

# ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА

## У ПАЦИЕНТОВ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Лечение пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) остается актуальной проблемой современной оториноларингологии. Разнообразие клинических форм ХРС определяется множеством этиологических факторов, включая генетические факторы, окружающую среду, инфекционные агенты, аллергию, иммунные нарушения и системные заболевания. Проявления заболевания в значительной степени снижают качество жизни пациентов. Не редки случаи развития у пациентов ХРС на фоне аллергического ринита (АР). Учитывая полиэтиологичность заболевания, подход к лечению ХРС у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом носит индивидуальный и комплексный характер. Противовоспалительная терапия занимает значимое место в лечении пациентов с ХРС, в особенности при сопутствующем круглогодичном АР. Хирургическое лечение показано таким пациентам в большинстве случаев, однако при наличии сопутствующего круглогодичного аллергического ринита требует дополнительной периоперационной терапии.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды.

P.A. KOCHETKOV, PhD in medicine, E.B. RAKUNOVA

TREATMENT FEATURES OF CHRONIC RHINISINUSITIS IN PATIENTS WITH PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS

The issue of chronic rhinosinusitis (CRS) treatment is currently important. Wide variety of CRS clinical forms can be defined by multiple etiological factors, comprising genetic, environmental, infectious, allergic, immune contravention and systemic diseases. Cases when CRS occurs in patient with concomitant allergic rhinitis (AR) are not rare. Considering multifactorial etiology of CRS the therapy approach must be individual and complex especially in patients with concomitant AR. Usually surgical treatment is indicated, but in case of concomitant AR it requires additional pre- and postoperative therapy.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, intranasal corticosteroids.

**Л**ечение пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) остается актуальной проблемой современной оториноларингологии.

Хронический риносинусит – это воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью более 12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа. Кроме того, могут присутствовать головная боль с преимущественной локализацией в области ОНП, снижение или отсутствие обоняния, а также местные (эндоскопические) признаки: слизисто-гнойные выделения и/или отек слизистой оболочки в среднем либо верхнем носовом ходе; КТ-признаки: утолщение слизистой оболочки остиомеатального комплекса и/или ОНП [1]. ХРС у детей определяется и диагностируется также, однако важным диагностическим критерием является кашель, иногда даже более значимым, чем снижение обоняния [2]. На основании клинических проявлений и данных дополнительных исследований ХРС грубо разделяют на полипозный и без полипоза. Как у детей, так и у взрослых полипозный риносинусит может быть диагностирован, когда полипозная ткань визуализируется в полости носа или среднем носовом ходе, при этом односторонний процесс требует дифференциальной диагностики с неопластическим процессом [1–3].

Классификация риносинусита может строиться по различным признакам. В зависимости от этиологических факторов ХРС может быть бактериальным и грибковым или вызванным бактериально-грибковыми ассоциациями. По характеру течения выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы на основании суммарной выраженности симптомов заболевания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). По морфологическим особенностям хронический ХРС может быть катаральным, гнойным, гнойно-полипозным и полипозным. Специфическую форму представляет собой одонтогенный верхнечелюстной синусит [1].

Разнообразие клинических форм ХРС определяется множеством этиологических факторов, включая генетические факторы, окружающую среду, инфекционные агенты, аллергию, иммунные нарушения и системные заболевания. В патогенезе ХРС играет роль эозинофильное или нейтрофильное воспаление [4]. Также обнаружено участие некоторых специфических медиаторов воспаления в развитии ХРС, и эффект от лечения препаратами анти-ИЛ5 и анти-IgE-антител подчеркивает их важность. ХРС расценивают как мультифакторный воспалительный процесс, причина развития которого до конца не определена, с чем связаны трудности лечения данного заболевания. Определение фактора, способствующего развитию ХРС у каждого отдельного пациента, остается предметом для дальнейших исследований [3].

ХРС поражает примерно 12–15,2% взрослого населения США ежегодно [5]. Проявления заболевания в значительной степени снижают качество жизни пациентов [6]. Были проведены исследования, которые показали, что уровень качества жизни больных с ХРС сопоставим или даже ниже, чем людей с ХОБЛ или болезнью Паркинсона [7]. У многих пациентов течение заболевания сопровождается хронической усталостью, ломотой в теле, а также ухудшением сна. Эти симптомы значительно уменьшаются после проведения эндоскопической операции на околоносовых пазухах [8, 9]. В 9–26% случаев у больных ХРС трудоспособного возраста развиваются депрессивные состояния, что вынуждает их чаще посещать врача, соответственно, чаще отсутствовать на работе [10].

Согласно EPOS-2012, патофизиология ХРС до сих пор неясна [2]. Ученые предполагают, что аллергия играет определенную роль в развитии персистирующего воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП, но предполагающий фактор индивидуален у каждого пациента. Исследований, доказывающих роль аллергии в развитии ХРС, не проводилось, как и нет исследований, доказывающих, что лечение аллергии меняет подход к лечению ХРС [3]. На сегодняшний день не существует доказательств того, как лечение ХРС влияет на течение аллергического ринита (АР), и наоборот. В мировой литературе имеется лишь немного наблюдений сравнительного характера течения ХРС с АР и ХРС без АР [3]. Данные исследования, проведенного в 12 странах Европы, указывают на тесную взаимосвязь бронхиальной астмы и ХРС, при этом наиболее часто отмечался сопутствующий этим двум патологиям АР [11].

Другая распространенная теория развития ХРС основана на том, что многие микроорганизмы в носу и ОНП способны образовывать биопленки, т. е. создавать колонии, окруженные защитным матриксом [12]. Таким образом, они становятся в 1000 раз устойчивее к действию собственных защитных свойств организма, а также к антибактериальным агентам [13]. Прямой взаимосвязи между образованием биопленок и развитием ХРС нет, однако есть наблюдение, что результаты эндоскопической риносинусхирургии были хуже среди пациентов, у которых обнаруживался рост биопленок [14]. В составе бактерий, образующих биопленки, представлены различные штаммы стафилококков, *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. Биопленки также могут быть обнаружены у пациентов без ХРС, что ставит под сомнение их роль в развитии патологического процесса [15].

Грибковая теория развития ХРС предложена в 1983 г. Katzenstein et al. [16]. Иммунная реакция слизистой оболочки ОНП на элементы мицелия грибов (в первую очередь рода *Alternaria*), попадающих в ОНП в процессе воздухообмена, – одна из современных теорий патогенеза ХРС. Согласно данной концепции, такая реакция должна развиваться у предрасположенных лиц и проявляться рекрутированием эозинофилов в слизистую оболочку и их последующей миграцией в просвет ОНП, где они «атакуют» проникшие туда элементы мицелия. Этот процесс, по мнению авторов данной теории, осуществляется

посредством антиген-презентирующих клеток и Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкины (IL-5 и IL-13). Результатом становится дегрануляция эозинофилов и выделение токсичных белков (главный основной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин), которые разрушают не только мицелий грибов, но и собственную слизистую оболочку ОНП, вызывая в ней хроническое воспаление [1, 3]. Однако достоверных подтверждений этой теории пока не имеет и поэтому не стала универсальной.

Остеит, т.е. патологические изменения в кости, формирующей стенки ОНП, рассматривают как одну из причин персистенции ХРС [17]. Хотя присутствия бактерий в костной ткани ОНП не удалось выявить ни у больных ХРС, ни в экспериментальных исследованиях, считается, что явления остеита могут способствовать персистенции воспаления в слизистой оболочке. Предполагают, что изменения в костной ткани могут распространяться по гаверсовым каналам на значительное расстояние от надкостницы, фактически представляя собой явления асептического остеомиелита, который может быть одной из причин неэффективности стандартной антимикробной терапии. И все же остеит выступает скорее не причиной, а следствием и развивается на фоне длительно существующего хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке ОНП [1, 3].

Гастроэзофагеальный (фаринголарингеальный) рефлюкс и присутствие *Helicobacter pylori* в полости носа и ОНП служит одной из возможных причин развития ХРС [18, 19]. Об этом отчасти свидетельствует обнаружение у 11–33% пациентов с ХРС *H. pylori* в секрете ОНП [20].

Современная концепция патогенеза ХРС предполагает, что развитие хронического воспаления в ОНП является следствием обструкции носовых ходов и блока соустьев ОНП, например, патологическими изменениями в области среднего носового хода и остиомеатального комплекса. Такие изменения приводят к нарушению вентиляции и снижению аэрации пазух. Патогенные микроорганизмы в этих условиях получают возможность более длительного контакта со слизистой оболочкой, а также благоприятную среду для жизнедеятельности. Однако метаанализ доступных публикаций по данной проблеме не подтверждает достоверной связи между анатомическими вариантами строения и наличием клинических проявлений ХРС [21, 22].

Диагноз ХРС устанавливают на основании анамнестических данных, клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Пациенты с ХРС обычно не могут точно указать давность заболевания и не связывают его начало с какими-то конкретными событиями. Исключение составляют больные с одонтогенным и грибковым верхнечелюстным синуситом в анамнезе, перенесшие стоматологические манипуляции. Степень тяжести ХРС определяется в баллах по визуально-аналоговой шкале.

Клиническими проявлениями ХРС являются заложенность носа, выделения из носа или стекание слизи по задней стенке глотки, снижение или отсутствие обоняния,

лицевая боль (тяжесть или давление в проекции ОНП, головная боль), сопутствовать могут также боль в ухе, неприятный запах изо рта, зубная боль, недомогание и общая слабость [23]. Диагноз ХРС устанавливается при наличии 2 и/или более симптомов одновременно, эндоскопического или КТ-подтверждения [1–3].

Основным методом объективной диагностики ХРС служит передняя риноскопия и эндоскопия (уровень доказательности В), при которых на фоне диффузной застойной гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа выявляется наличие патологического отделяемого в области соустьев, вовлеченных в воспалительный процесс ОНП [1–3]. При поражении верхнечелюстной и лобной пазух такое отделяемое можно увидеть в среднем носовом ходе, а при сфеноидите – в верхнем. Патологический секрет может быть выявлен и на задней стенке глотки при задней риноскопии и фарингоскопии. Рентгенография, УЗИ и диафаноскопия ОНП в настоящее время считаются малоинформативными методами и рекомендуются только в случае невозможности проведения КТ. Пункцию (трепанопункцию) пораженных пазух выполняют с диагностической целью (обычно при заборе аспирата для культурального исследования). Результаты посева мазков со слизистой оболочки среднего носового хода не могут считаться диагностически значимыми [1].

Компьютерную томографию ОНП (уровень доказательности В) рекомендуется проводить всем пациентам с ХРС. КТ не только позволяет установить характер и распространенность патологических изменений, но и выявляет индивидуальные особенности анатомического строения полости носа и ОНП, приводящие к развитию и рецидивированию ХРС. Магнитно-резонансная томография (МРТ) не является методом визуализации ОНП, следовательно, не применима для диагностики ХРС. Исключение составляют процессы, протекающие с подозрением на опухолевый рост.

При ХРС необходимо проводить дифференциальную диагностику с мигренью и другими синдромами, проявляющимися головной болью; ликвореей при наличии односторонней ринореи; АР. В большинстве случаев такие симптомы, как чиханье и зуд в носу и глазах, служат ключевыми, позволяющими заподозрить аллергический процесс, однако не редки случаи развития у пациентов ХРС на фоне АР.

АР является IgE-опосредованным первично хроническим воспалительным заболеванием слизистой оболочки полости носа. Основой назначения рациональной терапии данного заболевания является точное понимание патогенетических механизмов его развития [24].

До 2001 г. принято было подразделять АР на круглогодичный, обусловленный сенсибилизацией к бытовым аллергенам, и сезонный, представляющий собой реакцию на аллергены пыльцы растений и клинически проявляющийся только в период цветения [25]. На сегодняшний день главной действующей международной классификацией аллергического ринита являются интермиттирующая и персистирующая формы (согласительные документы ARIA-2008). При интермиттирующей форме симптомы

беспокоят пациента меньше 4 дней в неделю или меньше 4 недель в год, в случае персистирующей формы – больше 4 дней в неделю или больше 4 недель в год. По тяжести заболевания выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степень АР [26].

Пациенты с АР предъявляют жалобы на жжение в носу, зуд, ринорею, заложенность носа и приступообразное чиханье. Как следствие основных симптомов может возникать головная боль, расстройства сна: храп, синдром обструктивного апноэ сна, постназальный синдром, изменение тембра голоса и пр. [26].

Постановка диагноза данного заболевания основана не только на анализе клинических проявлений, но и на результатах специфических тестов. По данным согласительных документов по аллергическому риносинуситу (ARIA-2008), при диагностике необходимо учитывать обязательные признаки данного заболевания: приступы чиханья, заложенность носа, зуд в носу, отделяемое слизистого характера, проявления конъюнктивита – и дополнительные симптомы: краснота одного глаза, сухость глаз, светобоязнь, anosmia, эпизоды носового кровотечения, постназальный синдром, болевой синдром. При наличии двух или более обязательных признаков, даже при отсутствии необязательных, необходимо проведение у таких пациентов диагностических тестов. Принцип работы последних заключается в выявлении на поверхности кожи или в крови свободного или клеточного IgE [26].

При передней риноскопии и эндоскопическом исследовании полости носа у пациентов с АР можно отметить следующие особенности: бледная и пастозная слизистая оболочка, слизистое или водянистое отделяемое, реже определяются участки полипозно-измененной слизистой оболочки. Кроме того, у таких пациентов часто можно диагностировать искривление перегородки носа, буллезно-измененные средние носовые раковины, вазомоторные проявления [27].

Учитывая полиэтиологичность заболевания, подход к лечению ХРС у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом носит индивидуальный и комплексный характер.

Целями медикаментозной терапии ХРС являются купирование воспалительного процесса, по возможности элиминация патогенного возбудителя из полости носа и пораженных воспалительным процессом ОНП, восстановление вентиляции ОНП и мукоцилиарного клиренса, нормализация или улучшение качества жизни пациента [1, 3]. При наличии у пациента сопутствующего АР первостепенным вопросом является элиминация аллергена. Следует максимально сократить последующий контакт пациента с аллергенами, вызвавшими гиперсенсибилизацию. При этом необходимо учитывать, что положительная динамика может стать заметна только через значительный промежуток времени (до года). Полное исключение аллергена даже при соблюдении всех рекомендаций невозможно, в то время как частичное ограничение контакта с ним снижает тяжесть клинических симптомов и необходимость применения медикаментозного лечения [27, 28].

Среди лекарственных средств доказанной эффективностью обладают только интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) (уровень доказательности А) [29], водно-солевые растворы для ирригации полости носа – уровень доказательности А [30] и в некоторой степени антибиотики (уровень доказательности С) [2, 3].

Интраназальные глюкокортикостероиды – это немногочисленная, но достаточно неоднородная группа лекарственных средств. Обладая схожими фармакодинамическими свойствами, ИГКС различаются по некоторым фармакокинетическим показателям, прежде всего по значению системной биодоступности. Именно показатель системной биодоступности во многом определяет риск развития многих побочных эффектов у препаратов данной группы. В отличие от острого риносинусита при ХРС эффект интраназальных ГКС развивается значительно медленнее и становится заметным только на 3-й неделе систематического лечения. Поэтому их назначают продолжительными курсами (от 3 месяцев) с целью воздействовать локально на воспалительный процесс, купировать отек в полости носа, восстановить проходимость естественных отверстий ОНП. Эффективность интраназальных ГКС при ХРС имеет самую высокую (Ia) степень доказательности, в т. ч. и в послеоперационном периоде [1–3].

ИГКС входят в схему медикаментозного лечения пациентов с АР после элиминации сенсibilизирующего агента и использования интраназальных антигистаминных препаратов при среднетяжелой форме течения заболевания. Благодаря выраженному противовоспалительному действию данная группа препаратов позволяет быстро и эффективно снизить выраженность симптомов АР, при этом ИГКС практически не обладают системным действием. В случае недостаточной эффективности лечения целесообразно применение комбинации интраназальных антигистаминных препаратов и ИГКС, в случае тяжелых форм – переход к применению системных глюкокортикостероидов перорально. Системные глюкокортикостероиды используют в исключительных случаях коротким курсом при тяжелых симптомах и неэффективности других методов лечения [31]. Четвертой ступенью терапии аллергического ринита является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), основанная на введении постепенно возрастающего количества аллергена для уменьшения выраженности симптомов, связанных с последующим воздействием аллергена [26, 31].

С учетом весьма ограниченного арсенала действительно эффективных консервативных методов лечения ХРС роль хирургического лечения при этом заболевании остается значительной.

Целью хирургического лечения является коррекция анатомических аномалий, имеющих у пациента, таких как искривленная носовая перегородка, гипертрофированные нижние носовые раковины, буллезно-измененные средние носовые раковины, полипы и другие патологические ткани, блокирующие отверстия ОНП и препятствующие их адекватной аэрации. Следует помнить, что проведение хирургического лечения пациентов с ХРС при сопутствующем АР возможно после предвари-

тельной подготовки, направленной на купирование симптомов аллергии. В то же время, даже успешно проведя хирургическое вмешательство, не удастся достигнуть устранения проявлений АР. Таким образом, противовоспалительная терапия занимает значимое место в лечении пациентов с ХРС, в особенности при сопутствующем круглогодичном АР.

Существуют топические ГКС первого поколения, к ним относятся беклометазона дипропионат, триамцинолона ацетонид, флунизол и будесонид, а также ГКС нового поколения – флутиказона пропионат, мометазона фураат, флутиказона фураат и циклесонид и др. [32]. Впервые глюкокортикоидные препараты в виде интраназальных спреев появились в 1973 г. Их использование без развития нежелательных системных побочных эффектов расширило возможности терапевтических подходов в оториноларингологии. Почти за 40 лет на фармацевтическом рынке появились сотни спреев для интраназального применения, одним из которых является препарат с торговым наименованием Фликсоназе (действующее вещество – флутиказона пропионат), обладающий противоаллергическим и противовоспалительным действием. Препарат относится к классу безрецептурных кортикостероидов для интраназального применения в России с 2015 г. Оказывает быстрое противовоспалительное действие на слизистую оболочку носа, а его антиаллергический эффект проявляется уже через 2–4 ч после первого применения.

Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного введения спрея в дозе 200 мкг. При интраназальном введении в рекомендованных дозах он не обладает сколько-нибудь выраженной системной активностью и практически не угнетает гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему.

При регулярном применении флутиказона пропионат устраняет назальные симптомы (заложенность носа, чихание и зуд в носу), облегчает глазные симптомы, связанные с АР. Так, препарат является неотъемлемой составляющей предоперационной медикаментозной терапии у пациентов с ХРС на фоне круглогодичного АР, а также помогает минимизировать проявления АР в послеоперационном периоде, которые могут спровоцировать ухудшение состояния пациента и течения основного заболевания. Флутиказона пропионат в форме интраназального спрея разрешен к применению у детей с 4 лет.

Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом описана также в ряде крупных клинических исследований [33, 34]. Исследование, проведенное в 2008 г., показало, что использование топических кортикостероидов, в частности флутиказона пропионата в дозе 400 мкг/сут в течение 14 дней, является эффективным средством лечения пациентов с аллергическим ринитом, однако эффект от лечения быстро нивелируется после отмены препарата. Данный вид лекарственной терапии может использоваться повторными курсами, в те периоды, когда пациент отмечает усиление проявлений постна-



зального синдрома – ощущения стекания слизи по задней стенке глотки [35].

В 2017 г. проведено исследование, которое продемонстрировало равную или даже большую эффективность интраназального применения флутиказона пропионата в сравнении с антигистаминными средствами перорального применения [36].

Таким образом, хронический риносинусит является актуальной, широко распространенной социально значимой проблемой практической медицины на сегодняшний день. Подход к диагностике и лечению данного заболевания

должен быть комплексным и индивидуальным. Хирургическое лечение показано таким пациентам в большинстве случаев, однако при наличии сопутствующего круглогодичного АР требует дополнительной перидоперационной терапии. В связи с этим обязательно включение в схему ведения таких пациентов интраназальных глюкокортикостероидов, которые зарекомендовали себя как безопасные и эффективные средства.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Арефьева Н.А. и др. под ред. Лопатина А.С. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации. Российское общество ринологов. М.: Практическая медицина, 2014. 64 с./ Arefyeva NA, et al. Edited by Lopatina AS. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles: clinical guidelines. Russian Society of Rhinologists. M: Practical medicine, 2014. 64 p.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*, 2012, 23: 1–298.
- Orlandi R, Kingdom T, Hwang P, Smith T, Alt J, Baroody F et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2016, 6(S1): S22–S209.
- Akdis CA, Bachert C, Cingi C et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 1479–1490.
- Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23: 392–395.
- Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat* 10, 2014, 260: 1–161.
- Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 2011, 121: 2672–2678.
- Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 2008, 118: 730–739.
- Alt JA, Smith TL, Mace JC, Soler ZM. Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2013, 123: 2364–2370.
- Zhou S, Hur K, Shen J and Wrobel B. Impact of sinonasal disease on depression, sleep duration, and productivity among adults in the United States. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 2017, 2(5): 288–294.
- Jarvis D, Newson R, Lotvall J et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*, 2012, 67: 91–98.
- Zhang Z, Kofonow JM, Finkelman BS et al. Clinical factors associated with bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144: 457–462.
- Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res*, 1991, 37: 91–105.
- Zhang Z, Han D, Zhang S et al. Biofilms and mucosal healing in postsurgical patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23: 506–511.
- Bezerra TF, Padua FG, Gebrim EM et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144: 612–616.
- Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1983, 72: 89–93.
- Cho SH, Min HJ, Han HX et al. CT analysis and histopathology of bone remodeling in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 135: 404–408.
- Delehay E, Dore MP, Bozzo C et al. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36: 157–161.
- Wong IW, Rees G, Greiff L et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24: 255–259.
- Ozdek A, Cirak MY, Samim E et al. A possible role of Helicobacter pylori in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*, 2003, 113: 679–682.
- Bhattacharyya N. Relationship between mucosal inflammation, computed tomography, and symptomatology in chronic rhinosinusitis without polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117: 517–522.
- Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 38: 32–37.
- Bachert C, Pawankar R, Zhang L et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*, 2014, 7: 25.
- ARIA. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. *Аллергология. Приложение*, 2001, 3: 43–56 /ARIA. Allergic rhinitis and its effect on bronchial asthma. *Allergologia. Annex*, 2001, 3: 43–56.
- Izquierdo-Dominguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(2): 142–141.
- Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, 63(Suppl 86): 8–160.
- Кочетков П.А., Свистушкин В.М., Мейтель И.Ю. Современные подходы к лечению аллергического риносинусита. *Медицинский совет*, 2016, 18: 64–68./ Kochetkov PA, Svistushkin VM, Meitel IYu. Modern approaches to the treatment of allergic rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 18: 64–68.
- Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 417 с. /Lopatin AS. Rhinitis: a guide for practitioners. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 417 p.
- Snidvongs K, Kalish L, Sacks R et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 8: CD009274.
- Van den Berg JW, de Nier LM, Kaper NM et al. Limited evidence: higher efficacy of nasal saline irrigation over nasal saline spray in chronic rhinosinusitis – an update and reanalysis of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150: 16–21.
- Kimihiro Okubo et al. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis. *Allergology International*, 2011, 60: 171–189.
- Chong L, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton M and Schilder A. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 1998, 317: 1624–1629.
- Banov CH, Woehler TR, LaForce CF et al. Once daily intranasal fluticasone propionate is effective for perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy*, 1994, 73: 240–246.
- Авербух В.М., Лопатин А.С. Исследование эффективности флутиказона пропионата при постназальном (postnasal drip) синдроме. *Российская ринология*, 2008, 16(2): 20–21./ Averbukh VM, Lopatin AS. A study of the efficacy of fluticasone propionate in postnasal drip syndrome. *Rossiyskaya Rinologiya*, 2008, 16 (2): 20–21.
- May J, Dolen W. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. *Clinical Therapeutics*, 2017, 39(12): 2410–2419.