

Ю. Е. Еременко

ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ – РОЛЬ МИКРОБНОГО ФАКТОРА

*РНПЦ оториноларингологии Минздрава Республики Беларусь,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Цель. *Определить роль микробного фактора в возникновении хронического полипозного риносинусита с определением микроб-ассоциированного эндотипа полипозного процесса.*

Материалы и методы. *На первом этапе проведено одномоментное поперечное исследование, объем которого составил 450 пациентов с диагнозом «Хронический полипозный риносинусит», проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период 2010–2016 гг.*

Взятие материала для бактериологического исследования проводилось в соответствии с методическими рекомендациями «Правила забора и доставки биоматериала для лабораторных исследований» путем аспирации содержимого верхнечелюстной пазухи.

После выполненного исследования проводился учет пациентов с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (более 10^4 КОЕ/мл), определялся вид микро-

организмов, их сочетания, распределение микроорганизмов в зависимости от результатов окраски по Граму.

Вторым этапом выполнено углубленное изучение клеточного состава полипозной ткани на выборке пациентов, объем которой составил 40 единиц наблюдений, путем взятия мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани на предметные стёкла с последующим цитологическим исследованием (окраска по Романовскому-Гимзе).

В последующем проводили сопоставление полученных при бактериологии и цитологии результатов, ранжирование пациентов осуществляли по признаку наличия или отсутствия в этиологически значимом количестве микрофлоры с одной стороны, и по преобладанию нейтрофилов или эозинофилов в мазках-отпечатках с другой стороны.

Результаты. Микробная флора в этиологически значимом количестве выделена в 35,6 % наблюдений у пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами, причем изолированные формы микроорганизмов выделены в 67,5 % наблюдений.

Среди выделенных в этиологически значимых количествах микроорганизмов наблюдалось преобладание *Staphylococcus aureus* (33,8 %). Реже были выделены *Moraxella catarrhalis* (16,3 %), *Staphylococcus saprophyticus* (15,6 %), *Staphylococcus Epidermidis* (15,0 %), *Escherichia coli* (13,1 %) и др.

Из сочетаний микроорганизмов наиболее часто были выделены сочетания *Staphylococcus aureus* (с *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*); *Escherichia coli* (с *Staphylococcus haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella oxytoca*); *Staphylococcus haemolyticus* (с *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*); *Haemophilus influenzae* (с *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*).

Удельный вес пациентов с выделенной Грам-положительной микрофлорой составил 53,3 %, с Грам-отрицательной – 44,2 %.

Среди обследованных 450 пациентов мицелий был выделен в 4 наблюдениях, из них в 2-х случаях – в сочетании с *Staphylococcus Epidermidis* и *Escherichia coli*, что ставит под сомнение распространенную некоторое время назад грибковую теорию происхождения полипозного риносинусита.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани установлено, что у 85 % пациентов с выделенной в этиологически значимом количестве микрофлорой наблюдался нейтрофильный тип мазков-отпечатков, причем увеличение количества микрофлоры приводило к увеличению количества нейтрофилов ($r = 0,9$, $p < 0,05$) и к снижению количества эозинофилов ($r = -0,59$, $p < 0,05$).

Заключение. Проведенные исследования доказывают роль микробной флоры в формировании нейтрофильных эндотипов хронического полипозного процесса и обосновывают избирательной назначение пациентам данной группы антибактериальных средств широкого спектра действия.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, микробная флора, золотистый стафилококк, нейтрофильные формы полипов.

Yu. E. Yaromenka

CHRONIC POLYPOID RHINOSINUSITIS – WHAT IS THE ROLE OF THE MICROBIAL FACTOR

To determine the role of the microbial factor in the occurrence of chronic polypoid rhinosinusitis with the determination of the microbial-associated endotype of the polypoid process.

Materials and methods. At the first stage 450 patients with Chronic polypoid rhinosinusitis who underwent treatment at the Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology in the period 2010–2016 were involved in a simultaneous cross-sectional study.

Biomaterial sampling for bacteriologic examination was done according to recommended guidelines “Manual for Biomaterial sampling and it’s transportation to laboratory testing” by means of maxillary sinus’ content aspiration.

Patients were counted with microorganisms isolated in an etiologically significant amount (more than 104 CFU/ml) after the study was completed; depending on Gram stain results were determined the type of microorganisms, their combinations, and the distribution of microorganisms.

At the second stage an in-depth study of the cellular composition of the polypoid tissue was performed by taking smears from the surface of the polypoid tissue onto glass slides followed by cytological examination (Romanovsky-Giemsa staining) in 40 observation units.

Further, the results obtained in bacteriology and cytology were compared, patients were ranked on the basis of the presence or absence of microflora in the etiologically significant number on the one hand, and on the prevalence of neutrophils or eosinophils in smears-prints on the other hand.

Results. The microbial flora in an etiologically significant amount was isolated in 35.6 % of cases in patients with chronic polypoid rhinosinusitis, besides isolated forms of microorganisms were received in 67.5 % of cases.

Staphylococcus aureus prevailed (33.8 %) among the microorganisms isolated in etiologically significant quantities. *Moraxella catarrhalis* (16.3 %), *Staphylococcus saprophyticus* (15.6 %), *Staphylococcus Epidermidis* (15.0 %), *Escherichia coli* (13.1 %), etc. were isolated in fewer cases.

Staphylococcus aureus (c *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*); *Escherichia coli* (c *Staphylococcus haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella oxytoca*); *Staphylococcus haemolyticus* (c *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*); *Haemophilus influenzae* (c *Staphylococcus aureus* u *Staphylococcus saprophyticus*) were most often identified among combinations of microorganisms.

Specific gravity of patients with isolated Gram-positive microflora was 53.3 %, with Gram-negative – 44.2 %.

Mycelium was isolated in 4 cases among 450 examined, in 2 cases among them in combination with *Staphylococcus Epidermidis* and *Escherichia coli*, which denies the fungal theory of polypoid rhinosinusitis, which was common in the past.

It was established that in 85 % of patients with microflora isolated in an etiologically significant amount a neutrophilic type of smears was observed during cytological examination of smears from the surface of polypoid tissue, besides the growth in the number of microflora led to an increase in the number of neutrophils ($r = 0.9$, $p < 0.05$) and to reduction in the number of eosinophils ($r = -0.59$, $p < 0.05$).

Conclusion. Obtained results prove the role of microbial flora in the formation of neutrophilic endotypes of the chronic polypoid process and justify the selective appointment of a broad spectrum of antibacterial agents to patients of this group.

Key word: Chronic polypoid rhinosinusitis, microbial flora, *Staphylococcus aureus*, neutrophilic endotypes of the polypoid process.

Литературные данные не отрицают роль микробных возбудителей как причины возникновения хронического полипозного риносинусита (ХПРС) с той или иной степенью значимости [1, 2, 6, 12]. Согласно бактериальной теории роль провоцирующего гипериммунную реакцию и способствующего росту полипов суперантигена играет энтеротоксин золотистого стафилококка [9, 14, 16]. Тесты с бактериальными антигенами у 78 % пациентов выявили в разных разведениях антитела к стафилококкам, у 17 % – к протее, у 13 % – к синегнойной палочке, у 9 % – к кишечной палочке [7, 15, 16]. Микробный агент оказывает на слизистую оболочку не только непосредственное повреждающее действие, но и вызывает развитие аутосенсibilизации [16], возникающей вторично в связи с основным процессом и в дальнейшем определяет в значительной мере прогрессирование и исход болезни.

Не отрицая доказанное влияние микробного фактора в развитии ХПРС, нельзя говорить

о его превалирующей роли в отношении всех форм полипозного риносинусита, так как назначение антибактериальной терапии не у всех пациентов с полипозом приносит желаемый эффект снижения роста полипов и возникновения рецидивов.

Большой интерес вызывает теория грибкового поражения слизистой оболочки околоносовых пазух, предложенная J. U. Ропісаи, с выделением отдельной формы заболевания – эозинофильного (аллергического) грибкового риносинусита [4, 8, 10, 17, 18]. Дальнейшие исследования поставили грибковую гипотезу развития ХПРС и целесообразность антифунгальной терапии под сомнение. Японские ученые при электронной микроскопии операционного материала показали, что у пациентов с ХПРС только в одном случае из пяти эозинофилы мигрировали вокруг гифа или прилипали к нему [11]. Ряд исследователей ХПРС доказали, что местная антифунгальная терапия не оказывает ожидаемого положительного терапевтического

го эффекта в виде снижения роста полипов [19]. В исследованиях микобиоты полости носа пациентов с ХПРС и здоровых лиц было показано выделение плесневых грибов как у больных, так и у здоровых, причем у здоровых людей спектр различных видов более широк [13].

До сих пор спорным остается вопрос назначения антибиотиков или противогрибковых средств при ХПРС. Оправданным и неоспоримым является применение антибактериальных средств только при обострении хронического полипозно-гнояного процесса [3].

Несомненно, что к назначению антибактериальных лекарственных средств при ХПРС необходимо подходить дифференцированно, однако до настоящего времени не до конца решен вопрос, какой группе пациентов с ХПРС необходимы антибактериальные средства, как их назначать и будет ли данное назначение препятствовать возникновению рецидивов у пациентов.

Цель – определить роль микробного фактора в возникновении хронического полипозного риносинусита с определением микроб-ассоциированного эндотипа полипозного процесса.

Материалы и методы

На первом этапе проведено одномоментное поперечное исследование, объем которого составил 450 пациентов, проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период 2010–2016 гг. Средний возраст пациентов составил $45,29 \pm 0,63$ (M \pm m), среди пациентов было 215 мужчин (47,8 %), 235 женщины (52,2 %).

У всех пациентов выполнено количественное определение микробного спектра содержимого околоносовых пазух с последующим учетом пациентов с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (более 10^4 КОЕ/мл).

Взятие материала для бактериологического исследования проводилось в соответствии с методическими рекомендациями «Правила забора и доставки биоматериала для лабораторных исследований» [5].

Перед лечением пациенту проводилась пункция верхнечелюстной пазухи. Пазуха пунктировалась после аппликационной анестезии раствором лидокаина 10 % иглой Куликовского по стандартной методике через нижний носовой ход, отступив 2,5 см от переднего края нижней носовой раковины. Аспирация осуществлялась после

пунктирования с помощью одноразового стерильного шприца, содержимое в количестве 1 мл помещали в пробирку с полужидкой транспортной средой (Сорап, Италия). В случае, если жидкое содержимое пазухи не поступало в шприц, в нее вводили 2 мл стерильного физиологического раствора и повторно аспирировали жидкость из пазухи через 30 с. Для транспортировки использовали среду Эймса с углем (Сорап, Италия).

Посев полученного материала проводился методом секторов по 0,02 мл и 0,1 мл на плотные питательные среды: кровяной агар (кокки, энтеробактерии, псевдомонады и др), желточно-солевой агар (стафилококки), среду Левина (энтеробактерии), среду Сабуро (грибы).

После выполненного исследования проводился учет пациентов с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (более 10^4 КОЕ/мл), определялся вид микроорганизмов, их сочетания, распределение микроорганизмов в зависимости от результатов окраски по Граму.

Вторым этапом выполнено углубленное изучение клеточного состава полипозной ткани на выборке пациентов, объем которой составил 40 единиц наблюдений, путем взятия мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани на предметные стёкла с последующим цитологическим исследованием (окраска по Романовскому-Гимзе).

Оценка характеристик морфологической структуры клеточных элементов в цитологическом препарате проводилась с применением оптической микроскопии (микроскоп Leica DM 2500, Германия), осуществляли подсчет количества эозинофилов, нейтрофилов.

В последующем проводили сопоставление полученных при бактериологии и цитологии результатов, ранжирование пациентов осуществляли по признаку наличия или отсутствия в этиологически значимом количестве микрофлоры с одной стороны, и по преобладанию нейтрофилов или эозинофилов в мазках-отпечатках с другой стороны.

Результаты и обсуждение

Микрофлора в этиологически значимом количестве выделена у 160 пациентов с ХПРС, что составило 35,6 % от всех обследованных (таблица 1).

Данные о выделении при бактериологическом исследовании изолированных форм либо

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования околоносовых синусов у пациентов с ХПРС (n = 450)

Обследованные пациенты	
Пациенты с полученными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (n, %)	Пациенты с отсутствием роста этиологически значимого количества микроорганизмов (n, %)
160 (35,6 %)	290 (64,4 %)

Таблица 2. Результаты выделения монофлоры и микробных ассоциаций (n = 160)

Пациенты с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (n = 160)	
Пациенты с выделенными изолированными формами (n, %)	Пациенты с сочетанием микроорганизмов (n, %)
108 (67,5 %)	52 (32,5 %)

сочетаний микроорганизмов представлены в таблице 2.

У пациентов с определенной в этиологически значимом количестве микрофлорой изолированные формы микроорганизмов выделены в 67,5 % наблюдений (n = 108), а сочетания различных форм микроорганизмов – в 32,5 % наблюдений (n = 52).

Качественный состав выделенной микрофлоры у пациентов с ХПРС приведен в таблице 3.

В выделенной в этиологически значимом количестве микрофлоре преобладал: *Staphylococcus aureus* (33,8 %). Реже были выделены *Moraxella catarrhalis* (16,3 %), *Staphylococcus saprophyticus* (15,6 %), *Staphylococcus Epidermidis* (15,0 %), *Escherichia coli* (13,1 %), *Staphylococcus haemolyti-*

cus (10,6 %), *Klebsiella oxytoca* (9,3 %), *Haemophilus influenzae* (7,5 %).

В незначительном количестве выделены следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aerogenosa* (5,0 %), *Enterobacter cloacae* (3,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (3,8 %), *Neisseria* (1,9 %), *Proteus mirabilis* (1,3 %), *Corynebacterium difteriae* (1,3 %), *Morganella morgani* (1,3 %), *Proteus vulgaris* (0,6 %), *Enterobacter faecalis* (0,6 %), *Str.viridans* (0,6 %), *Citrobacter koseri* (0,6 %).

Мицелий выделен в 4 случаях (2,5 %), из них в 2-х случаях – в сочетании с *Staphylococcus Epidermidis* и *Escherichia coli*.

Наиболее часто выделены сочетания *Staphylococcus aureus* (с *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*); *Escherichia*

Таблица 3. Качественный состав выделенной при бактериологическом исследовании микрофлоры у пациентов с ХПРС (n = 160)

Вид микроорганизмов	Общее количество случаев	Выделение изолированных форм (n)	Сочетание микроорганизмов (n)
<i>St. aureus</i>	54 (33,8 %)	30	24
<i>Moraxella catarrhalis</i>	26 (16,3 %)	10	16
<i>St. saprophyticus</i>	25 (15,6 %)	11	14
<i>Staphyl. Epidermidis</i>	24 (15,0 %)	19	7
<i>E. coli</i>	21 (13,1 %)	6	15
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	17 (10,6 %)	3	14
<i>Kl. oxit.</i>	15 (9,3 %)	4	11
<i>Haemoph.infl.</i>	12 (7,5 %)	3	9
<i>Pseudom. aerog.</i>	8 (5,0 %)	3	5
<i>Enterobacter cloac.</i>	6 (3,8 %)	4	2
<i>Kl. pneum.</i>	6 (3,8 %)	4	2
Мицелий	4 (2,5 %)	2	2
<i>Neisseria sp.</i>	3 (1,9 %)	2	1
<i>Proteus mirab.</i>	2 (1,3 %)	2	-
<i>Corynebacterium sp.</i>	2 (1,3 %)	1	1
<i>Morganella morgani</i>	2 (1,3 %)	2	-
<i>Proteus vulg.</i>	1 (0,6 %)	-	1
<i>Enterobacter faec.</i>	1 (0,6 %)	-	1
<i>Str.virid.</i>	1 (0,6 %)	1	-
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0,6 %)	1	-

coli (с *Staphylococcus haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella oxytoca*); *Staphylococcus haemolyticus* (с *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*); *Haemophilus influenzae* (с *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*).

Все выделенные в этиологически значимом количестве микроорганизмы, помимо мицелия, относились к Грам-положительной или к Грам-отрицательной микрофлоре с незначительным преобладанием Грам-положительной.

Грам-положительная микрофлора выделена в 53,3 % наблюдений, Грам-отрицательная – в 44,2 %.

Примечательно, что среди обследованных 450 пациентов мицелий выделен в 4 наблюдениях, из них в 2-х наблюдениях – в сочетании с *Staphylococcus Epidermidis* и *Escherichia coli*, что ставит под сомнение распространенную некоторое время назад грибковую теорию происхождения полипозного риносинусита.

У пациентов с определенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (n = 13) в 11 (85 %) наблюдениях в мазках-отпечатках преобладали нейтрофилы (таблица 4).

Таблица 4. Удельный вес пациентов с различным клеточным составом мазков-отпечатков (n = 40)

Клеточный состав	Пациенты с выделенными в этиологически значимом количестве бактериями (% , n)	Пациенты с невыделенными бактериями (% , n)
Эозинофилы	15,0 (n = 2)	100,0 (n = 27)
Нейтрофилы	85,0 (n = 11)	–

У пациентов, у которых микроорганизмы не были выделены или были выделены в этиологически незначимом количестве, в мазках-отпечатках наблюдалось преобладание эозинофилов (100 % наблюдений), количество которых варьировало, нейтрофилы обнаружены не были.

При проведении статистического анализа установлены прямая корреляционная зависимость между количеством нейтрофилов в мазках-отпечатках и количеством выделенной микрофлоры (r = 0,9, p < 0,05) и обратная корреляционная зависимость между количеством выделенных микроорганизмов и количеством эозинофилов (r = -0,59; p < 0,05) (таблица 5).

Таким образом, увеличение количества микрофлоры приводило к увеличению количества нейтрофилов (r = 0,9, p < 0,05) и к снижению количества эозинофилов (r = -0,59, p < 0,05).

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между количеством выделенных микроорганизмов и клеточным составом мазков-отпечатков

Показатели	Критерии	Микроорганизмы	Эозинофилы
Микроорганизмы	r	1	-0,59
	p (2-сторон)	–	p < 0,05
Эозинофилы	r	-0,59	1
	p (2-сторон)	p < 0,05	–
Нейтрофилы	r	0,9	-0,49
	p (2-сторон)	p < 0,05	p < 0,05

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона.

Таким образом, у пациентов с выделенной в этиологически значимом количестве микробной флорой наблюдался преимущественно нейтрофильный тип мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани с прямой корреляционной зависимостью сильной степени между количеством нейтрофилов в мазках-отпечатках и количеством выделенной микрофлоры (r = 0,9, p < 0,05), наоборот, между количеством эозинофилов и количеством выделенной микрофлоры наблюдалась обратная корреляция (r = -0,59; p ≤ 0,01). Полученные результаты подтверждают роль микробной флоры в развитии нейтрофильных форм полипов.

Таким образом, проведенные бактериологические исследования содержимого околоносовых синусов свидетельствуют, что в 35,6 % наблюдений у пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами, выделена микробная флора в этиологически значимом количестве, причем изолированные формы микроорганизмов выделены в 67,5 % наблюдений.

Среди выделенных в этиологически значимых количествах микроорганизмов наблюдалось преобладание *Staphylococcus aureus* (33,8 %). Реже были выделены *Moraxella catarrhalis* (16,3 %), *Staphylococcus saprophyticus* (15,6 %), *Staphylococcus Epidermidis* (15,0 %), *Escherichia coli* (13,1 %) и др.

Из сочетаний микроорганизмов наиболее часто были выделены сочетания *Staphylococcus aureus* (с *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*); *Escherichia coli* (с *Staphylococcus haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella oxytoca*); *Staphylococcus haemolyticus* (с *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*); *Haemophilus influenzae* (с *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*).

Удельный вес пациентов с выделенной Грам-положительной микрофлорой составил 53,3 %, с Грам-отрицательной – у 44,2 %.

Среди обследованных 450 пациентов мицелий был выделен в 4 наблюдениях, из них в 2-х случаях – в сочетании с *Staphylococcus Epidermidis* и *Escherichia coli*, что ставит под сомнение распространенную некоторое время назад грибковую теорию происхождения полипозного риносинусита.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани установлено, что у 85 % пациентов с выделенной в этиологически значимом количестве микрофлорой наблюдался нейтрофильный тип мазков-отпечатков, причем увеличение количества микрофлоры приводило к увеличению количества нейтрофилов ($r = 0,9$, $p < 0,05$) и к снижению количества эозинофилов ($r = -0,59$, $p < 0,05$).

Проведенные исследования доказывают роль микробной флоры в формировании нейтрофильных эндотипов полипов и обосновывают избирательное назначение пациентам данной группы антибактериальных средств широкого спектра действия.

Литература

1. Варвянская, А. В. Динамика микробного пейзажа среднего носового хода у пациентов с полипозным риносинуситом после хирургического лечения на фоне длительной терапии низкими дозами кларитромицина / А. В. Варвянская, А. С. Лопатин // Материалы ежегод. конф. Рос. о-ва ринологов, Ярославль. – [Опубл. в журн.] Рос. ринология. – 2010. – № 3. – С. 22.
2. Лопатин, А. С. Оценка эффективности цефтриаксона в периоперационной профилактике при хирургических внутриносочных вмешательствах / А. С. Лопатин, И. В. Георгиевский, С. Я. Косяков // Рос. ринология. – 2005. – № 3. – С. 25–28.
3. Лопатин, А. С. Оценка эффективности цефтриаксона в периоперационной профилактике при хирургических внутриносочных вмешательствах / А. С. Лопатин, И. В. Георгиевский, С. Я. Косяков // Рос. ринология. – 2005. – № 3. – С. 25–28.
4. Накатис, Я. А. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации / Я. А. Накатис, Ю. Ж. Янов, А. С. Лопатин. – М., 2010. – С. 5–15.
5. Организация микробиологических исследований при внебольничных инфекциях: инструкция по применению [Электронный ресурс]: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.11.2011, № 082-0811 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»;

И. А. Карпов [и др.]. – Минск, 2011. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/082-0811.pdf>. – Дата доступа: 26.03.2017.

6. Пискунов, Г. З. Лечение полипозного риносинусита // Материалы XVII съезда оториноларингологов России, Нижний Новгород, 7–9 июня 2006 г. – СПб., 2006. – С. 326–327.

7. Пухлик, С. М. Полипозный риносинусит // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 3. – С. 5–10.

8. Ханова, Ф. М. Грибковая гипотеза патогенеза хронического полипозного риносинусита: «за» и «против» / Ф. М. Ханова, Н. А. Дайхес // Рос. оториноларингология. – 2006. – № 2. – С. 96–99.

9. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis / Z. Bendouah [et al.] // Otolaryngol.-Head and Neck Surg. – 2006. – Vol. 134, № 6. – P. 991–996.

10. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? / H. Braun [et al.] // The Laryngoscope. – 2003. – Vol. 113, № 2. – P. 264–269.

11. Investigation of fungi in massive nasal polyps: microscopy, culture, polymerase-chain reaction, and serology / U. Aydil [et al.] // Am J. of Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 417–422.

12. Kirtsreesakul, V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis / V. Kirtsreesakul // J. of the Med. Assoc. Thai. – 2005. – Vol. 88, № 12. – P. 1966–1972.

13. Microbiology of chronic hyperplastic sinusitis / K. Kostamo [et al.] // Rhinology. – 2004. – Vol. 42, № 4. – P. 213–218.

14. New insights into the pathology of nasal polyposis: the role of superantigens and IgE / P. van Cauwenberge [et al.] // Verh.-K. Acad. voor Geneesk. Belg. – 2005. – Vol. 67, № 1. – P. 5–28.

15. Proinflammatory effects of staphylococcus aureus exotoxin B on nasal epithelial cells / M. G. Damm // Otolaryngol.-Head and Neck Surg. – 2006. – Vol. 134, № 2. – P. 245–249.

16. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease / C. Bachert [et al.] // Curr. Opin. in Allergy and Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 34–38.

17. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis / A. Sabirov [et al.] // The Laryngoscope. – 2008. – Vol. 118, № 1. – P. 4–9.

18. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis / J. U. Ponikau [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1999. – Vol. 74, № 9. – P. 877–884.

19. Weschta, M. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps a randomized, double-blind clinical trial / M. Weschta, D. Rimek, M. Formanek // The J. of Allergy and Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 6. – P. 1122–1228.

Поступила 17.06.2019 г.