

UDC: 616.211+616.216]-002.193-056.3

# RINOSINUZITA ALERGICĂ

## ALLERGIC RHINOSINUSITIS

Eusebiu Sencu<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conferențiar universitar; Cristina Dobrogeanu<sup>2</sup>, studentă, anul VI

<sup>1</sup> Catedra de Otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

Rinosinuzita alergică afectează 10-30% dintre adulți la nivel mondial. Scopul acestui studiu este de a evalua corelației dintre rinosinuzita alergică persistentă și rinosinuzita vasomotorie, prin prisma studierii factorilor etiologici, comorbidităților, simptomelor și tratamentului. Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse, a fost evaluat un lot alcătuit din 63 de pacienți bolnavi de rinosinuzită alergică și vasomotorie, internați în spitalul IMSP Spitalul Clinic Republican. Din acest număr 77,7% (n=49) de subiecți suferă de rinosinuzită alergică persistentă și 22,3% (n=14) au fost bolnavi de rinosinuzită vasomotorie. S-a constatat că incidența rinosinuzitei alergice față de cea vasomotorie este în raport de 3:1. Rinosinuzita alergică predomină la sexul masculin, pe când rinosinuzita vasomotorie predomină la sexul feminin. Pacienții cu rinosinuzită alergică, spre deosebire de cei cu rinosinuzită vasomotorie, au un risc crescut să manifeste și alte maladii, cu teren atopic, cum ar fi astmul, conjunctivita și dermatita atopică.

**Cuvinte cheie:** rinosinuzita alergică, rinosinuzita vasomotorie, incidență, comorbidități.

### Summary

Allergic rhinosinusitis is a common disorder that affects 10-30% of adults worldwide. The aim of the current study was to evaluate the relationship between persistent allergic rhinosinusitis and vasomotor rhinosinusitis in a group of 63 patients previously hospitalized in the IMSP Republican Clinical Hospital with these conditions. The main objective was accomplished by analyzing the etiological factors, comorbidities, symptoms and treatment, undergone by these patients. Of this group, 77.7% (n=49) of subjects suffered from persistent allergic rhinosinusitis and 22.3% (n=14) suffered from vasomotor rhinosinusitis. It was found that the incidence of allergic rhinosinusitis compared to vasomotor rhinosinusitis is 3:1. Allergic rhinosinusitis predominates in males, while vasomotor rhinosinusitis predominates in females. Patients with allergic rhinosinusitis as opposed to those with vasomotor rhinosinusitis have an increased risk of developing other atopic diseases such as asthma, conjunctivitis and atopic dermatitis.

**Keywords:** allergic rhinosinusitis, vasomotor rhinosinusitis, incidence, comorbidities.

### Introducere

În ultimele decenii, urbanizarea și îmbunătățirea nivelului de trai a determinat creșterea expunerii la o serie de substanțe chimice și poluanți, care, la rândul lor, au determinat un salt exponențial al incidenței rinosinuzitei alergice. Rinosinuzita alergică afectează 10-30% dintre adulți și 40% dintre copii [1, 2]. 80% din persoanele ce suferă de rinosinuzită alergică, dezvoltă maladia până la vârsta de 20 de ani [3]. Rinosinuzita alergică provoacă disfuncții imune pe termen lung, ce au drept consecință crearea unui teren favorabil pentru dezvoltarea altor maladii. Datorită acestei influențe asupra organismului uman, rinosinuzita alergică ar trebui să fie considerată o problemă majoră de sănătate publică, cu impact asupra altor boli cu evoluție locală sau sistemică. Se estimează că, în viitor, impactul socioeconomic al rinosinuzitei alergice va crește substanțial, necesitând noi politici în domeniul sănătății la nivel global și național [4, 5].

### Materiale și metode de cercetare

Studiul a fost efectuat pe un lot alcătuit din 63 pacienți bolnavi de rinosinuzită alergică și vasomotorie, internați în IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 1 mai 2018 – 1 februarie 2020. Fiecare pacient a fost triat în funcție de următorii parametri: sex, vârstă, locul de trai, simptome, contactul cu alergenii inhalatori, comorbidități, tratamentul administrat. Din numărul total de pacienți, 47,61% (n= 30) au fost persoane de

gen feminin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 ani (media 28,8 ani) și 52,38% (n=33) au fost bărbați cu vârsta cuprinsă între 19 și 49 ani (media 30,3 ani); 70% (n=44) au fost locuitori ai mediului urban și 30% (n=19) au fost locuitori ai mediului rural; 77,7% (n=49) au fost bolnavi de rinosinuzită alergică persistentă și 22,3% (n=14) au fost bolnavi de rinosinuzită vasomotorie.

### Rezultate

Rinosinuzita alergică persistentă afectează 49 de pacienți. Au fost diagnosticați un număr de 27 de bărbați, numărul maxim de cazuri fiind în intervalul de vârstă de 25-44 ani și minim în intervalul de 45-50 ani. Au fost diagnosticate 22 de femei suferinde de rinosinuzită alergică, cu un maxim în intervalul de vârstă de 25-44 ani și minim în intervalul de 45-50 ani. Din numărul total de persoane de gen masculin (n=33), 6 (18,18%) suferă de rinosinuzită vasomotorie și 27 (81,81%) de rinosinuzită alergică. Din numărul total de persoane de gen feminin (n=30), 22 (73,33%) suferă de rinosinuzită vasomotorie și 8 (26,60%) de rinosinuzită alergică (figura 1).

Din numărul total (n=49) al pacienților bolnavi de rinosinuzită alergică persistentă, 25 (51,02%) prezintă, pe lângă aceasta, astm; 8 (16,31%) persoane suferă de alergie alimentară; 10 (20,40%) au dermatită atopică; 5 (10,20%) suferă de migrene; 21 (42,85%) au conjunctivită și 4 (8,16%) se cunosc cu polipoză nazală. Grupul cu rinosinuzită vasomotorie (n=14) dezvoltă următoarele comorbidități: 1 (7,14%) dintre ei prezintă maladie

asociată – astmul; 3 (21,42%) – alerggia alimentară; 2 (14,28%) – dermatita atopică; 4 (28,5%) au migrene; 2 (14,28%) au conjunctivită.

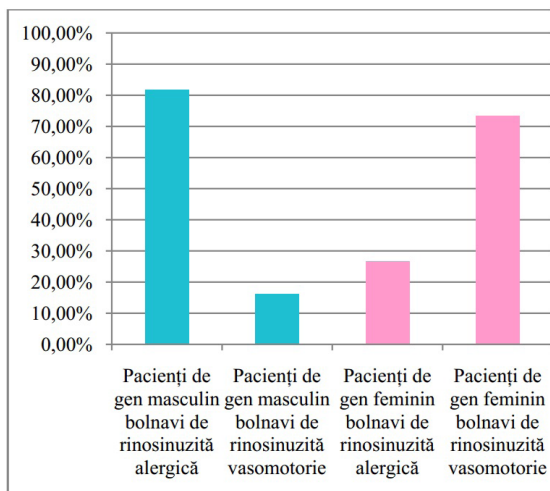


Figura 1. Distribuția bolnavilor pe sexe, în dependență de maladia manifestă

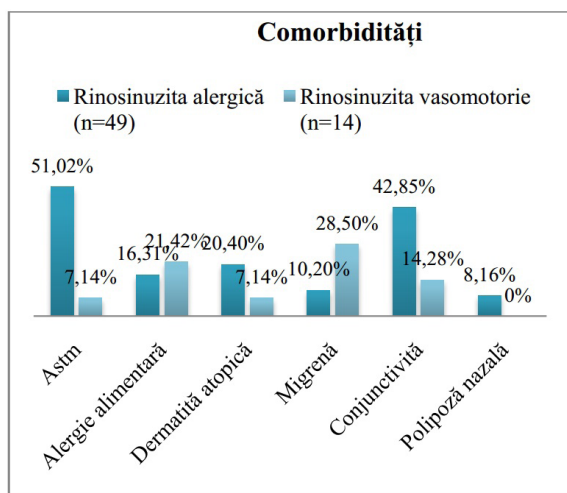


Figura 2. Comorbiditățile pacienților bolnavi de rinosinuzită alergică și vasomotorie

Pacienții cu rinosinuzită alergică persistentă au risc crescut să dezvolte alte maladii asociate, cu caracter atopic, față de rinosinuzita vasomotorie: *astmul* (riscul relativ de 13,5 ori mai mare), *conjunctivita* (riscul relativ de 4,5 ori mai mare) și *dermatita atopică* (riscul relativ de 1,5 ori mai mare) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Factori ce diferențiază rinosinuzita alergică de cea vasomotorie, în funcție de frecvența comorbidităților

	Valoarea riscului relativ (odds ratio)	Intervalul de încredere (confidence interval) 95%	
		Minim	Maxim
<b>Astm</b>	13,542	1,642	111,657
<b>Conjunctivită</b>	4,500	0,908	22,295
<b>Dermatita atopică</b>	1,538	0,295	80,13

Cauza cea mai frecventă a apariției rinosinuzitei alergice este contactul cu unul sau mai mulți alergeni. Cel mai des întâlnit factor declanșator este polenul (21 pacienți (42,85%)), dintre care ambrozia și polenul arborilor sunt cei mai semnificativi numeric. 3 (6,12%) din cei 49 de bolnavi de rinosinuzită

alergică sunt sensibilizați la spori de mucegai. 9 (18,36%) pacienți constată apariția simptomelor la contactul cu acarieni. Alergenii mamiferelor provoacă reacții alergice la 16 (36,85%) persoane (Tabelul 2).

Pacienții care suferă de rinosinuzită alergică, în număr de 49, au fost studiați în dependență de anotimpul în care starea lor se acutizează. Astfel, 20 (40,81%) din pacienți manifestă simptome preponderent primăvara; 14 (28,57%) bolnavi suferă acutizări toamna; 10 (20,40%) pacienți au simptome vara; 5 (10,20%) bolnavi au acutizări iarna.

Tabelul 2

Alergenii care determină apariția simptomelor rinosinuzitei alergice

Alergenul		Numărul de bolnavi	Procent
<b>Spori de mucegai</b>		3	6,12%
<b>Alergeni ale mamiferelor</b>	<i>Câini</i>	6	12,24%
	<i>Pisici</i>	5	10,20%
	<i>Mixt</i>	5	10,20%
<b>Polen</b>	<i>Solidago (splinuța)</i>	2	4,08%
	<i>Ambrozie</i>	9	18,36%
	<i>Pelin</i>	3	6,12%
	<i>Arbori</i>	7	14,28%
<b>Acarieni</b>		9	18,36%

Pacienții cu rinosinuzită alergică persistentă prezintă următoarele simptome: rinoreea la 26 (53,06%) pacienți; congestia nazală la 12 (24,48%) bolnavi; strănutul la 28 (57,14%) bolnavi; pruritul ocular la 21 (42,85%) pacienți; hiposmia la 15 (30,61%) bolnavi; pruritul nazal la 23 (46,93%) bolnavi; pruritul faringian la 7 (14,28%) pacienți; tusea la 3 (6,12%) pacienți; tulburări ale somnului la 16 (36,65%) bolnavi; wheezing-ul ocazional la 8 (16,32%) pacienți (figura 3).

Astfel, pentru pacienții cu rinosinuzita vasomotorie sunt specifice următoarele simptome: rinoreea la 6 (42,85%) pacienți; congestia nazală la 7 (50%) bolnavi; strănutul la 4 (28,57%) bolnavi; pruritul ocular la 3 (21,42%) pacienți; hiposmia la 2 (14,28%) bolnavi; pruritul nazal la 5 (35,71%) bolnavi; pruritul faringian la 4 (28,57%) pacienți; tusea la 5 (35,71%) pacienți; tulburări ale somnului la 3 (21,42%) bolnavi; wheezing-ul ocazional la 2 (14,28%) pacienți (figura 3).

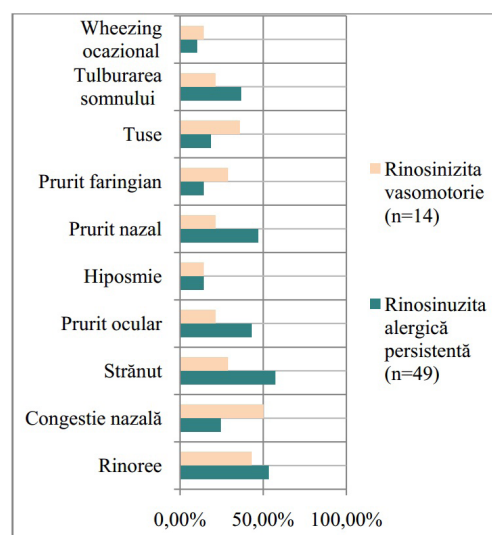


Figura 3. Simptomele pacienților cu rinosinuzită alergică și vasomotorie

Pacienții cu rinosinuzită alergică suferă de 2,7 ori mai frecvent de prurit ocular decât pacienții cu rinosinuzită vasomotorie (riscul relativ (odds ratio) = 2,750 (0,681-11,111)), de 3,3 ori mai des de strănut (riscul relativ = 3,333 (0,917-12,112)), de 1,6 ori mai mult de prurit nazal (riscul relativ = 1,656 (0,483-5,672)) (tabelul 3). Bolnavii cu rinosinuzită vasomotorie au riscul de a suferi din cauza congestiei nazale de 3 ori mai mult decât cei cu rinosinuzită alergică (riscul relativ = 3,083 (0,898-10,586)) (tabelul 4).

**Tabelul 3**

*Factori ce diferențiază rinosinuzita alergică de cea vasomotorie, în funcție de frecvența simptomelor*

Simptome	Valoarea riscului relativ (odds ratio)	Intervalul de încredere (confidence interval) 95%	
		Minim	Maxim
Strănut	3,333	0,917	12,112
Prurit ocular	2,750	0,681	11,111
Prurit nazal	1,656	0,483	5,672

**Tabelul 4**

*Factori ce diferențiază rinosinuzita vasomotorie de cea alergică, în funcție de frecvența simptomelor*

Simptome	Valoarea riscului relativ (odds ratio)	Intervalul de încredere (confidence interval) 95%	
		Minim	Maxim
Congestia nazală	3,083	0,898	10,586

Simptomele rinosinuzitei alergice și vasomotorii sunt tratate cu aceleași clase de medicamente. Rinosinuzita alergică a fost tratată cu antihistaminice în 25 cazuri, corticosteroidii nazali au fost aplicați la 15 subiecți, decongestionante – la 2 pacienți, cromonele nazale au fost folosite pentru 27 pacienți, corticosteroidii intravenoși au fost folosiți în 6 cazuri. Rinosinuzita vasomotorie a fost tratată cu antihistaminice în 6 cazuri, corticosteroidii nazali au fost aplicați la 7 subiecți, decongestionante la 6 pacienți, cromonele nazale au fost folosite pentru 3 pacienți, corticosteroidii intravenoși au fost folosiți în 2 cazuri (tabelul 5).

**Tabelul 5**

*Clasele de medicamente folosite în tratamentul rinosinuzitei alergice și vasomotorii*

Tratamentul	Rinosinuzita alergică	Rinosinuzita vasomotorie
Antihistaminice	51,02%	42,85%
Corticosteroidii nazali	30,61%	50,00%
Decongestive	4,08%	42,85%
Cromone nazale	55,10%	21,42%
Corticosteroidii intravenos	32,65%	14,28%

## Discuții

Rinosinuzita alergică face parte din categoria bolilor sistemice a cărei prevalență a crescut în ultimii 10 ani, iar, la momentul actual, se găsește printre primele 5 afecțiuni cronice, afectând 10-40% din populația globului [6]. În studiul curent s-a examinat un lot format din 63 de pacienți, dintre care 49 bolnavi de rinosinuzită alergică și 14 bolnavi de rinosinuzită

vasomotorie. Prevalența rinosinuzitei alergice depășește de aproximativ trei ori pe cea a rinosinuzitei vasomotorii [7]. Rinosinuzita alergică predomină la sexul masculin față de cel feminin. Aceasta se poate explica prin nivelurile crescute de IgE seric la nou-născuții de sex masculin. Acest raport se schimbă odată ce persoanele înaintază în vârstă, femeile devenind mai susceptibile îmbolnăvirii de rinosinuzită alergică, spre deosebire de bărbați [6].

Conform rezultatelor studiului, comorbiditățile diferă între cele două grupuri de pacienți. Pacienții cu rinosinuzită alergică au un risc crescut de dezvoltare a astmului (51,02%), conjunctivitei (42,85%) și dermatitei atopice (20,40%). Subiecții cu rinosinuzită vasomotorie au un risc crescut de a suferi migrene (28,50%) și alergii alimentare (21,42%) [8, 9]. Aproximativ 40% dintre pacienții cu rinosinuzită alergică cronică suferă de astm, iar 80% dintre pacienții cu astm prezintă mereu simptome nazale [10]. Atât rinosinuzita alergică, cât și astmul, sunt boli inflamatorii, cronice, ale căilor respiratorii, care implică aceeași mediatorii celulari, modele de infiltrare celulară și reglare imunologică. În cele mai multe cazuri, pacienții care suferă doar de rinosinuzită prezintă doar inflamația bronhiilor [11].

Alergenii inhalați sunt principalul factor de risc pentru rinita alergică, astm și conjunctivita alergică. Alergenii depistați la pacienții cu rinosinuzită alergică au fost aeroalergeni, atât din mediul interior (spori de mucegai, acarieni, alergenii mamiferelor), cât și exterior (polenul). Alergenii se găsesc în boabele de polen, semințe, fructe, ciuperci, spori, acarieni, insecte, la fel pot fi secretate de diverse animale domestice. Cea mai mare pondere la pacienții investigați o are polenul (43%), în special speciile de ambrozie (18,36%), polenul arborilor (14,28%) și pelinul (6,12%). Familia Asteraceae (speciile Ambrosia) sunt probabil cele mai notorii plante care provoacă rinosinuzita alergică, în America de Nord, cu prevalență de aproximativ 26% (White și Bernstein 2003; Arbes și colab. 2005), dar devin tot mai cunoscute și în Europa. Dacă temperaturile medii anuale din Europa vor continua să crească, în ritmul actual, atunci ambrozia ar putea să se răspândească până în nordul Angliei până în 2050 [12]. În Europa, pelinul este considerat cel mai important trigger al rinosinuzitei alergice, la sfârșitul verii și începutul toamnei [12, 13].

Expunerea la alergenii animalelor domestice cauzează frecvent (36,85%) reacții de sensibilitate. S-a determinat că reacțiile alergice provocate de câini au aproximativ aceeași pondere comparativ cu cele provocate de pisici (12,24% față de 10,20%). Expunerea la acești alergeni este perenă și nu se limitează la contactul imediat cu animale. Conform unui studiu al organizației „Rețeaua Europeană pentru Astm și Alergie” (GALEN), s-a constatat că 26% dintre participanți erau sensibilizați la alergeni de sursă felină și 27% - sursă canină [14]. Expunerea la animalele de companie, în copilărie, poate fi protectoare împotriva sensibilizării ulterioare [15].

Acarienii din praf reprezintă un alergen major (s-au înregistrat în 18,36% din cazuri), întâlnit din abundență în locuințele oamenilor în saltele și covoare. Acarienii acționează mai îndelungat decât alergenii de proveniență animalieră [16]. Extractele de alergeni acarieni conțin enzime capabile să degradeze o gamă largă de substanțe, inclusiv alte proteine și alergeni, din cauza aceasta ar putea avea efecte negative asupra eficacității și stabilității medicației. Majoritatea alergenilor acarieni sunt enzime puternice [17].

Prevalența rinitei alergice cauzată de fungi se estimează, de

la 20 până la 30% în rândul persoanelor atopice (predispușe la alergii) sau până la 6% în rândul populației generale [15].

Pacienții cu rinosinuzită vasomotorie și alergică persistentă pot prezenta simptome pe tot parcursul anului, în dependență de contactul cu factorul iritant. Cele mai frecvente simptome ale pacienților cu rinosinuzită alergică sunt: rinoreea determinată la 26 (53,06%) pacienți, strănutul – la 28 (57,14%) bolnavi, pruritul nazal – la 23 (46,93%), pruritul ocular – la 21 (42,85%) pacienți [18]. Conform unui sondaj realizat în America, care a implicat 2.500 de adulți cu rinosinuzită alergică, a arătat că cele mai frecvente simptome sunt obstrucția nazală, rinoreea, pruritul, precum și afectarea ochilor și urechilor [1]. Pacienții prezintă adesea „cearcăne alergice”, care apar datorită edemului țesuturilor moi periorbitale și a cianozei periorbitale. Acesta nu este, totuși, un semn patognomonic al rinosinuzitei alergice [19]. Edemul periorbital duce la apariția liniilor Dennie-Morgan, ce reprezintă pliurile cutanate infraorbitale, apărute în urma spasmului mușchiului Müller [20].

Pacienții cu rinosinuzită vasomotorie sunt deranjați în special de rinoree (42,85%) și congestie nazală (50%). Pacienții cu rinosinuzită vasomotorie se divid în două subgrupuri: „Runner”, care se manifestă prin rinoree „umedă”; și „Blocker”, care prezintă obstrucție nazală cu rinoree minimă. Pacienții cu rinoree tind să aibă un răspuns colinergic mai mare. Cei cu obstrucție nazală tind să aibă un răspuns intens al neuronilor nociceptivi, la stimuli inofensivi [21, 22].

## Concluzii

1. Incidența rinosinuzitei alergice este (77%) față de cea vasomotorie (22%) în raport de 3:1;

2. Pacienții bolnavi de rinosinuzită alergică sunt predominant de sex masculin (81,81%), pe când pacienții cu rinosinuzită vasomotorie sunt predominant de sex feminin (26,6%);

3. Rinosinuzita alergică este caracteristică preponderent mediului urban (70%) față de cel rural (30%);

4. S-a observat o ierarhie a receptivității la alergeni, unii pot provoca reacții mai frecvent, după cum urmează: polenul (43%), în special ambrozia și unele specii de copaci; alergenii animalieri (36,85%); acarienii (18,36%);

5. Pacienții cu rinosinuzită alergică persistentă au risc crescut să dezvolte alte maladii asociate, cu caracter atopic, față de rinosinuzita vasomotorie: astmul (riscul relativ de 13,5 ori mai mare), conjunctivita (riscul relativ de 4,5 ori mai mare) și dermatita atopică (riscul relativ de 1,5 ori mai mare);

6. Pacienții cu rinosinuzită alergică suferă de 2,7 ori mai frecvent de prurit ocular decât pacienții cu rinosinuzită vasomotorie, de 3,3 ori mai des de strănut, de 1,6 ori mai mult de prurit nazal. Pacienții cu rinosinuzită vasomotorie au riscul de a suferi din cauza congestiei nazale de 3 ori mai des decât cei cu rinosinuzită alergică;

7. Tratamentul rinosinuzitei alergice, cât și a celei vasomotorii, necesită folosirea preparatelor antihistaminice, corticosteroizilor nazali, cromonelor nazale și decongestive, fără o diferențiere cu importanță statistică.

## Bibliografie

1. Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS, Pawankar R. WAO White Book on Allergy. USA: World Allergy Organization, 2013.
2. Flavia C, Hoyte L. Recent advances in allergic rhinitis: Department of Medicine, Division of Allergy/Immunology, National Jewish Health, Denver, 23 Aug 2018: 7(F1000 Faculty Rev):1333.
3. Klettke U, Wahn V, Kulig M, et al. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life: J Allergy Clin Immunol, 2000: 832-9.
4. Lucas JW, Clarke TC, Blackwell DL. "Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2012. National Center for Health Statistics," Vital Health Stat, 10.2013: 4-122.
5. Chen J, Fu Q, Cheng L, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis: Allergy Asthma Immunol Res, 2018 Jul; 10(4): 300–353.
6. Hellings PW, Agache I, Akdis AC, et al. GLOBAL ATLAS OF ALLERGIC RHINITIS AND CHRONIC RHINOSINUSITIS: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015.
7. Goddard J, Chan Y. K.J. Lee's Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery, 11th Edition McGraw-Hill Education, 2016: 993-1043.
8. Sastre J, Bernal AC, Vizuete JAC, et al. Asthma, Rhinitis, and Nasal Polyp Multimorbidities: Archivos de Bronconeumologia, 2019: 146-155 DOI: 10.1016/j.arbr.2018.12.020.
9. Gevaert C, Mösges P, Cingi R, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report: Clin Transl Allergy 7, 2017; doi:10.1186/s13601-017-0153-z.
10. Ratner PH, Johnson CE, Lamb CE, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective: Curr Med Res Opin, 2006;22:1203-10.
11. Lai CK, Wilson JW, Djukanovic R, et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics, and healthy controls: Eur Respir J, 1992;5:538-44.
12. Emberlin J. Grass, Tree, and Weed Pollen: Allergy and Allergic Diseases, 2nd edition, 2005 Jun; 1(2): 115–123.
13. Vos T, Flaxman AD, Lim SS, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study: Lancet, 2012; 380: 2224-2260.
14. Heinzerling LM, et al. GA 2 LEN skin test study I: GA 2 LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe: Allergy, 2009.
15. Lockey RF, Kaliner MA, Allergens and Allergen Immunotherapy: Informa Healthcare USA, 2008: 86-499.
16. Bochner BS, Burks AW, Adkinson NF, et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice: 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2014: 664-685.
17. HELBLING A, SALVAGGIO JE, LEHRER SB, HORNER WE. Clinical Microbiology Reviews: American Society for Microbiology Fungal Allergens, Apr. 1995, p. 161–179.
18. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, Editorial Board of Chinese Journal Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery: Chinese Medical Association, 2016 Jan; 51(1):6-24.
19. Simons J. P, Healy G. Bluestone C. D, Pediatric Otolaryngology, 5th ed.: Shelton, Connecticut, 2014: 1075-88.
20. Han JK, Batra PS. Practical Medical and Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis: Springer, 2015: 191-210.
21. Michael MD, Kaliner A. Classification of Nonallergic Rhinitis Syndromes With a Focus on Vasomotor Rhinitis, Proposed to be known henceforth as Nonallergic Rhinopathy: WAO Journal, June 2009; 2:98–101.
22. Chung LH, Tublitz NJ, Wong BJ, Minson CT, Wilkins BW. Mechanisms of vasoactive intestinal peptide-mediated vasodilation in human skin: J Appl Physiol, 2004; 97:1291–8.