

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Сагандыковой Каламкас Тулендиновны
на тему:

«Клинико-функциональная оценка влияния гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни на развитие и течение хронической патологии носа и
носоглотки», представленную на соискание степени доктора (PhD) по
специальности: 8D10102 – «Медицина»

Актуальность темы исследования:

Хронический риносинусит (ХРС) является одной из наиболее распространённых форм воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и представляет значимую медико-социальную проблему в связи с рецидивирующим течением, выраженным снижением качества жизни пациентов и высокой устойчивостью к стандартной терапии - глобальная совокупная распространённость ХРС и ХРС с носовыми полипами составила 8,71% [1].

Несмотря на развитие диагностических методов и совершенствование лечебных подходов, сохраняется большая группа пациентов с рефрактерным течением ХРС [2].

В последние годы усиливается внимание к роли внепищеводных проявлений гастроэзофагеального рефлюкса, включая ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФРБ), в патогенезе хронической ЛОР-патологии. Наряду с этим, обсуждается возможное участие *Helicobacter pylori* как кофактора хронического воспалительного процесса в носоглотке [3].

Отсутствие объективных, клинически воспроизводимых диагностических критериев, позволяющих надёжно оценить влияние гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса на течение ХРС, затрудняет выбор эффективной персонализированной терапии. В этой связи исследование клинико-функциональных особенностей течения ХРС на фоне гастроэзофагеальной патологии, а также разработка и валидация диагностических и прогностических подходов является актуальной задачей современной оториноларингологии.

Цель диссертационного исследования:

Оптимизировать диагностику и персонализированное ведение пациентов с рефлюкс-ассоциированным хроническим риносинуситом путём комплексной оценки клинико-эндоскопических особенностей заболевания и разработки стандартизованных диагностических критериев.

Задачи исследования:

1. Провести анализ распространённости *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим риносинуситом и выявить взаимосвязь с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

2. Выявить специфические клинико-эндоскопические признаки хронического риносинусита, ассоцииированного с гастроэзофагеальным и ларингофарингеальным рефлюксом.

3. Разработать и валидировать шкалу эндоскопической оценки рефлюкс-ассоциированных изменений слизистой оболочки полости носа и носоглотки.

4. Определить чувствительность разработанной диагностической шкалы к динамике эндоскопических изменений и клинических симптомов хронического риносинусита на фоне антрефлюксной терапии.

5. Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированным с ларингофарингеальным и гастроэзофагеальным рефлюксом.

Методы исследования:

Исследование выполнено поэтапно и включало систематический обзор литературы, клиническое кросс-секционное исследование, валидизацию разработанной эндоскопической шкалы NRES (Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score) и апробацию диагностического алгоритма.

В соответствии с международными рекомендациями PRISMA проведён систематический обзор, направленный на изучение распространённости и клинической значимости *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) с полипами и без них, а также её связи с гастроэзофагеальной патологией, включая ларингофарингеальный рефлюкс.

Поиск выполнялся в базах PubMed, Scopus и Cochrane Library за период с января 1990 по сентябрь 2024 года с использованием ключевых слов (*Helicobacter pylori*, *chronic rhinosinusitis*, *nasal polyps*, *reflux*, *GERD*, *LPR*, *pepsin*, *PCR*, *IHC* и др.). Включались проспективные и ретроспективные исследования с верификацией *H. pylori* в тканях полости носа/носоглотки и оценкой рефлюксной симптоматики.

Из 42 найденных публикаций критериям соответствовали 20, охватывающие более 1100 пациентов с ХРС и здоровых лиц. Методы диагностики включали ПЦР, иммуногистохимию, уреазный и дыхательный тесты, ELISA и биопсию желудка.

Вторым этапом было поперечное обсервационное исследование, в рамках которого с сентября 2023 по февраль 2024 года на базе диагностического центра и Многопрофильной городской больницы № 1 (г. Астана) обследовано 521 взрослый пациент с ХРС. В основную группу вошли 95 пациентов с хроническим риносинуситом и сопутствующей выраженной рефлюксной симптоматикой, оценённой с использованием валидированных опросников: шкала оценки рефлюксных симптомов (Reflux Symptom Index, RSI; Belafsky et al., 2002) и шкала рефлюксных симптомов (Reflux Symptom Score-12, RSS-12; Lechien et al., 2019). Контроль составили две группы: 41 пациент с ХРС без признаков ЛФРБ и 10 здоровых добровольцев.

Критерии включения: возраст >18 лет; диагноз ХРС (EPOS 2020); наличие эндоскопии гортани – RFS, носа и носоглотки с фото/видеофиксацией; заполненные опросники RSI, RSS-12, информированное согласие.

Критерии исключения: острые ЛОР-заболевания; предшествующие операции на ЛОР-органах; тяжёлые сопутствующие заболевания; беременность и лактация; отказ от участия.

Все пациенты прошли эндоскопию полости носа и носоглотки (оценка по эндоскопической шкале Camacho), эндоскопию гортани (Reflux Finding Score (RFS) - эндоскопическая шкала для объективной оценки признаков

ларингофарингеального рефлюкса), эзофагогастродуоденоскопию, а также анкетирование с использованием валидированных опросников: Reflux Symptom Index (RSI), Reflux Symptom Score-12 (RSS-12).

Следующим этапом является разработка и диагностическая точность эндоскопической шкалы, для его реализации проведено проспективное когортное исследование на базе двух центров г. Астаны с сентября 2023 по февраль 2025 года:

Включено 216 пациентов, распределённых на 3 группы:

- ХРС с признаками ЛФРБ (n=116),
- ХРС без ЛФРБ (n=69),
- здоровые лица (n=31).

Критерии диагностики ЛФРБ: суммарный балл RSI и RSS>13, клинические данные, ФГДС с выявлением НР.

Методы: всем пациентам выполнялись эндоскопия полости носа и носоглотки, а также оценка по шкалам NRES, Lund–Kennedy (L-K; Lund & Kennedy, 1995), RFS, RSI, RSS при первичном осмотре, а также при динамическом наблюдении через 6 и 12 месяцев. Пациенты с ЛФРБ получали антирефлюксную терапию с повторным эндоскопическим контролем.

Для статистической обработки использовались программы SPSS 26.0 и R 4.3.0. Применялись методы описательной статистики, ROC-анализ, критерий Уилкоксона, коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона, регрессионный анализ. Диагностическая точность NRES оценивалась по чувствительности, специфичности, AUC и доверительным интервалам.

Заключительным этапом исследования является разработка и внедрение диагностического алгоритма ведения пациентов с рефлюкс ассоциированным хроническим риносинуситом.

Все этапы исследования одобрены локальным комитетом по биоэтике (протоколы №13 от 29.11.2023 г. и №2 от 26.05.2025 г.).

Объект исследования:

Объекты исследования - пациенты с различными формами хронического риносинусита, в том числе с признаками гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса.

Предмет исследования:

Предмет исследования - клинико-функциональные и эндоскопические характеристики ХРС у пациентов с сопутствующей патологией гастроэзофагеальной зоны; частота и значение *Helicobacter pylori*; валидизация шкалы эндоскопической оценки, определение эффективности разработанного диагностического алгоритма и терапии, основанной на анализе рефлюкс-ассоциированных изменений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная диагностическая шкала Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES) имеет высокую чувствительность (98 %) и специфичность (96 %), проста в применении, что позволяет провести объективную оценку рефлюкс-ассоциированных изменений слизистой оболочки задних отделов полости носа и носоглотки как в амбулаторных условиях, так в условиях ЛОР-стационаров.

2. Доказанная высокая клиническая значимость шкалы NRES для динамического наблюдения за пациентами, получающими антирефлюксную терапию позволяет объективно оценивать эффективность проводимого лечения и формировать индивидуальные схемы ведения пациентов.

3. Установленные диагностически и прогностически значимые маркеры течения хронического риносинусита на фоне патологии гастроэзофагеальной зоны такие как: характерные клинико-эндоскопические признаки, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, повышенные значения шкалы NRES, позволяют врачам общей практики, врачам оториноларингологам персонифицировать подход к лечению пациентов.

4. Предложенный диагностический алгоритм, основанный на результатах комплексного клинико-функционального обследования и учёте рефлюкс-ассоциированных факторов, рекомендован к внедрению в клиническую практику с целью повышения точности диагностики и улучшения терапевтических исходов у пациентов с хроническим риносинуситом.

Описание основных результатов исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана и реализована комплексная программа исследования:

1. систематический обзор литературы.

Основные результаты обзора:

- частота выявления *H. pylori* в полипозной ткани при ХРС составила 32,7-37,1 %, у здоровых лиц - 3,6-14,8 %;
- наличие *H. pylori* чаще сочеталось с признаками гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса;
- выявлена патогенетическая взаимосвязь *H. pylori*, рефлюксной патологии и хронизации воспаления при ХРС;
- обоснована необходимость выделения подгруппы пациентов с ХРС и гастроэзофагеальной дисфункцией для индивидуализированного подхода к лечению.

2. Результаты поперечного обсервационного исследования:

Цель этапа - оценка частоты и характера специфических эндоскопических признаков ХРС у пациентов с симптомами гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса.

У пациентов основной группы, выявлены характерные эндоскопические признаки:

- гипертрофия заднего конца нижней носовой раковины - 84 %;
- выраженный сосудистый рисунок слизистой носоглотки - 95,7 %;
- гиперемия и отёчность свода носоглотки- 87,4 %;
- скопление вязкой слизи - 81,1 %;
- асимметрия слизистой ротоглотки - 65,3 %.

Установлена взаимосвязь между выраженностью симптомов, эндоскопической картиной и вероятностью наличия рефлюкса.

3. Разработка и валидизация шкалы NRES

Цель этапа - создание объективной эндоскопической шкалы *Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES)* для диагностики рефлюкса-

ассоциированных изменений слизистой полости носа и носоглотки у пациентов с ХРС.

Характеристика NRES:

- 10 эндоскопических признаков (отёк, слизь, гиперемия, гипертрофия и др.);
- трёхбалльная шкала (0–2);
- итоговая сумма: 0–20 баллов.

Таблица 1. "Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES)"

Признаки воздействия носоглоточного рефлюкса	0 (Отсутствует)	1 (Умеренно выражен)	2 (Сильно выражен)
Полость носа			
Асимметрия между передней и задней частями носовой полости			
Преимущественно односторонняя гипертрофия заднего конца нижней носовой раковины			
Отсутствие слизи в среднем носовом проходе			
Носоглотка			
Гипертрофия слизистой задней стенки носоглотки.			
Гипертрофия слизистой соустья евстахиевой трубы.			
Усиление сосудистого рисунка			
Наличие слизи			
Эритема или воспаление слизистой оболочки носоглотки			
Атрофические изменения слизистой оболочки			
Наличие грануляций или фиброзных изменений			

Статистический анализ: ROC-анализ, критерий Уилкоксона, корреляционный и регрессионный анализ.

Основные результаты:

- Средние баллы NRES: ХРС + ЛФР - 11,59; ХРС без ЛФР - 3,10; контроль - 2,16 ($p<0,001$).
- ROC-анализ (порог $\geq 8,5$): AUC = 0,998; чувствительность - 98 %, специфичность - 96 %, PPV/NPV - по 97 %.
- NRES показала сильную корреляцию с RSS ($r=0,768$), RSI ($r=0,766$), RFS ($r=0,769$); слабую - с L-K ($r=0,221$).

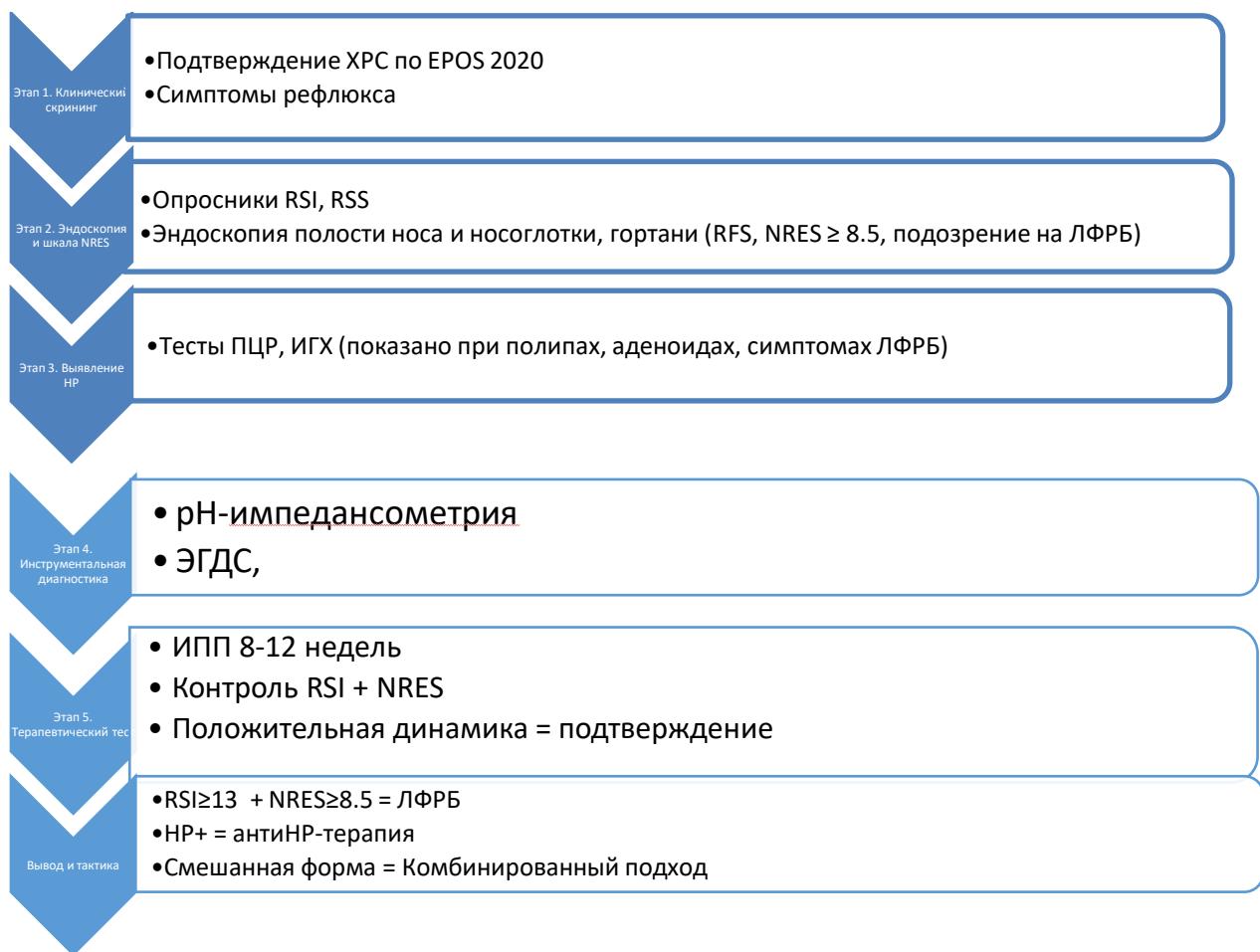
- Пол, возраст и эндоскопическая классификация не были статистически значимыми предикторами значений NRES ($p>0,05$).
- В группе ХРС+ЛФРБ ($n=116$) через 6 и 12 месяцев терапии отмечено достоверное снижение баллов NRES, RSI и RSS, что подтвердило чувствительность шкалы к лечению и её применимость для мониторинга.

4. Результаты разработки диагностического алгоритма

Цель этапа- создание структурированного маршрута ведения пациентов с ХРС, ассоциированного с ЛФРБ и *Helicobacter pylori*.

На основании данных систематического обзора, клинического исследования и результатов валидизации NRES нами был предложен алгоритм диагностики и ведения, включающий следующие этапы (рисунок 1):

Рисунок1. Диагностический алгоритм ведения пациентов с рефлюкс-индуцированным хроническим риносинуситом



Апробация алгоритма на базе ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №11» (г. Астана) показала:

- повышение точности диагностики;
- своевременное назначение этиопатогенетической терапии;
- объективную оценку её эффективности в динамике.

Обоснование научной новизны:

В рамках исследования:

Впервые проведено комплексное клинико-функциональное исследование хронического риносинусита у пациентов с сопутствующей

патологией гастроэзофагеальной зоны, в том числе с признаками гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса. Установлены специфические клинико-эндоскопические признаки, позволяющие идентифицировать рефлюкс-ассоциированные формы заболевания, характеризующиеся выраженной симптоматикой, морфологическими изменениями слизистой оболочки полости носа и носоглотки, а также склонностью к рецидивирующему течению.

Разработана и валидирована оригинальная шкала эндоскопической оценки рефлюкс-индуцированных изменений - **Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES)**, предназначенная для объективной диагностики и динамического наблюдения за пациентами с хроническим риносинуситом, ассоциированным с ЛФРБ.

Установлена высокая степень корреляции между баллами по шкале NRES и показателями общепринятых симптоматических шкал (RSI, RSS, RFS), что подтверждает её клиническое применение в дифференциальной диагностике и прогнозировании эффективности терапии.

Впервые продемонстрирована чувствительность шкалы NRES к изменениям состояния слизистой на фоне проводимой антрефлюксной терапии, что позволяет использовать её в качестве инструмента оценки эффективности лечения рефлюкс-индуцированного ХРС в динамике.

Впервые предложен структурированный диагностический алгоритм ведения пациентов с хроническим риносинуситом, в котором учитываются наличие симптомов ЛФРБ и *Helicobacter pylori*, являющейся потенциальным триггером и модifikатором воспалительного процесса.

Практическое значение полученных результатов:

Разработанная в рамках настоящего исследования диагностическая шкала - Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES) - представляет собой простую, воспроизводимую и чувствительную шкалу для объективной оценки рефлюкс-ассоциированных изменений в области полости носа и носоглотки. Она может использоваться как в условиях амбулатории, так и в условиях стационара.

Установлены диагностические и прогностические маркеры течения ХРС на фоне патологии гастроэзофагеальной зоны: типичные клинико-эндоскопические признаки, наличие *Helicobacter pylori*, повышенные баллы по шкале NRES, что позволяет персонифицировать тактику лечения.

Полученные данные обосновывают целесообразность включения анкет RSI, RSS и шкалы эндоскопической оценки NRES в рутинный скрининг пациентов с ХРС, особенно в случаях неэффективности стандартной терапии, что улучшает выявление скрытых форм ЛФРБ, а также позволяет скорректировать лечение.

Доказана эффективность шкалы NRES для динамического наблюдения за пациентами, получающими антрефлюксную терапию, что позволяет не только оценивать исходы лечения, но и формировать индивидуальные схемы ведения пациентов врачами общей практики и оториноларингологами.

Структурированный диагностический алгоритм, предложенный в ходе исследования, может быть рекомендован к внедрению в клиническую

практику для оптимизации диагностики и улучшения терапевтических исходов у пациентов с ХРС.

Личный вклад докторанта.

Личный вклад автора заключается в разработке теоретической и методологической программы исследования, формировании цели, задач исследования, организации и проведении исследования, непосредственном участии во всех этапах исследовательских работ, проведение клинического опроса, сбор детального анамнеза, проведение объективного ЛОР-осмотра, обучение пациентов правилам подготовки к диагностическим процедурам, эндоскопическая диагностика, совместная работа с врачом-эндоскопистом при проведении эзофагогастроуденоскопии (ФГДС) у пациентов, включая оценку признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, анализ полученных данных и сопоставление клинической картины с результатами лабораторно-инструментальных методов, авторская разработка структуры и критериев эндоскопической шкалы Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES), личная оценка пациентов по новой шкале на всех этапах исследования, проведение клинической валидации NRES, анализ диагностической точности, корреляции с другими эндоскопическими и симптоматическими шкалами, обучение клиницистов использованию шкалы NRES в практической работе, её внедрение в медицинских организациях, наблюдение пациентов в течение 6–12 месяцев, повторные клинические осмотры и эндоскопии, оценка динамики эндоскопической картины и симптоматики после антирефлюксной терапии, подбор индивидуальных схем лечения, контроль приверженности, анализ клинических исходов, разработка диагностического алгоритма ведения пациентов с рефлюкс-ассоциированным ХРС, основанного на клинических и инструментальных данных, написании статей, интерпретации и обсуждении результатов, формулировании положений, выносимых на защиту, а также выводов и практических рекомендаций.

Выводы.

1. У значительной части пациентов с хроническим риносинуситом (32,7–37,1%) выявляется инфицирование *Helicobacter pylori*, чаще при полипозной форме. Установленная ассоциация с выраженностю воспалительных изменений подтверждает роль *H. pylori* как возможного кофактора персистирующего воспаления и обосновывает необходимость его верификации в диагностическом алгоритме ведения ХРС.

2. Хронический риносинусит, протекающий на фоне гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса, формирует клинико-функциональный обособленный фенотип заболевания. Он характеризуется типичными эндоскопическими признаками (гипертрофия задних отделов носовых раковин, отёчность и гиперемия слизистой носоглотки, скопление вязкого секрета), более выраженной симптоматикой и сниженной эффективностью стандартной терапии.

3. Разработанная эндоскопическая шкала Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES) продемонстрировала высокие показатели диагностической точности (чувствительность — 98%, специфичность — 96%)

и значимые корреляции с клиническими шкалами RSI, RSS и RFS, что подтверждает её валидность как инструмента диагностики и мониторинга рефлюкс-ассоциированных изменений слизистой носа и носоглотки.

4. Шкала NRES обладает высокой чувствительностью к динамическим изменениям на фоне антирефлюксной терапии. Снижение её показателей сопровождалось достоверным уменьшением выраженности клинических симптомов и эндоскопических признаков, что подтверждает её применимость для оценки эффективности лечения.

5. Разработанный и апробированный клинико-диагностический алгоритм ведения пациентов с рефлюкс-ассоциированным хроническим риносинуситом позволил повысить точность диагностики, оптимизировать маршрутизацию пациентов, улучшить контроль симптомов и эффективность терапии. Алгоритм внедрён в клиническую практику ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 11» г. Астаны, что подтверждено соответствующим актом внедрения.

Апробация результатов диссертации.

Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих международных научно-практических конференциях: 13th Balkan Congress of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery / 3rd Congress of Central and West Asian ORL HNS Association, 6 June 2024 - 8 June 2024, Istanbul, Türkiye. Первая Евразийская Международная школа молодых оториноларингологов, посвященная памяти профессора Мариуса Стефановича Плужникова, 3-4 июня 2024 года, г.Астана. Национальный конгресс с международным участием: «Новые инновационные технологии в оториноларингологии хирургии головы и шеи», посвященный 180-летию со дня рождения Абая Кунанбаева, г. Семей. The 46th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, on November 05-09, 2025, in Turkish Republic of Northern Cyprus.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных публикаций, среди которых 3 полнотекстовых статьи в журналах, индексируемых базами Scopus, Web of Science (European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (impact factor 1,9, citescore 5,3, 89 процентиль), Medicina (impact factor 2,4, citescore 3,3, 75 процентиль), Journal of Clinical Medicine (impact factor 2,9, citescore 5,2, 86 процентиль); в том числе 1 статья в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, 5 тезиса в сборниках международных научных конференций. Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №11», г. Астана - Алгоритм диагностики и лечения пациентов с рефлюксассоциированным хроническим риносинуситом. Авторское свидетельство, № 56818 от «15» апреля 2025 года

- Особенности хронического риносинусита, ассоцииированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Авторское свидетельство, № 56819 от «15» апреля 2025 года - Особенности клинической манифестации оториноларингологических заболеваний, обусловленных

гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Авторское свидетельство, № 56820 от «15» апреля 2025 года - Клинико-функциональная оценка влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на развитие и течение хронической патологии носа и носоглотки. Авторское свидетельство, № 57490 от «05» мая 2025 года - Валидация оценочной шкалы Nasopharyngeal Reflux Endoscopic Score (NRES)рефлюкс-индуцированного хронического риносинусита.

Литература.

1. Min HK, Lee S, Kim S, Son Y, Park J, Kim HJ, Lee J, Lee H, Smith L, Rahmati M, Kang J, Papadopoulos NG, Cho SH, Hahn JW, Yon DK. Global Incidence and Prevalence of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Clin Exp Allergy*. 2025 Jan;55(1):52-66. doi: 10.1111/cea.14592. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39506931.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Allobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudooin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdinic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouennoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepagaran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riehelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J, Valiulus A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
3. Lechien JR, Ragrag K, Kasongo J, Favier V, Mayo-Yanez M, Chiesa-Estomba CM, Iannella G, Cammaroto G, Saibene AM, Vaira LA, Carsuzaa F, Sagandykova K, Fieux M, Lisan Q, Hans S, Maniaci A. Association between Helicobacter pylori, reflux and chronic rhinosinusitis: a systematic

review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2025 Feb 2. doi: 10.1007/s00405-025-09212-3. Epub ahead of print. PMID: 39893593.