

Применение местных антимикробных средств в комплексном лечении патологии верхних дыхательных путей

Член-корр. РАН А.И. Крюков^{1,2}, д.м.н. Г.Ю. Царапкин¹, к.м.н. А.С. Товмасын¹, Е.В. Горовая¹, Е.А. Вершинина³

¹ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения серебра протеината в лекарственной форме — таблетки для приготовления раствора для местного применения (Сиалор®) в качестве антисептического препарата местного действия в комплексном лечении острого ринита, назофарингита и синусита.

Материал и методы: в исследование включили 56 пациентов (средний возраст 36 ± 4 года) с диагнозами «острый ринит», «назофарингит», «острый катаральный синусит». Пациентов разделили на 2 равные группы: группу I — 28 пациентов с острым ринитом и назофарингитом; группу II — 28 пациентов с острым синуситом. Пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы — контрольную и основную — по 14 человек в каждой в зависимости от выбора препаратов для консервативной терапии. В группе I пациенты обеих подгрупп получали ирригационную терапию и деконгестанты, кроме того, основной подгруппе назначали серебра протеинат. В группе II пациенты обеих подгрупп получали ирригационную терапию, деконгестанты и антибактериальную терапию, кроме того, основной подгруппе назначали серебра протеинат. В обеих группах пациенты получали серебра протеинат в течение 7 сут. Выраженность воспалительных явлений в полости носа оценивали при проведении передней риноскопии с последующим эндоскопическим исследованием полости носа до начала и в течение 10 сут после начала терапии. В дополнение к этому пациенты самостоятельно оценивали выраженность симптомов заболевания. Для оценки безопасности регистрировали нежелательные явления.

Результаты исследования: на фоне лечения у пациентов обеих групп отмечали уменьшение выраженности объективных и субъективных симптомов заболевания, и в большей мере — у пациентов, получавших серебра протеинат. В основных подгруппах обеих групп наблюдали более быстрое разрешение местных воспалительных проявлений. Нежелательных явлений не регистрировали.

Заключение: топическое действие серебра протеината значительно уменьшает местные воспалительные проявления острого ринита, назофарингита и синусита. Применение серебра протеината хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: протеинат серебра, острый ринит, назофарингит, острый синусит, гайморит, Сиалор.

Для цитирования: Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С. и др. Применение местных антимикробных средств в комплексном лечении патологии верхних дыхательных путей. РМЖ. 2020;5:32–42.

ABSTRACT

Administration of topical antimicrobial agents in the complex treatment of upper respiratory tract pathology

A.I. Kryukov^{1,2}, G.Yu. Tsarapkin¹, A.S. Tovmasyan¹, E.V. Gorovaya¹, E.A. Verшинina³

¹Research Clinical Institute of Otorinolaryngology named after L.I. Sverzhnevsky, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Sechenov University, Moscow

Aim: to study the efficacy and safety of silver proteinate in the form of a tablet for solution for topical administration (Sialor®) as an antiseptic drug in the complex treatment of acute rhinitis, nasopharyngitis and sinusitis.

Patients and Methods: the study included 56 patients (average age — 36 ± 4 years) diagnosed with an acute rhinitis, nasopharyngitis, acute catarrhal sinusitis. Patients were divided into 2 equal groups: group I — 28 patients with acute rhinitis and nasopharyngitis; group II — 28 patients with acute sinusitis. Patients of each group were divided into 2 subgroups — control and main groups of 14 people each, depending on the drug selection for conservative therapy. In group I, both subgroups received irrigation therapy and decongestants. Besides, the main subgroup was prescribed with silver proteinate. In group II, both subgroups received irrigation therapy, decongestants and antibacterial therapy; the main subgroup was also prescribed with silver proteinate. In both groups, patients received silver proteinate for 7 days. The severity of inflammation in the nasal cavity was assessed during anterior rhinoscopy followed by nasal endoscopy prior to and within 10 days after the therapy initiation. Patients also self-assessed the severity of symptoms. Adverse events were registered for safety evaluation.

Results: during the treatment of both groups, there was a decrease in the severity of objective and subjective disease signs, which was more significant when silver proteinate was added to the therapy. In the main subgroups of both groups, there was a faster resolution of topical inflammatory manifestations. No adverse events were registered.

Conclusion: topical effect of silver proteinate significantly reduces topical inflammatory manifestations of acute rhinitis, nasopharyngitis and sinusitis. Administration of silver proteinate is well tolerated by patients.

Keywords: silver proteinate, acute rhinitis, nasopharyngitis, acute sinusitis, maxillary sinusitis, Sialor.

For citation: Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S. et al. Administration of topical antimicrobial agents in the complex treatment of upper respiratory tract pathology. RMJ. 2020;5:32–42.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема острых инфекционных заболеваний носа и околоносовых пазух весьма актуальна как для России, так и для многих других стран. Наиболее распространенными во всем мире причинами острого ринита служат респираторные вирусные инфекции. Основными возбудителями вирусного ринита являются риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, наиболее тропные к клеткам эпителия слизистой оболочки полости носа. Вызванный вирусами воспалительный процесс запускает реакцию со стороны слизистой оболочки полости носа, которая служит субстратом для размножения патогенных бактерий, что становится причиной развития бактериального ринита и синусита. При этом возбудителями острого бактериального ринита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, а также условно-патогенные бактерии и бактериально-грибковые ассоциации [1–3].

Вирусное поражение полости носа в 90% случаев сочетается с воспалением околоносовых пазух [4]. Согласно клиническим рекомендациям препаратами выбора для местной терапии острого ринита служат только интраназальные деконгестанты [5]. Следует помнить, что слишком частое и длительное применение местных деконгестантов может вызывать развитие атрофического ринита, а в ряде случаев — системных эффектов, таких как беспокойство, бессонница, головная боль, повышение артериального давления и т. д. [6]. Кроме того, для лечения острых инфекционных заболеваний носа и околоносовых пазух применяют антибактериальные, противовирусные, сосудосуживающие, мукоактивные лекарственные препараты, а также увлажняющие и гигиенические средства [7]. В России зарегистрировано небольшое количество лекарственных препаратов для местного лечения острого бактериального ринита (местные антисептики и препараты на основе аминокликозидов).

В последнее время в связи с ростом поливалентной резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и значительными трудностями по созданию новых антибиотиков общей тенденцией в лечении инфекционных заболеваний стало сужение показаний к назначению антибактериальных препаратов [8]. Микробиологические исследования свидетельствуют о том, что у микроорганизмов, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний верхних дыхательных путей, отмечается значительный рост резистентности к антибактериальным препаратам различных групп [6, 9].

С практической точки зрения большой интерес представляют научные исследования, посвященные изучению способности ионов серебра усиливать действие ряда антибиотиков. J. Morones-Ramirez et al. (2013) в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo* показали способность ионов серебра усиливать активность антибиотиков в отношении грамотрицательных бактерий [10]. J. Kim et al. (2008) выявили способность серебра потенцировать антимикробную активность антибактериальных препаратов против сообществ бактерий в биопленках [11], что подтверждено на биологической модели в биопленках, сформированных на катетере в эксперименте на мышах [10].

Ионы серебра подавляют размножение различных бактерий. Серебра протеинат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Escherichia coli и др.) [12]. В российских исследованиях *in vitro* доказано антисептическое действие 2% раствора серебра протеината, который подавлял рост *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и т. д. [13–15]. Раствор серебра протеината, являясь сильным антисептиком, обладает также местным защитным и противовоспалительным действием. Это действие обусловлено способностью серебра осаждать белки с образованием защитной пленки, уменьшающей доступ бактерий к слизистой оболочке и способствующей быстрой репарации поврежденных тканей [16].

Серебра протеинат в течение многих лет успешно применяется в клинической практике для местного лечения инфекционных заболеваний носа и околоносовых пазух. Препараты серебра применяются обычно интраназально [17, 18].

Недостатком являлся весьма короткий срок годности (2 нед.) готового раствора, выпускаемого аптеками. В настоящее время препараты на основе серебра выпускаются различными фармацевтическими компаниями под разными торговыми названиями [18]. Серебра протеинат производства компании АО «ПФК Обновление» является оригинальным препаратом. Помимо всех клинических исследований, которые необходимы для регистрации оригинального препарата, он проходит постмаркетинговые исследования на различных клинических базах, подтверждая профиль эффективности и безопасности применения у различных групп пациентов [19]. Так, Е.И. Данилова и соавт. (2018) показали, что включение серебра протеината в схему терапии острого риносинусита у детей позволило добиться более быстрого купирования симптомов интоксикации, заложенности носа и ринореи, а также способствовало повышению качества сна пациентов [20]. У пациентов, оперированных по поводу хронического гнойного синусита, сочетанное применение серебра протеината в комплексе с озон/NO-ультразвуковым методом позволило добиться быстрой положительной клинической динамики [21]. Серебра протеинат в сухом виде имеет длительный срок годности, это позволило разработать форму, состоящую из таблетки и растворителя, для приготовления 2% раствора серебра протеината, срок действия которого составляет 30 дней.

Цель нашего исследования — изучение эффективности и безопасности применения серебра протеината в лекарственной форме — таблетки для приготовления раствора для местного применения (Сиалор®) в качестве антисептического средства местного действия в комплексном лечении острого ринита, назофарингита и синусита.

Задачи исследования:

- 1) изучить влияние серебра протеината на субъективные и объективные показатели воспалительного процесса при остром рините, назофарингите и синусите;
- 2) изучить безопасность применения и переносимость применения серебра протеината у пациентов с острым ринитом, назофарингитом и синуситом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 56 пациентов (36 мужчин и 20 женщин, средний возраст 36±4 года), обратившихся в КДО ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского с диагнозами «острый ринит», «назофарингит», «острый катаральный

синусит (острый респираторный синусит)». Диагноз острого синусита устанавливали по клинической картине заболевания и результатам рентгенографии или компьютерной томографии околоносовых пазух (утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух). Критериями исключения являлись экссудативные формы синуситов, аллергические риниты, индивидуальная непереносимость серебра протеината.

В зависимости от нозологии больные были распределены на 2 равные группы: **группу I** — 28 пациентов с острым ринитом и назофарингитом; **группу II** — 28 пациентов с острым синуситом. В зависимости от выбора препаратов для консервативной терапии пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы: контрольную и основную по 14 человек в каждой. В группе I в обеих подгруппах пациенты получали ирригационную терапию и деконгестанты, кроме того, основной подгруппе назначали серебра протеинат. В группе II пациенты обеих подгрупп получали ирригационную терапию, деконгестанты и антибактериальную терапию (β-лактамы антибиотики), кроме того, основной подгруппе назначали серебра протеинат. Во всех случаях серебра протеинат применяли интраназально по 2–3 капли 3 р./день в течение 7 дней. Перед применением препарата обязательно выполняли промывание полости носа.

Выраженность воспалительных явлений в полости носа (отек, гиперемия, наличие отделяемого из полости носа) оценивали методом передней риноскопии с последующим эндоскопическим исследованием полости носа до начала терапии и на 2, 4, 6, 8 и 10-е сут после начала терапии. Оценку каждого из перечисленных признаков проводили по шкале от 0 до 4 баллов, более высокие баллы соответствовали большей выраженности признака.

Выраженность основных клинических симптомов в **группах I и II** (затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, дискомфорт в проекции околоносовых пазух, боль при глотании) оценивалась на основе ежедневного опроса пациентов со 2-х по 10-е сут терапии. Анализ полученных результатов проводился с использованием 4-балльной визуально-аналоговой шкалы: 0 — отсутствие жалоб и/или симптомов, 1 — незначительно выраженные жалобы и/или симптомы, 2 — умеренно выраженные жалобы и/или симптомы, 3 — выраженные жалобы и/или симптомы, 4 — сильно выраженные жалобы и/или симптомы. Кроме этого, пациенты оценивали эффективность терапии в категориях «неудовлетворительно», «удовлетворительно», «хорошо» и «отлично».

В ходе исследования оценивали также переносимость и безопасность серебра протеината. Пациенты оценивали переносимость исследуемого препарата как «неудовлетворительную», «удовлетворительную», «хорошую» или «отличную». В ходе исследования регистрировали нежелательные явления.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Положительные результаты на фоне применения серебра протеината отмечены у всех пациентов основных подгрупп в обеих группах. Результаты объективного осмотра (передняя риноскопия и эндоскопия полости носа) пациентов группы I представлены на рис. 1.

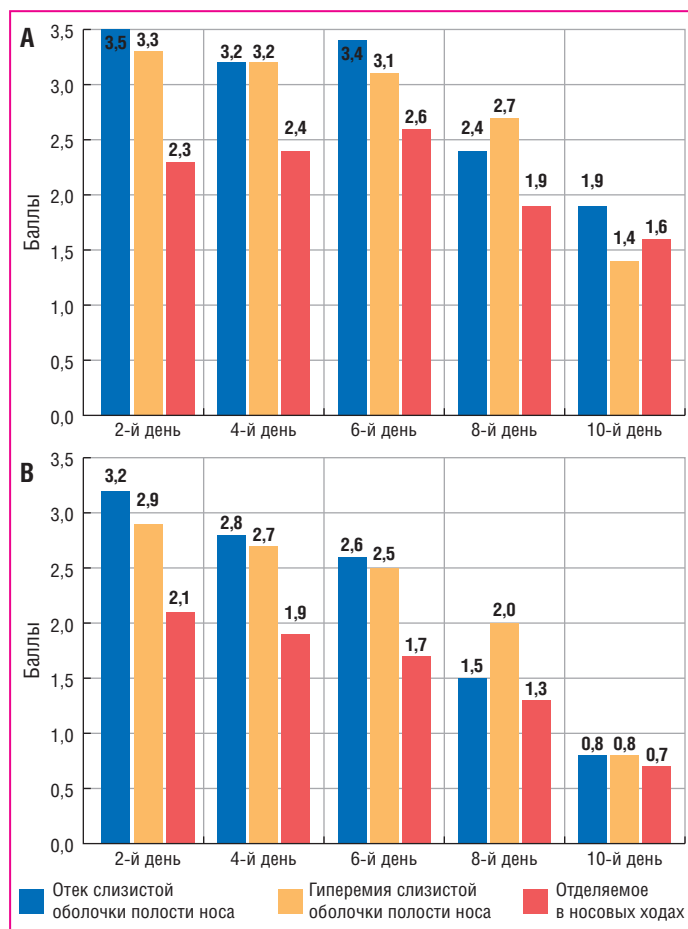


Рис. 1. Динамика воспалительных явлений в полости носа у пациентов с острым ринитом и назофарингитом (группа I), получавших стандартную терапию (контрольная подгруппа, n=14, рис. А) или стандартную терапию и серебра протеинат (основная подгруппа, n=14, рис. В)

У пациентов основной подгруппы отмечали статистически наиболее значимое снижение выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа, а также уменьшение количества отделяемого из носовых ходов на 6-е и 10-е сут от начала терапии по сравнению с данными показателями у пациентов из контрольной подгруппы (p<0,05 во всех случаях). К 8-му дню заболевания у 7 (50%) больных контрольной подгруппы (группа I) сохранялись умеренный отек, гиперемия и скудное слизистое отделяемое в общих носовых ходах, тогда как в основной подгруппе (группа I) аналогичная объективная картина в полости носа наблюдалась у 2 (14%) пациентов.

При анализе субъективных клинических симптомов на 2-й день заболевания у 8 (57%) пациентов основной подгруппы (группа I) среди жалоб преобладали отделения из носа, а затруднение носового дыхания носило умеренный и непостоянный характер. В то же время 10 (71%) обследуемых контрольной подгруппы (группа I) отмечали выраженное затруднение носового дыхания и обильное отделяемое из полости носа. Тяжести, дискомфорта в проекции околоносовых пазух у пациентов группы I не наблюдалось. Уже на 6-й день затруднение носового дыхания, отделяемое из носа и боль при глотании отмечали только 4 (29%) пациента основной подгруппы и 8 (57%) пациентов контрольной подгруппы. На 10-е сут у 1 пациента основной подгруппы наблюдалось незначительное отделяемое из носа, у 13 (93%) пациентов улуч-

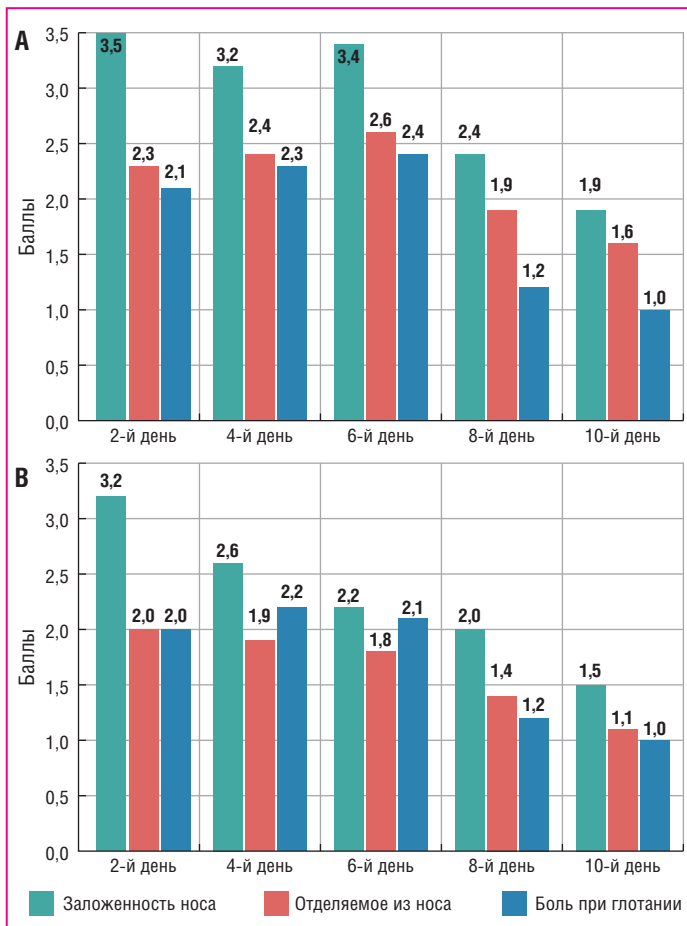


Рис. 2. Динамика выраженности основных клинических симптомов у пациентов с острым ринитом и назофарингитом (группа I) на фоне применения стандартной терапии (контрольная подгруппа, n=14, рис. А) и на фоне применения стандартной терапии и серебра протеината (основная подгруппа, n=14, рис. В)

шилось носовое дыхание. У 3 (21%) пациентов контрольной подгруппы на 10-е сут сохранилась заложенность носа и скудное слизистое отделяемое. Температура тела у всех больных основной подгруппы нормализовалась к 8-м сут, тогда как у 2 (14%) пациентов контрольной подгруппы сохранялась субфебрильная температура к 4-м сут.

Динамика клинической симптоматики у пациентов группы I по ВАШ отражена на рис. 2.

Как видно из рис. 2, интенсивность боли при глотании у пациентов контрольной и основной подгрупп группы I была сопоставима. Так, средний балл на 8-е сут терапии составил в обеих группах $1,2 \pm 0,15$. Заложенность носа и наличие отделяемого из полости носа на 6-е сут были статистически значимо более выражены ($p < 0,05$) у больных контрольной подгруппы по сравнению с данными показателями у больных основной подгруппы.

Данные результатов применения серебра протеината у пациентов с острым синуситом (группа II) в целом были сопоставимы с результатами у пациентов группы I. Оценивались такие показатели, как заложенность носа, отделяемое из полости носа, степень дискомфорта в проекции околоносовых пазух. Так, на 6-е сут заложенность носа у пациентов контрольной и основной подгрупп была сопоставима ($2,6 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,3$ соответственно). Начиная с 8-го дня заболевания на фоне применения исследуемого

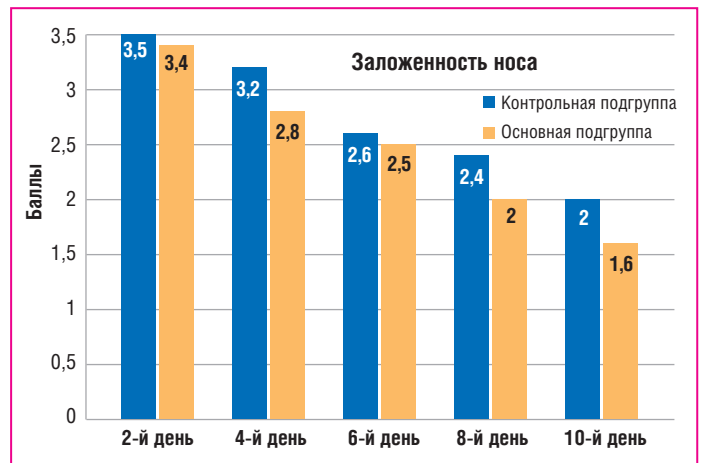


Рис. 3. Ощущение заложенности носа у пациентов группы II с острым синуситом (n=28)

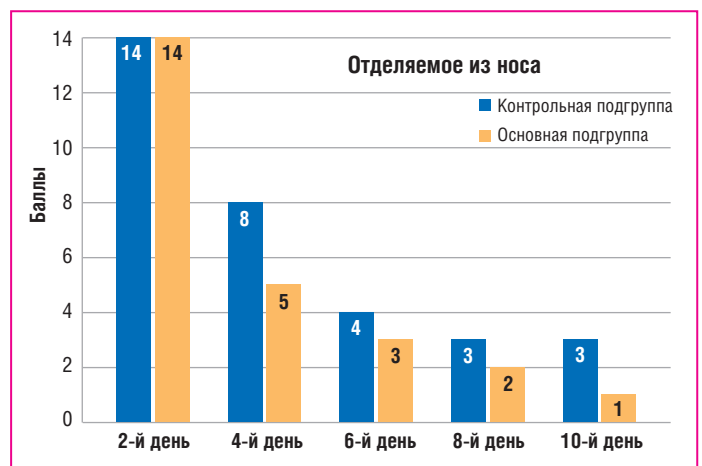


Рис. 4. Показатели отделяемого из полости носа у пациентов группы II: в контрольной подгруппе, в которой пациенты получали только стандартную терапию; в основной подгруппе, в которой пациенты получали стандартную терапию и серебра протеинат

препарата у 9 пациентов основной подгруппы (группа II) данный показатель был менее выражен (рис. 3).

Умеренное отделяемое из носа на фоне применения серебра протеината было отмечено у 8 (57%) пациентов основной подгруппы на 4-е и 6-е сут заболевания, тогда как к 8–10-му дню заболевания жалобы на заложенность носа предъявляли лишь 3 (21%) пациента. Что касается пациентов контрольной подгруппы, то к 4–6-му дню заболевания у 12 (86%) пациентов сохранялась заложенность носа. На 8–10-е сут данную жалобу предъявляли 6 (43%) пациентов контрольной подгруппы.

Ощущение дискомфорта в области проекции околоносовых пазух было отмечено у 6 пациентов контрольной подгруппы на 2–4-е сут заболевания. В основной подгруппе аналогичную жалобу в эти же сроки предъявляли лишь 4 пациента, к 8–10-му дню заболевания данные жалобы у пациентов обеих подгрупп были купированы.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Переносимость препарата серебра протеината оценивали как «отличную» и «хорошую» 22 (79%) и 4 (14%) пациента соответственно, только 2 (7%) пациента оценили ее как «удовлетворительную». В заключение следует от-

метить, что ни у одного больного из основных подгрупп обеих групп (I, II), применявших серебра протеинат, каких-либо нежелательных явлений и аллергических реакций не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами клиническое исследование свидетельствует о безопасности, эффективности и удобстве применения препарата Сиалор® при лечении острого ринита, назофарингита и синусита. Топическое действие серебра протеината значительно уменьшает местные воспалительные проявления данных заболеваний, хорошо переносится пациентами. Удобная форма выпуска препарата для интраназального использования и длительный срок хранения серебра протеината в лекарственной форме — таблетки для приготовления раствора для местного применения позволяют расширить показания к его применению в составе комплексной терапии для лечения острого ринита, назофарингита и синусита.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «ПФК Обновление» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

- Карпищенко С.А., Фаталиева А.Ф. Современная концепция лечения острого риносинусита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;9(II):93–96. [Karpishchenko S.A., Fatalieva A.F. Modern concept of acute rhinosinusitis treatment. RMJ. Medical Review. 2019;9(II):93–96 (in Russ.).]
- Накатис Я.А., Рымша М.А. Профилактика и лечение ринитов — профилактика синуситов и отитов у детей. Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. 2015;21(3):70–71. [Nakatish Ya.A., Rymsha M.A. Prevention and treatment of rhinitis — prevention of sinusitis and otitis media in children. Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. 2015;21(3):70–71 (in Russ.).]
- Карпищенко С.А., Болонзева Е.В., Мушников Ю.В. Передняя активная риноанометрия как метод оценки эффективности лечения пациентов ринологического профиля. Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. 2016;22(2):20–25. [Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V., Mushnikova Yu.V. Anterior active rhinomanometry as a method for assessing the effectiveness of treatment of rhinological profile patients. Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. 2016;22(2):20–25 (in Russ.).]
- Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит — современный взгляд на проблему. РМЖ. 2014;9:643–646. [Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Acute rhinosinusitis is a modern view of the problem. RMJ. 2014; 9:643–646 (in Russ.).]
- Клинические рекомендации. Острые респираторные инфекции у взрослых. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». 2014. (Электронный ресурс). URL: <https://mzur.ru/upload/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D1%83%20%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85.pdf> (дата обращения: 29.01.2020). [Clinical recommendations. Acute respiratory infections in adults. Non-profit partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases." 2014. (Electronic resource). URL: <https://mzur.ru/upload/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D1%83%20%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85.pdf> (access date: 29.01.2020) (in Russ.).]
- Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74(5):447–450. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.01.006.
- Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита. Consilium medicum. 2003;5(4):219–222. [Lopatin A.S., Ovchinnikov A. Yu., Svistushkin V.M., Nikiforova G.N. Topical drugs for the treatment of acute and chronic rhinitis. Consilium medicum. 2003;5(4):219–222 (in Russ.).]
- Brochado A.R., Telzerow A., Bobonis J. et al. Species-specific activity of antibacterial drug combinations. Nature. 2018;559(7713):259–263. DOI: 10.1038/s41586-018-0278-9.
- Principi N., Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2007;18(Suppl. 18):7–9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00623.x.
- Morones-Ramirez J.R., Winkler J.A., Spina C.S., Collins J.J. Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. Sci Transl Med. 2013;5:1–11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006276.
- Kim J., Pitts B., Stewart P.S. et al. Comparison of the antimicrobial effects of chlorine, silver ion, and tobramycin on biofilm. Antimicrob. Agents Chemother. 2008;52:1446–1453. DOI: 10.1128/AAC.00054.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сиалор® (серебра протеинат), таблетки для приготовления раствора для местного применения, производство АО «ПФК Обновление». (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c1c7d2&t=\(дата%20обращения:29.01.2020\).](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c1c7d2&t=(дата%20обращения:29.01.2020).) [Instructions for the medical use of the medicinal product Sialor® (silver proteinate), tablets for the preparation of a solution for topical use, manufactured by PFK Update. (Electronic resource). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c1c7d2&t=\(дата%20обращения:29.01.2020\).](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c1c7d2&t=(дата%20обращения:29.01.2020).) (in Russ.).]
- Костылева Р.Н., Бурмистров В.А. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов коллоидного серебра: материалы конф. «Серебро и висмут в медицине». Новосибирск; 2005. [Kostyleva R.N., Burmistrov V.A. Comparative study of the bactericidal activity of colloidal silver preparations: materials conf. Silver and bismuth in medicine. Novosibirsk; 2005 (in Russ.).]
- Савватеева Д.М. Место антисептических препаратов в лечении пациентов с острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. РМЖ. 2015;6:336–338. [Savvateeva D.M. The place of antiseptic drugs in the treatment of patients with acute infectious diseases of the upper respiratory tract. RMJ. 2015;6:336–338 (in Russ.).]
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Изучение антимикробной активности in vitro препарата серебра протеинат для приготовления раствора для местного применения в виде 2% водного раствора в отношении основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей. Отчет № 59.14.1488–02. 2014. [Shaginyan I.A., Chernukha M. Yu. An in vitro study of the antimicrobial activity of a silver proteinate preparation for the preparation of a topical solution in the form of a 2% aqueous solution against the main bacterial pathogens of upper respiratory tract diseases. Report No. 59.14.1488–02. 2014 (in Russ.).]
- Бабенко Г.А. О применении микроэлемента серебра в медицине. Микроэлементы в медицине. 1977;7:3–8. [Babenko G.A. On the use of the silver microelement in medicine. Trace elements in medicine. 1977;7:3–8 (in Russ.).]
- Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности местной терапии гнойно-воспалительных заболеваний полости носа. РМЖ. 2017;6:410–413. [Gurov A.V., Yushkina M.A. The possibilities of local therapy of purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity. RMJ. 2017;6:410–413 (in Russ.).]
- Еремеева К.В., Петрова Е.И., Свистушкин В.М. Протеинат серебра в ЛОР-практике: новое — это хорошо забытое старое? РМЖ. 2015;23:1381–1383. [Eremeeva K.V., Petrova E.I., Svistushkin V.M. Silver protein in ENT practice: new is well forgotten old? RMJ. 2015;23:1381–1383 (in Russ.).]
- Реестр разрешений на проведение клинических исследований препарата Сиалор®. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermittionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=&LFDos=&Producer=&Researcher=&SponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1 (дата обращения: 27.03.2020). [Register of approvals for clinical trials of Sialor®. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermittionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=&LFDos=&Producer=&Researcher=&SponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1 (access date: 27.03.2020).
- Данилова Е.И., Трусова О.Ю. Эффективность применения комбинированной терапии острого риносинусита у детей. Медицинский совет. Бронхоппульмонология и ЛОР. 2018;17:84–89. [Danilova E.I., Trusova O. Yu. Effectiveness of combined therapy of acute rhinosinusitis in children. Medical advice. Bronchopulmonology and ENT. 2018;17:84–89 (in Russ.).]
- Хрусталева Е.В., Педдер В.В. Возможности применения протеината серебра в комплексной терапии риносинуситов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;2(2):54–58. [Khrustaleva E.V., Pedder V.V. Possibilities of using silver proteinate in the treatment of rhinosinusitis. RMJ. Medical Review. 2019;2(2):54–58 (in Russ.).]