения, основным действующим веществом которого является запатентованный комплекс натуральных масел, полученный в результате многоступенчатой дистилляции, – миртол стандартизированный. В отличие от большинства фитопрепаратов ГелоМиртол® – полноценное лекарственное средство, прошедшее все фазы клинических испытаний, широко применяющееся во многих странах Западной и Центральной Европы более 40 лет. Препарат ГелоМиртол® выпускается в дозировках 120 и 300 мг. ГелоМиртол® 120 мг – круглые капсулы маленького размера, что облегчает проглатывание детям и людям, испытывающим затруднения при приеме лекарств, применяются у детей старше 6 лет и взрослых. ГелоМиртол® форте 300 мг – капсулы овальной формы, содержат 300 мг действующего вещества, применяются у взрослых и детей старше 10 лет.

Потенциальную пользу миртола стандартизованного при воспалительных заболеваниях дыхательных путей определяет один из его ключевых эффектов – увеличение скорости МЦК.

Оценка влияния миртола на скорость мукоцилиарного транспорта была проведена в одном из последних *in vitro*-исследований [12]. В этом модельном эксперименте клетки синоназального эпителия, полученные от пациентов, страдающих риносинуситом, подвергались воздействию 0,1%-ного спиртового раствора миртола. Выбранная концентрация соответствует оральному приему 300 мг

препарата. После воздействия оценивались такие показатели, как частота биения ресничек мерцательного эпителия, количество и плотность перичилиарной жидкости, а также интегральный показатель – скорость мукоцилиарного клиренса. Для контроля использовался спиртовой раствор без миртола.

Применение препарата приводило к дозозависимому повышению частоты биения ресничек мерцательного эпителия. Максимальный эффект – ускорение на 20% – отмечался после 30 мин воздействия миртола. Контрольный раствор не вызывал изменений.

Также применение миртола увеличивало выброс хлорида, что провоцировало повышение трансмембранного потенциала и, как следствие, усиление выделения влаги эпителием. В результате уровень перичилиарной жидкости поднимался от базового уровня (11 мкм) до уровня в 24 мкм, т. е. увеличивался более чем в два раза. При этом влажность жидкости также существенно увеличивалась.

Сочетание повышения частоты биения ресничек мерцательного эпителия и увеличение количества и влажности секрета приводило к резкому (на 47%) повышению скорости мукоцилиарного транспорта.

Все полученные эффекты наблюдались при базолатеральном нанесении миртола (имитация центрального приема). При апикальном нанесении (имитация местного приема) эффект был существенно меньше или отсутствовал. Эти данные позволяют ожидать, что оральный прием 300 мг миртола будет в полтора раза увеличивать мукоцилиарный транспорт эпителия дыхательных путей и способствовать, таким образом, устранению застойных явлений и ускорению клиренса патогенов и продуктов воспаления.

Нами проведена научно-исследовательская работа, целью которой явилось изучение эффективности и безопасности препарата ГелоМиртол® форте при лечении больных острым и обострением хронического синусита. **Цель исследования:** определение эффективности и безопасности препарата ГелоМиртол® форте у пациентов, страдающих острым и обострением хронического синусита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели обследование и лечение 80 больных синуситом (54 женщины и 26 мужчин) в возрасте от 18 до 66 лет. В зависимости от характера процесса больные были разделены на 2 группы. Каждая группа в зависимости от лечения случайным образом разделена на 2 подгруппы (основная, контрольная), сходные по возрастному и половому составу, а также по характеру синусита и выраженности симптомов последнего.

1-я группа – больные с острым гнойным синуситом (40 человек).

Подгруппа А (основная) – больные получали препарат ГелоМиртол® форте по 300 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат по 1 000 мг 2 раза в сутки, деконгестанты, а также всем больным была проведена пункция верхнечелюстной пазухи в 1-й и 3-й дни лечения (20 человек).

Подгруппа В (контрольная) – больные получали амоксициллин/клавуланат по 1 000 мг 2 раза в сутки, деконгестанты в сочетании с пункционным методом лечения на 1-й и 3-й дни лечения (20 человек).

2 группа – больные с обострением хронического гнойного синусита (40 человек).

Подгруппа А (основная) – больные получали ГелоМиртол® форте по 300 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат по 1 000 мг 2 раза в сутки, деконгестанты в комплексе с пункционным методом лечения, который выполнялся на 1, 3 и 5-й дни лечения (20 человек).

Подгруппа В (контрольная) – больные получали амоксициллин/клавуланат по 1 000 мг 2 раза в сутки, деконгестанты в комплексе с пункционным методом лечения, который выполнялся на 1, 3 и 5-й дни лечения (20 человек).

Курс лечения больных всех групп составлял 7 дней (5–10 дней).

В случае ухудшения течения заболевания пациент досрочно выходил из исследования с последующим обследованием и назначением медикаментозной терапии по решению врача-исследователя.

Критерии, по которым оценивали эффективность лечения, включали: динамику клинических симптомов (температура тела, заложенность носа, появление патологических выделений из носа, головная боль, локальная боль в области ОНП, усиление боли при наклоне головы, расстройство обоняния); данные исследования болевых точек при надавливании в лицевой области; данные эндоскопического исследования полости носа (состояние слизистой оболочки, в т. ч. состояние остиомеатального комплекса, наличие отделяемого, его характер и количество). Все описанные признаки оценивали в баллах по следующей шкале: 0 – симптом/признак отсутствует; 1 – симптом/признак слабо выражен; 2 – симптом/признак умеренно выражен; 3 – симптом/признак сильно выражен.

Помимо вышеперечисленного, нами проведена оценка скорости МЦК слизистой оболочки полости носа (сахариновый тест по общепринятой методике) и слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (введение 0,1 г метиленового синего растворенного в агаровом геле (Марков Г.И., 1986) во время пункции). Больным в первый день исследования проводили ультразвуковую синусоскопию и рентгенографию ОНП.

Клиническую эффективность и безопасность препарата оценивали на 1, 3, 5–7-е сут. на основании динамики изменения выраженности клинических симптомов заболевания, риноскопической картины, МЦК слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи, по наличию или отсутствию нежелательных явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1-я группа – больные с острым гнойным синуситом (40 человек).

Подгруппа А (основная). У всех пациентов данной подгруппы эндоскопический осмотр при первом визите

показал значительный отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, имело место гнойное отделяемое в среднем носовом ходе на стороне пораженной пазухи.

При рентгенологическом исследовании выявлено гомогенное затемнение или уровень жидкости в синусе.

При ультразвуковой синусоскопии у всех пациентов определяли уровень жидкости в пораженной пазухе. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи полностью коррелировали с данными рентгенографии. Динамические изменения ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи в процессе лечения отражали отсутствие патологического отделяемого при контрольной пункции верхнечелюстной пазухи у всех пациентов.

У пациентов данной группы улучшение общего состояния зарегистрировано на 2–3-е сут., нормализация температуры тела – ко 2-му визиту. У всех пациентов отмечена нормализация эндоскопической картины слизистой оболочки полости носа к 3-му визиту (7 дней). У 12 больных заложенность носа, патологические выделения из носа, головная боль и локальная боль в области передних стенок синусов полностью купировались к 3-му визиту, а у 8 пациентов – ко 2-му визиту.

Нормализация показателей МЦК верхнечелюстной пазухи отмечена у 8 пациентов на 3-й день лечения. МЦК полости носа полностью восстановился у 2 пациентов к 3-му дню лечения (табл. 1).

Таблица 1. Динамика МЦК слизистой оболочки полости носа в основной и контрольной группах больных с острым гнойным гайморитом

Сут.	Основная группа, n = 20	Контрольная группа, n = 20
1	16,9 ± 1,9 мин	25,9 ± 2,3 мин
3	11,6 ± 1,5 мин	21,2 ± 2,1 мин
7	8,5 ± 0,4 мин	16,9 ± 1,2 мин

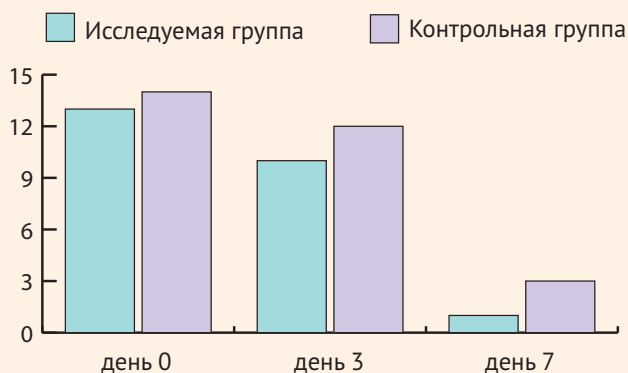
У 10 пациентов данной группы при пункции верхнечелюстной пазухи гнойное отделяемое отсутствовало уже к 3-му дню лечения. При контрольной пункции на 7-й день терапии патологическое отделяемое отсутствовало у всех пациентов данной группы.

Подгруппа В (контрольная). В контрольной группе у всех пациентов при эндоскопическом осмотре при первом визите слизистая оболочка полости носа значительно отечна, гиперемирована, имело место гнойное отделяемое в среднем носовом ходе на стороне пораженной пазухи.

При рентгенологическом обследовании выявлено гомогенное затемнение или уровень жидкости в синусе.

При ультразвуковой синусоскопии у всех пациентов определяли уровень жидкости в пораженной пазухе. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи полностью коррелировали с данными рентгенографии. Динамические изменения ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи в процессе лечения отражали отсутствие патологического отделяемого при контрольной пункции верхнечелюстной пазухи у 18 пациентов.

Рисунок 1. Динамика уменьшения клинических проявлений в основной и контрольной группах больных с острым гнойным гайморитом



У всех пациентов данной группы улучшение общего состояния зарегистрировано на 2–3-и сут., нормализация температуры тела – ко 2-му визиту (рис. 1). У всех пациентов отмечена нормализация эндоскопической картины слизистой оболочки полости носа к 3-му визиту (7 дней). У 18 больных – заложенность носа, патологические выделения из носа, головная боль и локальная боль в области передних стенок синусов полностью купировались к 3-му визиту, а у 2 пациентов – ко 2-му визиту. Нормализация показателей МЦК верхнечелюстной пазухи отмечена у 2 пациентов на 3-й день лечения. МЦК полости носа полностью восстановился у всех пациентов к 7-му дню лечения.

У 8 пациентов данной группы при пункции верхнечелюстной пазухи гнойное отделяемое отсутствовало к 3-му дню лечения. При контрольной пункции на 5-й день терапии патологическое отделяемое в виде единичного слизисто-гноя сохранялось у 2 пациентов.

2-я группа – больные с обострением хронического гнойного синусита (40 человек).

Было проведено сравнение результатов лечения 40 больных хроническим синуситом. Оценивали сроки исчезновения болевых ощущений и прекращения патологических выделений из носа и носоглотки, восстановления обоняния и носового дыхания, нормализации температуры тела, риноскопической картины (уменьшение отека, гиперемии слизистой оболочки полости носа, сужения носовых ходов и отделяемого в них) и санации околоносовых пазух (общее количество манипуляций, наличие в промывной жидкости слизисто-гноя отделяемого).

Со 2-го дня консервативного лечения пациенты, получавшие ГелоМиртол® форте, отмечали уменьшение боли и количества выделений, которые быстро приобретали слизистый характер. Улучшалось носовое дыхание, нормализовывалась температура.

После начала лечения восстановление обоняния и нормализация температуры также произошли быстрее у больных основной группы, чем у больных контрольной группы.



Миртол стандартизированный

При острых и хронических синуситах



- ✓ Секретолитическое, секретомоторное и муколитическое действие [1-3]
- ✓ Антиоксидантный эффект в основе противовоспалительного действия [4-5]
- ✓ Антибактериальное действие на самые частые возбудители синуситов – *Str. Pneumoniae*, *Hämophilus influenzae*

¹ Beuscher N, Bien E, Elstner EF, Kietzmann M, and Amon UE. Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie 1997, Seiten 9-10

² Lenders H et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151

³ App EM, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 27-53

⁴ Grabmann J, Hippeli S, Dornisch K, Rohmert U, Beuscher N, Elstner EF, Antioxidant Properties of Essential Oils. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2000) 50 (1): 135-139

⁵ Hippeli S et al., Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 1-25

ДОКАЗАНО



1. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2007 (Рекомендации Немецкой Лиги Дыхательных путей по лечению ХОБЛ, 2007)
2. Rhinosinusitis-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2011 (Рекомендации по лечению риносинусита Немецкого общества отоларингологии, 2011)
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2008 (Рекомендации по риносинуситам Немецкого общества Семейной медицины, 2008)
4. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012 (Европейские рекомендации по риносинуситам, 2012)

Информация исключительно для медицинских сотрудников

Санация околоносовых пазух являлась критерием выздоровления. Нормализация риноскопической картины и санация ОНП у больных основной группы происходили достоверно раньше, чем у больных контрольной группы.

Больным основной группы для полной санации околоносовых пазух было проведено меньшее количество манипуляций, чем больным контрольной подгруппы ($5,26 \pm 1,0$ и $5,9 \pm 0,55$ соответственно).

В комплексном лечении больных хроническими синуситами особое внимание мы уделяли влиянию препарата ГелоМиртол® форте на МЦК в сравниваемых клинических группах на 1, 3, 5 и 7-е сут. от начала лечения. До начала лечения (1-е сут.) отмечалось выраженное угнетение МЦК у больных как в основной группе ($33,74 \pm 0,9$ мин), так и контрольной ($34,1 \pm 1,29$ мин). На фоне лечения у больных основной и контрольной групп наблюдали улучшение МЦК. У больных основной группы восстановление показателей МЦК происходило быстрее, чем в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2. Динамика МЦК слизистой оболочки полости носа в основной и контрольной группах больных с обострением хронического гнойного гайморита (n = 40)

Сут.	Основная группа, n = 20	Контрольная группа, n = 20
1	$33,74 \pm 0,9$ мин	$34,1 \pm 1,29$ мин
3	$31,26 \pm 0,9$ мин	$32,5 \pm 1,3$ мин
7	$24,48 \pm 0,8$ мин	$28,6 \pm 1,34$ мин

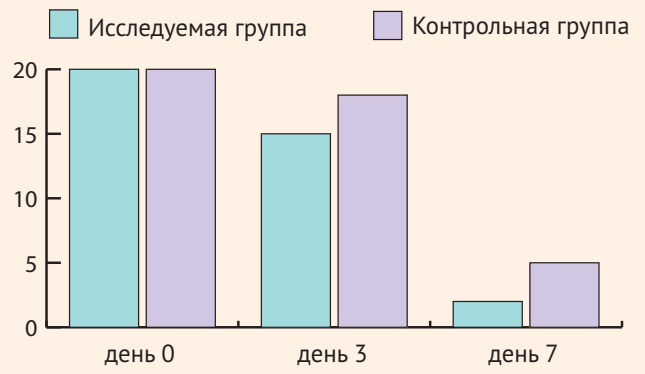
Проанализировав результаты лечения больных хроническим синуситом, мы пришли к выводу, что у всех больных основной группы лечение было довольно эффективным – преобладали отличная и хорошая эффективность. У больных контрольной группы преобладали удовлетворительная и низкая эффективность. Купирование жалоб у больных основной группы в среднем было на 2–3 сут. раньше, чем у больных контрольной группы (рис. 2).

Низкая эффективность была отмечена у 3 больных хроническим синуситом основной группы и у 7 – контрольной, у 4 из них – вследствие рецидива в течение срока динамического наблюдения (рецидив был у 1 больного основной группы и у 3 человек – контрольной группы). Неудовлетворительная эффективность наблюдалась у 2 больных хроническим синуситом основной и у 5 – контрольной группы, которым было выполнено хирургическое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования можно сделать вывод о достоверном уменьшении гнойного экссудата как в основных, так и в контрольных группах, однако на фоне приема препарата ГелоМиртол® форте положительный эффект возникал быстрее и у большего числа больных основной группы в отличие от контрольной. Ни в одном случае мы не отметили нежелательных побочных эффек-

Рисунок 2. Динамика уменьшения клинических проявлений в основной и контрольной группах больных с обострением хронического гнойного гайморита



тов в ходе лечения. Все приведенные данные свидетельствуют о достаточно высокой лечебной эффективности препарата ГелоМиртол® форте у больных, страдающих острым и обострением хронического синусита, по сравнению с контрольной группой пациентов. Целесообразней назначать данный препарат максимально рано от момента возникновения заболевания. Таким образом, проведенная нами работа позволяет рекомендовать препарат ГелоМиртол® форте для лечения больных острым и обострением хронического гнойного синусита.



ЛИТЕРАТУРА

- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA(2) LEN study. *Allergy*, 2011, 66(9): 1216–1223.
- Kim YS, Kim NH, Seong SY, Kim KR, Lee GB, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25: 117–121.
- Пискунов ГЗ. Причины роста распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух. *Российская ринология*, 2009, 2: 7–9.
- Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011, 144: 440–445.
- Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.*, 2003, 17(1): 27–32.
- Chi H, Chiu NC, Li WC, Huang FY. Etiology of acute pharyngitis in children: is antibiotic therapy needed. *J Microbiol Immunol Infect.*, 2003, 36: 26–30.
- Eposito S, Blasi F, Bosis S. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol.*, 2004, 53: 645–651. doi: 10.1099/jmm.0.05487-0.
- Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin North Am.*, 2005, 52: 729–747. doi: 10.1016/j.pcl.2005.02.004.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2001: 616.
- Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических obstructивных болезнях легких. В кн.: Хронические obstructивные болезни легких (под ред. А.Г. Чучалина). М., 1998: 82–92.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Российские медицинские вестни*, 1997, 2(4): 9–18.
- Lai Y, Dilidaer D, Chen B, Xu G, Shi J, Lee RJ, Cohen NA. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(3): 244–248.