Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему

К.м.н. О.А. ИВАНЧЕНКО[1], проф. А.С. ЛОПАТИН[2]

[1]ГУЗ городская поликлиника №9 (глав. врач — А.А. Кондрашова) ЮВАО Москвы, [2]кафедра болезней уха, горла и носа (зав. — проф. А.С. Лопатин) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Chronic rhinosinusitis: epidemiology, classification, etiology, and pathogenesis. The current view of the problem

O.A. IVANCHENKO, A.S. LOPATIN

[1]City Polyclinic № 9, Moscow, [2]I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Russian Ministry of Health and Social Development

Изучение проблемы хронического риносинусита актуально в связи с неуклонным ростом заболеваемости и отсутствием четких критериев по многим вопросам диагностики и лечения этой патологии. На сегодняшний день хронический риносинусит является заболеванием с большим количеством предрасполагающих моментов, но без однозначно доказанной этиологии. Патогенез хронического риносинусита также нельзя назвать достаточно понятным, несмотря на наличие большого количества работ по этому поводу. Данные многих доказательных исследований значительно отличаются либо противоречат друг другу. Способы диагностики и показатели различных исследований могут варьировать в широких пределах в зависимости от стандартов, принятых в разных странах.

Ключевые слова: хронический риносинусит, околоносовые пазухи.

The study of chronic rhinosinusitis is a challenging problem bearing in mind the ever-increasing morbidity and the lack of generally accepted criteria for diagnostics and treatment of this pathology. There is a great variety of factors predisposing to the development of chronic rhinosinusitis whereas its etiology remains controversial. Moreover, the pathogenetic mechanisms of chronic rhinosinusitis remain to be elucidated despite a wealth of publications devoted to this problem The results of many evidence-based investigations are different and even conflicting. Both diagnostic techniques and characteristics of chronic rhinosinusitis vary in a broad range depending on the standards adopted in different countries.

Key words: chronic rhinosinusitis, paranasal sinuses.

Риносинусит (РС) — это воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), имеющее многофакторную этиологию. На сегодняшний день проблема РС, бесспорно, является одной из самых актуальных в оториноларингологии [1]. За последнее десятилетие заболеваемость увеличилась в 3 раза, а количество госпитализаций по этому поводу ежегодно возрастает на 1,5—2% [2]. По данным разных авторов, РС в той или иной форме страдает от 5 до 15% взрослого населения и около 5% детей [3, 4]. В связи с актуальностью обсуждаемой темы существует необходимость в уточнении некоторых определений и терминов. В Европейском документе по лечению РС и полипов носа (EP_3OS, 2007) риносинусит определяют как воспаление слизистой оболочки носа и ОНП, характеризующееся двумя и более симптомами, одним из которых является заложенность носа либо выделения из носа, нередко сочетающиеся с головной/лицевой болью в проекции ОНП и нарушением или потерей обоняния. Дополнительными (малыми) признаками могут считаться: боль в проекции верхних зубов, неприятный запах изо рта, общая утомляемость, субфебрилитет, кашель, боль в ушах.

© О.А. Иванченко, А.С. Лопатин, 2012
© Вестник оториноларингологии, 2012

Vestn Otorinolaringol 2012; 2: 91

Классификации риносинусита

Согласно отечественным методическим рекомендациям [5], выделяют:

— острый РС (<3 мес);

— рецидивирующий острый РС (2—4 эпизода острого синусита в год);

— хронический риносинусит (ХРС) (>3 мес);

— обострение хронического РС (усиление имеющихся и/или появление новых симптомов).

Более лаконичная классификация сформулирована в рекомендациях EP_3OS (2007):

— острый РС (менее 12 нед до полного разрешения симптомов);

— ХРС (сохранение симптомов более 12 нед).

По тяжести течения также существует несколько вариантов классификаций, основанных на принципиально различных критериях. На основании выраженности клинических и рентгенологических признаков предлагают выделять следующие формы РС:

[1]e-mail: oai@pochta.ru
[2]e-mail: lopatin@mma.ru

— легкая: заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа и/или в носоглотку, температура тела до 37,5 °С, головная боль, слабость, гипосмия; на рентгенограмме ОНП утолщение слизистой оболочки не более 6 мм;

— среднетяжелая: заложенность носа, гнойные выделения из носа и/или в носоглотку, температура тела выше 37,5 °С, боль и болезненность при пальпации в проекции пораженной ОНП, головная боль, гипосмия, может быть иррадиация боли в зубы, уши, общее недомогание; на рентгенограмме ОНП — утолщение слизистой оболочки более 6 мм, тотальное снижение пневматизации или уровень жидкости в одной или двух пазухах;

— тяжелая: заложенность носа, обильные гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку (но могут и отсутствовать), температура тела выше 38°С, сильная болезненность при пальпации в проекции ОНП, головная боль, аносмия, выраженная слабость; на рентгенограмме тотальное снижение пневматизации или уровень жидкости более чем в двух ОНП; в общем анализе крови — лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ; орбитальные, внутричерепные осложнения или подозрение на них [5].

В рекомендациях EP_3OS (2007) степень тяжести заболевания определяют на основании субъективной оценки выраженности симптомов РС посредством визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (0—10 см):

— 0—3 — легкая степень выраженности признака;

— >3—7 — умеренная;

— >7—10 — выраженная.

Такой подход к определению тяжести РС может объясняться тем, что в большинстве европейских стран и в Америке изначально лечением этого заболевания занимается врач общей практики, обычно не пользующийся методикой передней риноскопии. Более того, некоторые авторы считают, что проведение эндоскопии полости носа, КТ-исследования, а также бактериологического исследования содержимого ОНП не является обязательным для постановки диагноза [6—8]. По их мнению, эти исследования являются дополнительными и требуются только при длительном упорном течении болезни, неэффективности проводимого антибактериального лечения либо при значительной выраженности симптомов. Проведение рентгенографии ОНП при остром РС вообще не считается показанным [9], так как снижение пневматизации ОНП выявляется даже при банальной ОРВИ примерно у 87% обследованных больных. Таким образом, определения, рекомендуемые способы диагностики и методы лечения могут варьировать в широких пределах в зависимости от принятых в конкретной стране стандартов [10—11].

Эпидемиология ХРС

ХРС является одним из самых распространенных хронических заболеваний человека. Однако данные о распространенности этого заболевания могут сильно варьировать из-за отсутствия общепринятого определения и в зависимости от применяемых диагностических критериев: учета только клинических проявлений заболевания, результатов рентгенографии, КТ ОНП или результатов диагностической пункции пораженных ОНП. Проведенное в США исследование, основанное на анкетировании, установило, что клинические признаки ХРС длительностью более 3 мес в течение года, предшествовавшего опросу, испытывали 15,5% респондентов [12]. В то же время статистические исследования, основанные на обращаемости к врачам, дают существенно более низкие цифры: только у 2% обратившихся был поставлен диагноз ХРС в соответствии с кодами МКБ 10. Цифры распространенности ХРС, подтвержденные эндоскопическими находками и данными КТ, еще ниже [13]. Поскольку врачи общей практики, как и оториноларингологи на амбулаторном приеме, как правило, не пользуются эндоскопическим исследованием полости носа, необходимым для верификации диагноза, и делают свое заключение в основном на основе клинических проявлений, тенденция к гипердиагностике ХРС прослеживается достаточно четко. Ряд авторов прямо указывают на то, что при использовании одних только опросников без применения специальных методов диагностики распространенность ХРС явно переоценивается [14, 15]. В целом показатели распространенности ХРС по результатам различных проведенных за рубежом исследований варьируют от 1 до 9,6% [9]. Эпидемиологические исследования по ХРС в русскоязычной литературе представлены единичными работами, в которых отражен лишь удельный вес ХРС в структуре госпитализированных пациентов.

Распространенность полипозного риносинусита (ПРС) как одной из форм ХРС в результатах различных исследований также варьирует в широких пределах. По данным, основанным на обращаемости за медицинской помощью, заболеваемость ПРС составляет сотые доли процента, а прицельные диспансерные осмотры выявляют это заболевание в 1,02% случаев [14]. Реальная распространенность ПРС с учетом субклинических форм значительно выше. При аутопсии полипы находили более чем в четверти исследований [17].

Этиология и патогенез ХРС

В зависимости от этиологических факторов ХРС подразделяют на бактериальный, грибковый (инвазивные и неинвазивные формы) и вызванный бактериально-грибковыми ассоциациями. По морфологическим особенностям ХРС может быть катаральным, гнойным, полипозно-гнойным и полипозным, причем последнюю форму — ПРС — часто описывают как отдельное заболевание. Однако ХРС считается многофакторным заболеванием, так как имеется более десятка подтвержденных причин и предрасполагающих факторов.

В настоящее время наиболее популярна *риногенная теория* патогенеза ХРС; воспалительные процессы в ОНП в результате травмы, специфические, одонтогенные синуситы встречаются значительно реже [2,3]. Современное теоретическое обоснование функциональной внутриносовой хирургии, основанное на фундаментальных работах W. Messerklinger и H. Stammberger, говорит о том, что хроническое воспаление в слизистой оболочке ОНП является следствием нарушения их аэрации. В типичных случаях ведущую роль в патогенезе ХРС играют патологические изменения в области среднего носового хода, где находится остиомеатальный комплекс (ОМК) — место расположения выводных отверстий верхнечелюстной, лобной пазух и передних клеток решетчатого лабиринта [14, 18—20].

Морфологические исследования доказали, что на соприкасающихся участках слизистой оболочки мерцательное движение ресничек эпителиальных клеток становится несостоятельным, и мукоцилиарный транспорт прекра-

щается [21]. Таким образом, даже небольшого отека слизистой оболочки бывает достаточно, чтобы нарушилась нормальная аэрация, что ведет за собой замедление мукоцилиарного транспорта, снижение парциального давления кислорода в пазухах, нарушение эвакуации секрета из ОНП [22, 23]. Это, в свою очередь, способствует адгезии и более длительному контакту патологических агентов и дальнейшему повреждению слизистой оболочки, манифестации воспаления. Некоторые авторы [19] предполагают, что типичными причинами нарушения дренажа и аэрации ОНП являются аномалии строения ОМК, такие как:

— буллезная, парадоксально изогнутая, удвоенная или увеличенная за счет костного остова или мягких тканей средняя носовая раковина;

— развернутый, изогнутый, пневматизированный крючковидный отросток, контактирующий с латеральной поверхностью средней носовой раковины;

— гиперпневматизация решетчатой буллы, супрабуллярной клетки (*agger nasi*), инфраорбитальной клетки (клетки Халлера);

— шипы и гребни носовой перегородки, особенно те, что расположены на уровне средней раковины;

— дополнительное соустье ВЧП.

Мукоцилиарный транспорт на внутренней и внешней поверхностях медиальной стенки ВЧП осуществляется в противоположных направлениях. Это при наличии дополнительного соустья создает условие для рециркуляции слизи из полости носа обратно в пазуху, а также создает предпосылки к формированию кист и антрохоанальных полипов [14, 20]. Послеоперационное дополнительное соустье в нижнем носовом ходе также может способствовать и поддерживать воспалительный процесс в верхнечелюстной пазухе [24].

Однако некоторые авторы констатируют отсутствие статистически подтвержденной корреляции между наличием изменений в области ОМК и возникновением ХРС [25]. Также нет однозначного мнения по поводу влияния искривления перегородки носа на морфогенез ХРС, так как нет и четкого определения самого «искривления». Считается, что под этим термином подразумевается отклонение структур перегородки носа от средней линии на 3 мм и более. Одни авторы [26] в доказательных исследованиях показывают, что искривление перегородки носа является предрасполагающим фактором для развития ХРС, а другие [27] утверждают обратное. Таким образом, роль анатомических вариантов строения и пневматизации структур решетчатого лабиринта и ОМК в патогенезе ХРС нельзя считать однозначно доказанной. Считается, что при ХРС в воспаление вовлечена не только слизистая оболочка, а посредством гаверсовых каналов процесс достигает надкостницы, в результате чего развивается локальный остеит [28]. Эти изменения на КТ представлены утолщением и повышением плотности надкостницы и кортикального слоя кости верхнечелюстной, клиновидной, реже лобной пазухи и бумажной пластинки, в то время как межпазушные перегородки в решетчатом лабиринте могут быть истончены.

Наличие *атонии* может являться еще одним фактором в развитии ХРС. Теоретически отек слизистой оболочки при аллергических реакциях вызывает блок естественных соустий и застой секрета в пазухах, однако на практике эпидемиологические исследования не подтверждают этого — в сезон цветения трав не отмечается достоверного роста обострений ХРС [30]. С другой стороны, целый ряд наблюдений указывает на повышенную выявляемость маркеров атопии у лиц с ХРС. По различным данным, пациенты с ХРС имеют положительные кожные пробы с аллергенами в 50—84% случаев, причем у 60% отмечалась поливалентная сенсибилизация [9].

ХРС и *бронхиальная астма (БА)* очень часто сочетаются в клинической практике, хотя взаимосвязь между этими заболеваниями тоже остается не до конца выясненной. Практически у всех больных с тяжелыми, гормонозависимыми формами БА, а также у 88% с легкими и среднетяжелыми формами выявляются при КТ ОНП признаки синусита за счет отека слизистой оболочки и скопления в пазухах слизи. Однако выявленные изменения могут быть следствием состояний как аллергического, так и инфекционного характера.

Различные *иммунодефицитные состояния*, бесспорно, могут являться одними из отягощающих факторов в патогенезе ХРС. Это подтверждается практически 100% поражением ОНП при первичных дефектах гуморального звена (Х-сцепленная агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунологическая недостаточность). Более половины ВИЧ-инфицированных пациентов имеют ХРС, значительное количество ХРС выявляется при синдроме Капоши [9].

Возможно, важную роль в развитии хронических воспалительных заболеваний ОНП играет *генетическая предрасположенность*. Практически у всех пациентов старше 5 лет с муковисцидозом, синдромом Картагенера диагностируется ХРС. Ведутся поиски конкретных генов, ответственных у человека за предрасположенность к развитию ХРС, однако на настоящий момент такие гены пока не найдены.

О роли *факторов внешней среды* в развитии ХРС написано много, но полученные данные также неоднозначны. Обсуждается возможная роль *патологии желудочно-кишечного тракта* и *Helicobacter Pylori* в развитии ХРС [30]. У 33% наблюдаемых пациентов, в отличие от здоровых лиц, в секрете ОНП обнаружили ДНК данного возбудителя. У этих пациентов ХРС сочетался с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. Однако только этого факта явно недостаточно для однозначных выводов, а доказательные исследования на данную тему представлены единичными работами.

Этиологическая роль микрофлоры при ХРС, так долго являвшаяся неоспоримой, в последние годы остается предметом бурных дискуссий. И сама гипотеза, предполагающая, что ХРС является следствием и логическим продолжением затянувшегося ОРС, с позиций доказательной медицины не находит убедительных данных. При одностороннем воспалительном процессе из здоровой половины носа может высеваться тот же возбудитель (как аэробы, так и анаэробы), что и из воспаленной пазухи [31]. Также важно отметить, что этиологически значимой считается только микрофлора, полученная при пункции пазухи. Материал из среднего носового хода в большинстве случаев является сопутствующей микрофлорой и отличается от такового из пунктата [17]. Тенденция к снижению (в Европе и Америке) проведения диагностических пункций не способствует получению достоверных данных.

Считается, что с хронизацией воспаления аэробная микрофлора в ОНП вытесняется и замещается анаэробной.

В условиях ХРС при блокированных соустьях в изолированных пазухах падает парциальное давление кислорода, pH среды смещается в кислую сторону, что создает благоприятные условия именно для анаэробов. При ХРС чаще выделяют микробные ассоциации, а среди возбудителей на первое место выходят анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Corynebacterium* spp.). Также встречаются золотистый стафилококк, пневмококк, гемофильная палочка, грамотрицательные бактерии, грибки [32].

Другая теория объясняет существование упорных, не поддающихся антимикробному и хирургическому лечению ХРС наличием и персистенцией внутри эпителиальных клеток *Staphylococcus aureus* [33]. С другой стороны, при исследовании мазков из среднего носового хода [34] был получен рост различной микрофлоры, причем на 86% она была представлена аэробами, и только в 8—10% случаях — анаэробами. Среди аэробных микроорганизмов у больных с ХРС преобладали *S. Aureus* (36%), коагулазонегативные стафилококки (20%) и *S. Pneumoniae* (17%). У здоровых лиц те же возбудители представлены в несколько другом, но схожем процентном соотношении: коагулазо-негативные стафилококки (56%), *S. Aureus* (39%) и *S. Pneumoniae* (9%). Таким образом, в данном исследовании золотистый стафилококк у здоровых лиц выявляется даже чаще, чем у больных ХРС.

В последнее время активно обсуждается роль атипичных внутриклеточных возбудителей в патогенезе ХРС [14, 35]. Предполагают, что хламидии и микоплазмы могут длительно персистировать в клетках эпителия ОНП и обусловливать более тяжелое и нестандартное течение воспаления. Хламидийные структуры в слизистой оболочке ОНП были найдены в 30,8% случаев ХРС [36].

Еще одна из теорий объясняет развитие хронического воспаления в ОНП своеобразной иммунной реакцией на мицелий грибов (в первую очередь рода *Alternaria*) которые, попадая в процессе естественной вентиляции в просвет пазухи, модифицируют иммунный ответ, вызывая продукцию IL-5, IL-13 и IF-γ. Считается, что реакция развивается у предрасположенных лиц и проявляется миграцией эозинофилов в слизистую оболочку, а затем и в просвет ОНП с последующей их дегрануляцией и выделением токсичных белков [37, 38]. Этот процесс характеризуется продукцией очень густого трудно отделяемого муцина, постепенно заполняющего весь просвет ОНП. С использованием современных методов грибы были обнаружены в содержимом ОНП у 94% больных и у 100% (!) здоровых лиц.

В патогенезе одонтогенного верхнечелюстного синусита основную роль играют наличие оро-антрального свища после экстракции зубов верхней челюсти и заброс агрессивной инфекции из полости рта [40]. Такой синусит изначально развивается как острый бактериальный, однако без пластического закрытия свища он может протекать достаточно долго, формируя пролиферативные изменения в слизистой оболочке пазухи. Другой причиной одонтогенного процесса может стать наличие инородного тела — пломбировочного материала, попавшего в просвет ВЧП при пломбировке каналов зубов.

Наличие такого количества теорий и гипотез причин возникновения ХРС говорит об отсутствии четкого представления и о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса. При этом морфологические изменения, происходящие в пазухах, изучены достаточно подробно. В условиях хронического воспаления в слизистой оболочке происходит очаговая или диффузная метаплазия многорядного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресничек. На некоторых участках отмечается повреждение эпителиального слоя вплоть до его десквамации, при этом эффективность МЦТ значительно уменьшается [1]. Развиваются утолщение базальной мембраны, отек подслизистого слоя, гиперплазия бокаловидных клеток [40]. Кровоток в слизистой оболочке пазух при ХРС увеличен, однако по гистологическим и биохимическим исследованиям при этом подтверждается анаэробный путь метаболизма в слизистой оболочке [9].

В основе патогенеза ХРС лежит постоянное привлечение нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток в слизистую оболочку ОНП. Воспалительный клеточный инфильтрат представлен (как и при остром РС) преимущественно нейтрофилами, в малом количестве определяются эозинофилы, ацидофильные гранулоциты и базофилы. В носовой слизи при ПРС количество эозинофилов достигает 50%, а при ХРС без полипоза составляет порядка 2% [41].

Известно, что иммунный ответ реализуется благодаря синтезу провоспалительных цитокинов, от уровня продукции которых напрямую зависит активность воспалительного процесса. В условиях банального ХРС отмечается Th1-поляризованный характер хронического воспаления, при котором повышается содержание IFN-γ и трансформирующего фактора роста (TGF-β), в то время как при ПРС воспаление носит Th2-поляризованный характер, при котором ключевыми являются IL-5 и IgE. При этом надо отметить, что «пусковые» агенты (вирусы, бактерии и др.) уже могут быть элиминированы, а воспаление продолжает протекать по типу аутоиммунной реакции. Существует точка зрения, что персистенция воспалительной реакции при ХРС зависит не только от специфического влияния бактерий и респираторных вирусов, но и от индивидуальных различий ответа макроорганизма.

С другой стороны, вопрос о необходимости и возможности элиминации возбудителя при ХРС также остается спорным. Важным фактором в патогенезе ХРС являются биопленки — «социально организованные» бактериальные образования. Известно, что в природе подавляющее большинство микроорганизмов существует в виде таких биопленок, при этом сами бактерии составляют 5—35% от массы биопленки, а остальное вещество представлено межклеточным матриксом. Данный способ существования позволяет бактериям с легкостью выживать в меняющихся условиях внешней среды, в частности резистентность к антибиотикотерапии возрастает в 10—1000 раз. В составе биопленки повышается адгезия возбудителя к эпителиальной клетке, удлиняется время контакта и, как следствие, повышается патогенность бактериального агента [42]. При ХРС в биоптатах, полученных в ходе эндоскопических операций, биопленки выявляли в большом проценте случаев: от 55,6 до 80—100%. В числе наиболее известных бактерий, образующих биопленки, представлен практически весь спектр возбудителей ХРС: различные штаммы стафилококков, стрептококков, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa*. Ряд возбудителей (*S. aureus,* коагулазонегативные стафилококки и *P. aeruginosa*) продемонстрировали способность образовывать биопленки *in vitro* [43], эту способ-

ность считают потенциальной причиной рецидивов ХРС в послеоперационном периоде. Однако практических исследований на эту тему проведено немного — только 13 из 652 публикаций в проведенном систематическом обзоре являлись оригинальными [44]. Таким образом, однозначно говорить о ведущей роли биопленок в патогенезе ХРС также преждевременно.

Подводя итоги, приходится констатировать, что на сегодняшний день ХРС является заболеванием с большим количеством предрасполагающих моментов, но без однозначно доказанной этиологии. Патогенез ХРС также нельзя назвать достаточно понятным, несмотря на обилие исследований по этому поводу. При проведении исследований зачастую появляется много новых вопросов без определенных ответов. В отдельных работах [45] задается вопрос: а может ХРС представляет собой не самостоятельную нозологическую форму, а является лишь синдромом, проявлением каких-то других заболеваний? В этой связи предлагается выделять формы ХРС, развившиеся на фоне атопии и БА, грибковой, одонтогенной инфекции, иммунодефицитных состояний (например, дефицита IgG_3) и т.д., а все остальные случаи относить в разряд «unexplained», т.е. «неуточненный» или «необъяснимый» [46]. В любом случае, дальнейшее изучение этиологии и патогенеза ХРС является одной из приоритетных задач современной ринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пальчун В.Т., Каралкин А.В., Петухова П.В.* Оценка мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи методом радиоизотопной динамической гайморосцинтиграфии при различных формах гайморита. Вестн оториноларингол 2004; 4: 4—8.
2. *Пискунов Г.З., Пискунов С.З.* Клиническая ринология. М: Миклош 2002.
3. *Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Атанесян А.Г.* Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам: учебное пособие для врачей. М 2007.
4. *Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б.* Основные принципы иммунокорригирующей терапии в оториноларингологии. Вестн оториноларингол 2008; 4: 7—12.
5. *Странунский Я.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А., Отвагин И.В., Стецюк О.У., Богомильский М.Р., Овчинников Ю.М., Карпов О.И.* Антибактериальная терапия синусита. Клин микробиол антимикроб химиотер 1999; 1: 1: 83—88.
6. *Lindbaek M., Hjortdahl P.* The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice. Brit J Gen Pract 2002; 52: 479: 491—495.
7. *Lim M., Lew-Gor S., Darby Y., Brookes N., Scadding G.* The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2008; 45: 2: 144—147.
8. *Ryan D.* Management of acute rhinosinusitis in primary care: changing paradigms and the emerging role of intranasal corticosteroids. Prim Care Resp J 2008; 17: 3: 148—155.
9. *Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Cohen N., Cobo R., Desrosiers M., Hellings P., Holmstrom M., Hytonen M., Jones N., Kalogjera L., Kennedy D., Klossek J.M., Kowalski M., Meltzer E., Naclerio B., Passali D., Price D., Riechelmann H., Scadding G, Stammberger K., Thomas Мю, Voegels R., Wang D.Y.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45: 20: 1—139.
10. *Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., Lanza D.C., Marple B., Nicklas R.A., Adinoff A.D., Bachert C., Borish L., Chinchilli V.M., Danzig M.R., Ferguson B.J., Fokkens W.J., Jenkins S.G., Lund V.J., Mafee M.F., Naclerio R.M., Pawankar R., Ponikau J.U., Schubert M.S., Slavin R.G.* Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 31—80.
11. *Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., Cheung D., Eisenberg S., Ganiats T.G., Gelzer A., Hamilos D., Haydon R.C., Hudgins P.A., Jones S., Krouse H.J., Lee L.H., Mahoney M.C., Marple B.F., Mitchell C.J.P., Nathan R., Shiffman R.N., Smith T.L., Witsell D.L.* Clinical practice guideline: Adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137: 3: 1—31.
12. *Anand V.K.* Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004; 193: 3—5.
13. *Bhattacharyya N.* Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2006; 116: 7: 1—22.
14. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. Под ред. А.С. Лопатина М: Литтерра 2011.
15. *Bonfils P., Halimi P., Le Bihan C., Nores J.M., Avan P., Landais P.* Correlation between nasosinusal symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 1: 74—83.
16. *Larsen P.L., Tos M.* Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. Rhinology 1995; 33: 185—188.
17. *Иванченко О.А.* Критическая оценка информативности и эффективности пункции верхнечелюстных пазух: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007.
18. *Пискунов С.З., Пискунов В.С.* Клиническое значение некоторых аномалий эндоназальных анатомических образований. Кремлевская медицина 2002; 3: 24—28.
19. *Stammberger H.* Functional endoscopic nasal and paranasal sinus surgery. The Messerklinger technique. Toronto—Philadelphia: B.C. Decker 1991.
20. *Messerklinger W.* Endoscopy of the nose. Baltimore—Munich: Urban and Schwarzenberg 1978.
21. *Messerklinger W.* Die rolle der lateralen nasenwand in der pathogenese, diagnose und therapie der rezidivierenden und chronischen rhinosinusitis. Laryngol Rhinol Otol 1987; 66: 6: 293—299.
22. *Stammberger H., Wolf G.* Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988; 97: 5: 2—24.
23. *Gutman M., Houser S.* Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. Ear Nose Throat J 2003; 82: 1: 61—63.
24. *Holbrook E.H., Brown C.L., Lyden E.R., Leopold D.A.* Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. Am J Rhinol 2005; 19: 4: 382—387.
25. *Пискунов В.С.* Функциональное и клиническое значение анатомических структур, формирующих полость носа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Курск 2008.
26. *Yasan K., Dogru K., Baykal B., Doner F., Tuz M.* What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 2: 190—193.
27. *Lee J.T., Kennedy D.W., Palmer J.N., Feldman M., Chiu A.G.* The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. Am J Rhinol 2006; 20: 3: 278—282.

28. *Keith P.K., Conway M., Evans S., Wong D.A., Jordana G, Pengelly D., Dolovich J.* Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. J. Allergy Clin Immunol 1994; 93: 3: 567—574.
29. *Ozdek A., Cirak M.Y., Samim E., Bayiz U., Safak M.A., Turet S.* A possible role of Helicobacter pylori in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. Laryngoscope 2003; 113: 4: 679—682.
30. *Bhattacharyya N.* Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. Am J Rhinol 2005; 19: 6: 544—548.
31. *Kennedy D.W., Thaler E.R.* Acute and chronic sinusitis: etiology, management, and outcomes. Infec Dis Clin Pract 1997; 6: 49—58.
32. *Plouin-Gaudon l., Clement S., Huggler E., Chaponnier C., Franqois P., Lew D., Schrenzel J., Vaudaux P., Lacroix J.S.* Intracellular residency is frequently associated with recurrent Staphylococcus aureus rhinosinusitis. Rhinology 2006; 44: 4: 249—254.
33. *Araujo E., Palombini B.C., Cantarelli V., Pereira A., Mariante A.* Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2003; 17: 1: 9—15.
34. *Лайко А.А., Бредун А.Ю.* Роль хламидийно-бактериальных ассоциаций в развитии хронического верхнечелюстного синусита у детей. Рос ринол 2005; 2: 188.
35. *Капустина Т.А., Паршова О.В., Лопатникова Е.В.* Клинико-иммунологическая характеристика больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита при ассоциации с хламидийной инфекцией. Рос ринол 2010; 2: 12—14.
36. *Ponikau J.U., Sherris D.A., Kephart G.M., Kern E.B., Congdon D.J., Adolphson C.R., Springett M.J., Gleich G.J., Kita H.* Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 362—369.
37. *Sasama J., Sherris D.A., Shin S.H., Kephart G.M., Kern E.B., Ponikau J.U.* New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 13: 2—8.
38. *Brook I.* Sinusitis of odontogenic origin. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 349—355.
39. *Захарова Г.П.* Нарушения мукоцилиарной системы у больных риносинуситом и их коррекция: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб 2007.
40. *Jankowski R., Bouchoua F., Coffinet L., Vignaud J.M.* Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. Rhinology 2002; 40: 4: 173—178.
41. *Hunsaker D.H., Leid J.G.* The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 16: 3: 237—241.
42. *Bendouah Z., Barbeau J., Hamad W.A., Desrosiers M.* Biofilm formation by Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 134: 6: 991—996.
43. *Harvey R.J., Lund V.J.* Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. Rhinology 2007; 45: 1: 3—13.
44. *Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A., Hamilos D.L., Jacobs M., Kennedy D.W., Lanza D.C., Marple B.F., Osguthorpe J.D., Stankiewicz J.A., Anon J., Denneny J., Emanuel I., Levine H.* Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 3: 1—32.
45. *Cervin A.* Is it time to abandon chronic rhinosinusitis? (Or at least to introduce the term unexplained chronic rhinosinusitis). Rhinology 2010; 48: 1: 123—124.