

# Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух

Профессор С.А. Карпищенко<sup>1</sup>, д.м.н. А.А. Кривопапов<sup>1</sup>, к.м.н. С.А. Еремин<sup>1</sup>,  
П.А. Шамкина<sup>1</sup>, А.В. Чуфистова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.М. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение характеристик распыления и распределения в инфекционном очаге растворов фрамицетина, используемых для топической антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух.

**Материал и методы:** в исследовании участвовали здоровые добровольцы. Были выбраны два препарата с разным техническим устройством пульверизатора: ТРАМИЦЕНТ® (Solopharm, Санкт-Петербург) и ИЗОФРА® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, Франция). Для сравнительного анализа формирования аэрозоля в момент распыления через 70–120 мс и через 180–190 мс после начала распыления использовались методы высокоскоростной фото- и видеофиксации в условиях контрастного освещения. Для оценки распределения препаратов фрамицетина в полости носа испытуемых использовали метод визуализации с оценкой качественных критериев с применением видеоэндоскопии с фото- и видеофиксацией.

**Результаты исследования:** длительность фазы распыления препарата ТРАМИЦЕНТ® стабильна за счет автоматического механизма распылителя и составляет 11–12 мс. Длительность фазы распыления препарата ИЗОФРА® значительно варьирует (от 32 до 47 мс) и напрямую зависит от движения пальцев человека и прилагаемого им усилия. Облако у препарата ТРАМИЦЕНТ® в эксперименте визуализировалось более компактно и дольше сохраняло насыщенность, тогда как у препарата ИЗОФРА® облако было менее насыщенным и занимало большую площадь. Время жизни аэрозоля препарата ТРАМИЦЕНТ® составило 230–278 мс (в среднем 253 мс), что значительно дольше в сравнении с таковым препарата ИЗОФРА® (122–220 мс, среднее время 166 мс). При распылении антибактериального препарата ТРАМИЦЕНТ® аэрозоль попадает в область среднего носового хода и по слизистой оболочке стенок носоглотки распространяется в зону глоточного устья слуховой трубы.

**Выводы:** препарат фрамицетина ТРАМИЦЕНТ® в экспериментальном исследовании продемонстрировал высокое качество распыления и распределения аэрозоля в полости носа.

**Ключевые слова:** оториноларингология, спрей, местная терапия, распыление и распределение растворов, фрамицетин.

**Для цитирования:** Карпищенко С.А., Кривопапов А.А., Еремин С.А. и др. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. РМЖ. 2020;5:26–30.

## ABSTRACT

### Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses

S.A. Karpischenko<sup>1</sup>, A.A. Krivopalov<sup>1</sup>, S.A. Eremin<sup>1</sup>, P.A. Shamkina<sup>1</sup>, A.V. Chufistova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

**Aim:** to study the characteristics of sputtering and distribution of framycetin solutions (used for topical antibacterial therapy of infectious and inflammatory diseases in the nose and paranasal sinuses) in the infectious focus.

**Patients and Methods:** the study involved healthy volunteers. The following 2 medicinal products with different spraying device were chosen: TRAMICENT® (Solopharm, Saint Petersburg) and ISOFRA® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, France). High-speed photography and video recording methods were used in contrast lighting conditions for a comparative analysis of aerosol formation during spraying, and 70–120 ms and 180–190 ms after the start of spraying. To assess the distribution of framycetin solutions in the nasal cavity of the subjects, an imaging method was used with the qualitative criteria assessment using video endoscopy with photo and video fixation.

**Results:** the duration of TRAMICENT® (Solopharm, Saint Petersburg) spray phase was stable due to the automatic sprayer mechanism and is 11–12 ms. The duration of ISOFRA® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, France) spray phase varied significantly (from 32 to 47 ms) and directly depended on the fingers movement performing the spraying and the effort applied to the bottle. The cloud of TRAMICENT® (Solopharm, Saint Petersburg) was visualized more compactly and retained saturation longer, while the cloud of ISOFRA® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, France) was less saturated and occupied a larger area. The lifetime of aerosols in TRAMICENT® (Solopharm, Saint Petersburg) was 230–278 ms (average 253 ms), which was significantly longer versus that of ISOFRA® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, France) (122–220 ms), the average time was 166 ms. Spraying TRAMICENT® (Solopharm, Saint Petersburg) promotes the entry of the antibacterial drug framycetin into the middle nasal passage, along the mucous membrane of the nasopharynx walls with the spread to the pharyngeal mouth of the Eustachian tube.

**Conclusion:** TRAMICENT® (Solopharm, Saint Petersburg) in the experimental study demonstrated a high quality of aerosol spraying and distribution in the nasal cavity.

**Keywords:** otorhinolaryngology, spray, topical therapy, spraying and distribution of solutions, framycetin.

**For citation:** Karpischenko S.A., Krivopalov A.A., Eremin S.A. et al. Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. RMJ. 2020;5:26–30.

## ВВЕДЕНИЕ

Риносинусит является широко распространенным заболеванием в большинстве стран и значительным экономическим бременем для общества, обусловленным утратой трудоспособности работающего населения, высокими затратами ресурсов здравоохранения. Распространенность острого риносинусита, по данным, представленным в Европейском согласительном документе по риносинуситу и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) на 2020 г., составляет 6–15% общей годовой заболеваемости населения [1]. Острый риносинусит, особенно его формы, ассоциированные с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией, опасны угрожающими жизни осложнениями, развитием неблагоприятного исхода лечения, что представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [2, 3].

Выполненный П.А. Шамкиной и соавт. (2019) метаанализ опубликованной научной литературы с глубиной поиска 45 лет, позволил систематизировать разрозненные оригинальные исследования, раскрывающие распространенность хронического риносинусита в мире. По результатам исследования, частота хронического риносинусита в России существенно колеблется от 1,42 до 35%, средний показатель —  $16,42 \pm 10,89\%$  (95% ДИ: 5,53–27,31). Средняя распространенность хронического риносинусита в мире составила  $11,81 \pm 5,81\%$  (95% ДИ: 6,0–17,62) с разбросом от минимального показателя 1,01% (в Южной Корее) до максимального показателя 57,6% (в Индии) [4–7].

Согласно EPOS 2020 г. и легитимным российским клиническим рекомендациям, системная антибактериальная терапия является методом выбора при бактериальном риносинусите [1, 8]. В то же время приходится учитывать глобальную проблему антибактериальной резистентности патогенов [9]. В связи с этим актуальным является использование антибактериальных препаратов для местного применения. EPOS 2020 г. указывает на исследования, по результатам которых топическое применение антибактериальных препаратов путем распыления в полости носа более эффективно, чем системное их применение [1]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, топические антимикробные препараты могут применяться в лечении бактериального риносинусита как в комплексе с системной антибиотикотерапией, так и в виде альтернативного метода лечения [8].

Фрамицетин — бактерицидный антибиотик из группы аминогликозидов для топической терапии. Препарат активен в отношении целого ряда грамположительных патогенов (в т. ч. устойчивых к пенициллинам), а также в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *Pseudomonas aeruginosa* [10].

Сегодня на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано всего два препарата фрамицетина для топической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух: один препарат отечественного производства ТРАМИЦЕНТ® (Solopharm, Санкт-Петербург), другой препарат импортного производства — ИЗОФРА® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, Франция). Доставка 1,25% раствора фрамицетина в полость носа при использовании обоих препаратов осуществляется путем распыления. В настоящее время большое внимание уделяется изучению характеристик распределения частиц лекарственного средства при распылении, исследованию распределения антибактериального препарата в области инфекционного

очага — на поверхности слизистой оболочки полости носа. Установлена прямая зависимость клинического эффекта препарата как от выраженности антимикробного эффекта, так и от характеристик распыления и распределения активного вещества в зоне воспалительного процесса [11–13].

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что в современной научной литературе не найдено работ, посвященных изучению характеристик распыления и распределения в очаге воспалительного процесса препаратов фрамицетина для топической антибактериальной терапии бактериальных риносинуситов.

Цель настоящего исследования — изучение характеристик распыления и распределения в инфекционном очаге растворов фрамицетина, используемых для топической антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для сравнительной оценки физических параметров распыления растворов фрамицетина для интраназального применения были выбраны два препарата с различным техническим устройством пульверизатора: ТРАМИЦЕНТ® (Solopharm, Санкт-Петербург) — Препарат 1 и ИЗОФРА® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, Франция) — Препарат 2.

Предусмотренное производителем дозированное распыление Препарата 1 осуществляется вручную путем надавливания на крышку клапана (поршень микронасоса) до момента фиксации последней. Поршень клапанного механизма при нажатии создает силу не менее 10 Н, происходит выброс и распыление разовой дозы раствора в количестве 50 мкл (0,05 мл), после чего поршень перемещается в исходное положение, и камера микронасоса вновь заполняется новой дозой раствора. Препарат 1 обеспечивает заданные производителем характеристики спрея лекарственного препарата в любом пространственном положении флакона. Флакон Препарата 1 имеет 5-ступенчатую защиту содержимого от проникновения бактерий. Исключен риск передачи инфекции через препарат, болезнетворные бактерии не могут попасть во флакон при обратном всасывании воздуха через распылитель [14].

Предусмотренное производителем дозированное распыление Препарата 2 также осуществляется вручную, но имеет иной принцип распыления, отличающийся от классического. Распыление Препарата 2 пациент осуществляет по принципу спринцовки путем сжатия мягкого корпуса флакона. При этом происходит неконтролируемый выброс раствора из флакона. Характер распыления напрямую зависит от силы и длительности нажатия на флакон, а также от положения флакона в пространстве. При невертикальном положении флакона средство будет не распыляться, а выбрасываться в виде струи. Важная особенность Препарата 2 — после первого использования герметичность флакона нарушается. После распыления во флакон через сопло устремляется воздух, который может содержать бактериальные и вирусные патогены с высоким риском контаминации содержимого Препарата 2 [11].

Оба препарата содержат одинаковое действующее вещество одинаковой концентрации, однако вследствие принципиально различного устройства пульверизаторов во флаконах было решено оценить параметры создаваемых ими аэрозолей.

Для сравнительного анализа использовались методы высокоскоростной фото- и видеофиксации в условиях контрастного освещения. Эксперимент проводился в предварительно обеспыленном закрытом помещении в условиях отсутствия значимого движения воздуха. Влажность в помещении составляла 34%, температура — 26,5 °С, атмосферное давление — 754 мм рт. ст. Механизм распыления запускался вручную. Линейные размеры рассчитывались с использованием размерной сетки, накладываемой на фото- и видеоизображения, время определялось по электронному секундомеру. При этом выделялась фаза распыления аэрозоля (от момента начала выхода вещества из сопла до момента окончания) и фаза распределения (после завершения выхода препарата из сопла до момента осаждения или высыхания основной массы частиц спрея). Время от начала распыления до завершения фазы распределения расценивали как время жизни аэрозоля в экспериментальных условиях.

При исследовании в высоком разрешении (18 мп) изучалось визуальное распределение частиц вещества в аэрозоле и их поведение во времени. Для оценки выбирали наиболее насыщенный частицами участок 20×20 мм, но не ближе 70 мм от сопла в момент распыления, т. к. в этом месте была отмечена наиболее высокая концентрация частиц спрея. Качественно оценивался размер частиц (крупные, мелкие), насыщенность аэрозоля частицами (насыщенный, умеренно насыщенный, бедный). Оценивалось наличие крупных включений в момент распыления и после распыления. Для наглядности участок 20×20 мм приводится в увеличенном размере в левом верхнем углу рисунков 1–3.

Исследование распределения препаратов фрамицетина в полости носа человека проводилось с участием здоровых добровольцев без значимой патологии полости носа и значимых искривлений перегородки носа, после информирования об условиях исследования и их согласия на участие.

Исследовались следующие анатомические структуры для оценки распределения в них препарата и их окраски:

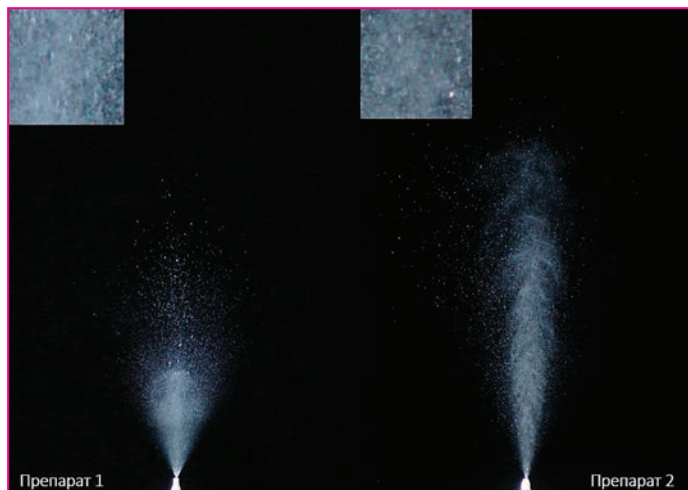
- 1) слизистая перегородки носа;
- 2) передний конец и медиальная поверхность нижней носовой раковины;
- 3) передний конец и медиальная поверхность средней носовой раковины;
- 4) видимая часть среднего носового хода;
- 5) слизистая дна полости носа;
- 6) слизистая свода полости носа;
- 7) слизистая носоглотки.

Флакон с препаратом устанавливали в преддверие полости носа обследуемого под углом 30° относительно вертикали, выполняли однократный впрыск без вдоха и выдоха. Оценивались интенсивность окраски (сильная, слабая, не определяется) и окрашенная поверхность структур носовой полости, условно разделенных на 3 равные части (передняя треть, средняя треть (середина), задняя треть полости носа).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАСПЫЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ФРАМИЦЕТИНА

Эксперимент распыления растворов фрамицетина в воздухе показал, что Препарат 1 и Препарат 2 формируют облако аэрозоля в виде конуса, расходящегося под



**Рис. 1.** Формирование конуса аэрозоля в момент распыления препаратов (аэрозоль состоит преимущественно из мелких частиц)

острым углом с вершиной у сопла, причем Препарат 1 формирует более широкий конус — около 50–55°, тогда как Препарат 2 формирует очень узкий конус — около 15° (рис. 1).

Длительность фазы распыления Препарата 1 стабильна и составляет 11–12 мс. Стабильность обеспечивается за счет автоматического механизма распыления, который не зависит от силы и продолжительности нажатия на крышку флакона.

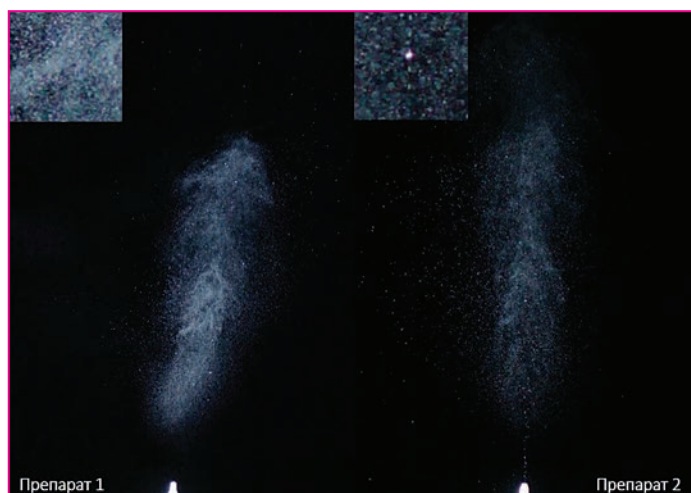
Длительность фазы распыления Препарата 2 значительно варьирует и напрямую зависит от движения пальцев человека, осуществляющего распыление, и прилагаемого им усилия: от 32 до 47 мс, в среднем 37 мс. Столь высокий разброс длительности выброса ввиду технологических особенностей флакона Препарата 2 отражается на объеме однократной дозы препарата, делая ее нестабильной.

Оба препарата фрамицетина в эксперименте формировали насыщенный преимущественно мелкими частицами аэрозоль на расстоянии 70 мм от сопла. Насыщенность аэрозоля Препарата 1 была более выражена. Оба препарата фрамицетина образуют небольшое (7–10) количество крупных частиц, выходящих из сопла в самом начале фазы распыления (рис. 1).

В пределах 70–120 мс от начала выброса раствора фрамицетина, на завершающей фазе распыления, исследуемые образцы препаратов формируют облако аэрозоля, схожее по размерам и площади распределения (600–780 см<sup>2</sup>). В течение указанного времени оба образца аэрозоля были умеренно насыщенны и представлены преимущественно мелкими частицами с незначительным числом (2–5) крупных включений. Облако Препарата 1 визуализировалось более компактно и дольше сохраняло насыщенность, тогда как облако Препарата 2 было менее насыщенным и занимало большую площадь (рис. 2).

Через 120 мс облако Препарата 2 становилось бедным по насыщенности, быстро исчезало за счет оседания и испарения частиц. Облако Препарата 1 существенно дольше сохраняло свою насыщенность и начинало бледнеть только через 2 с от начала впрыска (рис. 3).

Время жизни аэрозоля у Препарата 1 составило 230–278 мс, в среднем 253 мс, что значительно дольше в сравнении с тем же показателем у Препарата 2: 122–220 мс,



**Рис. 2.** Облако аэрозоля через 70–120 мс от начала распыления препаратов



**Рис. 3.** Облако аэрозоля через 180–190 мс от начала распыления препаратов

среднее время 166 мс. Через 2 с от момента впрыска Препарата 1 сохранялось умеренно насыщенное мелкими частицами облако аэрозоля. Через аналогичное время от момента впрыска Препарата 2 сохранялось очень бледное облако с единичными мелкими частицами.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ФРАМИЦЕТИНА ПРИ РАСПЫЛЕНИИ В ПОЛОСТИ НОСА И НОСОГЛОТКЕ

Для сравнительного анализа распределения фрамицетина при распылении в полости носа использовали отечественный Препарат 1 — ТРАМИЦЕНТ® (Solopharm, Санкт-Петербург) и импортный Препарат 2 — ИЗОФРА® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, Франция). В условиях технологического производства водные растворы фрамицетина подкрашивали метиленовым синим с обязательным условием сохранения стерильности и целостности оригинального флакона.

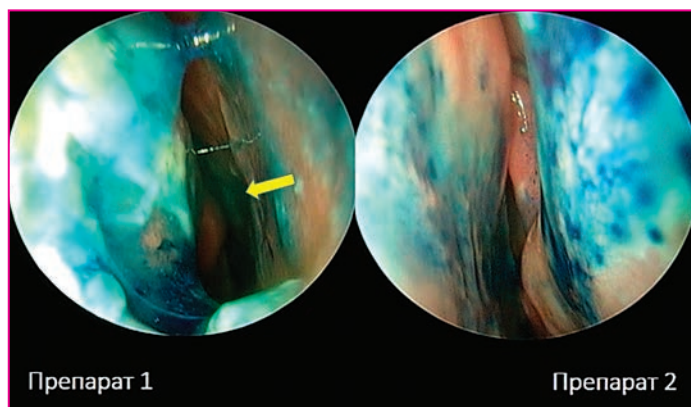
Эндоскопию проводили сразу после распыления. При осмотре передних отделов полости носа было отмечено интенсивное распределение окрашенного раствора по перегородке носа и нижней носовой раковине. При сравнении равномерности и интенсивности распределения растворов по поверхности слизистой оболочки у Препарата 1 отмечено более равномерное и интенсив-

ное окрашивание передних и средних отделов полости носа, чем у Препарата 2 (рис. 4).

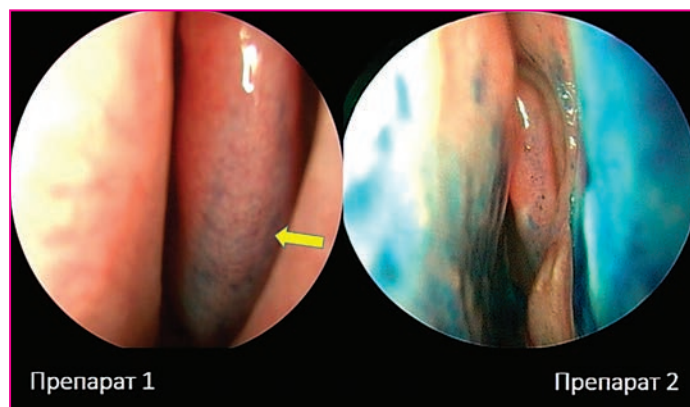
При эндоскопии средних отделов полости носа зарегистрировано окрашивание переднего конца средней носовой раковины (передний и нижний края) и распределение в область среднего носового хода. Интенсивность окраски при распылении Препарата 1 была более выражена по сравнению с интенсивностью окраски при использовании Препарата 2 (рис. 5).

При исследовании глубоких отделов полости носа отмечено, что распределение раствора фрамицетина по поверхности слизистой оболочки после распыления происходило в области общего носового хода вдоль перегородки носа. При этом более выраженное окрашивание зафиксировано при распылении Препарата 1 (рис. 6).

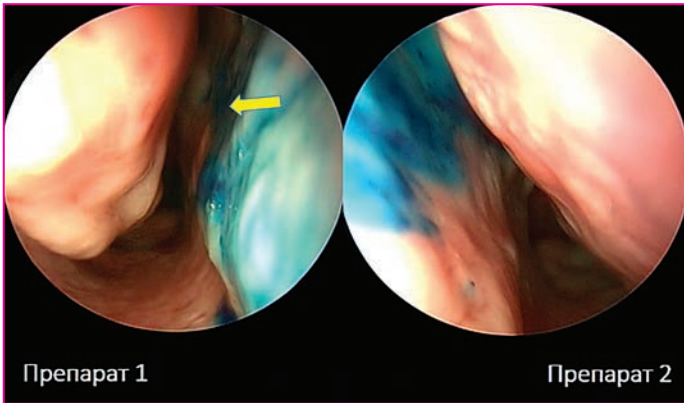
При эндоскопии носоглотки зарегистрировано наиболее равномерное распределение Препарата 1 по поверхности слизистой оболочки, что указано желтой стрелкой на рис. 7. Было зарегистрировано четкое распределение Препарата 1 в устье слуховой (евстахиевой) трубы, указанное зеленой стрелкой на рис. 7. Распределение Препарата 2 в полости носоглотки менее равномерное, в виде слизистых тяжей без попадания в устье слуховых (евстахиевых) труб.



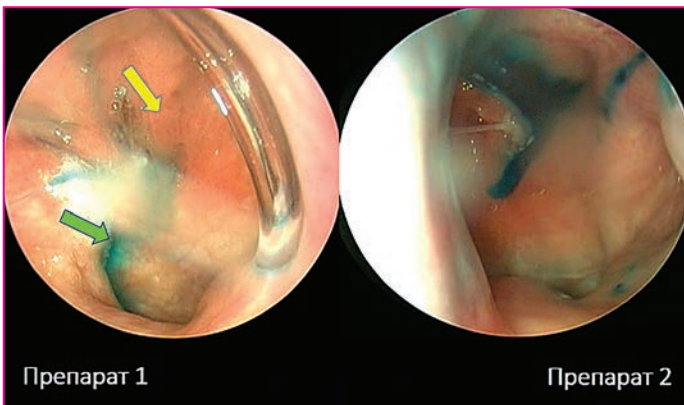
**Рис. 4.** Распределение окрашенного раствора фрамицетина после распыления в передних отделах полости носа (стрелкой показано более равномерное и интенсивное окрашивание передних и средних отделов полости носа Препаратом 1)



**Рис. 5.** Распределение окрашенного раствора фрамицетина после распыления в средних отделах полости носа (стрелка указывает на более интенсивное окрашивание при распылении Препарата 1)



**Рис. 6.** Распределение окрашенного раствора фрамицетина после распыления в задних отделах полости носа (стрелка указывает на более выраженное окрашивание при распылении Препарата 1)



**Рис. 7.** Распределение окрашенного раствора фрамицетина после распыления в носоглотке

## Выводы

При исследовании физических параметров распыления препарата ТРАМИЦЕНТ® (Solopharm, Санкт-Петербург) (отечественный) и препарата ИЗОФРА® (Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI, Франция) (импортный) обнаружены принципиально разные физические механизмы распыления.

Препарат ТРАМИЦЕНТ® спрей дозированный образует равномерное облако микрочастиц, летящих с высокой определенной скоростью. Он обладает высокими гарантиями стерильности раствора в течение всего курса лечения.

Препарат ИЗОФРА® раствор недозированный формирует микрочастицы в зависимости от физического усилия и длительности сжатия флакона пациентом. Особенностью этого препарата является нарушение герметичности и стерильности содержимого флакона сразу после первого использования.

Экспериментальные исследования физических параметров распыления образцов препаратов показали стабильность временных параметров фазы распыления препарата ТРАМИЦЕНТ® (11–12 мс) и, соответственно, стабильный характер доставляемой дозы.

Временные характеристики фазы распыления и доза препарата ИЗОФРА® широко варьируют и напрямую зависят от физического усилия и длительности сжатия флакона.

Видеосъемка с видеофиксацией зарегистрировала более высокую насыщенность и компактность облака аэрозо-

ля, а также более длительное время жизни аэрозоля препарата ТРАМИЦЕНТ® в сравнении с препаратом ИЗОФРА®.

При эндоскопической видеосъемке с видеофиксацией выявлено наиболее равномерное и более интенсивное распределение аэрозоля препарата ТРАМИЦЕНТ® в полости носа и носоглотке. Распыление способствует попаданию антибактериального препарата фрамицетина в область среднего носового хода — анатомически и физиологически значимую зону естественных соустьев околоносовых пазух.

Экспериментально зафиксировано выраженное и равномерное распределение препарата ТРАМИЦЕНТ® по слизистой оболочке стенок носоглотки с распространением в зону глоточного устья слуховой (евстахиевой) трубы. Выявленный эффект имеет значение при профилактике развития острого среднего отита на фоне острого инфекционного процесса в полости носа и носоглотке (острый риносинусит), а также при терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха.

Таким образом, препарат фрамицетина ТРАМИЦЕНТ® спрей дозированный для топической терапии, появившийся на отечественном фармацевтическом рынке в 2019 г., в экспериментальном исследовании продемонстрировал высокие качества физических параметров распыления и распределения аэрозоля в полости носа. Результаты проведенного исследования имеют положительное значение при клиническом применении препарата ТРАМИЦЕНТ® в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух, что дает основание рекомендовать препарат к применению в практическом здравоохранении. ▲

## Источник финансирования

Публикация осуществлена при поддержке компании Solopharm в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

## Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58 (Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
2. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(98):103–115. [Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A. et al. Assessment of the quality of specialized otorhinolaryngological care. *Russian otorhinolaryngology*. 2019;18(98):103–115 (in Russ.).]
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шаталов В.А. и др. Клинико-диагностические особенности оториносиногенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, осложнившихся сепсисом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(6):13–19. [Krivopalov A.A., Yanov Yu.K., Shatalov V.A. et al. Clinical and diagnostic features of otorhinoinosogenic intracranial purulent-inflammatory diseases complicated by sepsis. *Bulletin of surgery*. I.I. Grekova. 2016;175(6):13–19 (in Russ.).]
4. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В. и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:188. [Shapkina P.A., Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V. et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Modern problems of science and education*. 2019;3:188 (in Russ.).]
5. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Строчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. *Пособие для врачей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003;5(2):167–174. [Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V., strachunsky L.S. et al. Practical recommendations for antibacterial therapy of sinusitis. *Manual for doctors. Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2003;5(2):167–174 (in Russ.).]
6. Bhattacharyya N., Gilani S. Prevalence of Potential Adult Chronic Rhinosinusitis Symptoms in the United States. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2018;159(3):522–525. DOI:10.1177/0194599818774006.
7. Карпищенко С.А., Волошина А.В., Станчева О.А. Болевой синдром при изолированном сфеноидите: наш опыт в диагностике, лечении. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017;23(2):4–10. [Karpishchenko S.A., Voloshina A.V., Stancheva O.A. Pain syndrome in isolated sphenoiditis: our experience in diagnosis and treatment. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017;23(2):4–10 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>