

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКЕ НАУКОВОГО МЕДИЧНЕ ТОВАРИСТВО ЛІКАРІВ
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІВ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ М.КИЄВА

ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Заболотний Дмитро Ілліч	директор Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка» НАМН України, академік НАМН України, д.мед.н., професор;
Талаєва Тетяна Володимирівна	в.о. Генерального директора Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», д.мед.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Безшапочний Сергій Борисович	завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.мед.н., професор;
Бекетова Галина Володимирівна	завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, голова асоціації педіатрів м. Києва, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к);
Березнюк Володимир Васильович	завідувач кафедри оториноларингології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д.мед.н., професор;
Ванченко Вячеслав Миколайович	завідувач відділення мікрохірургії ЛОР-органів Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації зі спеціальності «отоларингологія»;
Василюк Наталія Василівна	доцент кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет», к.мед.н., доцент;
Веселова Тетяна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО ім. П.Л. Шупика, к.мед.н.;
Деєва Юлія Валеріївна	професор кафедри отоларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.мед.н.;
Заболотна Діана Дмитрівна	старший науковий співробітник відділу запальних захворювань ЛОР-органів Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка» НАМН України, д.мед.н.;
Зарицька Ірина Станіславівна	провідний науковий співробітник відділу запальних захворювань ЛОР-органів Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка» НАМН України, к.мед.н.;

Кононов Олександр Євгенович	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО ім. П.Л. Шупика; к.мед.н.;
Косаковський Анатолій Лук'янович	завідувач кафедри дитячої отоларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча отоларингологія», д.мед.н., професор;
Лукач Еврін Венцлович	завідувач ЛОР-онкологічним відділенням Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкоотоларингологія»;
Малофійчук Олександр Миколайович	завідувач відділення отоларингології Житомирської обласної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації зі спеціальності «оториноларингологія»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к), заступник голови з клінічних питань;
Писанко Віктор Миколайович	головний науковий співробітник відділу ЛОР-патології дитячого віку Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка», д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Сурдологія»;
Попович Василь Іванович	завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Оториноларингологія»;
Пухлик Сергій Михайлович	завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Сміянов Євген Владиславович	завідувач відділення отоларингології Сумської обласної клінічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Управління охорони здоров'я Сумської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Оториноларингологія»;
Хомик Віктор Дмитрович	завідувач відділення отоларингології Черкаської обласної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Оториноларингологія»;
Шидловська Тетяна Анатоліївна	провідний науковий співробітник лабораторії професійних порушень голосу і слуху Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», д.мед.н., професор;

Шкоба Ярослав Васильович	завідувач відділення отоларингології Київської обласної клінічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Оториноларингологія»;
Шкорботун Володимир Олексійович	завідувач кафедри оториноларингології НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

Волосовець Олександр Петрович	завідувач кафедри педіатрії № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 року № 196-к);
Гарюк Григорій Іванович	завідувач кафедри отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

ЗМІСТ

Список скорочень	7
Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови «Гострий риносинусит».....	8
1. Введення	9
2. Класифікація та визначення риносинуситу	11
2.1 Введення.....	11
2.2. Клінічне визначення риносинуситу.....	11
2.3. Визначення, що використовується в епідеміологічних дослідженнях/ загальній практиці	12
2.4. Визначення, що використовується у дослідженнях	16
3. Гострий риносинусит	17
3.1. Епідеміологія та сприяючі чинники ГРС	17
3.2. Патофізіологія ГРС.....	27
3.3. Діагностика та диференціальний діагноз ГРС.....	38
3.4. Лікування ГРС	48
3.5. Ускладнення при ГРС	74
3.6 ГРС у дітей	85
4. Тягар риносинуситу	93
4.1. Критерії оцінки якості життя в діагностиці та оцінці результатів ХРС з НП та без НП	93
4.2. Прямі витрати	97
4.3. Непрямі медичні витрати.....	97
5. Доказово-обґрунтовані схеми для діагностики та лікування	100
5.1. Вступ.....	100
5.2. Доказово-обґрунтоване лікування для дорослих з гострим риносинуситом	102
5.3 Доказово-обґрунтоване лікування для дітей з гострим риносинуситом в рамках первинної медико-санітарної допомоги	103
5.4 Доказово-обґрунтоване ведення дорослих та дітей з ГРС отоларингологами.....	106
6. Потреби досліджень та стратегії пошуку	107
6.1. Вступ.....	107
6.2. Класифікація та визначення термінів	107
6.3. Гострий риносинусит	107
7. Література.....	109

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

CCL	Ліганд CC-хемокинів
CSS	Опитувальник для оцінки хронічного риносинуситу (англ. Chronic Sinusitis Survey)
EPOS	Настанова «Європейська позиція щодо риносинуситу та носових поліпів» (англ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)
GRADE	Шкала оцінки сили рекомендацій. (англ. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HRQOL	Якість життя, що пов'язана із здоров'ям (англ. health-related quality of life)
ICAM-1	Молекула адгезії запалення
IgE	Імуноглобулін E
IgG	Імуноглобулін G
IgM	Імуноглобулін M
NK	Натуральні (природні) кіллери
NO	Оксид азоту
NOS	Синтетаза оксиду азоту
SF-36	Скорочена форма опитувальника оцінки якості життя (36 пунктів) (англ.. Short Form 36 Health Survey)
SNOT	Аналіз результатів синусоназальних хвороб (англ.. Item Sino-Nasal Outcome Test)
Th	Клітини Т-хелпери
AP	Алергічний риніт
ВАШ	Візуальна аналогова шкала
BP	Відносний ризик
ВШ	Відношення шансів
ГБРС	Гострий бактеріальний риносинусит
ГКС	Глюкокортикостероїди
ГРС	Гострий риносинусит
ДІ	Довірчий інтервал
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ІВДШ	Інфекція верхніх дихальних шляхів
ІЛ	Інтерлейкін
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛЗП	Лікар загальної практики
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
MPT	Магнітно-резонансна томографія
НП	Назальний поліп
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ПАМП	Патоген-асоційовані молекулярні патерни
ПКВ7	Пневмококова кон'югована вакцина семивалентна
ПЦД	Первинна цилиарна дискінезія
РГРС	Рецидивуючий гострий риносинусит
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СВ	Стандартне відхилення
СРБ	С-реактивний білок
США	Сполучені Штати Америки
ТПР	Толл-подібний рецептор
ХРС	Хронічний риносинусит
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ «ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ»

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, гострого ринусинуситу (ГРС) зокрема, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань носа та приноскових пазух, що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі отоларингологічної патології) показників.

Поширеність ринусинуситу в світі складає 6–15% в залежності від параметрів дослідження, причому поширеність рецидивуючого ГРС складає 0.035%. Головною причиною ГРС є віруси, при чому лише у 0.5–2.0% пацієнтів розвивається бактеріальний ГРС як результат перенесеної вірусної інфекції. Поширеність ГРС залежить від сезону (більш висока взимку) та кліматичних варіацій; збільшується у вологому середовищі та при забрудненому повітрі. У дорослих відмічається від двох до п'яти епізодів вірусного ГРС на рік, а діти шкільного віку можуть хворіти від семи до десяти разів на рік.

В Україні за даними ДЗ «Центр медичної статистики міністерства охорони здоров'я України» у 2014 році поширеність гострих ринітів, ринусинуситів та ринофарингітів складає 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність 5–15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять 60–65% амбулаторних пацієнтів отоларингологів, а діагноз ГРС встановлюється у 25% випадків серед двадцяти діагнозів, що найбільш часто встановлюються оториноларингологами (за даними Medical Data Management).

За основу адаптованої клінічної настанови (АКН), заснованої на доказах, «Гострий ринусинусит» було обрано сучасний європейський документ «EPOS 2012 – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012» (http://www.rhinologyjournal.com/supplement_23.pdf). В квітні 2015 року Американська академія отоларингології видала оновлення настанови щодо ведення дорослих з синуситами – «Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis, 2015» (http://oto.sagepub.com/content/152/2_suppl/S1.full.pdf+html). Ця настанова, порівняно з EPOS 2012, відрізняється визначеннями деяких термінів, але концепція етіопатогенезу та ведення ринусинуситів відповідає європейським підходам. Робоча група включила фрагменти «Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis, 2015» в синтез АКН. Проте, з огляду на європейський вектор інтеграції та тісну співпрацю вітчизняної школи отоларингології з європейським співтовариством, робоча група вважає за необхідне дотримуватися термінології EPOS 2012. Також було проведено додатковий пошук літератури щодо питання фітотерапії гострих ринусинуситів. Ці дані представлені у відповідному розділі настанови.

Лікарі загальної практики-сімейні лікарі в більшості випадків є лікарями першого контакту для пацієнтів з гострими ринусинуситами. Нерозуміння сучасної концепції етіопатогенезу гострих ринусинуситів призводить до помилкових підходів у веденні пацієнтів з даною патологією. Ця адаптована клінічна настанова буде відігравати значну роль в навчанні лікарів загальної практики-сімейних лікарів сучасним позиціям та робочій термінології, що призведе до раціональної діагностики та обґрунтованого лікування, зокрема в закладах, що надають первинну медичну допомогу. Всі прогалини доказової медицини, означені в АКН, зададуть вектори діяльності для наших науковців.

Запропонована АКН не повинна розцінюватися як сталий стандарт медичного лікування, а скоріше визначає мінімально необхідний набір діагностично-лікувальних заходів. Шаблонне дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

Дана клінічна настанова носить рекомендаційний характер.

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 (EPOS 2012)

1. ВВЕДЕННЯ

Риносинусит є суттєвою хворобою, що, здається, відзеркалює все більшу частоту випадків алергічного риніту та створює значний фінансовий тягар для суспільства⁽¹⁾.

За останнє десятиліття з'явився ряд вказівок, узгоджувальних документів та докладів з епідеміології, діагностики та лікування риносинуситу та носових поліпів (НП).⁽¹⁻⁶⁾ У 2005 р. було опубліковано перший Європейський доклад з риносинуситу та НП (EP³OS).⁽⁴⁻⁷⁾ Цей перший науково-доказовий доклад було ініційовано Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI) з метою встановлення того, що відомо про риносинусит та НП, для створення рекомендацій з діагностики та лікування на підставі обґрунтувань та для визначення того, як можна досягти успіху у дослідженнях в цій області. Цей документ було затверджено Європейським ринологічним товариством. Беручи до уваги значний інтерес до цієї теми та все більшу кількість публікацій, випущених до 2007 р., ми вважали за необхідне оновити документ: EP³OS2007.^(1, 5) Ці нові публікації представили кілька важливих рандомізованих досліджень та заповнили деякі прогалини у наших знаннях, що значно змінило наш підхід. Зокрема, вони відіграли важливу роль у розумінні процесу контролю ГРС та допомогли мінімізувати непотрібне використання рентгенологічних досліджень, надмірне вживання антибіотиків та покращити недостатнє використання інтраназальних ГКС.⁽⁸⁾ EP³OS2007 мав значний вплив по всьому світі, але, як ми і очікували з часом, багато людей вимагали, щоб ми переглянули його, тому що у наступний період з'явилося багато нових даних. І насправді, одна з його найважливіших ролей полягала у виявленні прогалин в обґрунтуваннях та у стимулюванні колег заповнити їх за допомогою високоякісних досліджень.

Методологія стосовно EPOS2012 була такою ж, що і для інших двох публікацій. Лідерам у цій сфері було запропоновано здійснити критичну оцінку літератури та скласти звіт з закріпленої за ними теми. Всі статті було розіслано до зборів у листопаді, на яких група зібралась в Амстердамі, та впродовж 4-х днів зборів кожен звіт детально обговорювали. Окрім того, проводились додаткові обговорення з важливих проблем та суперечливих питань. Нарешті, схеми контролю було ретельно перевірено у світлі деяких нових доступних даних. І нарешті, ми вирішили видалити «З» з назви EPOS2012 (EPOS2012 замість EP³OS2012) для більш легкого відтворення.

Доказова медицина є важливим методом підготовки протоколів. У 1998 р. Центр доказової медицини опублікував свої рівні доказовості, призначені допомогти клінічним лікарям та керівникам найкращим чином використати доступну літературу. Нещодавно з появою нових концепцій та даних ці рівні обґрунтувань було переглянуто (Таблиця 1). Окрім того, було запропоновано ряд інших систем для оцінки якості життя і сили рекомендацій. Найбільш важливою з них, можливо, є ініціатива GRADE.⁽⁹⁾ Для EPOS2012 ми обрали метод збору доказів за допомогою оригінального формату центру доказової медицини, але у майбутньому ми плануємо оновити клінічні рекомендації EPOS2012 відповідно до підходу, запропонованого робочою групою GRADE.

Таблиця 1.1.

Рівні доказовості

Ia	Дані отримані з метааналізів чи РКД
Ib	Дані отримані щонайменше з одного РКД
IIa	Дані отримані щонайменше з одного неРКД
IIb	Дані отримані щонайменше з одного іншого типу квазі-експериментального дослідження
III	Дані отримані з неекспериментальних описових досліджень, таких як порівняльні дослідження, кореляційні дослідження та дослідження випадок-контроль

IV	Дані отримані зі звітів експертних комітетів, думок чи клінічного досвіду авторитетних спеціалістів
-----------	---

Таблиця 1.2

Сила рекомендацій

A	Базуються безпосередньо на доказах рівня I
B	Базуються безпосередньо на доказах рівня II чи екстрапольовані з доказів рівня I
C	Базуються безпосередньо на доказах рівня III чи екстрапольовані з доказів рівня I чи II
D	Базуються безпосередньо на доказах рівня IV чи екстрапольовані з доказів рівня I, II чи III

Ця редакція EPOS2012 є сучасним оглядом для спеціалістів, а також для лікарів загальної практики та призначена для:

- покращення їх знання з риносинуситу та НП;
- обґрунтованого огляду методів діагностики;
- обґрунтованого огляду існуючих методів лікування;
- створення покрокового підходу до ведення хвороби;
- підготовки рекомендацій з визначень та критеріїв ефективності у дослідженнях в різних оточеннях.

Загалом, документ було приведено до більшого узгодження, деякі глави було значно розширено, а інші додано. Останні, але не за значенням, роботи з багатьох інших країн світу збагатили наші знання та покращили розуміння.

Ми щиро сподіваємось, що EPOS залишиться стимулом для постійного високоякісного клінічного догляду та дослідження цього поширеного, але важкого типу запальних процесів.

2. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ РИНОСИНУСИТУ

2.1 Введення

Риніт та синусит зазвичай супроводжують один одного та з'являються одночасно у багатьох індивідів; таким чином, зараз прийнято правильну термінологію – риносинусит. Більшість вказівок та документів експертних груп зараз створюється із застосуванням терміна «риносинусит» замість «синуситу»^(1, 2, 6, 28, 29). Діагностика риносинуситу здійснюється дуже різними лікарями, у тому числі алергологами, отоларингологами, пульмонологами, лікарями загальної практики, педіатрами та багатьма іншими. Для цього потрібне точне, ефективне та зручне визначення риносинуситу.

Через велику різницю у технічних можливостях для діагностики та лікування риносинуситу із НП та без них у різноманітних дисциплінах, потреба у диференціації між підгрупами є різною. З одного боку для епідеміологів потрібне конструктивне визначення, яке не накладає забагато обмежень для вивчення ширшої групи населення, а з іншого боку, клінічним дослідникам необхідний комплекс чітко визначених термінів, що ясно описують популяцію (фенотипи) їх пацієнтів та виключають порівняння «червоного з соленим» у дослідженнях, що стосуються діагностики та лікування. Цільова група намагається узгодити ці різноманітні потреби, пропонуючи визначення, що можуть застосовуватись за різних обставин. Таким чином, цільова група намагається покращити можливість порівняння досліджень, покращуючи науково-доказові методи діагностики та лікування хворих із риносинуситом та НП.

2.2. Клінічне визначення риносинуситу

2.2.1 Клінічне визначення риносинуситу у дорослих

Риносинусит у дорослих має наступне визначення:

- запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких є або закладеність/обструкція/набряк носа, або виділення з носа (переднє/заднє назальне затікання):
 - ± біль в ділянці обличчя/тиск
 - ± послаблення або втрата нюху та/або:
- ендоскопічні ознаки:
 - НП та/або
 - слизово-гнійні виділення, головним чином, з середнього носового ходу, та/або
 - набряк/обструкція слизом, головним чином, у середньому ході та/або
- зміни на КТ:
 - зміни слизової оболонки в остіомеатальному комплексі та/або пазухах.

2.2.2. Клінічне визначення риносинуситу у дітей

Дитячий риносинусит має таке визначення: запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких є або закладеність/обструкція/набряк носа, або виділення з носа (переднє/заднє назальне затікання):

- ± біль в ділянці обличчя/тиск
- ± кашель та/або:
- ендоскопічні ознаки:
 - НП та/або
 - слизово-гнійні виділення, головним чином, з середнього ходу, та/або
 - набряк/ обструкція слизом, головним чином, у середньому ході та/або:
- зміни на КТ:
 - зміни слизової оболонки в остіомеатальному комплексі та/або пазухах.

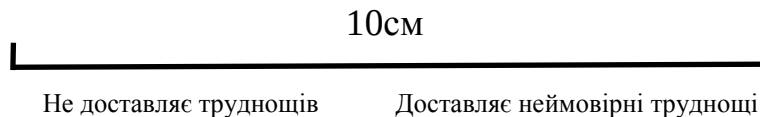
2.2.3. Тяжкість хвороби у дорослих та дітей*

Хворобу можна поділити на ЛЕГКУ, ПОМІРНУ та ТЯЖКУ на підставі оцінки загального ступеня тяжкості за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (від 0 до 10 см):

- ЛЕГКА = ВАШ 0–3
- ПОМІРНА = ВАШ >3–7
- ТЯЖКА = ВАШ >7–10

Для оцінки загального ступеню тяжкості пацієнта просять вказати на ВАШ відповідь на запитання: *Наскільки ваші симптоми риносинуситудоставляють вам труднощі?*

До сьогоднішнього дня ВАШ оцінювалася лише у дорослих з ХРС. ВАШ >5 впливає на якість життя пацієнта.



2.2.4. Тривалість гострого риносинуситу у дорослих та дітей

Гострий: повна регресія симптомів за <12 тижнів.

Хронічний: існування симптомів впродовж ≥ 12 тижнів без повної регресії симптомів.

При хронічному риносинуситі можуть виникати загострення.

2.3. Визначення, що використовується в епідеміологічних дослідженнях/загальній практиці

Визначення, що використовується в епідеміологічних дослідженнях, базується на симптомах без огляду отоларинголога або рентгенологічного обстеження.

2.3.1. Визначення гострого риносинуситу

2.3.1.1. Гострий риносинусит (ГРС) у дорослих

Гострий риносинусит має наступне визначення:

- раптове виникнення двох або більше симптомів, одним з яких повинен бути або закладеність/обструкція/набряк носа, або виділення з носа (переднє/заднє назальне затікання):
 - $\pm$ біль/тиск в ділянці обличчя
 - $\pm$ послаблення або втрата нюху

впродовж <12 тижнів;

при цьому можуть виникати безсимптомні інтервали; якщо проблема носить рецидивуючий характер, то оцінка проводиться за телефоном або за допомогою опитування.

2.3.1.2. Гострий риносинусит у дітей

Гострий риносинусит у дітей має наступне визначення: раптове виникнення двох або більше симптомів:

- закладеність/обструкція/набряк носа
- або прозорі виділення з носа
- або кашель (вдень та вночі)

впродовж <12 тижнів; причому можуть виникати безсимптомні інтервали; якщо проблема носить рецидивуючий характер, то оцінка проводиться за телефоном або за допомогою опитування.

Потрібно включити питання щодо алергічних симптомів (тобто чихання, водяниста ринорея, свербіж носа, свербіж очей та слезотеча).

ГРС може виникати один або декілька разів у конкретний період часу. Це зазвичай проявляється у вигляді епізодів впродовж року, але між епізодами повинна виникати повна

регресія симптомів, щоб насправді вважається рецидивом ГРС.

Ми розуміємо, що загалом ГРС зазвичай триває максимум кілька тижнів. У літературі було запропоновано кілька класифікацій. У минулому термін «підгострий» іноді використовували для заповнення проміжку між ГРС та ХРС. Проте, група EPOS відчувала, що для описання пацієнтів із тривалим ГРС окремого терміну не потрібно, оскільки кількість пацієнтів із таким тривалим перебігом хвороби невелика; існує дуже мало даних, на підставі яких можна створити науково-доказові рекомендації стосовно методу лікування цих пацієнтів.

Також у літературі можна зустріти термін «загострення хронічного процесу». Група EPOS вирішила, що термін «загострення ХРС» був більш підходящим та більш узгоджувався із терміном, що використовується для інших респіраторних хвороб, таких як астма.

2.3.1.3. Класифікація ГРС у дорослих та дітей

ГРС складається з вірусного ГРС (звичайної застуди) та поствірусного ГРС. У EPOS 2007 для визначення того, що більшість випадків ГРС є не бактеріальними, було обрано термін «невірусний ГРС». Проте, цей термін, очевидно, визвав деяку плутанину, тому з цієї причини ми вирішили обрати термін «поствірусний ГРС» для позначення цього ж явища. Бактеріальний ГРС виникає у невеликого відсотка пацієнтів із поствірусним ГРС.

Звичайна застуда/гострий вірусний риносинусит має наступне визначення: тривалість симптомів впродовж менш ніж 10 днів.

Гострий поствірусний риносинусит визначається як: погіршення симптомів через 5 днів або збереження симптомів понад 10 днів із тривалістю впродовж менш ніж 12 тижнів.

Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС).

Гострий бактеріальний риносинусит визначається наявністю принаймні 3-х симптомів/ознак з наступних^(236, 247):

- прозорі виділення (головним чином, односторонні) та гнійний слиз у носовій порожнині,
- виражений локальний біль (переважно односторонній),
- висока температура ($>38^{\circ}\text{C}$),
- підвищені ШОЕ/СРБ,
- наявність «другої хвилі» (тобто погіршення після початкової, більш легкої, фази захворювання) (більше інформації можна знайти у главі 3.3.2.1.5).

Коментар робочої групи: під терміном «застуда» розуміється стан, що дуже часто зустрічається; який пов'язаний із ураженням верхніх дихальних шляхів переважно вірусами та може проявлятися загальним нездужанням, головним болем, чханням, виділеннями з носа, дряпанням та болем в горлі, кашлем, незначним підвищенням температури тіла тощо. Застуда (англ. cold) відноситься до хвороб, що мають певний час перебігу, при цьому організм здатен одужати без медичного втручання (англ. self-limited disease), а хвороба не лишає по собі наслідків. В Україні даний термін не використовується медичною спільнотою. Хоча такий діагноз як «Гострий назофарингіт (нежить)» (Код за МКХ-10: J00) певною мірою відповідає терміну «застуда».

Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis Executive Summary (April 2015).

Гострий риносинусит. Визначення (таблиця 4)

Термін	Визначення
Гострий риносинусит (ГРС)	Наявність до 4-х тижнів гнійних виділень із носа (переднє та/або заднє затікання) в поєднанні із закладеністю носа та чи болем/тиском/ відчуттям переповнення в ділянці обличчя.* Гнійні виділення із носа мутні або мають колір, на відміну від прозорих виділень, що характерні для вірусної інфекції, можуть бути представлені в якості скарги пацієнта, або виявлені лікарем під час обстеження. Закладеність носа може бути відображена в скаргах пацієнта як закладеність, набряклість, нехватка повітря; може бути діагностована лікарем під час огляду. Біль/ тиск/ відчуття переповнення в ділянці обличчя може включати передню поверхню, періорбітальні ділянки чи проявлятися головним болем локалізованого чи дифузного характеру
Вірусний риносинусит	Гострий риносинусит спричинений (чи передбачається, що спричинений) вірусною інфекцією. Клінічно діагностується, якщо симптоми чи ознаки гострого риносинусит присутні менше ніж 10 днів при тому, що симптоми не погіршуються
Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)	Гострий бактеріальний риносинусит спричинений (чи передбачається, що спричинений) бактеріальною інфекцією. Клінічно діагностується, якщо: а) симптоми та ознаки гострого риносинуситу не покращуються після 10-го дня від появи гострого респіраторного захворювання чи б) симптоми та ознаки гострого риносинуситу погіршилися впродовж 10-ти днів від початку захворювання, або після попереднього покращення (двофазність захворювання)
* Наявність болю/ тиску/ відчуття переповнення в ділянці обличчя за відсутності гнійних виділень із носа недостатньо для встановлення діагнозу ГБРС	

Хронічний риносинусит та рецидивуючий гострий риносинусит. Визначення (фрагмент таблиці 8)

Термін	Визначення
Рецидивуючий гострий риносинусит (РГРС)	Чотири та більше епізодів впродовж року гострого бактеріального риносинусит без ознак чи симптомів риносинуситу між епізодами. Кожен з епізодів ГБРС має відповідати діагностичним критеріям, зазначеним в таблиці 4 цієї настанови

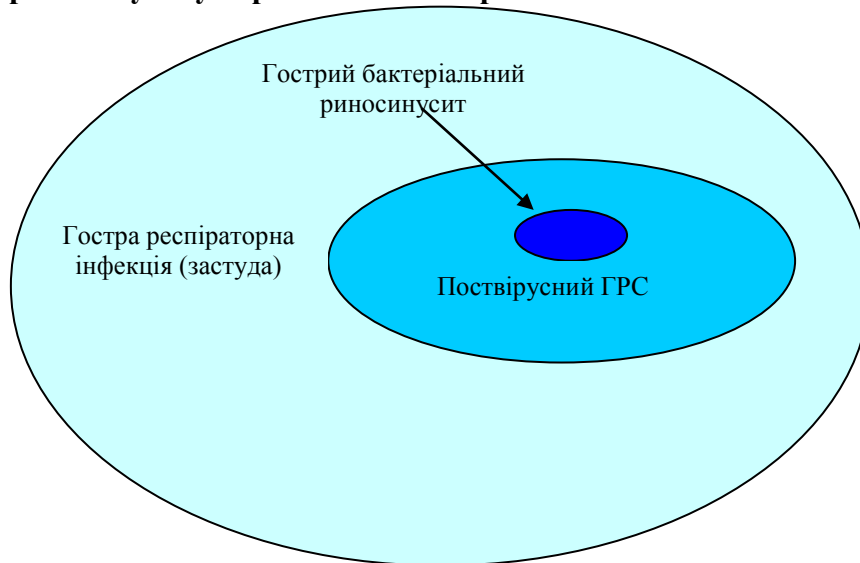
Коментар робочої групи: Американська академія отоларингології розглядає гострий риносинусит в межах часового проміжку, що дорівнює 4-ом тижням. В той же час хронічний риносинусит виставляється після 12-го тижня хвороби. Проміжок від 4-го до 12-го тижня залишається «сірою зоною». В EPOS2012 не виділяється «сіра зона», а гострий риносинусит розглядається в строк до 12-ти тижнів. З огляду на реформування вітчизняної медицини у відповідності із Європейськими стандартами учасники робочої групи вважають за потрібне в українській медичній практиці розглядати гострий риносинусит в часовому проміжку до 12-ти тижнів. АЛЕ в тому разі, коли епізод гострого риносинуситу триває довше 4-х тижнів практикуючий лікар має усвідомлювати, що має справу з нетиповим перебігом хвороби, а тому повинен спрямувати свої зусилля на пошук імовірної фонові причини такого перебігу хвороби (наприклад, аномалії носової порожнини та приносових пазух, аденоїди, захворювання лімфоїдного глоткового кільця, одонтогенні процеси, імунodefіцитні стани, метаболічні хвороби тощо).

Існує суперечка між американськими та європейськими критеріями діагностики рецидивуючий ГРС. Так в EPOS 2012 немає чіткого формулювання для рецидивуючого ГРС, але якщо звернутися до тих джерел, на які посилається EPOS 2012 в контексті рецидивуючого ГРС, то виявляється, що в європейському регіоні критеріями діагностики є 3–4 епізоди гострого риносинуситу (за європейськими критеріями) впродовж року. В деяких дослідженнях зазначається, що враховуються епізоди з тривалістю хвороби не менше ніж 7 днів.

Робоча група вважає, що клінічно доцільним буде використання в Україні наступних критеріїв: наявність щонайменше 4-х задокументованих епізодів гострого риносинуситу, за умови, що кожний з цих епізодів тривав не менше 7-ми днів.

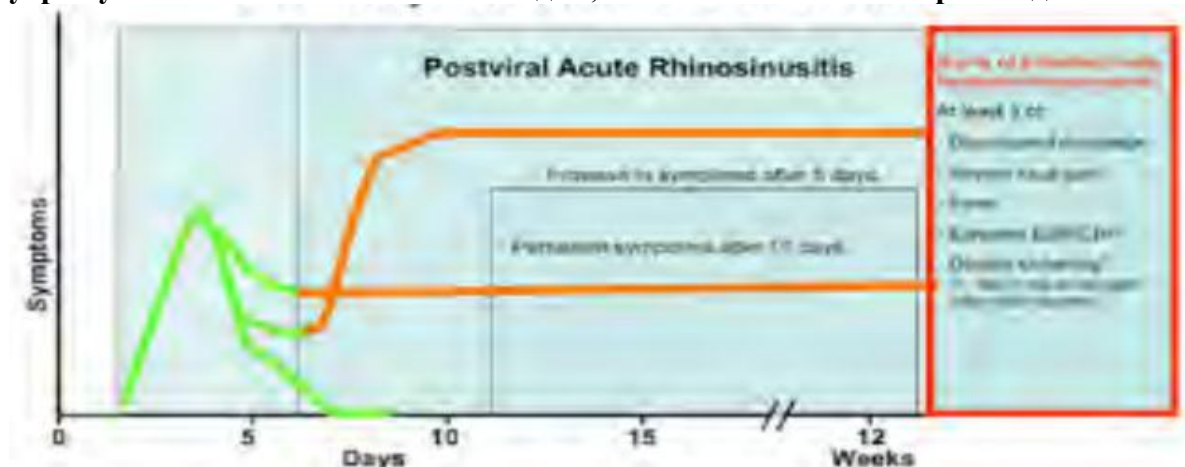
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 (EPOS 2012)

Рис.2.1 Гострий риносинусит можна розділити на гостру респіраторну інфекцію (застиуду) та поствірусний риносинусит. Незначна частка гострого поствірусного риносинуситу спричинена бактеріями.



Під час збору анамнезу треба задати питання щодо алергічних симптомів (таких як чихання, водяниста ринорея, свербіж носа, свербіж в очах та сльозотеча) (див. Рис. 2.2).

Рис. 2.2 Визначення гострого риносинусит. Погіршення симптомів після 5-го дня або утримування симптомів після 10-го дня; наявність клінічної картини до 12-ти тижнів



2.4. Визначення, що використовується у дослідженнях

В контексті досліджень ГРС має вищезазначене визначення. Рекомендуються бактеріологічні (антральна пункція, посів із середнього носового ходу) та/або рентгенологічні (рентген, КТ) методи обстеження, хоча вони не є обов'язковими.

2.4.1. Умови для субаналізу

Для субаналізу потрібно враховувати наступні умови:

- 1) чутливість до аспірину на підставі позитивної пероральної, бронхіальної або носової провокації або явного анамнезу;
- 2) астма/ гіперреактивність бронхів/ хронічна обструктивна хвороба легень/ бронхоектази на підставі симптомів, респіраторної функціональної діагностики;
- 3) алергія за даними специфічного сироваткового IgE або шкірної ін'єкційної проби;
- 4) загальний рівень сироваткового IgE (на результати лікування може впливати рівень IgE).

3. ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ

3.1. Епідеміологія та сприяючі чинники ГРС

Короткий опис

ГРС є дуже поширеним станом, що головним чином лікується в закладах первинної медичної допомоги. Поширеність варіюється від 6 до 15% в залежності від параметрів дослідження, хоча у дослідженнях, що стосуються ГРС, зазначаються 6–12%, причому поширеність РГРС було розраховано як 0.035%. Головною причиною ГРС є віруси, причому лише у 0.5–2.0% пацієнтів розвивається гострий бактеріальний риносинусит у результаті перенесеної вірусної інфекції. Поширеність ГРС змінюється в залежності від сезону (більш висока у зимові місяці) та кліматичних варіацій та збільшується у вологому середовищі та при забрудненому повітрі.

Очевидно існує безмежна кількість обґрунтувань у підтримку гіпотези щодо того, що тривале алергічне запалення та куріння провокують виникнення у пацієнтів ГРС, можливо, через зміни у циліарній рухливості та функції. Проте, роль ларингофарингеального рефлюксу при ГРС є нечіткою. Хронічна супутня хвороба у дітей, слабе психічне здоров'я та анатомічні зміни були асоційовані із підвищеною вірогідністю ГРС. Хоча циліарна функція при ГРС змінюється, доказів стосовно ролі ГРС у розвитку первинної циліарної дискінезії існує мало.

Існує негайна потреба в додаткових дослідженнях для пояснення механізмів, що лежать в основі, задіяних у збільшенні чутливості до ГРС через тривалу алергію та куріння. У цьому огляді ми визначили, що бракує досліджень, які характеризують пацієнтів із ГРС та супутніми хворобами. Для визначення можливих супутніх та сприяючих хвороб, окрім алергії, куріння та, можливо, ларингофарингеального рефлюксу, існує потреба в описових дослідженнях.

3.1.1. Епідеміологія ГРС

ГРС є дуже поширеною хворобою, що впливає на 6–15% населення.

Частота виникнення гострого синуситу або риносинуситу (ГРС) є дуже високою, як ми зазначали⁽⁸⁾ раніше та вказали у Таблиці 3.1.1. Було визначено, що у дорослих виникає від двох до п'яти епізодів вірусного ГРС (або застуд) на рік, а діти шкільного віку можуть хворіти застудою від семи до десяти разів на рік.^(8, 30) Приблизно 0.5–2% гострих вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів ускладнюються бактеріальною інфекцією.^(8, 31) Нещодавно Uijen та ін.⁽³²⁾ провели аналізи дитячих проблем, що знаходяться в компетенції оториноларингологів, використавши голландські загальні практики, що брали участь у Нідерландській інформаційній мережі загальної практики з 2002 р. до 2008 р. Вони виявили стійкі показники захворюваності – 18 випадків синуситу на 1000 дітей віком 12–17 років на рік, та 2 випадки на 1000 дітей віком 0–4 роки. У дітей віком 5–11 років Uijen та ін. спостерігали зниження частоти захворюваності з 7 випадків на 1000 дітей у 2002 р. до 4/1000 у 2008 р. ($p < 0.001$). І навпаки, на підставі даних з 240 447 консультацій стосовно інфекції дихальних шляхів, отриманих з бази даних системи Електронних історій хвороби Swedestar, Neumark та ін.⁽³³⁾ заявили про зменшення частоти звернень до лікаря стосовно синуситу лише на 2.5% за період з 1999 р. до 2005 р. У невеликому дослідженні Oskarsson та Halldorsson⁽³⁴⁾ вказали захворюваність – 3.4 випадки гострого синуситу у 100 жителів на рік, виявлених у популяції з трьох медичних центрів Ісландії.

У Німеччині з липня 2000 р. до червня 2001 р. було діагностовано 6.3 мільйони окремих випадків ГРС, що стали причиною 8.3 мільйонів випадків призначення лікування.⁽³⁰⁾ У трирічному дослідженні випадок-контроль за участю населення Голландії vanGageldonk-Lafeber оцінили, що щорічно 900 000 окремих пацієнтів звертались до лікарів загальної практики із гострою інфекцією дихальних шляхів.⁽³⁵⁾

У США інфекція верхніх дихальних шляхів є третьою за частотою причиною

звернення до медичних спеціалістів загального профілю. При цьому приблизно третю частину становить ГРС.⁽³⁶⁾ У 2009 р. на підставі даних американського Національного анкетування з питань охорони здоров'я, проведеного впродовж 1997 – 2006 рр., Bhattacharaya заявив про річну поширеність хвороби 15.2%, хоча автор також заявляє, що у цей показник входить як ГРС, так і ХРС. Згідно з американськими протоколами наслідки риносинуситу спостерігаються у 1 з 7 дорослих.^(37–39) Стосовно конкретно ГРС, у середньому на 8.4% населення Голландії приходився принаймні один епізод ГРС на рік у 1999 р.,⁽⁸⁾ а в період з січня до березня 2002 р. 9% (23 з 266 пацієнтів) до того здорових пацієнтів звернулись із ГРС до клініки при Медичному центрі у Сан-Франциско, США.⁽⁴⁰⁾ У дослідженні Стратегій протимікробного лікування (MIKSTRA), яке проводили у період з 1998 р. до 1999 р., у 12% (1 601 з 13 740) діагностували гострий гайморит.⁽⁴¹⁾ На підставі тої самої бази даних Rautakorpi⁽⁴²⁾ заявив, що 12% звернень стосовно інфекції було пов'язано із синуситом. В Азії приблизно 6–10% пацієнтів, які звертались до лікарів загальної практики, отоларингологів та до амбулаторних дитячих відділень, мали ГРС.⁽⁹⁾ Можна вважати, що РГРС відрізняється від ГРС та ХРС. Згідно із даними з бази медичних звітів на 13.1 мільйонів пацієнтів з 2003 р. до 2008 р. поширеність у певний період часу РГРС складала 0.035%, що було значно нижче, ніж у ГРС.⁽⁴³⁾ Стосовно того, чи вважати РГРС формою ГРС або ХРС, є потреба в додаткових обговореннях.

У ряді досліджень було описано пацієнтів, які звертались до спеціалізованих медичних відділень з приводу ГРС, як показано у Таблиці 3.1.2. У Північно-західній Нігерії 195 зі 1 661 пацієнта, які звернулись до спеціалізованих медичних відділень отоларингологів, мали риносинусит, із яких у 16.4% був ГРС.⁽⁴⁴⁾ Доля пацієнтів із гострим ринітом була значно вищою, ніж заявлена раніше Ogunleye та ін. у 1999 р.⁽⁴⁵⁾ У ретроспективному дослідженні з 90 пацієнтів, які звертались до спеціалізованих клінік в Ібадані (Нігерія) було зазначено, що лише у 7% з 90 пацієнтів було діагностовано ГРС.⁽⁴⁵⁾ У дослідженні інфекцій верхніх дихальних шляхів за участю 292 пацієнтах, що звернулись до шпиталю Сірірай (Таїланд) з квітня до жовтня 2004 р., частота виникнення ГРС складала 1.4%.⁽⁴⁶⁾ Така низька частота виникнення може бути результатом того, що більшість пацієнтів з ГРС звертались скоріше до медичного закладу загального профілю, а не до шпиталів. Все більша поширеність синуситу спостерігалась у Турку у південно-західній Фінляндії, де збільшення у 3.14 рази кількості пацієнтів, які звернулись із гострим фронтитом до спеціалізованого медичного закладу, спостерігалась у період 1977–1981 рр. (134 пацієнти) та 1982–1986 рр. (421 пацієнт).⁽⁴⁷⁾ Хоча це може бути результатом покращення діагностики та бажання звертатися до спеціалізованих відділень, Suonpaa та Antila⁽⁴⁷⁾ стверджують, що збільшення забруднення повітря у міській території Турку може бути частковою причиною цього.

Таблиця 3.1.1

Гострий риносинусит: захворюваність та поширеність за даними досліджень первинної медичної допомоги

Автор, рік, посилання	Докази	Тип дослідження
Uijen 2011 ⁽³²⁾	Захворюваність ГРС впродовж 2002–2008 р: 0–4 років: 2/1000/рік впродовж всіх років; 5–14 років: 7/1000 у 2002 зі зменшенням до 4/1000 у 2008 ($p < 0.001$); 12–17 років: 18/1000/рік впродовж всіх років	Ретроспективне популяційне дослідження
Oskarsson 2011 ⁽³⁴⁾	Захворюваність ГРС 3.4 випадки на 100 мешканців в рік, чи 1 з 29.4 візитів пацієнтів до лікаря загальної практики з приводу ГРС	Ретроспективне популяційне дослідження

Автор, рік, посилання	Докази	Тип дослідження
Wang 2011 ⁽⁹⁾	6–10% пацієнтів лікарів загальної практики та лікарів отоларингологів чи педіатрів амбулаторного прийому хворіли на ГРС	Багатонаціональне дослідження за даними анкетування
Bhattacharyya 2011 ⁽⁴³⁾	Поширеність рекурентних ГРС впродовж 2003–2008 років склала 0.035%	Ретроспективне когортне дослідження
Meltzer, Kaliner, Kaliner 2011, 1997, 1997 ^(2, 38, 39)	В США 1 з 7 дорослих страждає на ГРС	Настанова
Neumark 2009 ⁽³³⁾	7.5% консультацій з приводу інфекцій верхніх дихальних шляхів (або 1 з 13.3) були пов'язані з синуситом. 19.3 консультацій на 1000 пацієнтів на рівні первинної медичної допомоги були пов'язані з синуситом	Проспективне популяційне дослідження
Bhattacharyya 2009 ^(37, 48)	Для 1997–2006, поширеність синуситу (всі форми) склала 15.2% на рік	Ретроспективне когортне дослідження
Fokkens 2007 ⁽⁸⁾	Станом на 1999 рік 8.4% населення Нідерландів мали принаймні один епізод ГРС	Настанова
van Gageldonk-Lafeber 2005 ⁽³⁵⁾	Захворюваність на гострі інфекції дихальних шляхів (у тому числі ГРС) впродовж 2000–2003 років склала 54.5 випадків на 1 000 людино-років або 1 з кожних 18.3 консультацій	Проспективне дослідження з дизайном випадок-контроль
Cherry 2005 ⁽³⁶⁾	У США інфекції верхніх дихальних шляхів є третьою з найбільш частих причин консультацій в закладах первинної медичної допомоги; з них третина припадає на ГРС	Національне дослідження
Louie 2005 ⁽⁴⁰⁾	За даними дослідження, проведеного в США в січні–березні 2002 року у 9% пацієнтів, попередньо визнаних здоровими, було діагностовано ГРС	Проспективне дослідження
Varonen, Rautakorpi 2004, 2001 ^(41, 42)	Впродовж 1998-1999 рр. у 12% пацієнтів було діагностовано ГРС. Впродовж цього часу 12% консультацій з приводу інфекційних захворювань були пов'язані з ГРС	Поперечне мультицентрове епідеміологічне дослідження
Bachert 2003 ⁽³⁰⁾	Між липнем 2000 та червнем 2001 в Німеччині було діагностовано 6.3 млн. випадків ГРС, в результаті чого було зроблено 8.3 млн. призначень	Огляд

3.1.2. Фактори, асоційовані із ГРС

Визначивши фактори, що спричиняють виникнення ГРС та/або гострої інфекції респіраторного шляху, ми змогли б сформувати інформаційну базу.

3.1.2.1. Вплив навколишніх факторів

На підставі проекту парного дослідження випадок-контроль, що проводилось за участю населення Голландії впродовж 2000–2003 рр., van Gageldonk-Lafeber та ін.⁽⁵⁰⁾ заявили,

що вплив на індивідуума(ів), які скаржаться на проблеми із респіраторним шляхом, факторів його домашнього оточення та за його межами є незалежним фактором ризику для звернення до їх ЛЗП з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції (скореговане ВШ=1.9 та скореговане ВШ=3.7 відповідно). І навпаки, пацієнти із дітьми середнього шкільного віку, які контактують з вологим середовищем або пліснявою вдома, або які піддаються дії пасивного куріння, менш вірогідно відвідують своїх ЛЗП порівняно із пацієнтами без дітей, плісняви, вологи або дії пасивного куріння, відповідно. Збільшений рівень вологи, але не плісняви, вдома було пов'язано із синуситом.⁽⁵¹⁾

Було відмічено сезонні тенденції у проявах ГРС. У дослідженні респіраторних інфекцій Neumark та ін.⁽³³⁾ заявили про сезонні мінливості у захворюваності синуситом з 1999 р. до 2005 р., при чому у першому кварталі кожного року спостерігалась підвищена захворюваність. Стосовно гострих респіраторних захворювань у 2000–2003 рр. van Gageldonk-Lafeber та ін.⁽³⁵⁾ спостерігали аналогічні сезонні тенденції, що і у Neumark. Порівняно з періодом з липня до вересня van Gageldonk-Lafeber та ін. заявили, що відносний ризик захворіти гострим респіраторним захворюванням склав 2.9 (95% ДІ: 2.8–3.0) у січні-березні, 1.8 (95% ДІ: 1.7–1.9) у жовтні-грудні та 1.4 (95% ДІ: 1.3–1.5) у квітні-червні. Під час дослідження ускладнень від ГРС Babar-Craig та ін.⁽⁵²⁾ заявили, що 69% пацієнтів звертались під час зимових місяців з листопада до квітня. Аналогічні моделі спостерігались при загостреннях ХРС⁽⁵³⁾ та інфекцій верхніх респіраторних шляхів.⁽⁵⁴⁾

Було зафіксовано, що зміна клімату викликає біль в ділянці обличчя, аналогічний до ГРС. Чинук або фьон – погодні явище, при якому теплий вітер із високим тиском, що різко рухається, напрямляється до конкретного місця. Зміни тиску, що виникають при чинуку, викликають біль в ділянці обличчя, аналогічний до болю при синуситі. Rudmik та ін.⁽⁵⁵⁾ заявили, що порівняно до контрольних суб'єктів, наявність бульозної деформації середньої носової раковини та клиновидно-гратчастих клітин (клітина Оноді; $p=0.004$) та крупніша за розміром гайморова пазуха (права $p=0.015$; ліва, $p=0.002$) пов'язані із скаргами на головний біль, викликаний чинуком.

Проте, оскільки показник Лунд-Маккей був вищим у контрольній групі, автори дійшли висновку, що ХРС навряд чи пов'язаний із болем в ділянці обличчя, викликаним чинуком.

Дія забрудненого повітря,^(47, 48, 56) подразники, що використовуються у складі фармацевтичних препаратів,⁽⁵⁷⁾ у фотокопіюванні⁽⁵⁸⁾ та дим від лісних пожеж⁽⁵⁹⁾ пов'язані із посиленням схильності до симптомів ГРС.

3.1.2.2. Анатомічні фактори

Анатомічні фактори, у тому числі клітини Галлера, бульозна деформація середньої носової раковини, викривлення перегородки, атрезія хоан, НП та гіпоплазія пазух пов'язані із ГРС. Під час дослідження комп'ютерної томографії пазух при РГРС порівняно із контрольною групою без риносинуситу Alkire та Bhattacharyya⁽⁶⁰⁾ виявили достовірно вищий бал Лунда (2.25 порівняно із 1.27; $p<0.001$), частіше виявлення клітин Галлера на рентгенограмі (39.9% порівняно із 11.9%; $p=0.006$) та менша середня ширина гіпофізу (0.591 мм порівняно із 0.823 мм; $p<0.001$) порівняно з контролем. Вони також відмітили більш високу частоту виникнення бульозної деформації середньої носової раковини (41.7% порівняно із 28.6%) та перегородкових шпор, що травмують (27.8% порівняно із 19.0%), ніж у контрольних суб'єктів, хоча ні один із цих показників не досяг рівня статистичної значущості.

Suopraa та Antila⁽⁴⁷⁾ відмітили ріст частоти виникнення НП у своєму дослідженні ГРС між 1977–1981 рр. та 1982–1986 рр.

У пацієнтів з РГРС слід брати до уваги анатомічні відхилення, у тому числі клітини Галлера та викривлення перегородки, НП, викривлення перегородки та обструкція хоан доброякісною лімфоїдною тканиною або одонтогенні джерела інфекції.

У літературі зазначено, що одонтогенні інфекції або інфекції, що походять від зубів

визивають гострий гайморит. Vomeli та ін.⁽⁶¹⁾ зазначили, що ороантральний свищ та хвороби періодонту та/або коренів зубів, що виступають, або периапікальний абсцес вважаються серйозними джерелами гострого гаймориту. Окрім того, вони підтвердили, що чим більший ступінь затемнення рідини та потовщення слизової оболонки, тим більша вірогідність джерела зубної інфекції. При рентгенологічному дослідженні гайморових пазух за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) у літніх пацієнтів (із зубами та без них) Mathew та ін.⁽⁶²⁾ відмітили більшу поширеність потовщення слизової оболонки (74.3 на відміну від 25.6; $p < 0.05$) та кіст слизової оболонки (2.1% на відміну від 0) у пацієнтів із зубами порівняно до контрольних суб'єктів без зубів.

У дослідженнях за участю 76 дітей із ГРС Eyigör та Basak⁽⁶³⁾ заявили, що у 16 (21.1%) було викривлення перегородки, а 25 (32.9%) мали обструкцію хоан доброякісною лімфоїдною тканиною.

Таблиця 3.1.2.

Гострий риносинусит: захворюваність та поширеність за даними досліджень вторинної медичної допомоги

Автор, рік, посилання	Докази	Тип дослідження
Iseh 2010 ⁽⁴⁴⁾	Північно-західна Нігерія, 16.4% зі 1 661 пацієнтів із захворюваннями носа і горла мали ГРС	Ретроспективний огляд випадків
Treebupachatsakul 2006 ⁽⁴⁶⁾	Таїланд, 1.4% з 292 пацієнтів, які відвідували лікарню Siriraj з квітня по жовтень 2004, мали ГРС	Проспективне когортне дослідження
Ogunleye 1999 ⁽⁴⁵⁾	Ібадан, Нігерія, 7% з 90 пацієнтів, які отримали вторинну медичну допомогу, мали ГРС	Ретроспективний огляд випадків
Suonpaa 1990 ⁽⁴⁷⁾	Частка пацієнтів з гострим фронтитом у клініці вторинної медичної допомоги у Турку, південно-західна Фінляндія, зросла у 3.14 рази між 1977–1981 і 1982–1986 роками	Ретроспективний огляд випадків

3.1.2.3. Алергія

Роль алергії при ГРС є предметом багатьох суперечливих питань у літературі, що підтримує та оскаржує роль алергії у схильності до ГРС, як показано у Таблиці 3.1.3. У 1989 р. Savolainen⁽⁶⁴⁾ заявив, що 25% з 224 пацієнтів із гострим гайморитом мали алергію, що підтверджується анкетуванням з приводу алергій, шкірними пробами та мазками з носа, при чому додаткові 6.5% пацієнтів мали імовірну алергію. Проте, при порівнянні суб'єктів із алергією та без неї різниці у кількості попередніх епізодів ГРС або у результатах бактеріологічних та рентгенологічних аналізів, які підтверджують, що наявність алергії може бути пов'язаною із ГРС, не спостерігалось. У 1993 р. Ciprandi та ін.⁽⁶⁵⁾ доказали, що експресія молекули адгезії запалення, ICAM-1, є підвищеною у пацієнтів з АР, схильних до алергії. Оскільки, як було доведено, ICAM-1 є рецепторною молекулою риновірусу, автори припускають, що підвищена експресія ICAM-1 може бути причиною підвищеної схильності до респіраторних інфекцій у пацієнтів із алергією.⁽⁶⁶⁾ Пізніше Melvin та ін.⁽⁶⁷⁾ показали, що пацієнти із АР та РГРС мали підвищену експресію толл-подібного рецептора 9 (ТІР9) у епітелії носа та пазух порівняно із пацієнтами тільки з АР, що може вказувати на те, що рівень ТІР9 може підвищуватись у відповідь на багаторазові атаки мікробів. Автори

пропонують теорію, згідно із якою пошкодження експресії природженого імунного гену може викликати у деяких пацієнтів із АР схильність до подальшого розвитку РГРС. У мишачій моделі АР An та ін.⁽⁶⁸⁾ заявили, що миші із значним набряком слизової оболонки та розширеними венулами через АР (та сенсibilізацію), викликаний овальбуміном, мали значно вищий рівень поліморфноядерних нейтрофілів та еозинофілів після дії *S. pneumoniae*, ніж миші із індукованим АР, до яких застосовували розчин натрію хлориду. Окрім того, миші без індукованого АР, але із чутливістю до овальбуміну, інфіковані *S. pneumoniae*, мали значно нижчий рівень поліморфноядерних нейтрофілів, але аналогічний рівень еозинофілів та ІЛ-5 порівняно із чутливими до овальбуміну мишами із АР. Це говорить про те, що має місце алергічна реакція, але не сенсibilізація, підвищує вірогідність інфекції пазух *S. pneumoniae*. Naclerio та ін.⁽⁶⁹⁾ та Blair та ін.⁽⁷⁰⁾ заявили аналогічні результати.

Клінічно ГРС пов'язують із atopією та АР. В одномоментному когортному дослідженні за участю 100 дітей із ознаками рецидивуючих гострих вірусних респіраторних інфекцій порівняно із 164 здоровими представниками контрольної групи Mbarek та ін.⁽⁷¹⁾ виявили суттєвий зв'язок між алергією та риносинуситом ($p=0.001$), а також рецидивуючими гострими вірусними респіраторними інфекціями ($p=0.001$), назофарингітом ($p=0.02$) та гострим середнім отитом ($p=0.01$). У порівняльному дослідженні (з дизайном випадок-контроль) ізраїльських пілотів військово-повітряних сил Ulanovski⁽⁷²⁾ виявив, що 33% пілотів із випадками АР в анамнезі та 21% з контрольної групи мали один або більше епізодів ГРС ($p=0.09$). При обмеженні віку пілотів до 26 років, результат склав 57% та 29% ($p<0.001$) відповідно. Стратифікація пілотів, що мали АР в анамнезі, за типом пілотів дала наступні результати: 54% транспортних пілотів, 34% льотчиків-винищувачів та 13% пілотів гелікоптерів також мали один або кілька епізодів ГРС, порівняно із 28%, 15% та 15% пілотів у контрольних групах. Автори припускають, що більш низька частота поширеності ГРС серед льотчиків-винищувачів порівняно із транспортними пілотами, які в анамнезі мали АР, може бути результатом вазоконстрикції через психологічне та фізіологічне навантаження під час польотних завдань. У ретроспективному аналізі пацієнтів із ознаками фронтального ГРС, проведеного з 1981 р. до 1990 р. у спеціалізованому медичному закладі у Куопіо, Ruoppi та ін.⁽⁷³⁾ виявили, що 22 з 91 (24%) ідентифікованих пацієнтів мали супутній АР. Schatz та ін.⁽⁷⁴⁾ заявили, що можливість появи епізодів ГРС у 4.4 рази вища у пацієнтів із ринітом, ніж у здорових контрольних суб'єктів. Стосовно симптомів Eccles вважав, що зв'язок із чиханням при АР та також при ГРС вказує на імовірний взаємозв'язок між двома станами через стимулювання трійчастого нерва носа.⁽⁷⁵⁾ Насправді, бали оцінки симптомів стосовно «чихання» були вищими у дітей із atopією та ГРС, ніж у дітей лише з риносинуситом,⁽⁷⁶⁾ хоча при ГРС було виявлене формування двосторонньої великої гіперчутливості мієлінового нервового волокна трійчастого нерва порівняно із контрольною групою.⁽⁷⁷⁾

Результати також вказують на те, що АР пов'язаний із порушенням мукоциліарним кліренсом.⁽⁷⁸⁾ У проспективному дослідженні 125 пацієнтів із АР з використанням сахаринового тесту Vlastos та ін.⁽⁷⁸⁾ визначили, що 23 пацієнти із АР та схильністю до синуситу, мали значно вищий час мукоциліарного кліренсу, ніж 102 пацієнти контрольної групи із АР, але без схильності до синуситу (12 та 15 хвилин, відповідно; $p=0.02$). Для вивчення цієї схильності до риносинуситу при АР є потреба в подальших дослідженнях.

Е 2009 h/ Pant та ін.⁽⁷⁹⁾ зробили огляд інформації з алергії при риносинуситі. На відміну від вищезазначеної літератури, Pant та ін. дійшли висновку, що для підтвердження того, що сезонний або цілорічний АР є суттєвим провокуючим фактором ГРС, існує замало доказів. Проте, вони підтверджують, що між IgE, мастоцитами та еозинофільною інфільтрацією існує зв'язок деяких підтипів ХРС, але не при ГРС. На відміну від цієї роботи Lin та колеги нещодавно виявили, що вірогідність розвитку ГРС у дітей із atopією дещо більша.⁽⁷⁶⁾ Вони заявили, що atopічні діти із ГРС проявляли значно більші симптоми (у тому числі запаморочення, чихання, хрипіння, свербіж або печія в очах, почервоніння очей та слезотеча), а також мали значно вищий ступінь занепокоєння, ускладненого дихання, здавленості у грудях та нижчу максимальну швидкість назального вдиху, ніж неatopічні діти

із ГРС. Alho⁽⁸⁰⁾ заявив, що впродовж вірусного ГРС (або застуди) більша кількість пацієнтів із супутнім АР мала порушене носове дихання, мукоциліарний кліренс та вищі бали іпсилатеральних навколоносових пазух на КТ, ніж пацієнти із РГРС в анамнезі або здорові представники контрольної групи.

Таблиця 3.1.3.

Докази (за та проти) того, що алергія є фактором ризику гострого риносинуситу

Автор, рік, посилання	Докази «за»	Тип дослідження
Lin 2011 ⁽⁷⁶⁾	У дітей з атопією та ГРС частіше зустрічається запаморочення, чхання, хрипіння, свербіж та печія в очах, слезотеча, неспокій, задишка і почуття стиснення у грудях, зниження пікового об'єму вдику носом порівняно з дітьми без ГРС	Когортне
Eccles 2011 ⁽⁷⁵⁾	Чхання при АР та ГРС опосередковане подразненням трійчастого нерва	Оглядова стаття
Melvin 2010 ⁽⁶⁷⁾	Підвищені рівні TLR9 визначаються у пацієнтів з АР. Повторні епізоди ГРС порівнювалися тільки з пацієнтами з АР	Когортне дослідження
Vlastos 2009 ⁽⁷⁸⁾	У пацієнтів з АР та схильністю до синуситів відмічається збільшення часу мукоциліарного очищення, ніж у пацієнтів з АР без схильності до синуситів	Когортне дослідження
Ulanovski 2008 ⁽⁷²⁾	У пілотів з АР в анамнезі частіше реєструвався ГРС, ніж у пілотів без АР в анамнезі	Ревізійна перевірка
Mbarek 2008 ⁽⁷¹⁾	У дітей з рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів порівняно зі здоровими дітьми відмічався значний зв'язок між алергією та риносинуситом	Перехресне когортне дослідження
Schatz 2008 ⁽⁷⁴⁾	Пацієнти з АР в 4.4 рази частіше мали ГРС порівняно з контрольною групою	Ретроспективне когортне дослідження
Ciprandi 2006 ⁽⁶⁶⁾	У дітей з алергією зустрічаються частіші та тяжчі респіраторні інфекції, ніж у дітей без алергії	Когортне дослідження
An 2007 ⁽⁶⁸⁾ Naclerio 2006 ⁽⁶⁹⁾ Blair 2001 ⁽⁷⁰⁾	У моделі на лабораторних мишах більш тривала локальна алергічна реакція спостерігається при поєднаній бактеріальній інфекції приносових пазух	Доклінічне вивчення на тваринах
Alho 2004 ⁽⁸⁰⁾	Порушення носового дихання та мукоциліарного кліренсу були більш виражені у пацієнтів з АР ніж у пацієнтів з ГРС в анамнезі або в групі контролю	Когортне дослідження
Kirtsreesakul 2004 ⁽⁸¹⁾	Бактеріальна інфекція пазухи (у мишей), що поєднується з локальною алергічною реакцією, може бути частково зупинена антагоністом Н1-рецепторів – дезлоратадином (модель на мишах)	Доклінічне вивчення на тваринах
Ciprandi 1999 ⁽⁸²⁾	Антигістамін, терфенадин зменшують експресію ICAM-1 та симптоми ГРС у дітей	РКД
Braun 1997 ⁽⁸³⁾	Додавання лоратадину до стандартної схеми терапії ГРС на тлі АР зменшило вираженість симптомів порівняно з пацієнтами з АР та ГРС, що отримували плацебо	Рандомізоване плацебо контрольоване клінічне дослідження
Ciprandi 1993 ⁽⁶⁵⁾	Діти з алергією мають більшу адгезивну здатність ICAM-1, який є рецептором до риновірусу	Когортне дослідження

Автор, рік, посилання	Докази «за»	Тип дослідження
Ruorpi 1993 ⁽⁷³⁾	24% пацієнтів, що звернулися з повторним фронтитом, мали супутній АР	Ретроспективне когортне дослідження
Savolainen 1989 ⁽⁶⁴⁾	25% з 224 пацієнтів з ГРС мали позитивні шкіряні алергічні тести та симптоми алергії з подальшим у 6.5% випадків прогресуванням алергії	Клінічне дослідження
Дослідження, автор, рік	Докази «проти»	Тип дослідження
Iseh 2010 ⁽⁴⁴⁾	Тільки у пацієнтів з ХРС, на відміну від пацієнтів з ГРС, визначено алергічну складову хвороби	Ретроспективне когортне дослідження
Pant 2009 ⁽⁷⁹⁾	Недостатньо даних щодо ролі сезонного чи постійного АР у розвитку ГРС. IgE, тучні клітини та еозинофільна інфільтрація виявляється в деяких варіантах ХРС на відміну від ГРС	Оглядова стаття
Savolainen 1989 ⁽⁶⁴⁾	Відсутня вірогідна різниця між показниками рентгенологічного чи бактеріологічного обстеження у пацієнтів з алергією та без алергії	Клінічне дослідження

Коментар робочої групи: станом на 10.03.2015 року в Україні терфенадин (АТС-код: R06AX12) не зареєстрований.

3.1.2.4. Пошкодження війчастого епітелію

Було доведено, що цилиарне порушення є характерною рисою як вірусного, так і бактеріального риносинуситу.⁽⁸⁾ Це порушення включає як втрату війок та війкових клітин, так і порушення нормального мукоциліарного транспорту. Факторами порушення функції війок є куріння та алергія. Насправді, порушений мукоциліарний кліренс у пацієнтів з АР робить їх схильними до ГРС.⁽⁷⁸⁾

Цилиарна функція слабшає при вірусному та бактеріальному риносинуситі. Також було доведено, що факторами порушення функції війок є куріння та алергія, хоча, щоб глибше зрозуміти ці процеси, знадобиться проведення досліджень.

Пошкодження війок також пов'язують із курінням цигарок. Згідно із дослідженнями *in vitro* конденсат цигаркового диму та його екстракт порушує цилиогенез у залежності від дозування.⁽⁸⁴⁾ Також клінічні дослідження показали, що дія пасивного куріння збільшує рівень матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) у дітей,⁽⁸⁵⁾ що підвергнуті дії пасивного куріння, значно збільшується рівень желатинази, пов'язаної із моделюванням тканин, у назальному секреті. Оскільки при гострій алергічній реакції у носі та легенях було виявлено підвищене вироблення ММП-9, знадобляться додаткові дослідження ускладнень з точки зору залучення ММП-9, цилиарної функції, алергічної реакції та куріння при ГРС.

3.1.2.5. Первинна цилиарна дискінезія

Первинна цилиарна дискінезія (ПЦД) є рідкісним аутосомно-рецесивним розладом, при якому цилії або нерухомі, або рухаються таким чином, що порушується транспорт слизової повітряних шляхів. ПЦД пов'язана із хронічними симптомами верхніх дихальних шляхів, у тому числі із виділеннями із носа (епізодичним болем в ділянці обличчя та втратою нюху) та бронхоектазами,⁽⁸⁶⁾ при чому у новонароджених проявляється тривала ринорея з першого дня життя.⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ Щодо поширеності ПЦД існує обмежена кількість інформації. У норвезькому дослідженні, що проводилось у 1947 р. та 1949 р. виявили поширеність ПЦД 1:40 000.⁽⁹⁰⁾ Проте, це рентгенологічне дослідження, скоріш за все, дає занижену оцінку через обмеженість стандартних рентгенограм грудної клітини при виявленні бронхоектазів, та через те, що бронхоектази, можливо, ще не проявилися у пацієнтів молодшого віку, які брали участь у дослідженні. Згідно із даними за 1976 – 1990 рр. було встановлено, що поширеність у Швеції варіювала від 1:22 000 до 1:10 000,⁽⁹¹⁾ різниця у показниках поширеності, можливо,

була результатом недостатньої діагностики стану. Найвища поширеність, 1:4 100, була заявлена у дослідженні віддалених наслідків атомного бомбардування Хіросіми та Нагасакі.⁽⁹²⁾ Частота випадків ГРС у цих групах пацієнтів не наводилась.

У дослідженні за участю 38 пацієнтів із бронхієктазами стверджувалось, що ПЦД є відповідальною за 13% випадків та була більш поширеною серед пацієнтів з Північної Африки, ніж Європи.⁽⁹³⁾ Barbato та ін.⁽⁹⁴⁾ від Робочої групи з вивчення ПЦД Європейського респіраторного суспільства (ERS) заявляють, що РГРС у пацієнтів з ПЦД зустрічається рідко, хоча його прояви потрібно лікувати «тривалим курсом підходящого(их) антибіотика(ів)».^(95–97) Зі згоди Робочої групи ERS Bush та ін. стверджують, що інфекції верхніх (та нижніх) дихальних шляхів потрібно лікувати агресивно, і що хвороби легень зазвичай стабілізуються одразу ж після початку лікування. Хоча й існують докази того, що лікування ГРС запобігає рецидиву або виникненню хронічного стану.⁽⁴⁹⁾ Невідомо чи можна застосовувати це до групи з ПЦД. За відсутності інфекції нижніх дихальних шляхів вплив гострого або рецидивуючого ГРС на прогресування ПЦД, пов'язаного із бронхоектатичною хворобою легень, невідомий.

3.1.2.6. Куріння

Стосовно впливу куріння на ГРС існує небагато досліджень. На підставі даних Національного анкетування з питань здоров'я 1970 р. та після виключення родин із дітьми із хронічною респіраторною хворобою, Bonham та Wilson⁽⁹⁸⁾ заявили, що у дітей з сімей, в яких один чи кілька дорослих курять, було більше днів із обмеженою активністю та ліжковим режимом, ніж у дітей з родин, в яких дорослі не курять. Було виявлено, що різниця є результатом того, що діти з родин, в яких присутні активні курці, більш схильні до частіших епізодів гострого респіраторного захворювання (у тому числі ГРС). Аналогічні достовірні результати було виявлено при порівнянні родин, які споживають 45 або більше цигарок на день, із родинами, у яких дорослі не палять. Автори дійшли висновку, що підвищена схильність до гострого респіраторного захворювання пов'язана із активнішим споживанням цигарок. У дослідженні за участю 76 пацієнтів-дітей із гострим риносинуситом віком 4–18 років Eyigör та Başak⁽⁶³⁾ виявили, що 51.3% (39 пацієнтів) піддавались дії пасивного куріння, а 2.6% (2 пацієнти) були активними курцями). На підставі своєї групи автори дійшли висновку, що активне та пасивне куріння є провокуючими факторами ГРС. Згідно із дослідженням, що характеризує респіраторні симптоми дорослих робітників поштової служби у Загребі, Хорватія, поширеність синуситу в активних курців склала 53.1% порівняно із 26.4% серед тих, хто не курить, хоча була відсутня інформація про те, який характер носив синусит: рецидивуючий гострий або хронічний.⁽⁹⁹⁾

Активні курці із існуючим алергічним запаленням мають підвищену чутливість до ГРС порівняно до некурців із існуючим алергічним запаленням, це говорить про те, що куріння та алергічне запалення зумовлюються різними та, можливо, синергічними механізмами. Для вивчення цих механізмів потребуються дослідження.

Вплив пасивного табакокуріння на симптоми риносинуситу оцінювали у пацієнтів із АР.⁽¹⁰⁰⁾ Згідно із цим дослідженням пацієнти із АР, які піддаються дії пасивного куріння, мали більш симптомів, що вказують на риносинусит, у том числі біль в ділянці обличчя, приплив крові до обличчя або припухлість обличчя, та більша їх частина отримувала ліки від риносинуситу, у тому числі антибіотики від респіраторних проблем, за попередні 12 тижнів, порівняно із контрольними групами стосовно цієї хвороби. Хоча автори не оцінювали виникнення ГРС, більша частина пацієнтів, що потребувала антибіотиків від респіраторних проблем, вказує на те, що пацієнти, які піддаються дії пасивного куріння, можливо, мали більше епізодів ГРС або РГРС, хоча автори не розмежовують антибіотики на групи антибіотиків для лікування верхніх або нижніх дихальних шляхів.

Було доведено, що активне та пасивне куріння змінює нормальну бактеріальну флору, присутню у носоглотковому просторі, що призводить до колонізації більшої кількості можливих патогенів, ніж у тих, хто не курить.⁽¹⁰¹⁾ Як було показано, після припинення

куріння популяція мікробів знову стає такою ж, як і у тих, хто не курить.⁽¹⁰²⁾ Вплив програм припинення куріння на захворюваність та поширеність ГРС невідомий.

Нещодавні дослідження *in vitro* та *in vivo* показали підвищене вироблення матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) у дітей, що піддаються впливу пасивного куріння,⁽⁸⁵⁾ та збільшену активацію компліменту у респіраторних епітеліальних клітинах людини та у мишей, що піддавались дії екстракту цигаркового диму.⁽¹⁰³⁾ Чи створює підвищене вироблення ММП-9 або активація компліменту через вплив цигаркового диму схильність до ГРС – невідомо та потребує додаткових досліджень.

3.1.2.7. Ларингофарингеальний рефлюкс

Про зв'язок між ГРС та ларингофарингеальним рефлюксом відомо мало. Згідно із оглядом Pacheco-Galván та ін.⁽¹⁰⁴⁾ епідеміологічні дослідження, проведені між 1997 р. та 2006 р., показали достовірні зв'язки між гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та синуситом. Проте, у нещодавньому систематичному огляді Flook та Kumar довели лише слабкий зв'язок між кислотним рефлюксом, назальними симптомами та ГРС.⁽¹⁰⁵⁾

3.1.2.8. Тривога та депресія

Погане психічне здоров'я або тривогу та депресію значно пов'язують із ГРС.⁽¹⁰⁶⁾ У дослідженні за участю 47 202 студентів-колег віком від 18 до 24 років Adams та ін.⁽¹⁰⁶⁾ заявили, що поширеність гострих інфекційних захворювань, до яких відносяться бронхіт, інфекція вух, синусит та стрептококовий фарингіт, варіюється від 8% до 29%, а поширеність тривоги та депресії варіювалась від 12% до 20% відповідно.

Погане психічне здоров'я, тривога або депресія пов'язані із схильністю до ГРС, хоча механізми, що лежать в основі цього явища, невідомі.

3.1.2.9. Резистентність до лікарських засобів

До найбільш поширених бактеріальних патогенів, що спричиняють ГБРС, відносяться *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. Catarrhalis* та *S. aureus*.⁽⁸⁾ Для лікування легкого ГРС головним чином використовують такі антибіотики як амоксицилін/клавуланат. Незважаючи на стійкість до амоксициліну, було підраховано, що приблизно 80% випадків легкого ГРС реагують на амоксицилін при дозуванні 70–90 мг/кг/день. Насправді, Principi та Esposito стверджують, що більшість випадків *H. influenzae* та *M. Catharralis* та приблизно 15% *S. pneumoniae* регресують спонтанно.⁽¹⁰⁷⁾

*Амоксицилін є найпоширенішим антибіотиком, що використовується для лікування легкого ГРС. Проте, збільшення резистентності до амоксициліну, зокрема, при інфекціях, викликаних *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, слід розглядати з обережністю. Окрім того, зміни у бактеріальній патогенності при гострому бактеріальному риносинуситу вимагають перегляду терапії з використанням антибіотиків.*

Введення пневмококової кон'югованої вакцини призвело до змін у патогенному профілі ГРС. Brook та Gober⁽¹⁰⁸⁾ звітували про зменшення захворюваності на *S. pneumoniae* з 44% до 27% та про збільшення захворюваності на *H. influenzae* з 37% до 44%, *S. pyogenes* – 7% до 12%, а *S. aureus* – з 4% до 8%, при чому змін щодо *M. catharralis* не сталося (з 13% до 14%).

Із введенням пневмококової кон'югованої вакцини (ПКВ7) зменшення частоти хвороб, викликаних *S. pneumoniae*, загальна резистентність та високий рівень бактеріальної резистентності пов'язують із високою поширеністю *H. influenzae*, що виробляє β-лактамазу.⁽¹⁰⁹⁾ Проте, починають з'являтися докази посилення резистентності до антибіотиків у серотипів *S. pneumoniae*, що не присутні у ПКВ7.⁽¹¹⁰⁾ Rybak⁽¹¹¹⁾ у межах американського елементу лонгітудінального глобального моніторингового дослідження резистентності до антибіотиків ПРОТЕКТ за 2000–2001 рр. виявив резистентність *S. pneumoniae* до бета-лактамів, макролідів та фторхінолону, але не до телітроміцину.

У 2004 р. Huang та ін. заявили про резистентність у 74.4% *S. pneumoniae*, 60.5% *H. influenzae* та 58.3% *M. catharralis* до антибіотиків першого ряду. Sahm та ін.⁽¹¹²⁾

стверджують, що 40% із 847 ізолятів з пазух були резистентними до двох або більше антибіотиків, що тестувались, та повторювали резистентність до амоксициліну/клавуланату. У 2011 р. Lin та ін.⁽⁷⁶⁾ заявили, що 70% ізолятів *S. pneumoniae* та 71.4% ізолятів *H. influenzae*, отриманих від 69 дітей, були резистентними до амоксициліну/клавуланату.

Зміни бактеріальної патогенності при ГБРС вимагають перегляду щодо антибіотикотерапії.

Діти із хронічними хворобами, у яких проявляються грипозні симптоми, повинні знаходитись на обліку стосовно бактеріального ГРС. Вплив хронічної хвороби на вірогідність виникнення ГРС у дорослих невідомий.

3.1.2.10. Супутні хронічні хвороби

Супутні хронічні хвороби (бронхіт, астма, серцево-судинні хвороби, цукровий діабет або злоякісний рак) у дітей пов'язують із підвищеним ризиком виникнення ГРС на фоні грипу.

Loughlin та ін.⁽¹¹³⁾ заявили, що загальна захворюваність ГРС після грипу варіюється від 0.9 до 1.3 у дітей віком від 0 до 14 років. А захворюваність ГРС на фоні грипу у здорових дітей віком 5–14 років складала 1.2 (95% ДІ: 0.9–1.5), цей показник збільшується до 3.1 (95% ДІ: 1.5–5.8) у дітей з хронічними хворобами (відносний ризик: 2.7 (95% ДІ: 1.5–5.4)). Може бути необхідним посилений нагляд за дітьми із хронічними хворобами, у яких з'явився грип.

3.2. Патофізіологія ГРС

Короткий опис

Гострий риносинусит є поширеною хворобою та може бути поділений на гострий вірусний риносинусит та гострий бактеріальний риносинусит, йому часто передують вірусний риніт або звичайна застуда. У цьому дослідженні розглядаються механізми запалення, що лежать в основі вірусного риніту, гострого вірусного риносинуситу та гострого бактеріального риносинуситу. Перш за все, господар повинен визнати наявність мікроорганізмів через «розпізнання патерну», запустивши імунологічні захисні механізми через активацію кількох сигнальних шляхів. Імунологічні захисні механізми складаються з клітинної імунної реакції та вивільнення розчинних хімічних факторів, що функціонують в організмі за допомогою складної взаємодії із цитокінами та іншими медіаторами.

3.2.1. Вірусний ГРС (звичайна застуда), поствірусний ГРС та бактеріальний ГРС: послідовний процес?

Теоретично ГРС можна поділити на вірусний (звичайна застуда), поствірусний та бактеріальний ГРС (ГБРС), вони зазвичай виникають у такому ж порядку. Проте, вірусний, поствірусний та бактеріальний ГРС проявляють значну паралельність у своїх механізмах запалення та у своїх клінічних проявах. Вірусна інфекція носа та пазух викликає багато змін, у тому числі поствірусне запалення, що збільшує ризик бактеріальної суперінфекції. До цих змін відноситься пошкодження епітелію та механічні, гуморальні та клітинні захисні механізми.

ГРС може викликатись вірусною або бактеріальною інфекцією.

3.2.2. Мікробіологія вірусного (звичайної застуди), поствірусного та бактеріального ГРС

- Віруси

Найбільш розповсюдженими вірусами, ізольованими при вірусному риніті та риносинуситі у дорослих, є риновіруси та коронавіруси. Вважається, що риновіруси нараховують приблизно 50% всіх застуд. До інших вірусів, ізольованих при звичайній застуді, відносяться віруси грипу, парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус та ентеровірус.⁽¹¹⁴⁾

Гострому бактеріальному риносинуситу (ГБРС) зазвичай передуює вірусний та/або поствірусний ГРС.

- Бактерії.

Найчастіше при ГБРС зустрічаються бактерії, що належать до «пекельної трійки» (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* та *M. catarrhalis*) та *S. aureus*. Також при ГБРС зустрічаються й інші види стрептококів та анаеробних бактерій.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ Rayne та Benninger провели метааналіз 25 досліджень з мікробіології ГБРС, в яких вивчається розповсюдженість бактерій, що найбільш часто зустрічаються у середній частині носового ходу та у гайморових пазухах. У гайморових пазухах містились 26% *S. pneumoniae*, 28% *H. influenza*, 6% *M. catarrhalis* та 8% *S. aureus*. Ці результати співвідносились із результатами стосовно середнього ходу та відповідно складали 34%, 29%, 11% та 14%.⁽¹¹⁵⁾ У дослідженні, в якому порівнювались носоглоткові посіви, взяті у дітей до та після введення пневмококової кон'югатної вакцини, Brook та Gober⁽¹⁰⁸⁾ спостерігали зниження частоти виявлення *S. pneumoniae* з 44% до 27% та збільшення частоти виявлення *H. influenza* з 37% до 44%, *S. pyrogenes* з 7% до 12% та *S. aureus* з 4% до 8%, при чому у *M. catarrhalis* змін виявлено не було (з 13% до 14%).

3.2.3. Механізми запалення при вірусному (загальна застуда), поствірусному та бактеріальному ГРС

3.2.3.1. Вторгнення мікроорганізмів до господаря

Потраплянню інфекційних агентів до організму запобігають різноманітні фізичні та біохімічні бар'єри. Перш за все, в організмі людини містяться різноманітні фізичні бар'єри, що захищають від потрапляння мікроорганізмів. До найважливіших відноситься шкіра та слизова оболонка дихальних шляхів. Епітеліальні клітини є першим бар'єром, який контактує з вірусами або бактеріями. Вони виробляють та виділяють медіатори та рецептори для активації механізмів звільнення. Секреція слизі бокалоподібними клітинами запобігає зціпленню мікроорганізмів із епітеліальними клітинами, таким чином, запобігаючи їх потраплянню до організму. Мікроорганізми затримуються слизю та механічно видаляються з дихальних шляхів рухами війок війкових клітин.⁽¹¹⁸⁾

По-друге, екосистема людини проводить відбір потенційних мікроорганізмів. Екосистема зумовлюється багатьма параметрами, такими як температура, рН або тиском O_2 . Вжити та інфікувати людину можуть лише мікроорганізми, що мають потребу в екосистемі, аналогічну екосистемі внутрішнього середовища організму людини⁽¹¹⁸⁾.

- Віруси

Віруси – це виключно внутрішньоклітинні мікроорганізми, які для своєї репродукції мають потребу в клітинах господаря. Вони прикріплюються до клітин господаря за допомогою відносно специфічної міжмолекулярної взаємодії між нуклеокапсидами (у «роздягнутих» вірусів) або мембрани вірусу (в оболонкових вірусах) та молекулами мембрани клітини господаря, які діють в якості рецептора. Ця специфічна молекулярна взаємодія вказує на спостережувану специфічність між деякими типами вірусів та конкретними системами органів.⁽¹¹⁹⁾

Вірусна інфекція носа та пазух викликає багато змін, що збільшують ризик бактеріальної суперінфекції.

Риновіруси, наприклад, інфікують епітеліальні клітини дихальних шляхів, зв'язуючись із рецепторами ICAM-1 на поверхні клітини.^(120, 121) Далі вірус проникає до клітини, починається репродукція вірусної РНК.^(122, 123) Експресія ICAM-1 підвищується самим риновірусом, через (NF)-KB-залежні механізми ІІ-1 бета та ядерного фактора, таким чином збільшуючи свої власні інфекційні властивості та сприяючи інфільтрації клітини запалення.^(120, 122, 124) Bianco та ін. показали, що експресія ICAM-1 збільшується ІІ-13 цитокіну Th2 в atopічних дихальних шляхах.⁽¹²⁵⁾ При чому при риновірусі інфекції знижує рівень ICAM-1 на інфікованій клітині, зменшуючи кількість доступних ділянок зв'язування

клітин, до яких кріпиться вірус, та обмежуючи інфекційні властивості господаря.⁽¹²¹⁾

- Бактерії

Бактеріальна суперінфекція залежить як від особливостей господаря, так і від особливостей бактерії.⁽¹¹⁹⁾

Нормальний анатомічний, гістологічний та функціональний стан тканин господаря зазвичай запобігає бактеріальній інфекції.⁽¹¹⁹⁾ До факторів, що пов'язані із ГБРС, відносяться патогени, пошкодження війок, алергія (див. далі), *H. pylori*, ларингофарингеальний рефлюкс та назотрахеальна інтубація або наявність назогастрального зонда.⁽⁸⁾ Через вірусну інфекцію, алергію або інші фактори у носі та навколоносових пазухах можуть з'явитися численні зміни. Вірусна інфекція є причиною розривів епітелію, збільшує кількість бокалоподібних клітин та зменшує кількість війкових клітин.⁽¹²⁶⁾ Згодом, ці зміни сприяють обструкції отворів пазух у носовій порожнині.⁽¹²⁷⁾ У порожнині пазух з'являється тимчасове підвищення тиску через накопичення слизу. Після цього у порожнині пазух раптово виникає негативний тиск через пошкоджену вентиляцію пазух із швидким поглинанням кисню, який залишився у порожнині пазух ⁽¹²⁸⁾. Далі це погіршується місцевим застоєм, сприяє подальшому затриманню слизу, порушує нормальний обмін газів у всій порожнині, знижує вміст кисню та рН, перешкоджає виведенню інфекційного матеріалу та продуктів розпаду запального процесу та підвищує ризик розвитку бактеріальної інфекції.^(126, 127, 129, 130) Всі ці локальні зміни у носі та навколоносовому просторі формують ідеальне середовище для колонізації та росту бактерій.⁽¹³¹⁾

ГБРС головним чином викликається Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis та Staphylococcus aureus.

Вірусна інфекція назальної тканини також може безпосередньо посилити зціплення бактерій із епітеліальними клітинами у носі. Wang та ін. помітили достовірне посилення зціплення *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *H. influenza* із клітинами, інфікованими риновірусом.⁽¹³²⁾ Вони стверджували, що збільшена експресія молекул адгезії клітин господаря в епітеліальних клітинах носа після інфікування риновірусом може бути механізмом підвищеної схильності до ГБРС, пов'язаного із інфекціями верхніх респіраторних шляхів, викликаними риновірусом ⁽¹³²⁾.

Інші дослідження підтвердили переважний зв'язок та взаємодію між вірусами та бактеріями, наприклад, вірусом грипу А та стрептококовою інфекцією, та риновірусом людини 14 та *S. pneumoniae*.⁽¹³³⁾ Механізм цієї суперінфекції може бути пов'язаним із вірусною репродукцією, що підвищує адгезію бактерій.

Потраплянню інфекційних агентів до носа та пазух запобігають різноманітні фізичні та біохімічні бар'єри.

Наряду з особливостями господаря у бактеріальній суперінфекції також беруть участь і бактеріальні особливості. *S. pneumoniae* та *H. influenza* є патогенними через структуру своєї капсули, що дає їм інвазивну активність. Інші бактерії, наприклад стрептококи, стафілококи та грам-негативні бактерії, виробляють токсини, спрямовані проти імунної системи, лейкоцитів або епітеліальних клітин, що дозволяє їм легше проникати та розмножуватися.⁽¹¹⁹⁾

3.2.3.2. Захисні системи господаря після проникнення мікроорганізмів до організму

3.2.3.2.1. Загальні принципи

Якщо мікроорганізм вдалось потрапити до організму, вступають в дію два головні захисні механізми проти інфекцій. Перший – неспецифічна фаза, при якій слиз та його складові (наприклад, лізоцим, лактоферин та дефензин) відіграють головну роль (природжений імунітет). До другої відноситься імунна реакція та запальна реакція (набутий імунітет).

- Віруси.

Після проникнення вірусу до клітин господаря активуються імунні системи

господаря. Клітини, що переносять вірусні патогени усередину, повинні бути видалені, щоб вивести вірус з організму. Вважається, що природжена імунна система є достатньою для очищення організму від вірусної інфекції.⁽¹¹⁸⁾

- Бактерії.

Також у випадку бактеріальної інфекції імунітет господаря повинен видалити бактерії з організму. Проте, вважається, що необхідна активація набутої імунної системи для виведення бактерій та очищення від пов'язаного із ними запалення.⁽¹³⁴⁾

3.2.3.2.2. Розпізнавання патерну та толл-подібні рецептори.

Для належної роботи імунна система повинна уміти розпізнавати мікробні зразки та відрізнати їх від молекулярних структур, присутніх на клітинах господаря. Специфічні класи патогенів виділяють клас-специфічні молекули, патоген-асоційовані молекулярні патерни (ПАМП). Активація рецепторів ПАМП, наприклад, толл-подібних рецепторів (ТПР), викликає багато сигнальних каскадів, що передбачають активацію комплементу, гемостаз, фагоцитоз, запалення та апоптоз у відповідь до патогенів. Наприклад, активація ТПР-залежних сигнальних шляхів сприяє активації набутої імунної реакції через експресію ефекторних молекул, таких як запальних цитокинів, хемокинів та інших ко-стимулюючих молекул.^(135–137)

У людей було описано десять явних ТПР. Вони експресуються у різноманітних комбінаціях у клітинах імунної системи, а також інших типах клітин.⁽¹³⁸⁾ іРНК всіх десяти ТПР була описана для тканин дихальних шляхів носа людини. Проте, для більшості ТПР у носі не вистачає перевірки білків.⁽¹³⁹⁾ Відповідні білки було зафіксовано для ТПР-2, ТПР-3, ТПР-4 та ТПР-5.⁽¹⁴⁰⁾

- Віруси.

Kunzelmann та ін. заявили, що в інгібуванні іонного транспорту у відповідь на вірусні респіраторні інфекції задіяний ТПР-4. Вони вивчали вплив респіраторно-синцитіального вірусу на іонний транспорт в епітелії трахеї у мишей та доказали, що респіраторно-синцитіальний вірус інгібує транспорт Na^+ в епітелії за кілька хвилин після зв'язування із апікальною мембраною. Вони також підтвердили, що це інгібування зумовлюється протеїнкіназою С та толл-подібним рецептором 4 (ТПР-4) та є характерним для накопичення рідини, що спостерігається після інфекції респіраторно-синцитіального вірусу.⁽¹⁴¹⁾ Раніше інгібування транспорту Na^+ в епітелії також спостерігали після інфікування вірусом грипу – вірусом парагрипу.^(142, 143)

- Бактерії.

Бактерії можуть розпізнаватись природженою імунною системою через експресію неметильованих CpG-ланок у своїй ДНК, викликаючи активацію ТПР-9.^(144, 145) Шлях ТПР-9 відомий своєю здатністю викликати імунну реакцію Th1, таким чином придушуючи алергічні реакції, що задіюють Th-2.^(146, 147)

Mansson та ін. показали, що введення CpG до носа людини посилює опір дихальних шляхів носа, вироблення оксиду азоту у носі та секрецію IL-1бета, IL-6 та IL-8. Останнє відображає здатність CpG викликати прозапальну Th1-подібну імунну реакцію.⁽¹⁴⁸⁾

Іншим відомим ПАМП у бактерій є ліпополісахарид, який є частиною зовнішньої мембрани грам-негативних бактерій. Ліпополісахарид викликав активацію шляхів ТПР-4, призводячи до посиленої транскрипції ядерного фактору – NF- κ B-генів, що регулює такі гени, як ті, що кодують цитокини та хемокини.^(149–151) Це збільшує бактерицидну активність фагоцитарних клітин та стимулює визрівання та міграцію дендритних клітин. Ці зрілі дендритні клітини проявляють збільшену антиген-представляючу здатність та беруть участь в активації набутої імунної реакції, стимулюючи Т-лімфоцити. Таким чином, сигнальний шлях ТПР-4 формує критичний зв'язок між природною та набутою імунними реакціями.^(152, 153)

Було доведено, що при інфікуванні *S. pneumoniae* запальні реакції також викликають ліпоемічова кислота та пневмолізін. Це відбувається за допомогою активації шляху ТПР-2. Було підтверджено, що шлях ТПР-2 сприяє набутій, а не природженій, імунній реакції за

допомогою експресії ко-стимулюючих молекул та таких молекул, як головного комплексу гістосумісності-II, що є необхідними для введення бактеріального антигену до клітини Th. Цитокіни, що походять від шляху ТПР-2, стимулюють реакцію Th1, яка є дуже важливою для знищення колонізації пневмококів.^(154–157) Було запропоновано, що пневмолізін також може взаємодіяти із ТПР-4, викликаючи природні імунні реакції на пневмококів. Проте, Van Rossum та ін. не знайшли підтвердження ролі ТПР-4 у знищенні колонізації пневмококів у своїх модельних мишах.^(156, 158)

3.2.3.2.3. Розчинні хімічні фактори

3.2.3.2.3.1. Дефензин, лізоцим, С-реактивний білок та система комплементу

Як було зазначено вище, перша захисна стратегія господаря проти інфекції складається з неспецифічної фази, при якій слиз та його складові (наприклад дефензин та лізоцим) грають головну роль. Іншими значущими розчинними хімічними факторами є такі білки гострої фази, як С-реактивний білок, інтерферон, лактоферрин, sIgA та система комплементу.⁽¹⁵⁹⁾

- Віруси.

Дефензин відіграє важливу роль у захисті проти оболонкових та необолонкових вірусів. Цей білок присутній в імунних клітинах та допомагає вбивати фагоцитовані патогени. Дефензини можуть зв'язуватися із мембраною клітини мікроба, формуючи дефекти у мембрані, що нагадують пори, це дозволяє основним іонам та поживним речовинам витікати.⁽¹⁵⁹⁾

Igarashi та ін. проаналізували рідини назального лаважу на білки та медіатори мастоцитів після посіву риновірусу. Вони спостерігали підвищену секрецію загального білка, білків плазми (альбумін та IgG) та секретів (лактоферин, лізоцим, та секреторний IgA). Вони також довели, що секрети носова під час первинної реакції на інфекцію риновірусу були переважно результатом підвищеної проникності судин.⁽¹⁶⁰⁾

- Бактерії.

При бактеріальній інфекції важливу роль відіграє як лізоцим, так і дефензин. Лізоцим присутній у ряді секретів (слина, слюзи та слиз) та виконує свою захисну функцію, розщеплюючи протеоглікан стінки клітини бактерії. С-реактивний білок (СРБ), найбільш відомий білок гострої фази, здатен реагувати конкретно проти частини капсули пневмококу. Проте, він також діє проти багатьох інших бактерій. Також у захисті господаря від бактерій бере участь і система комплементу, яка задіює природжену та набуту імунну систему.⁽¹¹⁸⁾

3.2.3.2.3.2. Кініни

- Віруси.

Брадикінін та лізілбрадикінін у назальному лаважі інфікованих та симптоматичних добровольців, яким вводили риновірус, були достовірно підвищені.^(161, 162) Проте, вироблення кінінів також підтверджується і при інших вірусних інфекціях. Продукція кініну пов'язана із підвищеною інфільтрацією нейтрофілів та із виробленням прозапального цитокіну ІЛ-1.^(161–163) Вони можуть стимулювати виділення залозами слизу, підвищувати частоту рухів війок, стимулювати закінчення чутливих нервів та збільшувати прохідність судин.^(164, 165) Проте, як було заявлено, прохідність судин, викликана брадикініном, зумовлюється, принаймні, частково, оксидом азоту.⁽¹⁶⁶⁾

- Бактерії.

Також у відповідь на бактеріальну інфекцію спостерігали вивільнення брадикініну. Бактеріальні протеази можуть активувати каскад «фактор Хагемана – калікреїн – кінін», призводячи до продукції брадикініну. Як було зазначено вище, брадикінін є важливим фактором для збільшення прохідності судин та може стимулювати чутливі нерви. Цим пояснюється більшість запальних реакцій, у тому числі набряки та біль.⁽¹⁶⁷⁾ Також було доведено, що вироблення брадикініну призводить до активації NOS, підтверджуючи потенційну роль NO у цьому патофізіологічному процесі.⁽¹⁶⁷⁾

3.2.3.2.3.3. Оксид азоту (NO)

NO є молекулою, що синтезується NO-синтетазою (NOS) – ферментом, що каталізує оксидацію L-аргініну до NO та L-цитруліну. Щонайменше, можна назвати два типи NOS, конститутивна NOS (cNOS) та індукцйбельна NOS (iNOS).⁽¹⁶⁸⁾ cNOS виробляється багатьма клітинами у верхній та нижній респіраторній системі та війковими клітинами слизової оболонки.⁽¹⁶⁹⁾ iNOS описана в епітеліоцитах, макрофагах, фібробластах, нейтрофілах, ендотеліоцитах та гладких м'язах; активується прозапальними цитокінами та ендотоксинами.^(168, 170, 171) NO бере участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах людини, виконуючи роль сигнальної молекули клітини. В організмі бере участь в судинній регуляції, гемостазі, передачі нервового імпульсу, імунному захисті та диханні.⁽¹⁶⁸⁾ У дихальних шляхах NO розслаблює гладкі м'язи, впливає на частоту рухів війок, секрецію слизу та виділення плазми; бере участь у передачі нервового імпульсу, запаленні та клітинному імунітеті.⁽¹⁷²⁾

- Віруси.

При астмі, АР та вірусних респіраторних інфекціях спостерігається збільшення концентрації NO.⁽¹⁶⁸⁾ Під час інфекцій NO виробляється у великих кількостях через його противірусну та протимікробну дію та за допомогою збільшення рухливості війок.^(173–175)

У пацієнтів із риносинуситом, навпаки, рівень назального NO (nNO) значно знижений. Цей знижений рівень nNO, вірогідно, є результатом послабленого притоку NO до носової порожнини через набряк слизової оболонки та дренаж обструкції порожнини та виведення NO реактивними видами кисню.^(168, 176, 177) Вважається, що нестача NO може сприяти патогенезу синуситу.

- Бактерії.

Під час пневмококової інфекції, iNOS виробляє NO у макрофагах людини та гризунів. Це може сприяти знищенню пневмококів всередині клітини після їх фагоцитозу.⁽¹⁷⁸⁾

3.2.3.2.4. Стимуляції нервів та нейромедіатори

Стимуляція симпатичних нервів викликає вазоконстрикцію та, відповідно, знижує опір дихальних шляхів носа. Стимуляція парасимпатичних нервів, з іншого боку, сприяє секреції залозами носа, що спричиняю обструкцію носа. Слизова оболонка носа також містить нерви неадренергічної, нехолінергічної (NANC) системи. Є припущення, що нейропептиди з останніх нервів (речовина Р, нейролікін А та К та пептид, генетично споріднений з кальцитоніном) відіграють роль у розширенні судин, секреції слизу, виділенні плазми, нейрогенному запаленні та взаємодії між мастоцитами та нервами. Проте, ступінь їх участі є неясним.⁽¹⁷⁹⁾ Знадобляться подальші дослідження стосовно ролі нервової системи у патогенезі ГРС.

3.2.3.2.5. Клітинна імунна реакція

Додатково до неспецифічного захисту, що складається з бар'єрів та хімічних факторів, активується клітинна імунна реакція.

3.2.3.2.5.1. Фагоцитоз – нейтрофіли, моноцити та макрофаги

Природжена імунна система діє через фагоцити мікроорганізмів. Клітинами із фагоцитними властивостями є нейтрофіли, моноцити та макрофаги.

- Віруси.

Через свою внутрішньоклітинну природу, клітинні імунні реакції є важливими для знищення вірусної інфекції. Ця реакція клітин запалення складається, головним чином, з нейтрофілів, моноцитів та макрофагів. Через 24 години після посіву спостерігають збільшену кількість нейтрофілів у слизовій оболонці носа, секретій з носа та у периферичній крові. Через кілька днів відбувається поповнення моноцитів. Ці моноцити стають макрофагами тканини після того, як вони перетинають ендотелій.⁽¹⁸⁰⁾

- Бактерії.

Макрофаги та нейтрофіли також стимулюються бактеріальною інфекцією. Gabg та ін. досліджували імунну реакцію на гостру інфекцію, викликану *S. pneumoniae*. Наївний

господар реагував активацією природженої імунної системи. Поліморфноядерні клітини та макрофаги були залучені в місцях інфекції.⁽¹⁸¹⁾ Залучення нейтрофілів стається через вивільнення хемотаксичних факторів. Пневмолізін, полісахаридна капсула та ліпотейхоєва кислота можуть виступати у якості активуючих факторів, що активують нейтрофілів під час гострої інфекції. Окрім того, також фактор компліменту C5a, хемотаксичний фактор нейтрофілу із високою молекулярною масою, фактор активації тромбоцитів, IL-1 та IL-8 та лейкотрієни, такі як лейкотрієн B₄, можуть виступати у якості хемоатрактантів до нейтрофілів, незалежно від Т-хелперів.⁽¹⁸¹⁾

3.2.3.2.5.2. Презентація антигену – дендритні клітини

Набута імунна система активується специфічним подразником. Специфічні антигени презентуються Т-лімфоцитам (цитотоксичні Т-клітини, а також Т-хелпери), антигенпредставляючими клітинами такими як моноцити, макрофаги, В-лімфоцити та дендритні клітини.

У периферичній крові визначено два головних підтипи дендритних клітин: мієлоїдні дендритні клітини (МДК) та плазмацитоїдні дендритні клітини (ПДК).⁽¹⁸²⁾ Hartmann та ін. підтвердили наявність ПДК та МДК у здоровому епітелії носа та в епітелії носа пацієнтів із різноманітними патологічними станами.⁽¹⁸³⁾

Антигенпредставляючі клітини повинні обробити комплексні білкові антигени до «мінімальних антигенних пептидів», що презентуються Т-клітинам на відповідних молекулах головного комплексу гістосумісності. Зв'язування цього комплексу (антигенний пептид та молекула головного комплексу гістосумісності) із антиген-специфічним рецептором Т-клітини активує набутий імунітет.⁽¹⁸⁴⁾

- Віруси.

ПДК грають ключову роль у виявленні вірусів в епітелії носа та у захисті від них. Після розпізнавання вірусів вони починають продукувати велику кількість альфа-інтерферону. Hartmann та ін. показали, що у здоровому епітелії носа міститься відносно велика кількість ПДК та МДК. При цьому рівень ПДК занижений в асимптоматичних пацієнтів із хронічним алергічним ринітом та підвищений під час інфекційного запалення. Ці результати вказують на важливість ПДК у боротьбі із вірусами через наявність великої кількості ПДК у здоровій слизовій оболонці носа. Це також пояснює, чому пацієнти із алергією більш схильні до більш тяжкого перебігу вірусної інфекції.⁽¹⁸³⁾

- Бактерії.

ПДК також можуть розпізнавати мотиви CpG у межах ДНК мікробів, що призводить до активації TLR-9 та вироблення великої кількості альфа- та гамма-інтерферону. Таким чином стимулюючи реакцію Th1 та протидіючи реакції Th2.⁽¹⁸³⁾ Gabr та ін. підтвердили роль макрофагів у презентації антигенів та в процесінгу, розпізнаванні та презентації чужорідних антигенів іншим імунним клітинам, зокрема Т-хелперам.⁽¹⁸¹⁾

Набута імунна система створює відповідну імунну реакцію на специфічний подразник (антигенпредставляючі клітини, Т-лімфоцити, В-лімфоцити та клітини плазми).

3.2.3.2.5.3. Специфічний імунітет – Т-лімфоцити та В-лімфоцити

Набутий імунітет реагує на презентацію антигену через формування імунних продуктів (ефекторні Т-лімфоцити та антитіла), що можуть створювати специфічну взаємодію із подразником.

- Віруси.

Інтерферон є білком, який продукується та вивільняється інфікованими клітинами. В носовому секреті та лаважних рідинах при гострих вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів міститься як альфа-інтерферон, так і гама-інтерферон.⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁸⁾ Інтерферон I типу, альфа-інтерферон, викликає антивірусний стан в оточуючих клітинах та модулює активність інших імунних клітин, таких як Т-клітини, NK-клітини та мієлоїдні дендритні клітини.⁽¹⁸³⁾

У той самий час гамма-інтерферон, пов'язаний із Th1 (інтерферон II типу), стимулює накопичення та активацію макрофагів, продукцію цитокінів, NK-клітини та проліферацію

антиген-специфічних В-клітин⁽¹⁸⁹⁾. Негайна антивірусна реакція епітеліальних клітин господаря викликає залучення цитотоксичних Т-лімфоцитів, який вважається переважно реакцією, зумовленою Th1⁽¹⁹⁰⁾. Ці цитотоксичні Т-лімфоцити можуть розпізнавати та вбивати інфіковані клітини за допомогою експресії білків на поверхню їх клітин. Далі, смерть клітини також може бути викликана природними клітинами-кілерами (NK) – іншим типом цитотоксичних лімфоцитів.⁽¹¹⁸⁾

- Бактерії.

У процесах захисту від бактеріальної інфекції головну роль відіграють також Т-лімфоцити (особливо Th1-клітини) та антитіла. Т-лімфоцити, що розпізнають бактерії, можуть вивільняти цитокіни, що збільшують вбивчі властивості фагоцитів. Вони також здатні активувати специфічний імунітет, таким чином стимулюючи В-лімфоцити для продукції специфічних антитіл.

Вважається, що епітеліальні клітини взаємодіють безпосередньо із Т-клітинами та регулюють їх функцію. Окрім прямого фізичного контакту між Т-клітинами та епітеліальними клітинами, на епітеліальних клітинах дихальних шляхів експресується кілька молекул лігандів/рецепторів, що можуть з'єднуватись із відповідними компонентами рецепторів/лігандів на Т-клітинах.⁽¹⁹⁰⁾ Механізми, що лежать в основі здатності епітеліальних клітин презентувати антигени Т-клітинам та стимулювати їх, є неясними. Епітеліальні клітини дихальних шляхів експресують гомологи ко-стимулюючих лігандів B7.^(191, 192)

Heineske та ін. продемонстрували, що прозапальні цитокіни TNF-альфа та гамма-інтерферон або лише гамма-інтерферон селективно збільшували B7-H1 та B7-DC, але не B7-H2 та B7-H3. Інгібування B7-H1 та B7-BC призвело до підвищення експресії гамма-інтерферону з Т-клітин. Таким чином, функцією B7-H1 та B7-DC на епітеліальних клітинах на дихальних шляхах було регулювання активації Т-клітин інгібуванням продукції гамма-інтерферону з Т-клітин.⁽¹⁹⁰⁾

VanRossum та ін. довели, що у мишей з дефіцитом Th-клітин не знищується колонізація пневмококів впродовж тривалого періоду спостереження.⁽¹⁵⁶⁾ Можливо, через відсутність індукції реакції Th1, яка, як було доведено раніше, відіграє захисну роль у реакції господаря на пневмококову хворобу.⁽¹⁹³⁾ Також було доведено, що набута імунна реакція, зумовлена Th-клітинами, є незалежною від присутності антитіл. Це вказує на те, що роль антитіл є обмеженою у знищенні колонізації пневмококів.^(194, 195)

Антитіла виробляються у відповідь на білки та полісахариди клітинної мембрани та її можливих подовжень, таких як фімбрії та джутики. Разом із фактором комплементу C3 антитіла сприяють опсонізації та викликають внутрішньоклітинне руйнування бактерій. Господар також може виробляти антитіла до білків стінки клітин або білків, що інгібують фагоцитоз бактерій. Нарешті, також можуть формуватися антитіла проти токсинів, що виробляються бактеріями.⁽¹¹⁹⁾

3.2.3.2.6. Цитокіни та інші медіатори

Багато медіаторів та цитокінів координують міграцію та активацію імунних ефektorних клітин у відповідь на інфекцію. Ці білки регулюють хемотаксис, клітинну диференціацію та активацію, викликаючи експресію молекул адгезії та вивільняючи цитокіни.⁽¹⁸⁰⁾

- Віруси.

Наряду із альфа-інтерфероном та гамма-інтерфероном у носовому секреті та носових лаважних рідинах під час гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом парагрипу, риновірусом, вірусом грипу та інфекціями невизначеної етіології, спостерігають високі рівні прозапальних та протизапальних цитокінів, у тому числі IL-1бета, IL-6, IL-8, IL-10 та TNF-альфа.^(185-188, 198-199)

IL-1бета має подвійний ефект. Він збільшує поширення риновірусу через підвищення кількості ICAM-1 та активує реакцію господаря на інфекцію, посилюючи залучення імунних ефektorних клітин до ділянки запалення. Він також викликає вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор активації тромбоцитів та IL-8.^(179, 200-202)

ІЛ-6 є прозапальним цитокином, що має активуючий та проліферуючий вплив на лімфоцити. ІЛ-8, з іншого боку, є сильним хемоатрактантом для нейтрофілів.^(124, 180)

ІЛ-10 є регулятивним цитокином із протизапальними та Th2-стимулюючими властивостями. Він може регулювати імунні реакції перешкоджаючи запальній реакції, або обмежуючи надмірну запальну реакцію через інгібування вироблення широкого діапазону інших цитокінів. Наприклад, Th1-пов'язаних цитокінів (TNF-альфа, гамма-інтерферон, ІЛ-2 та ІЛ-12), прозапального цитокіну ІЛ-18 та Th2-пов'язаного цитокіну ІЛ-5.⁽²⁰³⁾

TNF-альфа є також Th1-пов'язаними цитокинами. Він викликає активацію антивірусної імунної реакції господаря через стимулювання функціональних властивостей цитотоксичних Т-лімфоцитів, NK та макрофагів та через залучення запальних клітин до ділянки інфекції. Окрім того, разом із ІЛ-12 він може сприяти розвитку Th1-лімфоцитів.⁽²⁰³⁾

В осіб, схильних до алергії, експериментальна інфекція риновірусу також викликає збільшення фактору, що стимулює колонії гранулоцитів (G-CSF) у назальних секретіях та сироватці. G-CSF та ІЛ-8 швидко індукуються у носі після посіву вірусу та, вірогідно, були більш пов'язані із перенесенням нейтрофілів у дихальних шляхах. Стосовно G-CSF було запропоновано, що або G-CSF сприяє залученню нейтрофілів до дихальних шляхів, або що нейтрофіли дихальних шляхів є джерелом G-CSF під час вірусної інфекції. Збільшення рівня G-CSF у носі також пов'язане із збільшенням рівня нейтрофілів у крові, це вказує на те, що G-CSF, який виробляється у носі, потрапляє до великого кола кровообігу та впливає на кістковий мозок, який збільшує нейтрофілію.^(204, 205) Проте, Linden та ін. підтвердили, що G-CSF підвищується лише у інфікованих вірусом пацієнтів із супутнім алергічним ринітом, але не у осіб, які не мають алергії.⁽²⁰⁶⁾

- Бактерії.

Riechelmann та ін. оцінили профіль назальних біомаркерів при гострому та хронічному риносинуситі. Вони визначили продукти секреції клітин (білки, що походять від гранул клітин запалення), IgE та цитокини у секретії носа. Вони знайшли високі концентрації ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, TNF α та TNF γ у пацієнтів із ГРС порівняно із суб'єктами із ХРС з НП та ХРС без НП.⁽²⁰⁷⁾

VanRossum та ін. вивчили роль цитокінів у кліренсі назальної пневмококової колонізації. Перш за все, вони вивчили роль ІЛ-12 – індуктор білку реакції типу Th1. Проте, у цьому дослідженні не було визначено, що ІЛ-12 сприяє кліренсу пневмококової колонізації. Також не було виявлено, що ІЛ-4, цитокін, важливий у стимулюванні реакції типу Th2, відіграє роль у кліренсі колонізації. Проте, ці результати не виключають, що кліренс колонізації залежить від Th1, оскільки ІЛ-12 є не єдиним індуктором реакції Th1.^(156, 208, 209)

Гамма-інтерферон також здатен направляти Th-клітини до реакції Th та раніше довів, що він відіграє важливу роль у захисті господаря від легеневої інфекції, викликаной *S. pneumoniae*.^(156, 208, 209)

Разом із гамма-інтерфероном, у кліренсі колонізації бере участь також й ІЛ-17A. ІЛ-17A вивільнюється Th17-клітинами та викликає мобілізацію нейтрофілів через індукцію гранулопоезу та хемокінів. У цьому шляху також бере участь ІЛ-23, що виробляється дендритними клітинами.^(194, 210)

3.2.4. Алергія та ГРС

Як вже зазначалось вище, між АР та риносинуситом існує патофізіологічний зв'язок.⁽¹³⁰⁾

- Віруси.

Avila та ін. вивчили вплив алергічного запалення слизової оболонки носа на ступінь тяжкості застуд, викликаних риновірусом. Вони винайшли, що тяжкість симптомів застуди була у значному ступені аналогічною. Проте, поява симптомів застуди була суттєво відстроченою, а тривалість симптомів застуди була значно коротшою у групі із алергенами. Між двома групами не було суттєвої різниці стосовно збільшення загальної кількості та

відсоткової долі нейтрофілів у лаважній рідині носа. Проте, ці зміни паралельно призводили до змін симптомів, тобто, вони були відстроченими у групі з алергенами, але мали аналогічний ступінь в обох групах. Також відсоткова доля еозинофілів не підвищувалась ні в одній з груп під час застуди. Показники цитокінів у рідині назального лаважу вказували на підвищення концентрацій IL-8 та IL-6 під час звичайної застуди в обох групах. І знову ж, ці зміни були відстроченими у групі із алергенами, але мали аналогічний ступінь порівняно до групи, що приймала плацебо.⁽²¹¹⁾

Skoner та ін. порівняли систематичні клітинні імунні реакції до провокації експериментальним риновірусом у суб'єктів із та без АР.⁽²¹²⁾ Вони виявили, що інфекція риновірусу викликала значні гострі збільшення сироваткового IgE, вивільнення гістаміну лейкоцитами та агрегацію тромбоцитів, але не призводили до змін у сироватковому IgE, сироватковому IgA, сироватковому IgM та гістаміну плазми. Цю зміну виявили лише у суб'єктів із АР, але доказів, що гостре підвищення сироваткового IgE було результатом збільшення рівня пред-існуючих антитіл сироваткового IgE до пилку, не було.⁽²¹³⁾

Alho та ін. вивчали клітинні та структурні зміни у слизовій оболонці носа під час природних застуд у суб'єктів із АР та схильністю до РГРС, порівняно із здоровою контрольною групою. Вони продемонстрували, що суб'єкти із алергіями мали підвищені рівні еозинофілів під час гострої фази у порівнянні до контрольної групи. У суб'єктів із алергіями та схильністю до синуситу також був підвищений рівень епітеліальних Т-клітин та низький рівень мастоцитів під час одужання порівняно до контрольної групи. У період одужання у суб'єктів із алергіями також були найвищі показники інтраепітеліальних цитотоксичних лімфоцитів, у той самий час у суб'єктів, схильних до синуситу, такі клітини були відсутніми. Відстрочене накопичення інтраепітеліальних Т-клітин могло вказувати на тривалу запальну реакцію у суб'єктів із алергією та схильністю до синуситу, порівняно із контрольною групою. Вони припустили, що ця пізня реакція Т-клітин складається з вірус-специфічних Т-клітин. Підвищений рівень цитотоксичних лімфоцитів у суб'єктів із алергією під час одужання може бути пов'язаний із більш серйозними змінами у слизовій оболонці навколоносових пазух, що до того спостерігали у суб'єктів із АР під час застуди.⁽²¹⁴⁾

- Бактерії.

Alho та ін. довели, що пацієнти із АР, зумовленим IgE, мали більш серйозні зміни у навколоносових пазухах на КТ під час застуд, ніж суб'єкти без алергії.⁽²¹⁵⁾ Ці ж дослідники також виявили більший ступінь порушення носового дихання та вищі показники мукоциліарного кліренсу в алергіків під час вірусних застуд, порівняно контрольною групою.⁽²¹⁶⁾ Останнє явище, що веде до порушення функцій пазух, може пояснювати, як алергія підвищує ризик ГБРС.

Таблиця 3.2.1.

Клітини та медіатори запалення при гострому риносинуситі

Автор, рік, посилання	Тканина/пацієнт	Клітини	Медіатор	Методика	Висновок
Melvin 2010 ⁽⁶⁷⁾	Назальний епітелій у пацієнтів з алергією та ГРС	Епітеліальні	TLR-9	Проточна цитометрія	Рівень TLR-9 був підвищений у пацієнтів з алергією та ГРС порівняно з пацієнтами з алергією без ГРС
Wang 2009 ⁽¹³²⁾	Назальний епітелій, риновірусна	Епітеліальні	Молекули адгезії	qPCR, конфокальна мікроскопія	Адгезивність молекул була підвищена

Автор, рік, посилання	Тканина/пацієнт и	Клітини	Медіатор и	Методика	Висновок
	інфекція				після риновірусної інфекції, що полегшує розвиток бактеріальної інфекції
Heinecke 2008 ⁽¹⁹⁰⁾	Назальний епітелій, риновірусна інфекція	Епітеліальні	B7-H1 та B7-DC	qPCR, проточна цитометрія	Індукування B7-H1 та експресія B7- DC в епітелії після риновірусної інфекції
Carraro 2007 ⁽¹⁷⁶⁾	Діти з ГРС та ХРС		NO	Видихнутий та ендонозальний NO	Рівень NO однаковий при ГРС та ХРС та підвищується після антибіотико- терапії
Klemens 2007 ⁽²¹⁷⁾	Назальний секрет при алергічному та вірусному ринітах		IL-1 β , IL- 4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL- 17, ЕКП, G-CSF, GM-CSF	ELISA	Підвищення IL- 1 β , IL-6, IL-7, IL- 17, IFN- γ , TNF- α , IL-8, G-CSF, GM-CSF та еластази при вірусних ринітах
Khoury 2006 ⁽²¹⁸⁾	Слизова оболонка носа та пазух, <i>S. pneumoniae</i>	Т-клітини, еозинофіли		Підрахунок бактеріальних клітин при промиванні носової порожнини	Кількість бактеріальних клітин підвищена при супутній сенсibilізації
Hartmann 2006 ⁽¹⁸³⁾	Слизова оболонка носової порожнини в контрольній групі, при вірусних ринітах, риносинуситах	mDC та pDC	CD1a, CD11c, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56, CD80, CD86, CD123 та HLA-DR	qPCR, проточна цитометрія	Рівень pDC вищий при інфекціях верхніх дихальних шляхів і майже відсутній після лікування ГКС
Passariello	Культура		IL-6, IL-8,	ELISA	HRV сприяє

Автор, рік, посилання	Тканина/пацієнт	Клітини	Медіатор	Методика	Висновок
2006 ⁽¹³³⁾	епітеліальних клітин		ICAM-1		розвитку <i>S. aureus</i> через дію цитокінів і ICAM-1
Riechelmann 2005 ⁽²⁰⁷⁾	Назальний секрет/люди з ГРС		IL-12, IL-4, IL-10, IL-13	ІГХ	Різниця при ГРС та ХРС
Perloff 2005 ⁽²¹⁹⁾	Слизова оболонка щелепної пазухи кролів	Збудник <i>Pseudomonas</i>	Немає	Електронна мікроскопія	Присутність біоплівки на слизовій оболонці щелепної пазухи
Van Benten 2005 ⁽²⁰³⁾	Респіраторно-синцитіальний вірус у дітей з atopією порівняно з дітьми без atopії		IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ TNF- α	СВА-аналіз	Зниження рівня носового IL-10 та підвищення TNF- α після перенесеної риновірусної та респіраторно-синцитіальної інфекції
Yu 2004 ⁽²²⁰⁾	У мишей <i>S. pneumoniae</i> , асоційована з ГРС та алергічною сенсibiliзацією	Еозинофіли, поліморфно-ядерні клітини		Гістологічне дослідження	Наявність TH2-клітин з імунною відповіддю в експериментальному ГРС
Ramadan 2002 ⁽²²¹⁾	Вірус-індукований ГРС (реовірус)	Т-клітини, В-клітини	Немає	Гістологічне дослідження	Взаємодія між Т- та В-клітинами, що зберігається після 14-го та 21-го дня, підтверджує відкладену імунну відповідь
Rudack 1998 ⁽²²²⁾	Слизова оболонка пазух у випадках лікування ГРС хірургічним шляхом	Немає	IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-5	ELISA	Зростання рівнів IL-8, IL-1 β , IL-6 при ГРС

3.3. Діагностика та диференціальний діагноз ГРС

Короткий опис

ГРС є поширеним станом, який пацієнти часто контролюють самостійно, не звертаючись до медичної допомоги, та зазвичай видужують самостійно або за допомогою

лікування. Якщо пацієнти все ж звертаються до лікаря, зазвичай таким лікарем є спеціаліст первинної медичної допомоги широкого профілю. Діагноз є клінічним та спирається на наявність та тривалість типових симптомів, зокрема обструкція носа, виділення з носа, біль або тиск в ділянці лица та погіршення нюху. ГРС зазвичай виникає як ускладнення гострої респіраторної вірусної інфекції, при якому симптоми тривають понад 10 днів або погіршуються через 5 днів. Стійкість симптомів більше ніж через 12 тижнів вказує на хронічний, а не гострий риносинусит. На підставі клінічного обґрунтування у більшості випадків його можливо відрізнити від таких інших станів як вірусна респіраторна інфекція верхніх дихальних шляхів, алергічний риніт, ородонтальні хвороби та синдроми болю в ділянці обличчя, хоча при наявності сумнівів стосовно діагнозу можуть знадобитись обстеження. Септичні ускладнення рідкі, але серйозні, тому всі спеціалісти, які надають первинну медичну допомогу, повинні знати тривожні симптоми, такі як періорбітальний набряк та візуальні симптоми, що вимагають негайної експертної оцінки. Хоча у загальноприйнятій практиці часто призначають антибіотик, симптоми ГРС часто більш стосуються запалення та порушення механізмів відтоку з пазух, тому у багатьох випадках в призначенні антибіотика немає потреби. Для діагностування ГРС зазвичай не потребується візуалізація, гематологічні та мікробіологічні аналізи, але вони можуть знадобитись у конкретних обставинах, як, наприклад, наукових дослідженнях або у пацієнтів з групою високого ризику.

3.3.1. Введення

Поствірусний ГРС є поширеним у суспільстві, зазвичай після вірусної респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів.

ГРС є поширеною хворобою та зазвичай носить самообмежуючий характер. Багато пацієнтів самостійно лікуються або використовують ліки, що продаються без рецепту, тому не звертаються за медичною допомогою або за офіційним діагнозом. Якщо пацієнт все ж звертається до лікаря, то більшість з них звертаються до терапевта загальної практики, хоча у деяких системах охорони здоров'я вони можуть звертатися відразу до спеціалізованих відділень. Хоча приймалися заходи для навчання лікарів загальної практики (ЛЗП) концепції риносинуситу та критеріям діагностування ГРС,⁽²²³⁾ у якості діагностичного позначення зазвичай використовують «синусит», а ЛЗП часто вважають його гострим бактеріальним, а не запальним станом,⁽²²⁴⁾ широко призначаються антибіотики.^(225, 226) Розповсюдження EP³OS⁽⁸⁾ та інших нових рекомендацій,^(2, 227) які підкреслюють запальний характер ГРС та пропонують стандартизацію діагностичних критеріїв, а також застосування досліджень призвели до більш раціональної діагностики та лікування у деяких,^(226, 228) але не у всіх^(229, 230) оточеннях. Фактором сучасного широкого використання антибіотиків при ГРС може бути не тільки нерозуміння запального характеру ГРС,⁽²²⁹⁾ але й занепокоєність стосовно ризику ускладнень у вигляді інфікування через бактеріальну хворобу, що не лікувалась. Проте, дані спостережень вказують на те, що ускладнення є рідкісними,^(231, 232) зазвичай проявляються рано під час перебігу хвороби у вигляді тяжких симптомів,^(233, 234) але лікування ГРС антибіотиками у загальній практиці не запобігає виникненню ускладнень.^(53, 232) Медичні протоколи погоджуються, що при випадках без ускладнень ГРС діагностують за клінічними критеріями, та в додаткових дослідженнях немає потреби.⁽²⁾ У конкретних групах пацієнтів та у пацієнтів із тяжкими або нетиповими симптомами можуть знадобитись додаткові діагностичні процедури, як описано нижче. ГРС часто є ізольованим клінічним явищем та станом, що купірується самостійно, хоча у деяких випадках може бути рецидивуючим. У деяких випадках це може бути пов'язано із хворобами зубів.⁽⁶¹⁾

3.3.2. Клінічний діагноз у загальній практиці

ГРС діагностують за гострим проявом типових симптомів, до яких входять закладеність носа, виділення з носа, біль або тиск в ділянці обличчя та послаблення нюху.

В умовах загальної практики (та в цілях епідеміологічного дослідження) ГРС

визначається на підставі симптомів без детального обстеження вуха, горла та носа або візуалізації. ГРС визначається у розділі 2 цієї роботи за наявністю великих та малих симптомів впродовж 12 тижнів. ГРС додатково поділяють на «гострий вірусний риносинусит» (синонім «звичайної застуди»), при якому симптоми тривають менш 10 днів, зазвичай є станом, що завершується самостійно, з яким часто не звертаються до лікарів, та «гострий поствірусний риносинусит», що визначається погіршенням симптомів через 5 днів або їх тривалістю понад 10 днів.⁽⁸⁾

3.3.2.1. Оцінка симптомів ГРС

Більшість гострих вірусних респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів виліковується самостійно, а поствірусний ГРС не слід діагностувати, доки тривалість симптомів не буде складати більше 10 днів, якщо через 5 днів симптоми не погіршуються.

3.3.2.1.1. Симптоми ГРС

Суб'єктивна оцінка ГРС базується на наявності та ступені тяжкості симптомів.

- Обструкція, застій або закладеність носа.
- Виділення з носа або постаназальне затікання, часто слизисто-гнійного характеру.
- Біль або тиск в ділянці обличчя, головний біль.
- Послаблення/втрата нюху.

Окрім цих локальних симптомів можуть виникати віддалені та загальні симптоми.

До віддалених симптомів відноситься подразнення глотки, гортані та трахеї, що призводить до болю у горлі, дисфонії та кашлю, до загальних симптомів відносяться сонливість, недуг та гарячка. У загальній практиці представлено небагато надійних доказів відносної частоти різноманітних симптомів ГРС. Існує багато окремих варіантів цих загальних симптомів.^(235–239) Лише невелика частина пацієнтів із гнійним риносинуситом без супутньої легеневої хвороби скаржаться на кашель.⁽²³⁶⁾ У пацієнтів із підозрою на інфекцію, біль в ділянці обличчя або зубний біль (особливо якщо односторонній) вважається передвісником гострого гаймориту при оцінці за аспірацією з гайморових пазух⁽²³⁶⁾ або за рентгенограмою навколоносових пазух.⁽²³⁷⁾ Симптоми ГРС виникають несподівано без попередніх нещодавніх симптомів у носі та пазухах. Історія різкого погіршення існуючих симптомів вказує на гострий прояв хронічного риносинуситу, що потрібно діагностувати за тими ж самими критеріями та лікувати таким саме чином, що і ГРС.

3.3.2.1.2. Суб'єктивна оцінка симптомів: ступінь тяжкості

При суб'єктивній оцінці слід звертати увагу на ступінь тяжкості та тривалість симптомів. Рекомендований метод оцінки тяжкості симптомів – використання візуальної аналогової шкали (ВАШ); пацієнт вказує ступінь тяжкості на 10см лінії, на цьому вимірюваному відрізку визначають бал від 1 до 10 (див. главу 2.2.3.). Існують анкети оцінки хвороби, за якими оцінюється погіршення якості життя,^(240, 241) але не часто застосовуються у клінічній практиці; проте, професійний лікар неформально повинен оцінити вплив ГРС на свого пацієнта у межах повної клінічної оцінки. Для визначення тяжкості загальних симптомів та тяжкості окремих симптомів (див. нижче), можна використовувати ВАШ. Оцінити тяжкість симптомів також можна, якщо попросити пацієнтів оцінити свої симптоми як відсутні, легкі, помірні або тяжкі.

3.3.2.1.3. Суб'єктивна оцінка симптомів: тривалість

Різка поява симптомів обструкції, обструкції, набряку носа та виділення з нього зазвичай є результатом вірусної інфекції, що виліковується самостійно (без медичного втручання), та не слід розглядати ГРС у пацієнтів, якщо їх симптоми тривають менш ніж 5 днів, якщо вони не є надзвичайно тяжкими. Поствірусний ГРС не слід діагностувати у пацієнтів із симптомами, які тривають менше 10 днів, або якщо через 5 днів не трапляється помітне їх погіршення або при наявності сильного болю та гарячки >38°C. Симптоми, що тривають більше 12 тижнів, вказують на наявність хронічного риносинуситу.

3.3.2.1.4. Оцінка специфічних індивідуальних симптомів

3.3.2.1.4.1. Індивідуальні симптоми

Назальна обструкція. Хоча назальну обструкцію можна оцінювати об'єктивно за допомогою таких технологій, як риноманометрія, максимальна швидкість вдиху носом та акустична ринометрія, вони рідко застосовуються при діагностиці та оцінці ГРС, що базується на скаргах пацієнта на обструкцію та суб'єктивній оцінці тяжкості: або за допомогою ВАШ, або за допомогою оцінки обструкції як відсутньої, легкої, помірної або тяжкої.

3.3.2.1.4.2. Індивідуальні симптоми: виділення з носа

Наявність та ступінь виділень з носа (переднє та заднє назальне затікання) оцінюють за суб'єктивними скаргами та за допомогою ВАШ або суб'єктивної оцінки пацієнта за критеріями «відсутній», «легкий», «помірний» або «тяжкий». У якості діагностичного критерію ГБРС⁽²²⁷⁾ рекомендовано спиратися на скарги пацієнта щодо гнійних виділень із носа, що ЛЗП вважають ознакою, яка вказує на необхідність антибіотикотерапії;⁽²²⁶⁾ обґрунтувань у підтримку цього твердження існує небагато. Було зазначено, що гнійні виділення з носа підвищують коефіцієнт вірогідності затемнення пазухи на рентгенограмі⁽²³⁷⁾ та отримання позитивних результатів на бактеріальну культуру,⁽²⁴²⁾ хоча одностороння гнійна ринорея має прогностичність позитивного результату (ППР) лише 50%, а гній у носовій порожнині – ППР лише 17%, що прогнозує позитивний результат на бактеріальну культуру в аспіраті гайморової пазухи,⁽²³⁶⁾ таким чином, не можна на це спиратись при точному виявленні бактеріальної інфекції.

3.3.2.1.4.3. Індивідуальні симптоми: порушення нюху

Послаблення нюху можна оцінювати за суб'єктивною інформацією пацієнта за допомогою ВАШ або за критеріями «відсутній», «легкий», «помірний» або «тяжкий». Суб'єктивні дані про нюх відповідають об'єктивним аналізам,⁽²⁴³⁻²⁴⁵⁾ а втрата нюху зазвичай пов'язана із ГРС.

3.3.2.1.4.4. Індивідуальні симптоми: біль та тиск в ділянці обличчя

Біль та тиск в ділянці обличчя зазвичай виникають при ГРС, хоча також виникають тимчасово при вірусній інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ), що виліковується самостійно. Було виявлено, що біль в ділянці обличчя або зубний біль, особливо односторонній, є передвісниками гострого гаймориту із затриманням рідини у пацієнтів із підозрою на бактеріальну інфекцію, що підтверджується аспірацією з гайморових пазух⁽²³⁶⁾ або рентгенограмою навколоносових пазух.⁽²³⁷⁾ Біль при нахилі вперед та біль у верхніх зубах, особливо якщо односторонній, часто тлумачаться ЛЗП як ознака більш серйозних хвороб, що потребують призначення антибіотиків,⁽²²⁶⁾ проте, у підтримку цього існує мало доказів. Стверджується, що біль верхніх зубів збільшує коефіцієнт вірогідності затемнення пазухи на рентгенограмі до 2.5,⁽²³⁷⁾ хоча ППР локального одностороннього болю при бактеріальній інфекції складав лише 41% в іншому дослідженні.⁽²³⁶⁾ Подальші вивчення показали, що біль верхніх зубів достовірно був пов'язаний із наявністю позитивного результату бактеріологічного посіву, переважно *S. pneumoniae* або *H. influenzae*, що підтверджувалось за допомогою аспірації з пазух або лаважу.⁽²⁴⁶⁾ Ступінь тяжкості болю може визначатись пацієнтами (суб'єктивно) за допомогою ВАШ або за критеріями: «відсутній», «легкий», «помірний» або «тяжкий».

Бактеріальна інфекція може виникати при ГРС, але у більшості випадків антибіотики мали невеликий вплив на перебіг хвороби.

3.3.2.1.5. Клінічні правила щодо прогнозування бактеріальної хвороби

Ряд досліджень намагались скласти для лікарів комбінацію симптомів та ознак, що прогнозують більш серйозні хвороби, зокрема, прогнозування бактеріальної інфекції та вірогідності реакції на антибіотики. У дослідженнях за участю пацієнтів лікарів загальної практики віком 15 років або старше із клінічним діагнозом ГРС, в яких визначалась

вірогідність специфічних симптомів та аналізи, що прогнозують рівень рідини або загального затемнення будь-якої пазухи на КТ (як золотий стандарт синуситу), Lindbaek⁽²⁴⁷⁾ визначив чотири фактори, що мають високий коефіцієнт вірогідності та незалежно пов'язані із ГРС. До них відносяться гнійна ринорея, гнійні виділення у носовій порожнині, підвищена ШОЕ (>10) та «друга хвиля» (тобто погіршення після первинної більш легкої фази захворювання). Комбінація принаймні трьох з цих чотирьох симптомів та ознак давала специфічність 0.81 та чутливість 0.66 для ГРС.

Berg⁽²³⁶⁾ заявив, що 2 з трьох позитивних результатів (з гнійної ринореї із одностороннім поширенням, локальний біль із одностороннім поширенням, гній у носовій порожнині та двостороння гнійна ринорея) дають 95% чутливості та 77% специфічності щодо ГБРС. Williams⁽²³⁷⁾ заявив, що наявність менше 2-х симптомів (з болю верхніх зубів, поганій реакції на антигістаміни або декогестанти, гнійних назальних секретів, відхиленя при трансліюмінації та забарвлених виділень з носа) виключають ГБРС із прогностичністю позитивного результату (ППР) менше 40%, а 4 або більше симптомів включають ГБРС (ППР, 81%).

3.3.2.2. Клінічне обстеження

3.3.2.2.1. Передня риноскопія

Хоча лише сама передня риноскопія є дуже обмеженим обстеженням, вона повинна виконуватись у закладах загального профілю у межах клінічної оцінки підозри на ГРС. Вона може дати підтверджуючі результати, такі як запалення носа, набряк слизової оболонки та гнійні виділення з носа, а іноді дати раніше невиявлені результати, такі як НП або анатомічні аномалії.

3.3.2.2.2. Температура

Гарячка >38°C вказує на більш тяжку хвороби та можливу необхідність у більш активному лікуванні, особливо при поєднанні із більш тяжкими симптомами. Гарячку >38°C достовірно пов'язують із наявністю грампозитивної бактеріологічної культури (переважно *S. pneumoniae*) та *H. influenzae*, яку підтверджують за допомогою аспірації з пазухи або лаважу.⁽²⁴⁶⁾

3.3.2.2.3. Обстеження та пальпація пазух

Обстеження та пальпація щелепно-лицьової зони може виявити набряк та чутливість, що зазвичай тлумачаться як ознаки більш тяжкої хвороби⁽²²⁶⁾ та необхідність призначення антибіотиків, хоча чутливість та специфічність цих симптомів при визначенні ГБРС не встановлено.

3.3.2.2.4. Ендоскопія носа

Ендоскопія носа нечасто є доступною у звичайних закладах загального профілю та не є необхідною при встановленні клінічного діагнозу ГРС, хоча може знадобитись в умовах досліджень та описана нижче.

3.3.2.3. Додаткові обстеження

3.3.2.3.1. Бактеріологія

Мікробіологічні дослідження не потрібно використовувати для діагностики ГРС у звичайній практиці, хоча вони можуть знадобитись в умовах досліджень або при нетипових або рецидивуючих хворобах. Існує обґрунтований зв'язок між зразками, взятими з середнього ходу при ендоскопічному контролі та пункцій з пазух,⁽²⁴⁸⁾ мікробіологічні проби можуть бути призначені при більш серйозних, рецидивуючих або ускладнених проявах.

3.3.2.3.2. Візуалізація

Дослідження з візуалізацією не є необхідними для діагностування ГРС у звичайній практиці, хоча можуть знадобитися для підтвердження діагнозу в умовах дослідження, та описані нижче.

3.3.2.3.3. С-реактивний білок (СРБ)

СРБ є гематологічним біомаркером (доступний у вигляді наборів для експрес-аналізів за місцем лікування) що підвищується при бактеріальній інфекції. Його вимірювання рекомендують при інфекції респіраторного тракту⁽²⁴⁷⁾ у якості засобу виявлення бактеріальної інфекції та, таким чином, для обмеження необов'язкового використання антибіотиків. Нещодавні дослідження^(249, 250) пропонують, що при ГРС низький або нормальний СРБ може вказувати на те, що у пацієнта низька вірогідність грампозитивної бактеріальної інфекції, що він навряд чи потребує антибіотиків, або що антибіотики скоріше за все не будуть мати для нього позитивного ефекту, а лікування на підставі показників СРБ було пов'язане із зменшенням вживання антибіотиків без погіршення результатів. Це можна вважати цікавим, але попереднім спостереженням. До того, як цей аналіз можна буде рекомендувати у якості стандарту для діагностики ГРС та вибору терапії, потрібно провести додаткові дослідження. Проте, рівень СРБ достовірно пов'язаний із змінами на КТ-знімках,⁽²⁵¹⁾ а підвищений рівень СРБ вказує на грампозитивну бактеріальну культуру при пункції з пазух або лаважі.^(246, 252)

3.3.2.3.4. Прокальцитонін

Прокальцитонін також рекомендують у якості потенційного гематологічного біомаркера, що вказує на більш серйозну бактеріальну інфекцію, та досліджується як засіб для призначення антибіотика, що призначається при інфекціях респіраторних шляхів у суспільстві.⁽²⁵³⁾ Він доступний у вигляді ручного аналізу за місцем лікування, що може дати результати за 30 хвилин, але дає обмежені робочі результати,⁽²⁵⁴⁾ або у якості лабораторного аналізу. Однак в даний час, доказів його ефективності як біомаркеру при ГРС немає.

3.3.2.3.5. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та в'язкість плазми

Маркери запалення, такі як ШОЕ та в'язкість плазми, підвищуються при ГРС; можуть вказувати на ступінь тяжкості хвороби та на потребу у більш агресивному лікуванні, за аналогією до СРБ. Рівень ШОЕ пов'язаний із змінами на КТ при ГРС,⁽²⁵¹⁾ ШОЕ >10 є передвісником виявлення рівня рідини або затемнення пазух на КТ-знімках.⁽²⁵²⁾ Підвищена ШОЕ прогнозує позитивну бактеріальну культуру при пункції з пазух або лаважі.^(246, 252)

3.3.2.3.6. Оксид азоту (NO) у носі

Цей метаболіт присутній у верхніх та нижніх дихальних шляхах та є чутливим індикатором запалення та цилиарної дисфункції. Вимірювання NO у носі відносно легке, потребує простого контакту із хворим (видихання до аналізатора), виконується швидко та легко за допомогою обладнання для хемілюмінесцентного аналізу. Цей аналіз є доцільним у звичайних клінічних умовах; із розвитком технологій та зниженням витрат на вимірювальне обладнання може бути практичним у якості клінічного засобу. Існують попередні докази доцільності використання вимірювання NO у видихуваному повітрі у загальній практиці при діагностиці та моніторингу астми,⁽²²⁵⁾ але доцільність використання NO з носа при регулярному догляді не проходила оцінки. Дуже низький рівень NO з носа може вказувати на первинну цилиарну дискінезію, але також може бути при незначних обструкціях пазух.⁽²⁵⁶⁾ Підвищений рівень може вказувати на наявність запалення за умови збереження остіомеатальної прохідності. Нещодавнє пілотне дослідження⁽²⁵⁷⁾ показало, що моніторинг рівня NO з носа може бути корисним для діагностики та лікування ГРС, але потрібно проводити додаткові дослідження.

3.3.2.3.7. Інші обстеження

При діагностуванні ГРС рідко виконуються такі детальні аналізи функції дихальних шляхів носа як, наприклад, аналізи мукоциліарної функції, прохідності носа та нюху, за виключенням специфічних досліджень.

3.3.2.4. Диференційний діагноз ГРС у клінічній практиці

Симптоми ГРС є неспецифічними та можуть переживатись із рядом інших станів, що потрібно диференціювати.

3.3.2.4.1. Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (ІВДШ)

Симптоми звичайної застуди та вірусних ІВДШ, що купіруються самостійно, співпадають із симптомами поствірусного ГРС. Насправді, більшість епізодів ГРС починається як вірусна ІВДШ, але захворювання триває понад 10 днів, або симптоми погіршуються через 5 днів. Більшість звичайних застуд пов'язано із інфекцією риновірусу, при якій симптоми досягають свого піку до 3 дня,⁽²⁵⁸⁾ та більшість пацієнтів не звертаються за медичною допомогою. Діагноз є клінічним, а єдиними втручаннями є консультація, симптоматичне лікування та заспокоєння пацієнта.

3.3.2.4.2. Алергічний риніт

Алергічний риніт (АР) є поширеною хворобою; в світі від нього страждає 10–20% дорослого населення.⁽²⁵⁹⁾ Алергічний риніт – найбільш поширена форма неінфекційного риніту, пов'язаний із імунною реакцією, зумовленою IgE, проти алергенів та часто пов'язаний із очними симптомами. Оскільки слизова оболонка продовжується у навколоносових пазухах, застій в отворах може призвести до синуситу, який не існує без риніту. Тобто АР може бути частиною алергічного риносинуситу із симптомами, аналогічними до симптомів ГРС (та ХРС). До симптомів АР входять: ринорея (негнійна), назальна обструкція, свербіж у носі та чихання, що регресують спонтанно або із лікуванням. АР додатково поділяється на «інтерметуючий» або «персистуючий». Інтерметуючий риніт може виникати несподівано як реакція на дію конкретного алергену і, таким чином, викликає діагностичну плутанину між АР та ГРС. Сезонний АР пов'язаний із широким різноманіттям зовнішніх алергенів, таких як пилок або пліснява, несподіваний контакт із такими аероалергенами або іншими (наприклад, із подразниками у вигляді лупи кішок та собак у чутливих індивідуумів) може викликати гострий прояв симптомів. При АР, зазвичай, проявляються аналогічні симптоми у відповідь на аналогічні контакти, часто із сезонним характером. Неспецифічні подразники, такі як забруднення повітря та вірусна інфекція, можуть погіршувати симптоми в симптоматичних пацієнтів із АР та викликати симптоми в асимптоматичних пацієнтів із субклінічним запаленням носа.

Діагностика АР та диференціація із ГРС здійснюються головним чином на підставі попереднього анамнезу алергії та атопії та впливу алергену (зазвичай аероалергену), до якого пацієнт має чутливість. У конкретних пацієнтів, чутливих до зовнішніх алергенів, очні симптоми часто виникають при АР, але не при ГРС. Слизово-гнійна ринорея, біль, назальна обструкція без інших симптомів та втрата нюху рідко виникають при АР. Діагностичні аналізи на АР базуються на появі алерген-специфічного IgE у шкірі (шкірних пробах) або крові (специфічний IgE) та можуть братися до уваги для прояснення діагнозу, зокрема у пацієнтів із тяжкими або стійкими симптомами.

3.3.2.4.3. Хвороби ортодонту

Пацієнти із ородонтальними хворобами можуть звернутися до лікарів загальної практики стосовно слабковираженого болю в ділянці обличчя із гарячкою (або без неї) та зубним болем. Відсутність інших симптомів, пов'язаних із ГРС, таких як ринорея, виділення з носа та порушення нюху, імовірно виключають діагноз ГРС, хоча у деяких випадках можуть залишатися сумніви. Оцінка стану зубів та рентгенограма зубів можуть знадобитись для уточнення діагнозу. ГРС може зустрічатися частіше та мати паралельні симптоми у пацієнтів із ородентальною хворобою.⁽⁶¹⁾

3.3.2.4.4. Рідкісні хвороби

Існує ряд не дуже поширених станів, що можуть іноді проявлятися симптомами, аналогічними ГРС, у гострій фазі.

3.3.2.4.4.1. Внутрішньочерепний сепсис

Внутрішньочерепний сепсис зустрічається рідко, але дуже важливо, щоб лікарі загальної практики знали тривожні ознаки цієї складної та тяжкої хвороби та негайно направляли пацієнтів до вузьких спеціалістів, якщо такий діагноз можливий. Такі симптоми, як периорбітальний набряк, зміщення очного яблука, двоїння в очах, офтальмоплегія,

зниження гостроти зору, сильний односторонній або двосторонній фронтальний головний біль, осередкові офтальмологічні ознаки або менінгізм вказують на такі ускладнення як внутрішньочерепний сепсис або інший діагноз та потребують негайної діагностики та належного лікування (Див. Таблицю 3.1.1).

3.3.2.4.4.2. Синдроми болю в ділянці обличчя

Кілька станів у гострій фазі проявляються болем в ділянці обличчя та назальними симптоми, у тому числі мігрень та кластерні головні болі. Диференційний діагноз болю в ділянці обличчя описано у розділі 4. Двостороннє почуття тиску без інших назальних симптомів може бути викликано тензійним головним болем та болем у середньому сегменті обличчя.

3.3.2.4.4.3. Васкуліт

Аутоімунний васкуліт, такий як синдром Вегенера та синдром Черджа-Стросс, або саркоїдоз можуть вражати ніс та пазухи; у рідкісних випадках можуть проявлятися гостро. Наявність інших відповідних симптомів та нетипового клінічного перебігу хвороби можуть вказати лікарю на інші діагнози.

3.3.2.4.4.4. Гострий інвазивний грибовий риносинусит

У пацієнтів з імуносупресією та у (неконтрольованих) діабетиків гострий інвазивний грибовий риносинусит може проявлятися аналогічно до ГРС, але із тяжкими та швидко прогресуючими симптомами.^(260, 261) У разі підозри цього діагнозу потрібен більш агресивний діагностичний підхід, оскільки затримка у діагностуванні погіршує прогноз.

3.3.2.4.4.5. Протікання спинномозкової рідини

Одностороння водяниста ринорея трапляється рідко та повинна викликати підозру щодо протікання спинномозкової рідини.⁽²⁶²⁾

3.3.3. Тривожні ознаки ускладнень при ГРС

Септичні ускладнення при ГРС є невідкладним медичним станом та потребують швидкого виявлення лікарями загальної практики та негайного переведення до спеціалізованого відділення для оцінки стану хворого (Табл. 3.3.1).

Обсерваційні дослідження припускають, що ці ускладнення виникають рідко, але на ранніх етапах хвороби; на результати не впливає використання або невикористання антибіотиків під час первинного лікування.^(232, 234)

Таблиця 3.3.1.

Загрозливі симптоми ускладнень гострого риносинуситу, при яких потрібно направляти/госпіталізувати пацієнта

Периорбітальний набряк/еритема
Зміщення очного яблука
Двоїння в очах
Офтальмоплегія
Зниження гостроти зору
Виражений одно- або двобічний головний біль
Фронтальний набряк
Менінгіальні ознаки
Неврологічні симптоми
Втрата свідомості

Ускладнення при ГРС у вигляді сепсису рідкісні, але їх рання діагностика є життєво важливою. Вони виникають на ранніх етапах хвороби, лікарі загальної практики повинні бути пильними стосовно тривожних ознак та симптомів, таких як висока температура, системні захворювання, периорбітальний набряк та погіршення зору

3.3.4. Поглиблена діагностика у спеціалізованому відділенні

Хоча із ГРС без ускладнень частіше звертаються до лікарів загального профілю, проте у деяких системах охорони здоров'я пацієнти із гострими симптомами можуть звертатися до вузьких спеціалістів або можуть бути у короткий термін направлені до спеціаліста на обстеження, зазвичай до ринолога або оториноларинголога. Звичайно, діагноз може бути поставлено клінічно за допомогою тих самих клінічних критеріїв, що описані вище, але іноді можуть застосовуватись більш детальні діагностичні дослідження. Негайне направлення пацієнта та/або госпіталізація призначаються при будь-якому із симптомів, перерахованих у Табл. 3.1.1.

3.3.4.1. Ендоскопія носа

Ендоскопія носа може застосовуватись для візуалізації анатомії носа та пазух та для виконання біопсії та взяття мікробіологічних проб. Кілька мікробіологічних досліджень⁽²⁶³⁻²⁶⁷⁾ (Рівень доказовості IIb) показали суттєвий зв'язок між пробами, взятими з середнього ходу під ендоскопічним контролем, та доказовими пункціями, що веде до можливості мікробіологічного підтвердження як патогену, так і його реакції на терапію (Таблиця 3.3.2). Метааналіз виявив точність 87%, при чому рівень достовірності нижньої межі складав 81.3% для посіву з середнього ходу під ендоскопічним контролем порівняно із пункціями з гайморових пазух при гострій інфекції гайморових пазух.⁽²⁴⁸⁾ Деякі відомства рекомендують завжди підтверджувати клінічний діагноз гострого бактеріального риносинуситу ендоскопією та посівом,⁽²⁶⁸⁾ оскільки у багатьох пацієнтів із клінічними та рентгенологічними доказами ГРС немає позитивних результатів бактеріологічного та мікробіологічного аналізу; оскільки у цій роботі ми схиляємось до терміну «гострий поствірусний риносинусит» та до протизапальної, а не протиінфекційної терапії у якості лікування першої черги, цінність цієї поради є спільною, зокрема, в середовищі, в якому доступ до ендоскопії обмежено. Ендоскопія носа можлива у пацієнтів будь-якого віку, у тому числі дітей, хоча у більшості випадків вона не надає додаткової інформації.^(269, 270)

Таблиця 3.3.2.

Кореляція бактеріологічної картини середнього носового ходу з бактеріологічною картиною верхньощелепної пазухи

Автор, рік, посилання	Кількість випадків	Тип риносинуситу	Методика	Відповідність
Joniau 2005 (267)	26	ГРС	Ендоскопічний мазок (СНХ) порівняно з верхньощелепною пазухою	88.5%
Casiano 2001 (266)	29	ГРС (виражена клініка)	Культура тканини (СНХ) порівняно з верхньощелепною пазухою	60.0%
Talbot 2001 (271)	46	ГРС	Ендоскопічний мазок (СНХ) порівняно з верхньощелепною пазухою	90.6%
Vogan 2000 (265)	16	ГРС	Ендоскопічний мазок (СНХ) порівняно з верхньощелепною пазухою	93.0%
Gold & Tami 1997 (264)	21	ХРС	Ендоскопічна аспірація (СНХ) порівняно з аспіратом верхньощелепної пазухи, отриманим під час ЕХП	85.7%
Klossek 1996 (263)	65	ХРС	Ендоскопічний мазок (СНХ) порівняно з аспіратом верхньощелепної пазухи, отриманим під час ЕХП	73.8%

Автор, рік, посилання	Кількість випадків	Тип риносинуситу	Методика	Відповідність
-----------------------	--------------------	------------------	----------	---------------

ГРС: гострий риносинусит; ХРС: хронічний риносинусит; СНХ: середній носовий хід; ЕХП: ендоскопічна хірургія пазух

3.3.4.2. Візуалізація

Для діагностування ГРС можливий ряд різноманітних методів візуалізації.

3.3.4.2.1. КТ-сканування

КТ-сканування є методом візуалізації, який обирається для підтвердження розміру патології та анатомії. Проте, його не слід вважати першочерговим етапом діагностики, за винятком, коли існують односторонні ознаки та симптоми або інші тривожні ознаки, але скоріше воно підтверджує анамнез та ендоскопічне обстеження після невдалої медичної терапії. КТ можна розглядати при тяжкій хворобі, у пацієнтів з порушеним імунітетом, при підозрах на ускладнення. Нещодавнє дослідження припускає, що КТ-сканування при ГРС дає небагато додаткової корисної інформації.⁽²⁵¹⁾ Однак, виявлення складної синусо-назальної анатомії вважається так само важливим, як і підтвердження запальних змін.⁽²⁷²⁻²⁷⁴⁾ Можна виявити значні етнічні та індивідуальні відмінності.⁽²⁷⁵⁾ Описано багато протоколів. Нещодавно центром уваги стало покращення різкості з одночасним зменшенням дози опромінення.⁽²⁷⁶⁾ На скануванні було виявлено несуттєві відхилення у п'ятій долі «нормального» населення,⁽²⁷⁷⁾ хоча більш сучасні дані пропонують, що здорові нормальні люди не повинні мати неочікувані порушення на знімках пазух.⁽²⁷⁸⁾ У дітей, для яких проведення простої рентгенографії технічно важко, сканування пазух є технічно можливим та обирається у якості обстеження з візуалізацією, але у той самий час призначається лише при підозрі на ускладнення, якщо відсутня реакція на лікування.⁽²⁷⁹⁾

3.3.4.2.2. Проста рентгенограма пазух та діафаноскопія

Прості рентгенограми пазух є нечутливими та мають обмежену користь для діагностування риносинуситу через кількість хибнопозитивних та хибнонегативних результатів.⁽²⁸⁰⁻²⁸²⁾ Однак, вона може бути корисною для доказу ГРС під час наукових досліджень. Трансілюмінацію рекомендували у 70-х рр. як недорогий та ефективний метод обстеження патології пазух.⁽²⁸³⁾ Нечутливість та неспецифічність робить її ненадійною для діагностування риносинуситу.⁽²⁸⁴⁾

3.3.4.2.3. Ультразвук

Ультразвукове обстеження пазух є нечутливим та має обмежену користь для діагностування ГРС через кількість неправдивих позитивних та негативних результатів. Проте, результати в руках досвідченого спеціаліста можна порівняти із рентгенограмою при діагностуванні ГРС, тому за деяких обставин це може бути корисним методом обстеження.⁽²⁸⁵⁻²⁸⁷⁾

3.3.5. Специфічні обставини діагностики ГРС

3.3.5.1. Діагностика в контексті наукових досліджень

У контексті наукових досліджень може знадобитися більш офіційний діагноз. У таких умовах перемінна комбінація симптомів, результатів медичної візуалізації, результатів обстеження та бактеріологічних зразків (отриманих з середнього ходу або з пункції з пазух) може потребуватись для підтвердження діагнозу, відповідно до протоколу дослідження. Діагностичні критерії, що використовуються, повинні бути зазначені у наукових дослідженнях, щоб можна було провести порівняння результатів досліджень.

3.3.5.2. Діагностика у відділенні реанімації та інтенсивної терапії

ГРС є поширеним у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (фактори ризику включають назогастральні зонди, механічну вентиляцію, пошкодження імунних механізмів та лежача позиція) та пов'язаний із поганими результатами. Інфекція може вражати декілька пазух.⁽²⁸⁸⁾ В результаті, можуть знадобитись більш агресивні діагностичні процедури для

підтвердження діагнозу та для визначення лікування. КТ-сканування може підтвердити діагноз,⁽²⁸⁹⁾ а пункція з пазухи може бути безпечною у досвідчених руках та може надати важливу мікробіологічну інформацію для підтвердження діагнозу та визначення лікування.⁽²⁸⁸⁾

3.3.5.3. Діагностика у пацієнтів зі зниженим імунітетом

Пацієнти зі зниженим імунітетом набагато більше схильні до ускладнень ГРС, та потребують більш агресивний діагностичний підхід. Гострий інвазивний грибовий риносинусит⁽²⁹⁰⁾ є серйозною хворобою із високими показниками летальності та ускладнень, що потребує швидкого діагнозу та лікування із відкритою або ендоскопічною хірургією пазух.

Діагноз є гістопатологічним, тому рекомендуються ранні ендоскопічні дослідження із відкритою біопсією, якщо залишаються якісь сумніви.^(260, 261)

3.3.6. Рецидивуючий ГРС

Відрізнити ХРС від РГРС може бути важко. В основі РГРС лежить повна регресія симптомів та ознак між епізодами. Деякі пацієнти мають РГРС та можуть представляти собою чіткий фенотип.⁽²⁹¹⁾ Такі пацієнти повинні проходити оцінку на фактор ризику, що лежить в основі, як, наприклад, алергія та анатомічні аномалії.⁽⁶⁰⁾ У таких пацієнтів зрідка може виникати клінічно неіндентифікований імунодефіцит, але звичайні обстеження дають мало результатів.⁽²⁹²⁾

3.4. Лікування ГРС

Короткий опис

Введення у науково-доказове лікування ГРС має великий вплив на лікування терапевтами пацієнтів з ГРС. Багато клінічних досліджень чітко довели, що у більшості випадків ГРС виліковується без антибіотикотерапії. Симптоматичне лікування та підтвердження результатів представляють переважну первинну стратегію лікування для пацієнтів із легкими симптомами. Свою ефективність довели інтраназальні ГКС при монотерапії або у якості допоміжної терапії додатково до антибіотиків; проте, у пацієнтів із тяжким ГРС можна використовувати ГКС перорально для тимчасового полегшення головного болю та болю в ділянці обличчя та інших гострих симптомів. Антибіотикотерапію потрібно розглядати для пацієнтів із високою температурою або сильним болем (одностороннім) в ділянці обличчя. Для первинного лікування потрібно застосувати препарат найвужчого спектру, активний проти можливих патогенів. При лікуванні ГРС часто використовують рослинні суміші, але лише кілька рандомізованих подвійних, сліпих, плацебо контрольованих досліджень довели їх ефективність. Звідси, потребується підтвердження ефективності рослинних сумішей для лікування ГРС у додаткових добре розроблених та РКД у майбутньому.

Таблиця 3.4.1.

Доказові дані за даними систематичних оглядів та метааналізів щодо антибіотикотерапії ГРС

Автор, рік, посилання	Критерії включення	Чисельність		Висновок
		Досліджень	Пацієнтів/ плацебо	
Falagas та ін. 2009 ⁽²⁹⁸⁾	РКД	12	4 430	Лікування антибактеріальними препаратами коротким курсом мало порівнянну ефективність до довшого курсу терапії
Falagas та	РКД	17	2 648	Антибактеріальні препарати

Автор, рік, посилання	Критерії включення	Чисельність		Висновок
		Досліджень	Пацієнтів/плацебо	
ін. 2008 ⁽³⁴⁵⁾				треба застосовувати тільки у пацієнтів з високою вірогідністю бактеріальної природи хвороби
Burton та ін. 2008 ⁽³⁴⁶⁾	Огляд бібліотеки Cochrane з	Немає	Немає	Низька ефективність лікування у пацієнтів з неускладненим ГРС
Ahovuo-Saloranta та ін. 2008 ⁽²⁹⁷⁾	РКД	5	631	Антибіотики мають низьку ефективність застосування у пацієнтів з неускладненим ГРС. У 80% пацієнтів покращення стану відбувається без антибіотиків впродовж 2-х тижнів
Young та ін. 2008 ⁽²⁹⁵⁾	РКД	9	2 547	Призначення антибіотиків не виправдано навіть у випадках, коли пацієнт має симптоми довше 7–10 днів
Williams JW Jr та ін. 2008 ⁽²⁹⁹⁾	РКД	49	13 660	Для ГРС, підтвердженого рентгенологічно або за допомогою пункції, застосування антибіотиків пеніцилінового ряду виправдано впродовж 7–14 днів
Rosenfeld та ін. 2007 ⁽³⁴⁷⁾	Подвійне сліпе плацебо контрольоване рандомізоване дослідження	13	Немає	Понад 70% пацієнтів з ГРС через 7 днів мають покращення стану з/без антибіотикотерапії
Arroll B. 2005 ⁽³⁴⁸⁾	Огляд Кохранівських оглядів	4	Немає	Застосування антибіотиків при гострому гнійному риніті та гаймориті, окрім ускладнених випадків, повинно бути індивідуальним
Stalman та ін. 1997 ⁽³⁴⁹⁾	Подвійне сліпе плацебо контрольоване рандомізоване дослідження	3	Немає	Ефективність антибактеріальної терапії при гострому гаймориті у масовому застосуванні не підтверджується доказами

3.4.1. Введення

ГРС є поширеною хворобою, що лікується як клініками загальної, так і вузькоспеціалізованої практики, лікарями загальної практики (ЛЗП), отоларингологами та педіатрами. Тому дуже важлива узгодженість у лікуванні ГРС серед ЛЗП та різноманітних спеціалістів, які зазвичай лікують ГРС. Проте, слід відмітити, що при аналізі досліджень на наявність наукового обґрунтування при лікуванні ГРС (незалежно від лікарського препарату, що досліджується) кілька з них повинні включати комбінацію пацієнтів із звичайною застудою та/або поствірусним, або бактеріальним ГРС (тобто ГКС та антибіотики

при ГРС, Williamson IG 2007 ⁽³¹²⁾).

ГРС регресує без лікування антибіотиками у більшості випадків. Для пацієнтів із легкими симптомами переважною стратегією терапії є симптоматичне лікування та підтримка.

У докладах та різноманітних метааналізах чітко зазначено, що ГРС регресує без лікування антибіотиками у більшості випадків.^(8, 293–295) Для пацієнтів із легкими симптомами переважною стратегією терапії є симптоматичне лікування та підтримка. Антибіотикотерапія повинна розглядатися для пацієнтів із гарячкою або сильним (одностороннім) болям в ділянці обличчя. При початковому лікуванні потрібно використовувати препарат найвужчого спектру, активний проти імовірних патогенів (*Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*), а не засіб широкого спектру дії.⁽²⁹³⁾

3.4.2. Антибіотикотерапія ГРС

Згідно із даними NAMCS (англ. – National Ambulatory Medical Care Survey) у США риносинусит є п'ятим за поширеністю діагнозом, при якому призначають антибіотик. У 2002 р. риносинусит складав 9% та 21% всіх призначень антибіотиків для дітей та дорослих відповідно,⁽²⁹⁶⁾ хоча використання антибіотиків при лікуванні легкого, помірного або неускладненого ГРС у більшості РКД не виявилось корисним (Таблиця 3.4.1) та не рекомендується майже всіма клінічними рекомендаціями.^(8, 293–296) Нещодавнє багаторнаціональне дослідження в Азії довело, що надмірне вживання антибіотиків все ще представляє тривожну проблему серед ЛЗП, отоларингологів та педіатрів.⁽⁹⁾

Для порівняння антибіотиків та плацебо або антибіотиків різних класів при лікуванні гострого гаймориту у дорослих нещодавно було проведено Кокранівське дослідження.⁽²⁹⁷⁾ У цей огляд було включено всього 59 досліджень; шість плацебо-контрольованих досліджень та 53 дослідження з порівняння антибіотиків різних класів або з порівняння різних режимів дозувань одного й того ж антибіотика. З них 5 досліджень, у яких взяв участь 631 пацієнт, надали дані стосовно порівняння антибіотиків із плацебо, де клінічна невдача враховувалась як відсутність одужання або покращення через 7–15 днів спостереження. У цих дослідженнях було виявлено невелику статистичну різницю на користь антибіотиків порівняно з плацебо із загальним фактором ризику (відносний ризик – ВР) 0.66 (довірчий інтервал (ДІ) 95% 0.44–0.98). Проте, клінічна достовірність результатів є сумнівною, також враховуючи, що показник одужання або покращення був високим як у групі плацебо (80%), так і в групі, що отримувала антибіотики (90%).

На підставі шести досліджень, де клінічна невдача вважалась відсутністю повного одужання, спостерігалась достовірна різниця на користь антибіотиків, порівняно з плацебо, із загальним ВР 0.74 (95% ДІ 0.65–0.84) через 7–15 днів спостереження. Ні один з препаратів антибіотиків не був кращим за інший. У цьому дослідженні дійшли висновку, що антибіотики мали невеликий терапевтичний ефект у пацієнтів із неускладненим ГРС в умовах загальної терапії із симптомами, що тривали більше семи днів. Вісімдесят відсотків пацієнтів, які приймали антибіотики, відчули покращення через два тижні. Спеціалістам потрібно зважувати невелику користь від лікування антибіотиками відносно потенційних небажаних ефектів як для кожного пацієнта окремо, так і у масштабах популяції.⁽²⁹⁷⁾

Хоча антибіотики при ГРС слід використовувати для деяких пацієнтів із суттєвою вірогідністю бактеріальної хвороби, іноді важко встановити точний клінічний діагноз. Короткостроковий курс терапії із використанням антибіотиків мав порівняльну ефективність відносно більш тривалого курсу терапії при ГРС. Скорочене лікування, зокрема, для пацієнтів без тяжкої хвороби та ускладнюючих факторів може призвести до меншої кількості небажаних ефектів, кращого дотримання пацієнтом режиму лікування, більш низьким показникам розвитку резистентності та до зменшення витрат.⁽²⁹⁸⁾

У Кокранівському дослідженні, проведеному раніше,⁽²⁹⁹⁾ метою авторів було вивчити, чи призначаються антибіотики при ГРС, і якщо так, то які класи антибіотиків є найбільш ефективними. Первинні результати: а) клінічне одужання та б) клінічне одужання або покращення стану. Вторинні результати включали покращення рентгенограми, частота

рецидивів та припинення лікування через небажані ефекти.

Стосовно лікування антибіотиками гострого гаймориту всього було розглянуто 49 досліджень із 13 660 учасниками. Порівняно із контрольною групою (5 досліджень) пеніцилін покращував клінічне одужання (відносний ризик (ВР) 1.72; 95% ДІ 1.00–2.96). Лікування амоксициліном не дало достовірного покращення показників одужання (ВР 2.06; 95% ДІ 0.65–6.53), але між дослідженнями існує значна варіативність. При лікуванні антибіотиками показники на рентгенограмі покращились. Порівняння класів антибіотиків (10 досліджень) не показало достовірної різниці між новішими препаратами, що не містять пеніциліну (цефалоспорины, макроліди, міноциклін), та пеніцилінами (амоксикілін, пеніцилін V) із ВР стосовно одужання 1.07 (95% ДІ 0.99–1.17); та новішими препаратами, що не містять пеніциліну порівняно із амоксициліном-клавуланатом (ВР стосовно одужання 1.03; 95% ДІ 0.96–1.11). Порівняно із амоксициліном-клавуланатом (17 досліджень) показники припинення лікування через небажані ефекти були достовірно нижчі для цефалоспоринов (ВР 0.47; 95% ДІ 0.30–0.73). Частота рецидивів впродовж одного місяця після успішної терапії складала 7.7%. Автори дійшли висновку, що при гострому гаймориті, підтверджену на рентгенограмі або за допомогою аспірації, у дійсний час існує обмежена кількість обґрунтувань, але вони підтверджують користь застосування пеніциліну або амоксициліну впродовж 7–14 днів. Спеціалістам потрібно зважувати помірну користь від лікування антибіотиками стосовно потенційних небажаних ефектів.⁽²⁹⁹⁾

Коментар робочої групи: станом на 26 березня 2015 року міноциклін (АТС-код J01AA08) в Україні не зареєстрований.

Лікування антибіотиками необхідно застосовувати до пацієнтів із тяжким ГРС, особливо при наявності високої температури або сильного (одностороннього) болю в ділянці обличчя. Спеціалістам потрібно зважувати помірну користь від лікування антибіотиками стосовно потенційних небажаних ефектів.

Порівняння різноманітних антибіотиків щодо їх дозування та тривалості, ефективності та побічних ефектів при лікуванні представлено у трьох таблицях, де перераховано загалом 42 перспективних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень (n=9, Таблиця 3.4.2.), порівняння антибіотиків (n=25, Таблиця 3.4.3.) або порівняння різних дозувань (n=5) або тривалості (n=3) лікування (Таблиця 3.4.4). Загалом, короткострокове лікування, особливо у пацієнтів без тяжкої хвороби та ускладнюючих факторів, може дати менше небажаних явищ, краще дотримання пацієнтом режиму лікування, більш низькі показники розвитку резистентності та зменшення витрат.⁽²⁹⁸⁾

Надмірне застосування антибіотиків було зафіксовано і в деяких країнах Європи,^(300, 301) що безпосередньо призвело до підвищення частоти випадків протимікробної резистентності у Європі.^(302, 303)

Хоча таких даних щодо Азії ще немає, нещодавнє оглядове дослідження показало, що навіть при легкому ГРС (звичайна застуда) 87% ЛЗП, 83.9% отоларингологів та 70% педіатрів все ж рекомендують медичне лікування.⁽⁹⁾ До найбільш поширених терапій першої черги, що призначаються, входять антигістаміни (39.2%), назальний деконгестант (33.6%) та антибіотики (29.5%). Антибіотики набагато частіше застосовували у якості терапії першої черги при помірному (45.9%) та тяжкому (60.3%) ГРС. Більше викликає тривогу те, що 13.6% учасників використовували більше двох класів антибіотиків для лікування навіть легкого ГРС.

Глобальна загроза, встановлена резистентними мікроорганізмами, стала міжнародною проблемою у сфері охорони здоров'я, результатом недбалого зловживання антибіотиками. Тому для початкової терапії необхідно використовувати засіб найвужчого спектру проти імовірних патогенів (*Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*).⁽²⁹³⁾

Коментар робочої групи: в світі існує практика проведення багатоцентрових досліджень, які виконуються за єдиним протоколом із залученням великої кількості країн. В

тому випадку, якщо дослідження присвячене вивченню антибіотикорезистентності, то дані, отримані в цьому дослідженні, лягають в основу створення регіональних рекомендацій щодо емпіричної антибіотикотерапії. Одним з наймасштабніших епідеміологічних досліджень антибіотикорезистентності є дослідження SOAR (Survey of Antibiotic Resistance). Дослідження сплановане і проводиться за фінансової підтримки компанії GlaxoSmithKline, Великобританія, з 2002 року. Це дослідження проводиться в декількох регіонах Землі. Кількість країн-учасників щороку збільшується. В 2010 році протокол дослідження антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae* було схвалено Центральною комісією з питань етики МОЗ України. І восени 2010 року Україна приєдналась до цього дослідження. Дослідження проводиться з метою отримання даних щодо антибіотикорезистентності в досліджуваній місцевості (країні).

Результати дослідження свідчать про те, що існують відмінності у чутливості бактерій до антибіотиків, навіть між географічно близькорозташованими країнами. Це свідчить про необхідність проведення локальних досліджень, оскільки екстраполяція даних з інших країн може стати причиною помилки. В такому разі емпірична антибіотикотерапія виявиться недостатньо ефективною.

Основними збудниками ГБРС є *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. За отриманими даними в Україні 87,3% штамів *S. pneumoniae* були чутливими до пеніциліну (критерії CLSI, 2012 р.). Слід зазначити, що в Україні 100% штамів *S. pneumoniae* виявилися чутливим до амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, левофлоксацину і цефтриаксону. Деяко нижчі показники були відмічені для цефуроксиму (95,5%), цефіксиму (88,8%) та ципрофлоксацину (89,6%). До кларитроміцину та еритроміцину 11,9% штамів *S. pneumoniae* виявилися нечутливими; 10,4% виявилися резистентними до азитроміцину.

Всі 100% штамів *H. influenzae* виявилися чутливими до амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, азитроміцину, цефіксиму, цефтриаксону, цефуроксиму, ципрофлоксацину та левофлоксацину. Деяко нижчі показники були відмічені для ампіциліну (94,0%), кларитроміцину (98,5%) та комбінації триметоприм + сульфаметоксазол (59,7%).

Хоча отримані дані не є клінічними результатами, проте вони підтверджують клінічну рекомендацію (за даними EPOS2012) щодо ефективності застосування амоксициліну в комбінації з клавулановою кислотою для емпіричної терапії ГБРС. Дані щодо відповідної чутливості *S. pneumoniae* та *H. influenzae* (в Україні) до левофлоксацину і цефтриаксону дозволяють розглядати ці препарати в якості терапії другої лінії для лікування ГБРС, хоча ці дані ще мають бути підтверджені клінічними дослідженнями [Y. Feshchenko, A. Dzyublik, T. Pertseva et al. Antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Ukraine. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–2013. 2014; 24th ECCMID, P-1589].

Враховуючи те, що діагноз ГБРС переважно буде виставлятися за клінічними критеріями і з огляду на отримані показники резистентності пневмококів, виділених від українських пацієнтів з респіраторними захворюваннями, до макролідів (азитроміцин – 10,4%, кларитроміцин – 11,9%), застосування даних препаратів для емпіричної терапії респіраторних інфекцій не може вважатися раціональним. Робоча група вважає, що призначення макролідів слід розглядати у випадках, коли є підтвердження етіологічної ролі атипової флори у виникненні ГБРС або є протипоказання для призначення захищених амінопеніцилінів.

Таблиця 3.4.2.

Дослідження «короткострокових» антибіотиків порівняно з плацебо в лікуванні ГРС. Були включенні тільки проспективні рандомізовані подвійні сліпі плацебо контрольовані дослідження

Автор, рік, посилання	Препарат	Доза/ тривалість	Кількість пацієнтів	Результат		Побічні реакції, %	Рівень доказовості
				Клінічні	%		
Hadley 2010 (350)	Моксифлоксацин Плацебо	5 днів	73 45	Рівень клінічного успіху	78.1 66.7	38.2 40.7	Ib
Wald 2009 ⁽³⁵¹⁾	Амоксицилін/ калію клавулонат Плацебо	90 мг/кг+ 6.4 мг/кг 14 днів	28 28	Одужання	50 14		Ib
Kristo 2005 (352)	Цефуроксиму аксетил	125 мг двічі на день/ 10 днів		Повне одужання, відсутність тривалих симптомів/ ускладнень	Різниця 6%		Ib
Bucher 2003 (353)	Амоксицилін/ клавуланова кислота Плацебо	875/125 мг двічі на день/ 6 днів 6 днів	252	Строк лікування, кількість днів обмеженої діяльності, частота побічних реакцій	Скоригований коефіцієнт ризику = 0.99		Ib
Varonen 2003 (354)	Антибіотики (амоксицилін, доксицилін чи пеніцилін V) Плацебо	750 мг, 100 мг, 1500 мг двічі на день/ 7 днів	146	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці лікування	80 66		Ib
Hansen 2000 (355)	Пеніцилін V Плацебо		133	Шкала болю, шкала нездужання, С-пептид/ШОЕ	71 37		Ib
Stalman 1997 (349)	Доксициклін Плацебо			Зменшення болю в ділянці обличчя та відновлення працездатності	Скоригований коефіцієнт ризику 1.17, 1.31	17%	Ib
Lindbaek 1996 (356)	Пеніцилін V та амоксициклін Плацебо		83 44	Суб'єктивний статус, різниця за шкалою клінічної тяжкості	86 57		Ib
Wald 1986 ⁽³⁵⁷⁾	Амоксицилін Амоксицилін/ калію клавуланат Плацебо		30 28 35	Клінічна оцінка на 3-й та 10-й день	67 64 43		Ib

Таблиця 3.4.3.

Дослідження коротких курсів антибіотикотерапії порівняно з іншими антибіотиками, що застосовуються для лікування ГРС. Були включені лише дослідження проспективні рандомізовані подвійно засліплені (Ib).

Автор, рік, посилання	Лікарський засіб	Доза/ Строк лікування	Кількість пацієнтів	Результативність		Побічні реакції; %	Рівень доказовості
				Клінічні результати	%		
Marple та ін. 2007 ⁽³⁵⁸⁾	Азитроміцин пролонгованого вивільнення	Разово 2 г	270	Зникнення ≥ 3 симптомів риносинуситу	32.6	23.3	Ib
	Левовфлоксацин	500 мг ОР/ 10 днів	261	Клінічна відповідь	24.4	15.3	
Upchurch та ін. 2006 ⁽³⁵⁹⁾	Фаропенему медоксоміл	300 мг ДР/ 10 днів	861	Клінічна відповідь	81.8	Схожі	Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 10 днів			74.5		
Tellier та ін. 2005 ⁽³⁶⁰⁾	Телітроміцин	800 мг ОР/ 5 днів		Клінічне одужання та бактеріальна ерадикація	80.9	Схожі, переважно ШКТ	Ib
	Амоксицилін/ клавуланат	500/125 мг ТР/ 10 днів			77.4		
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 10 днів					
Murray та ін. 2005 ⁽³⁶¹⁾	Азитроміцин, мікросфери	Разово 2 г	256	Клінічна ефективність за результатами огляду в кінці курсу лікування	94.5		Ib
	Левовфлоксацин	500 мг ОР/ 10 днів	251		92.8		
Henry та ін. 2004 (362)	Цефдинір	600 мг ІЦЗ/ 10 днів	123	Клінічна та рентгенологічна відповідь за результатами огляду в кінці курсу лікування	83	8	Ib
	Левовфлоксацин	500 мг ОР/ 10 днів	118		86	1	
Gehanno та ін. 2004 ⁽³⁶³⁾	Пристинаміцин	1 г ДР/ 4 дні	220	Клінічне одужання	91.4		Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 5 днів	214		91.1		
Ferguson та ін. 2004 ⁽³⁶⁴⁾	Телітроміцин	800 мг ОР/ 5 днів	349	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	87.4		Ib
	Моксифлоксацин	400 мг ОР/ 10 днів			86.9		
Buchanan та ін. 2003 ⁽³⁶⁵⁾	Телітроміцин	800 мг ОР/ 5 днів	593	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	85.2		Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 10 днів			82		
Luterman та ін. 2003 ⁽³⁶⁶⁾	Телітроміцин	800 мг ОР/ 5 днів	434	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	≈75	Схожі, ШКТ	Ib
	Телітроміцин	800 мг ОР/ 10 днів			≈75		
	Амоксицилін/ клавуланат	500/125 мг ТР/			≈75		

Автор, рік, посилання	Лікарський засіб	Доза/Строк лікування	Кількість пацієнтів	Результативність		Побічні реакції; %	Рівень доказовості
				Клінічні результати	%		
		10 днів					
Henry та ін. 2003 ⁽³⁶⁷⁾	Азитроміцин	500 мг ОР/ 3 дні	312	Відсутні дані	88.8	Азитроміцин краще переносився ніж амоксицилін/ клавуланат	Ib
	Азитроміцин	500 мг ОР/ 6 днів	311	Відсутні дані	89.3		
	Амоксицилін/ клавуланат	500/125 мг ТР/ 10 днів	313	Відсутні дані	84.9		
Siegert та ін. 2003 ⁽³⁶⁸⁾	Фаропенему далоксат	300 мг ДР/ 7 днів	452	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	89	2.2 (діарея)	Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 7 днів					
Klossek та ін. 2003 ⁽³⁶⁹⁾	Моксифлоксацин	400 мг ОР/ 7 днів	452	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	96.9	16.9	Ib
	Тровафлоксацин	200 мг ОР/ 10 днів			92.1	22.3	
Siegert та ін. 2000 ⁽³⁷⁰⁾	Моксифлоксацин	400 мг ОР/ 10 днів	242	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	96.7	5.7 4.4	Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 10 днів	251		90.7		
Burke, et al. 1999 ⁽³⁷¹⁾	Моксифлоксацин	400 мг ОР/ 10 днів	223	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	90	37	Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 10 днів	234		89	26	
Henry та ін. 1999 ⁽³⁷³⁾	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 10 днів	132	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	Схожі	29	Ib
	Амоксицилін/ клавуланат	500/125 мг ТР/ 10 днів	131			17	
Clifford та ін. 1999 ⁽³⁷⁴⁾	Ципрофлоксацин	500 мг ДР/ 10 днів, плацебо 4 дні	236	Клінічний успіх, 6–10 днів спостереження після закінчення лікування	84		Ib
	Кларитроміцин	500 мг ДР/ 14 днів	221		91		
Henry та ін. 1999 ⁽³⁷⁵⁾	Спарфлоксацин	400 мг в перший день, 200 мг ОР/ 9 днів	252	Клінічний успіх, 6–10 днів спостереження після закінчення лікування	83.1	59.7	Ib
	Кларитроміцин	500 мг ДР/ 14 днів	252		83.4	48.4	
Lasko та ін. 1998 ⁽³⁷²⁾	Левовфлоксацин	500 мг ОР/ 10–14 днів	117	Клінічне одужання за результатами огляду в кінці курсу лікування	93.9	22.5	Ib
	Кларитроміцин	500 мг ДР/ 10–14 днів	221		93.5	39.3	

Автор, рік, посилання	Лікарський засіб	Доза/ Строк лікування	Кількість пацієнтів	Результативність		Побічні реакції; %	Рівень доказовості
				Клінічні результати	%		
Hayle та ін. 1996 ⁽³⁷⁶⁾	Азитроміцин	500 мг ОР/ 3 дні	221	Клінічний успіх за результатами огляду в кінці курсу лікування (25-й день)	79	33	Ib
	Феноксиметилпеніцилін	1.3 г ТР/ 10 днів	217		76	40.1	
Gehanno та ін. 1996 ⁽³⁷⁷⁾	Спарфлоксацин	400 мг в перший день, 200 мг ОР/ 5 днів	193	Клінічні симптоми + бактеріологічні та рентгенологічні дані	82.6	2.6	Ib
	Цефуроксиму аксетил	250 мг ДР/ 8 днів	189		83.2	3.8	
Von Sydow та ін. 1995 ⁽³⁷⁸⁾	Цефподоксиму проксетіл		117		96	20	Ib
	Амоксицилін		113		91	16	
Kohler та ін. 1995 ⁽³⁷⁹⁾	Цефканелу далоксат		117		96	20	Ib
	Цефаклор		113		91	16	
Автор невідомий, 1993 ⁽³⁸⁰⁾	Лоракарбеф	400 мг ДР/ 10 днів	168	Клінічне одужання чи поліпшення	98.2	11.7	Ib
	Доксициклін	200 мг перша доза, 100 мг ОР/ 10 днів	164		92.2	10.6	
Husfeldt та ін. 1993 ⁽³⁸¹⁾	Офлоксацин	400 мг ОР/ 7–14 днів	136	Клінічне одужання	94.9	11.6	Ib
	Еритроміцин	500 мг ДР/ 7–14 днів	144		94.4	19.5	
Scheld та ін. 1986 ⁽³⁸²⁾	Циклацилін	500 мг ТР/ 10 днів	26	Клінічне одужання	91	Нечасті та схожі	Ib
	Амоксицилін	500 мг ТР/ 10 днів	27		91		
	Бакампіцилін	1200 мг ДР	22		86.3		

ОР – один раз на день; ДР – два рази на день; ТР – три рази на день

Таблиця 3.4.4.

Дослідження «короткострокових» антибіотиків, порівняння різної тривалості та дозування, що використовувались в лікуванні гострого риносинуситу (ГРС). Були відібрані тільки дослідження з дизайном проспективного рандомізованого подвійного сліпого (Ib).

Автор, посилання	Препарат	Доза/ тривалість	Кількість пацієнтів	Ефективність		Побічні ефекти, %	Рівень доказовості
				Результати	%		
Poole та ін. 2006 ⁽³⁸³⁾	Левифлоксацин	750 мг/5 діб	152	Клінічний успіх	91.4	Подібні	Ib
	Левифлоксацин	500 мг/5 діб	149		88.6		
Gehanno та ін. 2004 ⁽³⁸⁴⁾	Цефотіаму гексетил	200 мг ДД – 5 діб	1018	Частота клінічного одужання	85.5	Подібні, 3.36	Ib
	Цефотіаму гексетил	200 мг ДД – 10діб			85.3		
Ferguson та ін. 2002 ⁽³⁸⁵⁾	Геміфлоксацин	320 мг ОД/ 5 діб	218	Частота клінічного одужання при завершальному візиті	Різниця =0.44%	Добре переносимі	Ib
	Геміфлоксацин	320 мг ОД/ 7 діб	203				
Roos та ін. 2002 ⁽³⁸⁶⁾	Телітроміцин	800 мг ОД/ 5 діб	123	Частота клінічного одужання при завершальному візиті	91.1	Добре переносимі	Ib
	Телітроміцин	800 мг ОД/ 10 діб	133		91.0		
Murray та ін. 2000 ⁽³⁸⁷⁾	Кларитроміцин пролонгованого вивільнення		122	Частота клінічного одужання при завершальному візиті	85	1	Ib
	Кларитроміцин негайного вивільнення		123		79	7	
Seggev та ін. 1998 ⁽³⁸⁸⁾	Амоксицилін/ клавуланат калію	875/125 мг кожні 12 год./14 діб	134	Клінічний успіх в кінці лікування	93	Подібні	Ib
	Амоксицилін/ клавуланат калію	500/125 мг кожні 8 год/14 діб			88		
Zeckel та ін. 1995 ⁽³⁸⁹⁾	Лоракарбеф	200 мг ДД/10 діб	106	Сприятливі клінічні відповіді	81.1	Подібні	Ib
	Лоракарбеф	400 мг ДД/10 діб	103		81.6	Подібні	
Sorgi та ін. 1981 ⁽³⁹⁰⁾	Бакампіцилін	400 мг ТД	25	Клінічна оцінка	92		Ib
	Бакампіцилін	1200 мг ДД	22		86.3		

ОД: один раз на день; ДД: два рази на день; ТД: три рази на день.

Коментар робочої групи: фаропенему медоксоміл (АТС-код: J01DI03), телітроміцин (АТС-код: J01FA15), цефдинір (АТС-код: J01DD15), пристинаміцин (АТС-код: J01FG01), тровафлоксацин (АТС-код: J01MA13), феноксиметилпеніцилін (АТС-код: J01CE02), цефаклор (АТС-код: J01DC04), цефотіаму гексетил (АТС-код: J01DC07), лоракарбеф (АТС-код: J01DC08), бакампіцилін (АТС-код: J01CA06) станом на 18 березня 2015 року в Україні не зареєстровані; для цефканелу долоксату (англ. Cefcanel daloxate) та циклациліну (англ. Cyclacillin) не зареєстровані міжнародні непатентовані назви.

3.4.3. Лікування інтраназальними ГКС

3.4.3.1. Лікування інтраназальними ГКС

У документі ЕР³OS 2007 для лікування ГРС, як помірного (монотерапія), так і тяжкого (із пероральними антибіотиками), рекомендуються інтраназальні ГКС.

Інтраназальні ГКС рекомендовано для лікування ГРС, як при помірній (монотерапія), так і тяжкій (із пероральними антибіотиками) хворобі.

У більшості досліджень з ГКС при ГРС було встановлено ефект топічних ГКС при застосуванні у якості допоміжної терапії додатково до антибіотиків (Таблиця 3.4.5).⁽³⁰⁴⁻³⁰⁹⁾ Нещодавно було опубліковано подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження із двома імітаціями, в якому лікування топічними ГКС використовувалось у якості монотерапії та порівнювалось із антибіотиками.⁽³¹⁰⁾ У цьому дослідженні використовували моментазону фуروات (МФ) та порівнювали з амоксициліном та плацебо при ГРС. МФ 200 мг двічі на добу значно більше покращував показники оцінки симптомів, ніж плацебо та амоксицилін. При застосуванні один раз на добу МФ також давав кращі результати, ніж плацебо, але не амоксицилін. Це перше дослідження, в якому показано, що топічні ГКС при вживанні двічі на добу є ефективним для лікування ГРС у якості монотерапії та є більш ефективним, ніж амоксицилін, при застосуванні двічі на день. Дані цього дослідження також підкріплюються двома іншими дослідженнями із аналогічним дизайном (Таблиця 3.4.5).^(311, 1367) Проте, в іншому дослідженні ні антибіотики, ні топічні ГКС, самостійно або у поєднанні, не мали ефекту стосовно зміни ступеню тяжкості симптомів або тривалості бактеріального ГРС.⁽³¹²⁾ Проте, до цього дослідження входили пацієнти із симптомами, що тривали 4 дні, що відповідає критеріям включення щодо звичайної застуди, але не ГРС.

Таблиця 3.4.5.

Лікування гострого риносинуситу (ГРС) назальними ГКС в якості монотерапії або в якості додаткової терапії до пероральних антибіотиків

Автор, рік посилання	Препарат	Антибіотик	Кількість пацієнтів	Результат	Рентген	Рівень доказовості
1. Системний огляд Кокранівської бази даних						
Zalmanovici 2009 ⁽³¹³⁾	Інтраназальні ГКС	Ні	1 943 (чотири дослідження)	Більш високі дози інтраназальних ГКС (мометазону фуруату 400 мкг порівняно з 200 мкг) надає більший вплив на поліпшення або повне усунення симптомів	ГРС підтверджений рентгенологічним дослідженням або назальною ендоскопією	1a
2. Монотерапія						
Keith 2012 ⁽¹³⁶⁷⁾	Флютиказону фуруат	Ні	737	Суттєвий вплив на загальну оцінку за шкалою тяжкості симптомів, закладеністю носа/ утрудненим диханням, і постназальним затіканням	Не зроблено	1b
Williamson 2007 ⁽³¹²⁾	Будесонід	Ні	240	Ні антибіотик (амоксацилін) ні топічний стероїд окремо або в комбінації не були ефективними у лікуванні гострого синуситу на рівні первинної медичної допомоги	Не зроблено	1b
Bachert 2007 ⁽³¹¹⁾	Мометазону фуруат	Ні	340	Значне поліпшення середньої сумарної шкали симптомів і у всіх SNOT-20 пунктів порівняно з плацебо	Не зроблено	1b
Meltzer 2005 ⁽³¹⁰⁾	Мометазону фуруат	Ні	981	Значний вплив на загальні симптоми головного болю синусового походження. Значно перевершує плацебо та	Не зроблено	1b

Автор, рік посилання	Препарат	Антибіотик	Кількість пацієнтів	Результат	Рентген	Рівень доказовості
				амоксцилін		
3. Допоміжна антибіотикотерапія						
Nayak 2002 ⁽³⁰⁴⁾	Мометазону фуроат	Амоксицилін/клавуланова кислота	967	Загальна шкала симптомів (TSS) була покращена (закладеність носа, біль в ділянці обличчя, ринорея і постнозальне затікання)	Немає статистичної різниці в КТ-результатах	1b
Dolor 2001 ⁽³⁰⁵⁾	Флутиказону пропіонат	Цефуроксиму аксетил	95	Значний результат. Результат вимірюється як клінічний успіх в залежності від самооцінки поліпшення симптомів	Не зроблено	1b
Meltzer 2000 ⁽³⁰⁶⁾	Мометазону фуроат	Амоксицилін/клавуланова кислота	407	Значний результат щодо закладеності носа, болю в ділянці обличчя, головного болю і ринореї. Немає істотного результату щодо постназального затікання	Немає статистичної різниці в КТ-результатах	1b
Barlan 1997 ⁽³⁰⁷⁾	Будесонід	Амоксицилін/клавуланова кислота	89 (дітей)	Поліпшення від кашлю і назальної секреції бачили в кінці другого тижня лікування в групі будесоніду	Не зроблено	1b
Meltzer 1993 ⁽³⁰⁸⁾	Флунісолід	Амоксицилін/клавуланова кислота	180	Значний результат: загальна оцінка за шкалою оцінки ефективності було вище в групі з флунісолідом	Немає результату за даними рентгенограми	1b
Qvarnberg 1992 ⁽³⁰⁹⁾	Будесонід	Еритроміцин	20	Суттєвий результат на назальні симптоми, біль в ділянці лиця та чутливість; кінцеві клінічні результати не відрізнялись	Загушення слизу = немає ефекту	1b

КТ: комп'ютерна томографія

Коментар робочої групи: станом на 12.06.2015 року флунісолід (АТС-код: R01AD04) не зареєстрований в Україні.

У недавньому Кокранівському аналізі результати чотирьох подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень із залученням всього 1 945 пацієнтів підтримували застосування ГКС інтраназально у якості монотерапії або у якості допоміжної терапії додатково до антибіотиків (рівень доказовості Ia).⁽³¹³⁾ Більш високі дози інтраназальних ГКС сильніше впливали на покращення або повне зняття симптомів; для мометазону фуорату 400 мг порівняно із 200 мг, (ВР 1.10; 95% ДІ 1.02–1.18 порівняно із ВР 1.04; 95% ДІ 0.98–1.11). Значних небажаних явищ заявлено не було, також не було достовірної різниці у показниках припинення лікування та рецидивів для двох терапевтичних груп та для груп, що отримували більш високі дози інтраназальних ГКС. У майбутньому необхідні додаткові РКД для вивчення ефективності та належного використання антибіотиків та інтраназальних ГКС у якості монотерапії або комбінованої терапії при лікуванні ГРС різних ступенів тяжкості.

Коментар робочої групи: після 2012 року з'явилися нові дослідження щодо ефективності інтраназального мометазону фуорату (АТС-код: R01AD09). Ці дослідження [Eli O. Meltzer, MD; Davis Gates, PhD ; and Claus Bachert. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis *Ann Allergy Asthma Immunol* 108 (2012) 275–279; Johanna Svensson¹, Johan Lundberg, Petter Olsson, Pär Stjärne, Gunnel Ragnarson Tennvall. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Prim Care Respir J* 2012; 21(4): 412–418] підтверджують раніше отримані дані щодо ефективності лікування гострого риносинуситу мометазоном фуоратом в дозі 200 мкг двічі на добу. Ці дані (станом на 12 червня 2015 року) узгоджуються із даними інструкцій для медичного застосування препаратів мометазону фуорату (АТС-код: R01AD09), зареєстрованих в Україні.

3.4.3.2. Допоміжна терапія із застосуванням пероральних ГКС

Результат нещодавнього Кокрановського аналізу показує, що пероральні ГКС у якості допоміжної терапії додатково до пероральних антибіотиків є ефективними для нетривалого полегшення симптомів (наприклад, головного болю, болю в ділянці обличчя, зняття набряку у носі, тощо) при ГРС (рівень переконливості Ia).⁽³¹⁴⁾

Gehano та ін.⁽³¹⁵⁾ досліджували 8 мг метилпреднізолону тричі на день впродовж 5-ти днів у якості допоміжної терапії до 10-денної терапії із застосуванням амоксициліну з клавуланатом калію у пацієнтів із ГРС (критерії: симптоми <10 днів, краніо-фаціальний біль, гнійні виділення з носа із гнійним відтоком з середнього ходу, затемнення пазух на рентгенограмі або знімку КТ) у плацебо-контрольованому дослідженні. У терапевтичних результатах на 14-й день між групами (n=417) різниці не спостерігалось, але на 4-й день відбувалось значне зменшення головного болю та болю в ділянці обличчя у групі ГКС (Таблиця 3.4.6). У багатоцентровому дослідженні Klossek та ін.⁽³¹⁶⁾ оцінювали у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні на паралельних групах ефективність та переносимість преднізону, який вводили впродовж 3-х днів додатково до цефподоксиму дорослим пацієнтам, у яких проявлялись симптоми ГБРС (підтверджено посівом) із сильним болем. Оцінка, яку проводили впродовж перших 3-х днів лікування, показала статистично достовірну різницю на користь групи, що отримувала преднізон, стосовно болю, назальної обструкції та вживання парацетамолу (Таблиця 3.4.6). По закінченню лікування антибіотиками між цими двома групами різниці не спостерігали. Переносимість, яку вимірювали під час дослідження, була аналогічною у двох групах. Біль значно полегшився під час лікування преднізоном, але після 10 днів антибіотикотерапії різниці між двома групами помітно не було.

Тривале застосування системних ГКС несе широко відомий ризик, пов'язаний із цими препаратами. Оскільки доказів щодо вживання ГКС пацієнтами при ГРС недостатньо, необхідно провести високоякісні дослідження з оцінки ефективності системних ГКС як у якості допоміжної терапії, так і монотерапії в умовах загальної практики, щоб отримати більш чітку відповідь стосовно їх використання. В цих дослідженнях повинно бути зазначено як короткострокові (< 2-х тижнів) та довгострокові (> 2-х тижнів) ефекти, а також

інформацію про показники рецидивів та побічних реакцій.⁽³¹⁴⁾

Коментар робочої групи: станом на 23 червня 2015 року в Україні преднізон (АТС-код: Н02АВ07) не зареєстрований з показаннями для лікування гострого риносинуситу чи нетривалого полегшення симптомів (наприклад, головного болю, болю в ділянці обличчя, зняття набряку в носі)

Таблиця 3.4.6 в оригінальному документі відсутня.

3.4.3.3. Профілактичне лікування рецидивуючих епізодів

У дослідженні Puhaka та ін.⁽³¹⁷⁾ для вивчення профілактичного ефекту флутиказону пропіонату (ФП, 200 мг чотири рази на добу) або плацебо на ризик розвитку ГРС лікування використовували впродовж 6-ти днів на 199 суб'єктах із гострою звичайною застудою, через 24–28 годин після появи симптомів. Частота виникнення синуситу на 7-й день у суб'єктів із позитивним посівом риновірусу у носо-глоткових аспіратах згідно із рентгенограмою складала 18.4% та 24.9 % у групі, що приймала ФП та у групі плацебо відповідно ($p=0.07$), що вказує на незначний ефект ФП. Насправді, це дуже малий доказ профілактичного ефекту інтраназальних ГКС для профілактики рецидиву епізодів ГРС.

3.4.4. Інше лікування

Стосовно вірусного риносинуситу була виконана велика кількість досліджень та Кокранівських аналізів. Загалом, дослідження мали низьку якість, що ускладнює формування чітких рекомендацій.

3.4.4.1. Пероральні антигістаміни

Стосовно використання антигістамінів (як інтраназальних, так і пероральних) при лікуванні поствірусного ГРС показань немає, окрім використання при супутньому алергічному риніті.

Пероральні антигістаміни препарати є лікарськими засобами, що часто призначаються, особливо при легкому ГРС.⁽⁹⁾ Антигістаміни – це стандартна терапія при алергічних хворобах, зумовлених IgE, таких як алергічний риніт, де гістамін (що вивільнюється мастоцитами та базофілами) є одним з головних ефекторів алергічної реакції.^(318, 319) Вважається, що патофізіологія ГРС є вторинною бактеріальною інфекцією, викликаною порушенням механічних, гуморальних та клітинних імунітетів та пошкодженням епітелію через вірусну інфекцію (звичайну застуду).⁽⁸⁾ Антигістаміни незначною мірою можуть бути ефективними для послаблення симптомів нежиті та чихання впродовж 2-х днів при вірусному риносинуситі.⁽¹³⁶⁵⁾ Стосовно використання антигістамінів (як інтраназальних, так і пероральних) при лікуванні поствірусного ГРС показань немає, окрім лікування супутнього алергічного риніту.

3.4.4.2. Назальні деконгестанти

Назальні деконгестанти широко застосовуються для лікування ГРС з метою зменшення застою та в очікуванні покращення вентиляції та відтоку з пазух, а також для симптоматичного полегшення застою у носі. Експериментальні дослідження з ефекту топічних декогестантів за допомогою КТ⁽³²⁰⁾ та знімків МРТ⁽³²¹⁾ на остіальну проходимість та проходимість остіомеатального комплексу підтвердили виражений ефект на зменшення застою у нижній та середній носових раковинах та слизової оболонки інфудібулярної частини, але ефект на гратчасту та гайморову пазухи був відсутнім. Експериментальні дослідження заявляють про корисний протизапальний ефект ксилометазоліну та оксиметазоліну у вигляді зниження синтезу оксиду азоту⁽³²²⁾ та їх антиоксидантні властивості.⁽³²³⁾

На відміну від попередніх досліджень (in vitro) присвячених впливу декогестантів на мукоциліарний транспорт, контрольоване клінічне дослідження (рівень доказовості II) Inanli та ін. заявляє про покращення мукоциліарного кліренсу in vivo через 2 тижні застосування

оксиметазоліну при ГБРС порівняно із флутиказоном, гіпертонічним розчином та сольовим розчином; воно не показало достовірного покращення порівняно із групою, до якої не застосовували звичайних назальних процедур. Також перебіг хвороби у групах достовірно не відрізнявся.⁽³²⁴⁾ Ці результати відповідають попередньому контрольованому дослідженню на дорослих із гострим гайморитом (рівень доказовості Ib), що не підтвердило якогось достовірного впливу декогестантів при додаванні до програми лікування пеніциліном стосовно щоденних показників оцінки симптомів головного болю, обструкції та оцінки пазух на рентгенограмі.⁽³²⁵⁾ Тому результати цього дослідження вказують на те, що зняття набряку отворів пазух не представляє первинну необхідність при лікуванні ГРС.

Однократна доза декогестанту (пероральний норефедрин, топічний оксиметазолін, пероральний псевдоефедрин, назальний ксилометазолін) можуть незначною мірою бути більш ефективними, ніж плацебо при зниженні застою через 3–10 годин у пацієнтів із вірусним риносинуситом.⁽¹³⁶⁵⁾ Лікування з деконгестантами не виявилось більш ефективним за натрію хлорид при додаванні до терапії антибіотиками та антигістамінами у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні стосовно риносинуситу у дітей (рівень переконливості Ib).⁽³²⁶⁾ Проте, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало достовірний захисний ефект 14-денного курсу назального деконгестанту (у поєднанні із топічним будесонідом через 7 днів) для профілактики розвитку госпітального гаймориту у пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії із штучною вентиляцією.⁽³²⁷⁾ Рентгенологічно підтверджений гайморит спостерігали у 54% пацієнтів у групі, що отримувала активне лікування та у 82% контрольних суб'єктів, відповідно, а інфекційний гайморит спостерігали у 8% та 20% груп, відповідно.⁽³²⁷⁾ Проте, клінічний досвід виступає за топічне застосування деконгестантів у середньому носовому ході при ГРС, але не за допомогою назального спрею або крапель для носа (рівень переконливості IV).

Нещодавно було опубліковано систематичний огляд (Кокранівський аналіз) ефективності деконгестантів, антигістамінів та промивання носа у дітей із клінічним діагнозом ГРС.⁽³²⁸⁾ З 402 досліджень, знайдених за допомогою електронного та ручного пошуку, жодне не відповідало всім критеріям включення (будь-який з цих препаратів порівняно із плацебо або відсутністю препарату). Було зроблено висновок про відсутність обґрунтування для визначення ефективності використання антигістамінів, деконгестантів або промивання носа у дітей із ГРС.

В іншому Кокранівському огляді розглядалась ефективність поєднань антигістамінів, декогестантів та анальгетиків у зменшенні тривалості та послабленні симптомів звичайної застуди у дорослих та дітей. Автори включили 27 РКД (5 117 учасників) з дослідження ефективності лікування звичайної застуди. У чотирнадцяти дослідженнях досліджували поєднання антигістаміну-декогестанту. Автори дійшли висновку, що згідно із сучасними доказами поєднання антигістамінів, декогестантів та анальгетиків мають деякий загальний позитивний ефект у дорослих та дітей старшого віку (рекомендація A). Вони рекомендують зважувати користь по відношенню до ризику небажаних ефектів. Вони не виявили доказів ефективності у дітей молодшого віку.⁽¹³⁶³⁾

Коментар робочої групи: стереоізомер норефедрину фенілпропаноламін (АТС-код R01BA01) та псевдоефедрин (АТС-код R01BA02) станом на 05.03.2015 року в Україні не зареєстрований.

3.4.4.3. Промивання носа або антральне промивання

Промивання носа сольовим розчином має обмежений ефект у дорослих із ГРС.

Промивання носа – це процедура, при якій носову порожнину промивають водою, ізотонічним або гіпертонічним сольовим розчином. У літературі також використовують й інші синоніми, як, наприклад, назальний душ, промивка або лаваж. У ряді РКД аналізували промивання носа та передньої частини носової порожнини ізотонічним або гіпертонічним сольовим розчином при лікуванні ГРС та ХРС. Хоча сольовий розчин вважається

контрольним лікуванням сам по собі, пацієнтам у цих рандомізованих дослідженнях призначали різні методи застосування сольового розчину або гіпертонічного сольового розчину, або гіпертонічний порівняно із ізотонічним. Порівнювали результати у групах. Більшість із них доводять, що назальні промивки або промивання ізотонічним або гіпертонічним сольовим розчином є корисними для полегшення симптомів. Деякі американські автори віддають перевагу гіпертонічному сольовому розчину над ізотонічним при лікуванні риносинуситу, головним чином згідно із роботою, у якій вказується, що він достовірно покращує мукоциліарний кліренс у носі, виміряний за допомогою сахаринового тесту на здорових добровольцях.⁽³²⁹⁾

У рандомізованому дослідженні (Ib) Adam та ін.⁽³³⁰⁾ із двома контролями порівнювали гіпертонічний назальний сольовий розчин із ізотонічним та відсутністю лікування у 119 пацієнтів із загальною застудою та ГРС (які складали більшість). Підсумковими показниками були суб'єктивні бали оцінки назальних симптомів (застій, секреція, головний біль) на 3-й день, 8/10 день та в день регресії симптомів. Пацієнти із риносинуситом (98%) також отримували антибіотики. Між групами різниці виявлено не було, та тільки 44% пацієнтів використовували спрей із гіпертонічним сольовим розчином повторно. Тридцять два відсотки помітили печію, порівняно із 13% групи, що отримувала фізрозчин.

Промивання антрума не дало достовірного ефекту при додаванні до стандартного 10-денного лікування антибіотиками при (4 антибіотики+декогестанти порівняно із антральними промивками; 50 пацієнтів на групу) ГРС, у кожній групі із промивками показник одужання був кращим приблизно на 5% ніж у групі, що приймала декогестанти, що було недостовірно.⁽³³¹⁾

Пізніше був опублікований огляд Кокранівських даних з РКД (3 РКД із 618 учасниками), у яких топічне лікування назальним сольовим розчином порівнювали із іншими процедурами у дорослих і дітей з клінічно діагностованими гострими ІВДШ (звичайною застудою та риносинуситом). Більшість результатів не показала різниці між лікуванням назальним сольовим розчином та контрольною групою. Проте стосовно користі промивання носа сольовим розчином у дорослих кількість доказів була обмеженою. В одному дослідженні середня різниця склала 0.3 дня (з восьми днів) стосовно регресії симптомів, але це не було достовірним. В одному дослідженні промивання носа сольовим розчином було пов'язане із меншою кількістю вільного часу. Легкий дискомфорт зустрічався доволі часто, 40% немовлят не переносили краплі сольового розчину для носа.⁽³³²⁾

Для визначення, чи є назальний душ ефективним для лікування ГРС та профілактики рецидиву інфекцій верхніх дихальних шляхів, був зроблений ще один систематичний огляд літератури. Результати показали, що назальний душ із застосування сольового розчину мав обмежений ефект у дорослих із ГРС (рівень доказовості Ia). Він є ефективним у дітей із ГРС як додаток до стандартних лікарських засобів (рівень доказовості Ib) та може попереджати рецидив інфекцій (рівень доказовості Pb).⁽³³³⁾

3.4.4.4. Гарячі парові інгаляції

Підігріте, зволожене повітря давно використовується тими, хто страждає від загальної застуди. Теоретична база полягає у тому, що пар може сприяти кращому відтоку застійного слизу, а тепло може знищити вірус застуди, як це стається *in vitro*. В огляд було включено шість досліджень (394 учасники дослідження). У трьох дослідженнях, у яких можуть бути об'єднані дані пацієнтів, було виявлено користь від пару для полегшення симптомів звичайної застуди (ВШ 0.31; 95% ДІ 0.16–0.60). Проте, результати стосовно показників симптомів були спірними. Як висновок, парові інгаляції не проявили значного позитивного ефекту при лікуванні звичайної застуди, оскільки вони не рекомендовані при стандартному лікуванні симптомів звичайної застуди, доки не буде проведено більше подвійних сліпих, рандомізованих досліджень із стандартизованими терапевтичними методами (рекомендація A(-)).⁽¹³⁶⁴⁾

3.4.4.5. Фізичні процедури для припинення або зменшення поширення респіраторних вірусів при вірусному риносинуситі

Для складення систематичного огляду ефективності фізичних процедур з метою припинення або зменшення поширення респіраторних вірусів було проведено Кокранівський аналіз. Рандомізовані дослідження припускають, що поширенню респіраторного вірусу можна запобігти за допомогою гігієнічних засобів, таких як миття рук, особливо серед дітей молодшого віку. Посилюючий ефект додавання віруцидних або антисептичних засобів до звичайного миття рук для зменшення респіраторної хвороби залишається сумнівним. Дослідження з дизайном випадок-контроль пропонують, що застосування бар'єрів передачі, ізоляції та гігієнічних засобів є ефективним для обмеження епідемій респіраторних вірусів. Стосовно того, що соціальна ізоляція є ефективною, особливо якщо пов'язана із підтвердженням ризику (рекомендація А), існує небагато доказів.⁽¹³⁵⁸⁾

3.4.4.6. Іпратропію бромід

Для визначення дії іпратропію броміду порівняно із плацебо або відсутністю лікування на ступінь тяжкості ринореї та застою у носі у дітей та дорослих із звичайною застудою було проведено кокранівський аналіз. Сім досліджень (2 144 учасників). Чотири дослідження (1 959 учасників) вивчали суб'єктивну зміну ступеню тяжкості ринореї. Всі дослідження узгоджено заявили про статистично достовірні зміни на користь іпратропію броміду. Назальну обструкцію описували у чотирьох дослідженнях, було виявлено відсутність достовірних змін між двома групами. Автори дійшли висновку, що для людей із звичайною застудою існуючий доказ, що має деякі обмеження, вказує на те, що іпратропію бромід, імовірно, буде ефективним при знятті ринореї. Іпратропію бромід не мав ефекту на закладеність носа, його використання було асоційоване із більшою кількістю побічних ефектів порівняно із плацебо або із відсутності лікування, хоча вони виявились такими, що добре переносяться та зникають самостійно (рекомендація А).⁽¹³⁶¹⁾

Коментар робочої групи: станом на 20 листопада 2015 року в Україні не зареєстровано препаратів іпратропію броміду (АТС-код: R01AX03) з показаннями для лікування гострого риносинуситу.

3.4.4.7. Пробіотики

Для оцінки ефективності та безпеки пробіотиків для профілактики гострих ІВДШ було проведено Кокранівський аналіз. Автори включили 14 РКД, але дані, доступні для метааналізу, можна було взяти лише з 10 досліджень (3 451 учасників). При прийомі пробіотиків кількість учасників, що страждають від епізодів гострих ІВДШ та відносний ризик епізодів гострої ІВДШ знизилась, а застосування антибіотиків було більш обмеженим, ніж із плацебо (рекомендація А).⁽¹³⁶²⁾

3.4.4.8. Щеплення

Щеплення не має прямого ефекту на лікування ГРС. Проте, планові щеплення дітей мали результативний вплив на частоту та бактеріологію ГСО та РБРС.⁽³⁴¹⁾ Було визначено, що імунізація веде до посилення резистентної здатності господаря, зниження захворюваності гострими респіраторними інфекціями та змін у структурі ускладнень через інфекцію.⁽³⁴²⁾ В іншому дослідженні через 5 років після введення 7-валентної пневмококової вакцини (ПКВ7) дітям порівняно з попередніми 5 роками спостерігали значну перемену у збудниках гострого синуситу. Доля *S. pneumoniae* зменшилась на 18%, але доля *H. influenzae* збільшилась на 8%.⁽¹⁰⁸⁾

3.4.4.9. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), аспірин або ацетамінофен

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з подвійною імітацією 392 пацієнти з ІВДШ отримували однократну дозу аспірину 500–1000 мг, ацетамінофену 500 або 1000 мг або відповідне плацебо.⁽³⁴³⁾ Достовірні зменшення спостерігали у середній інтенсивності головного болю, почуття болю та дискомфорту, пов'язаного із гарячкою, у всіх активних терапіях ($p < 0.001$), але не у чутливості пазухи до перкусії або болю у горлі (рівень доказовості Ib). Для виявлення дії та

небажаних ефектів НПЗП порівняно з плацебо та іншими терапіями стосовно ознак та симптомів звичайної застуди було проведено Кокранівський огляд. В огляд входило дев'ять РКД, в яких описувалось 37 порівняльних досліджень: шість – порівняння НПЗП з плацебо, три – порівняння НПЗП із НПЗП (1 064 пацієнти із звичайною застудою). НПЗП достовірно не зменшували загальні бали оцінки симптомів або тривалість застуди. Проте, стосовно результатів, пов'язаних із анальгетичним ефектом НПЗП (головний біль, біль у вухах, а також біль у м'язах та суглобах) НПЗП мали значні переваги. Стосовно підвищеної частоти небажаних ефектів у групах, що отримували НПЗП, доказів не було. Автори рекомендують НПЗП для послаблення дискомфорту або болю, викликаного загальною застудою.⁽¹³⁵⁷⁾

Коментар робочої групи: аспірин – це торгова назва препарату, діючою речовиною якого є кислота ацетилсаліцилова; ацетамінофен більш відомий, як парацетамол.

3.4.4.10. Цинк

Кокранівський аналіз цинку та звичайної застуди включав 15 рандомізованих контрольованих подвійних сліпих досліджень. Було встановлено, що цинк скорочує тривалість епізоду звичайної застуди і також може використовуватися у якості профілактики для зниження ризику розвитку епізоду звичайної застуди. Занадто рано давати загальні рекомендації стосовно застосування цинку, оскільки у нас немає достатньо знань про оптимальне дозування, формулу та тривалість лікування. Подальші дослідження повинні фокусуватись на ускладненнях після звичайної застуди (рекомендація С).^(1352, 1356)

3.4.4.11. Вітамін С

Роль вітаміну С (аскорбінової кислоти) у профілактиці та лікуванні звичайної застуди багато років була предметом протиріч, але він широко продається та використовується як профілактичний та терапевтичний засіб. Було проведено Кокранівське дослідження, що охоплює тридцять досліджень за участю 11 350 осіб, з метааналізу відносного ризику (ВР) розвитку застуди при профілактичному прийомі вітаміну С. Нездатність добавки у вигляді вітаміну С знизити захворюваність на застуду у нормального населення вказує, що планова профілактика із застосуванням мегадоз раціонально не обґрунтована для використання у суспільстві. Але докази пропонують, що вона може бути обґрунтованою для людей, що іноді займаються важкими фізичними вправами або знаходяться в холодному оточенні впродовж нетривалих періодів часу⁽¹³⁶⁶⁾ (Рівень доказовості Ia, рекомендація С).

3.4.4.12. Муколітики

Муколітики використовуються у якості допоміжних засобів додатково до лікування антибіотиками та/або деконгестантами при ГРС з метою зменшення в'язкості секретів з пазухи. У нещодавньому оглядовому дослідженні у Франції 45% пацієнтам із гострим гайморитом призначили муколітики.⁽²²⁸⁾ Незважаючи на те, що деякі ліки проявляють муколітичний ефект та були рекомендовані у якості допоміжної терапії при ГРС, користь такого лікування є нечіткою через відсутність стандартизації фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей цих ліків, а також знадобляться подвійні сліпі, плацебо контрольовані рандомізовані дослідження для доведення їх ефективності.

Існує раннє РКД (звіт італійською мовою), в якому припускається, що бромгексин є кращим за плацебо.⁽³³⁴⁾ У нещодавньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні застосування ердостеїну у якості муколітичного засобу у дітей із ГРС не впливало прямо на успіх лікування.⁽³³⁵⁾ У майбутньому все ще знадобиться додаткова стандартизація муколітиків та крупніші подвійні сліпі плацебо контрольовані рандомізовані дослідження для повної оцінки ефективності муколітиків при лікуванні ГРС.

3.4.4.13. Рослинні суміші

Для оцінки ефективності рослинних сумішей при лікуванні ГРС було виконано всього кілька подвійних сліпих плацебо контрольованих рандомізованих досліджень, які не представляють повний спектр рослинних препаратів, що використовуються для лікування ГРС. Для розуміння фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей активної суміші

лікарських трав та їх механізмів лікування ГРС знадобиться більше таких досліджень та метааналізів.

У лікуванні ГРС та ХРС широко використовуються комплементарні/альтернативні препарати, але важко сформулювати науково-обґрунтовані рекомендації через нестачу РКД та методологічних проблем у багатьох клінічних та обсерваційних дослідженнях. На сьогоднішній день було проведено лише кілька подвійних сліпих плацебо контрольованих рандомізованих досліджень для оцінки ефективності рослинних сумішей у лікуванні ГРС (Таблиця 3.4.7), що не представляють усього спектру рослинних препаратів, що використовуються для лікування ГРС. До того ж активні поєднання рослинних сумішей ще не були відкриті, очищені та стандартизовані. Для розуміння фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей активної суміші лікарських трав та їх механізмів лікування ГРС знадобиться більше таких досліджень та метааналізів. Вся ця інформація є необхідною, щоб ми могли скласти науково обґрунтовані рекомендації, тому сьогодні ми не можемо приймати або відхиляти рослинні препарати для лікування ГРС (рекомендація С).

У Кокранівському дослідженні вивчалась дія екстракту *pelargonium sidoides* (*P. sidoides*) при лікуванні гострих інфекцій дихальних шляхів.⁽³³⁶⁾ Проводилось лише одне дослідження на пацієнтах із ГРС, та ще одне із звичайною застудою, що увійшли до аналізу на підставі критеріїв РКД.^(337, 338) На закінчення, *P. sidoides* може бути ефективною для пом'якшення симптомів ГРС та звичайної застуди у дорослих, але ще існують сумніви.⁽³³⁶⁾

Коментар робочої групи: *Pelargonium sidoides* – пеларгонія (герань) очіткова.

В іншому подвійному сліпому плацебо контрольованому рандомізованому багатоцентровому дослідженні (рівень доказовості Ib) оцінювали ефективність стандартизованого миртолу (4 капсули по 300 мг/добу впродовж 6±2 днів) при лікуванні ГРС (n=331). Результати показали статистично достовірну різницю стосовно покращення загальних показників оцінки симптомів синуситу, що змінились на 10.5 та 9.2 бали при лікуванні стандартизованим миртолом та плацебо, відповідно.⁽³³⁹⁾ Потреба у лікуванні антибіотиками після миртолу складала 23% порівняно із 40% після плацебо. Цей препарат було рекомендовано для лікування ГРС та ХРС клінічними протоколами Німецької асоціації отоларингології.⁽³⁴⁰⁾

В іншому Кокранівському дослідженні вивчалась ефективність та безпека застосування китайських рослинних препаратів при звичайній застуді. У нього було включено чотирнадцять досліджень за участю 2 440 пацієнтів. Методи всіх цих досліджень було визнано низької якості. У включених дослідженнях «ефективні препарати» використовувались у якості контролю; проте, ефективність цих контрольних препаратів не була заявлена. У шести дослідженнях п'ять рослинних препаратів були визнані більш ефективними для покращення одужання, ніж контроль; а в інших восьми дослідженнях п'ять рослинних препаратів були визнані рівними контролю. Існує сильна вірогідність систематичних помилок у всіх включених дослідженнях. Китайські рослинні препарати можуть скорочувати симптоматичну фазу у пацієнтів із звичайною застудою. Проте, через відсутність високоякісних клінічних досліджень автори були нездатні порекомендувати будь-який вид китайських рослинних препаратів для звичайної застуди.⁽¹³⁵³⁾

Також для виявлення того, чи є часник (*allium sativum*) ефективним для профілактики або лікування звичайної застуди порівняно із плацебо, відсутністю лікування та іншими терапіями, було проведено Кокранівське дослідження. Існувало лише одне релевантне дослідження, яке припускало, що часник може запобігати виникненню звичайної застуди, але автори рекомендували більше досліджень для оцінки цього результату. Ствердження щодо ефективності вірогідно спираються на низькоякісні докази (рекомендація С).⁽¹³⁵⁶⁾

Коментар робочої групи: робоча група додатково опрацювала інформацію щодо наявності сучасних даних доказової медицини стосовно ефективності препаратів рослинного походження в лікуванні гострого риносинуситу. Інформація, не дозволяє робити висновки стосовно ефективності всієї групи рослинних лікарських засобів та відкриває широке поле для майбутніх наукових досліджень. Проте, ми вимушені констатувати, що необхідна достатня доказова база є лише у деяких фітопрепаратів. Тільки відносно них ми можемо скласти науково обґрунтовані рекомендації, тому сьогодні ми можемо рекомендувати для лікування ГРС лише ті рослинні препарати, які мають доказову базу ефективності застосування, доведену в результаті якісних рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень. Використання фітопрепаратів з доведеною у клінічних дослідженнях ефективністю та безпечністю дозволяє уникнути поліпрагмазії, забезпечує високий терапевтичний ефекти і прийнятний комплаєнс.

№ пор.	Рік видання	Джерело посилання (бібліографічний опис)	Параметри дослідження				Мета дослідження	Результати дослідження (зокрема організаційні, клінічні, економічні)	Обмеження дослідження (критерії включення/виключення тощо)
			Ключове клінічне питання	Вид дослідження	Часові рамки для збору даних	Кількість та характеристика досліджуваних об'єктів			
1	2012	Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis R. Jund, M. Mondigler, H. Steindl, H. Stammer, P. Stierna, C. Bachert; on behalf of the ARhiSi II study group	Підтвердження ефективності комбінованого екстракту з 5 рослин в полегшенні симптомів і прискоренні одужання при гострому не ускладненому РС	Багатоцентрове, проспективне подвійне сліпе, з паралельними групами плацебо контрольоване рандомізоване	Січень 2010 – квітень 2010	37 центрів (16 отоларингологів, 21 лікар з внутрішніх хвороб та загальної практики) в Німеччині 386 пацієнтів з гострим РС віком □ 18 та □ 75 (194 пацієнта – отримували BNO 1016, 192 – плацебо)	Оцінка ефективності і переносимості комбінованого фітопрепарату (сухий екстракт BNO 1016) серед пацієнтів з гострим вірусним риносинуситом	Фітопрепарат BNO-1016 ефективний і добре переноситься пацієнтами з гострим вірусним риносинуситом	Критерії включення: чоловіки та жінки (≥18 та ≤75 років) з клінічним діагнозом гострого риносинуситу (МКХ-10: J01.9), підтвердженого даними УЗД гайморової пазухи. Критерії виключення: пацієнти, які отримували кортикостероїди або антибіотики (локально або системно) протягом 4-х тижнів перед першим візитом до дослідника; прийом ліків від симптомів застуди, прийом імуномодуючих препаратів (за 7 днів

№ пор.	Рік видання	Джерело посилання (бібліографічний опис)	Параметри дослідження				Мета дослідження	Результати дослідження (зокрема організаційні, клінічні, економічні)	Обмеження дослідження (критерії включення/виключення тощо)
			Ключове клінічне питання	Вид дослідження	Часові рамки для збору даних	Кількість та характеристика досліджуваних об'єктів			
									до включення), вагітні або матері-годувальниці, тяжкі хвороба нирок або печінки, тяжкі соматичними або неврологічними та/або психіатричними хвороби.
2	2013	A prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragées) in patients with acute rhinosinusitis. Eichel A, Wittig J, Shah-Hosseini K, Mösges R.	Порівняння ефективності та впливу на якість життя, переносимості препаратів SNS101 (ектоїн – спрій для носа) та BNO-101 (Синупрет форте, драже)	Обсерваційне, проспективне, порівняльне, з активним контролем	Не вказано	Пацієнти з гострим риносинуситом в ЛОР-клініках	Отримання даних про ефективність, вплив на якість життя і переносимість препарату SNS01 (ектоїн, назальний спрей) порівняно із тими ж показниками для BNO 101 (Синупрет форте, драже)	SNS01 (ектоїн, назальний спрей) та BNO-101 (Синупрет форте, драже) однаково ефективні в лікуванні гострого риносинуситу	Не вказано
3	2015	Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis D. Passali, J. Cambi, F.M. Passali, L.M. Bellussi ¹ . Дослідження щодо фітотерапії гострого риносинуситу	Чи може пероральне застосування рослинного препарату бути порівняно з монотерапією топічним кортикостероїдом при ГРС	Систематичний огляд	Січень 1990 – червень 2014	1). Доросла популяція з ГРС (n = 29) 2). Доросла популяція з ГРС (n = 99)	Визначення ролі, ефективності і безпеки фітотерапії в лікуванні гострого та хронічного риносинуситу. Визначення властивостей рослинних препаратів за результатами досліджень як in vitro так і in vivo.	1). Після 7 днів інтраназального лікування значно знизилось затемнення пазухи на КТ порівняно із плацебо; знизився загальний бал симптомів порівняно з	Критерії виключення: відсутність повного тексту англійською чи німецькою мовами; огляди та статті щодо гострого отиту чи бронхіту.

№ пор.	Рік видання	Джерело посилання (бібліографічний опис)	Параметри дослідження				Мета дослідження	Результати дослідження (зокрема організаційні, клінічні, економічні)	Обмеження дослідження (критерії включення/виключення тощо)
			Ключове клінічне питання	Вид дослідження	Часові рамки для збору даних	Кількість та характеристика досліджуваних об'єктів			
		починаючи з 2012 року включали: 1). Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis. Laryngoscope 2012;122:1887-92. 2). Pfaar O, Mullol J, Anders C, et al. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology 2012;50:37-44.						вихідним рівнем. 2). Відсутні відмінності в загальній шкалі симптомів після 7 днів лікування; відмічалось зменшення болю в ділянці обличчя та покращення ендоскопічної картини слизової обструкції	

Таблиця 3.4.7.

Лікування ГРС рослинними композиціями або гомеопатичними препаратами (подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження)

Автор, рік посилання	Препарат	Дозування/ тривалість	Кількість пацієнтів	Ефективність		Побічні реакції, %	Рівень доказовості
				Результат	Дані		
Pfaar, 2012 ⁽³⁹²⁾	Цикламен європейський	Спрей один раз в день 15 днів (доповнення до Амоксициліну 500 мг/ кожні 8 год, 8 днів)	48	Зміна середнього загального балу тяжкості ГРС за шкалою симптомів (бали на 7-й день)	3.2 ± 2.3 (краще поліпшення болю і ендоскопічної картини на 7 і 15 добу, порівняно з групою плацебо)	Печіння в носі і помірна носова кровотеча	1b
		Плацебо (доповнення до Амоксициліну 500 мг/ кожні 8 год, 8 днів)	51		2.7±2.2		
Bachert 2009 ⁽³³⁷⁾	Препарат пеларгонії очіткової (EPs 7 630)	60 крапель тричі на день впродовж 22 днів	51	Середні зміни в шкале оцінки тажкості синуситу після 7 днів	5.5	добре переносимий	1b
	Плацебо	Підбір плацебо	52		2.5		
Tesche 2008 ⁽³⁹³⁾	Евкаліптова ефірна олія	2 капсули (200 мг), тричі на добу, 7 днів	75	скорочення сумарної оцінки симптомів до, через 4 та 7 днів лікування	Доба 4: 6.7±3.4 Доба 7: 11±3.0	Добре переносимий	1b
	Placebo (альтернативний рослинний препарат з 5 різних компонентів)	Альтернативний рослинний препарат	75		Доба 4: 3.6±2.8 Доба 7: 8.0±3.0		

Автор, рік посилання	Препарат	Дозування/ тривалість	Кількість пацієнтів	Ефективність		Побічні реакції, %	Рівень доказовості
				Результат	Дані		
Zabolotny 2007 ⁽³⁹⁴⁾	Синфронтал	22 дні	57	(а) Зменшення тяжкості синуситу за шкалою оцінки на 7-й день (б) Повна ремісія на 21день	(а): 5.8±2.3 (б): 68.4%	Добре переносимий в обох групах	1b
	Плацебо (були дозволені інгаляції сольвих розчинів, парацетамол та без рецептурні препарати, але без антибіотиків)	22 дні	56		(а): 2.6±1.8 (б): 8.9%		
Friese 2007 ⁽³⁹⁵⁾	Гомеопатичний засіб	7 діб	72	Зниження суми балів тяжкості симптомів синуситу на 7 добу	6.2	добре переносимий в обох групах	1b
	Плацебо	7 діб	72		0.7		
Kehrl 2004 ⁽³⁹⁶⁾	Евкалиптова ефірна олія	2 капсули (200 мг), тричі на день, 7 днів	76	Зниження суми балів тяжкості симптомів синуситу на 7 добу	12.6	Помірна переносимість, печія та екзантема	1b
	Плацебо	Підбір плацебо	76		6.4		
Gabrielian 2002 ⁽³⁹⁷⁾	Андрографіс волотистий, фіксована комбінація – «Kan Jang»	Екстракт андрографіса волотистого 85 мг та KanJang (10 мг/таб) 4 таб, тричі на день впродовж 5-ти днів	95	Зниження суми балів тяжкості симптомів	0.55	Добре переносимий	1b
	Плацебо	Підбір плацебо	90		0.20		
Federspil 1997 ⁽³³⁹⁾	Миртол стандартизований	4 капсули (300 мг) на день впродовж	109	Різниця в шкалі симптомів	10.5	аналогічний розподіл	1b

Автор, рік посилання	Препарат	Дозування/ тривалість	Кількість пацієнтів	Ефективність		Побічні реакції, %	Рівень доказовості
				Результат	Дані		
		6 днів $\pm$ 2 дні		(відповідні значення) до і після лікування		небажаних подій у всіх 3-х групах	
	Ефірна олія (не зареєстровано)	4 капсули (300 мг) на день впродовж 6 днів $\pm$ 2 дні	110		10.9		
	Плацебо	Підбір плацебо	111		9.2		

Коментар робочої групи: станом на 26 березня 2015 року евкаліптова ефірна олія (АТС-код: R05CA13) як монопрепарат в Україні не зареєстрований.

3.4.4.14. Кромоглікат

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні порівнювали натрію кромоглікат із плацебо (сольовий розчин) у вигляді назального спрею для контролю симптомів пост-катарального гіперреактивного риносинуситу.⁽³⁴⁴⁾ Приблизно у 50% пацієнтів кожної терапевтичної групи спостерігались поліпшення симптомів, але достовірної різниці між цими двома методами лікування носоглоткових симптомів, на ультразвуковому скануванні товщини слизової оболонки у гайморових пазухах або при оцінці симптомів риніту у пацієнтів (рівень доказовості Ib-) не було.

Коментар робочої групи: станом на 23 червня 2015 року в Україні не зареєстровано препаратів натрію кромоглікату (АТС-код: R01AC01) з показаннями до лікування гострого риносинуситу. Зареєстровані препарати натрію кромоглікату показані для лікування сезонного чи цілорічного алергічного риніту.

3.4.4.15. Ехінацея

З ефективності ехінацеї було проведено 10 РКД, 5 з яких виявили, що ехінацея значно знижувала показники оцінки симптомів порівняно із плацебо, а 5 РКД не виявили достовірної різниці між групами. Слабкі місця дослідницьких методів та відміни у процедурах роблять складним формування висновків щодо ефективності (рекомендація С).⁽¹³⁶⁵⁾

3.4.4.16. Інші дослідження без доказів

Стосовно інших терапій, таких як протигрибкові препарати, бактеріолізати, капсаїцин, фуросемід, блокатори протонного насосу, посилений прийом рідини⁽¹³⁶⁰⁾ та антилейкотрієни, при ГРС обґрунтувань на підставі РКД або подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень немає.

Коментар робочої групи: станом на 06 квітня 2015 року капсаїцин (АТС-код: N01BX04) в Україні для застосування в отоларингології не зареєстрований.

3.5. Ускладнення при ГРС

Короткий опис

Очні, внутрішньочерепні та кісткові ускладнення при ГРС трапляються рідко, але є потенційно серйозними клінічними явищами. Периорбітальні ускладнення включають пресептальну флегмону, флегмону очниці, субпериостальний та інтраорбітальний абсцес, їх швидке розпізнання та лікування (у тому числі антибіотиками внутрішньовенно та дренажем, залежно від ситуації) є життєво важливими для уникнення тривалих залишкових явищ. До внутрішньочерепних ускладнень відносяться епідуральний або субдуральний абсцес, абсцес головного мозку, менінгіт, енцефаліт та тромбоз верхнього сагітального та кавернозного синусу. Вони можуть проявлятися за допомогою неспецифічних ознак та симптомів, та їх діагностування потребує високого коефіцієнту підозри. Кісткові ускладнення викликає остеомієліт лицьового черепа, пов'язаний із прогресуванням запалення, вони можуть проявлятися у вигляді одутлової пухлини Потта або фронтальної шкірної фістули.

3.5.1. Введення

Ще до появи антибіотиків ускладнення риносинуситу представляли собою поширені та небезпечні клінічні явища. Сьогодні, дякуючи більш надійним діагностичним методам (КТ, МРТ), покращеним хірургічним технікам та широкому спектру доступних антибіотиків, їх частота та пов'язаний із ними рівень смертності різко скоротились. Проте, у деяких випадках, якщо інфекція пазухи не лікується або лікується недостатньо, все ж можуть з'явитись ускладнення⁽²³²⁾. Ускладнення риносинуситу зазвичай визначають як очні, кісткові та внутрішньочерепні 2, хоча незвичайні ускладнення можуть виникати рідко (Таблиця 3.5.1).⁽³⁹⁸⁻⁴⁰²⁾

3.5.2. Епідеміологія ускладнень

Частота виникнення ускладнень ГРС нараховує приблизно 3 на мільйон людей на рік та не зменшується призначенням антибіотиків

Епідеміологічні дані щодо ускладнень риносинуситу широко відрізняються, та відсутня узгодженість щодо точної поширеності різних типів ускладнень. Більш того, зв'язок між ГРС або ХРС та різноманітними ускладненнями у літературі чітко не позначено. У пацієнтів, госпіталізованих із синуситом, заявлений коефіцієнт ускладнень варіюється від 3.7% до 20%, хоча, якщо відбирати за тяжкими хворобами пазух, ця серія явно переоцінює частоту появи ускладнень. Ускладнення типово класифікують як очні (60–75%), внутрішньочерепні (15–20%) та кісткові (5–10%).⁽⁴⁰³⁾ Загалом, хвороби пазух є передбачуваною причиною приблизно 10% внутрішньочерепного гнійного процесу,^(404, 405) також хвороби пазух пов'язане із від 10% (пресептальна флегмона) до 90% (флегмона очниці/субпериостальний абсцес/інтраорбітальний абсцес) периорбітальних інфекцій⁽⁴⁰⁶⁾. Але, можливо, більш релевантною клінічно є частота виникнення ускладнень у пацієнтів із гострим риносинуситом та у населення, взагалі (Таблиця 3.5.1).

У чотирьох дослідженнях було зібрано (зроблено спробу зібрати) національні або масштабні дані: Hansel та ін.⁽²³²⁾ заявили про 48 ускладнень ГРС у 2004 р. у Нідерландах, що відповідає частоті появи ускладнень 3 на мільйон людей населення на рік (або приблизно 1 на 12 000 ГРС епізодів у дітей та 1 на 36 000 епізодів ГРС у дорослих). Аналогічні результати було виявлено в американському дослідженні⁽²³¹⁾, в якому було зафіксовано річну частоту виникнення внутрішньочерепних ускладнень у дітей з 2.7 до 4.3 на мільйон на рік. У французькому дослідженні із 12-мільйонною областю обслуговування було зафіксовано річну частоту виникнення ускладнень ГРС 2.5 на мільйон людей населення, за виключенням пацієнтів-дітей⁽⁴¹⁴⁾. Майже у всіх дослідженнях чоловіки були достовірно більше схильними, ніж жінки^(231, 232, 412), а ГРС був провокуючим фактором частіше у дітей, ГРС із або без НП був таким фактором частіше у дорослих^(411, 443). В усіх дослідженнях найбільш поширеними ускладненнями були очні, що удвічі більше внутрішньочерепних із кістковими, які були менш поширеними^(232, 410, 411). Існувала сезонна модель ускладнень, що відображає частоту виникнення ІВДШ та є більш високою впродовж зимових місяців⁽²³¹⁾. У той час, як очні ускладнення виникають головним чином у малих дітей, внутрішньочерепні ускладнення можуть виникати у будь-якому віці із тенденцією до другого та третього десятку життя^(232, 413). Важливо відміти, що і у голландському дослідженні⁽²³²⁾, і у дослідженні Babar-Craig⁽⁵²⁾, яке спиралось на надісланих анкетах членів Британського ринологічного суспільства та, можливо, недооцінило частоту ускладнень, показали, що призначення антибіотиків при ГРС не запобігає виникненню ускладнень. Ці факти разом із ризиком резистентності до антибіотиків та маскування внутрішньочерепних ускладнень наполягають на виключенні стандартного застосування антибіотиків при ГРС.

Найбільш поширеними ускладненнями ГРС є очні, що є приблизно удвічі частішими, ніж внутрішньочерепні, наступними представлені кісткові проявлення.

3.5.3. Очні ускладнення ГРС (Таблиця 3.5.2)

3.5.3.1. Класифікація

Найбільш частими ускладненнями риносинуситу є очні. Вони пов'язані, у порядку зменшення частоти виникнення, із пазухами гратчастої кістки, гайморовими, лобними та рідко клиновидними пазухами.^(232, 410, 414–417) Поширення інфекції безпосередньо через тонку паперову пластинку,⁽⁴¹⁶⁾ або через вени⁽⁴¹⁸⁾ здійснюється з відносною легкістю. Важливо відмітити, що очні ускладнення у дітей можуть виникати без болю.⁽⁴¹⁹⁾

Відповідно до класифікації Чандлера очні ускладнення можуть прогресувати за наступними стадіями⁽⁴⁰³⁾:

- пресептальна флегмона,

- флегмона очниці,
- субпериостальний абсцес,
- орбітальний абсцес, та
- тромбоз кавернозного синуса.

Хоча ця класифікація використовується найчастіше, вона не представляє деякі проблеми: повіка – це передня межа очниці, звідси «пресептальна флегмона» повинна відноситись до інфекції повік, а не очної інфекції, як пропонують Velasco e Cruz ⁽⁴²⁰⁾ та Voegels ⁽⁴²¹⁾. Насправді, пресептальна флегмона нечасто пов'язана із синуситом та його клінічною картиною, її лікування та прогнозування відрізняються від усіх інших очних інфекцій ⁽⁴²²⁾. Очні ускладнення («постсептальна флегмона») проявляються у вигляді набряку, екзофтальму та пошкоджених, болючих рухів зовнішніх м'язів очного яблука із подвоєнням зору – всіх (окрім набряку) характеристик, що не виникають при пресептальній флегмоні та відрізняють її від дійсно очних ускладнень ⁽⁴²³⁾.

Окрім того, тромбоз кавернозного синуса, як було запропоновано Mortimer вже в 1997 р. ⁽⁴¹¹⁾, є внутрішньочерепним ускладненням та необов'язково останньою стадією очної інфекції, хоча він частіше пов'язаний із інфекцією клиновидної пазухи ⁽⁴²⁴⁾, а не інфекцією пазухи гратчастої кістки або лобної пазухи, що є найбільш поширеними джерелами інфекцій при флегмоні очниці.

Периорбітальна флегмона або флегмона очниці можуть виникати в результаті прямого або судинного поширення інфекції пазухи. Оскільки інфекція пазухи через очницю поширюється згідно із чітко описаною схемою, первинними проявами є набряк та почервоніння шкіри центральних частин повіки. Поширення інфекції з гайморової або лобної пазухи проявляється у вигляді набряку нижньої або верхньої повіки, відповідно ⁽⁴²⁵⁾.

Необхідно обов'язково звертатись за консультацією до офтальмолога, об'єктивна оцінка проптозу (екзофтальмометр), очний тиск (тонометр), гострота зору, кольоровий зір та рухи ока завжди повинні бути чітко зафіксовані ⁽⁴¹¹⁾.

3.5.3.2. Пресептальна флегмона

Пресептальна флегмона (запалення повіки та кон'юктиви) ⁽⁴²⁶⁾ вражає тканину, що знаходиться спереду очноюмкової перегородки, та видна на знімках КТ у вигляді набряку м'якої тканини. Вона часто виникає як ускладнення інфекції верхніх дихальних шляхів, дакриоциститу або шкірної інфекції та рідше – синуситу ^(427–430) та проявляється у вигляді болю в очах, набряку повіки, почервоніння шкіри та (іноді) високої температури. Зазвичай пов'язаного із нею проптозу та обмеження руху ока немає, хоча встановити це може бути важко, особливо у малих дітей ⁽⁴³²⁾. Пресептальна флегмона зазвичай реагує на пероральний антибіотик, але якщо її не лікувати агресивно, вона може поширитись за межі очноюмкової перегородки. ⁽⁴³¹⁾ У більшості випадків пресептальна флегмона є клінічним діагнозом та не потребує КТ-сканування. ⁽⁴²²⁾

3.5.3.3. Флегмона орбіти

На відміну від пресептальної перегородки, флегмона орбіти, орбітальний абсцес та субпериостальний абсцес виникають частіше як ускладнення гострого риносинуситу ^(427, 429, 432). Оскільки запальні зміни поражають очницю, проптоз розвивається разом із деякими обмеженнями рухами ока, що вказує на флегмону очниці. Типовими ознаками є набряк кон'юктиви (хемоз), виступаюче очне яблуко (проптоз), біль та чутливість очей, а також обмежені та болючі рухи екстраокулярних м'язів. ^(411, 433, 434)

Це ускладнення вимагає агресивного лікування із введенням антибіотиків внутрішньовенно, а також виключення субпериостального або інтраорбітального абсцесу.

Будь-яка дитина із проптозем, обмеженим або болючим рухом очей (офтальмоплегія) або зниженою гостротою зору (початково проявляється у вигляді погіршення у розрізненні зеленого/червоного кольорів) повинна пройти КТ-сканування із внутрішньовенним контрастом пазух з детальним обстеженням очей для диференціації флегмони очниці та інтраорбітального або субпериостального абсцесу. При підозрі на супутнє

внутрішньочерепне ускладнення або у випадках невизначеності цінну додаткову інформацію може надати МРТ⁽⁴³⁵⁻⁴³⁷⁾. Всі три стани (флегмона очниці, субпериостальний та інтраорбітальний абсцес) викликають проптоз та обмежений рух очей. Підтвердження абсцесу на КТ, прогресуючі пошкодження очей або порушення зору (особливо кольорового зору) після первинної терапії із застосуванням внутрішньовенних антибіотиків вказують на необхідність ревізії та дренування орбіти. Необхідно провести повторні обстеження гостроти зору, лікування внутрішньовенними антибіотиками може бути змінено на пероральне, якщо пацієнт не має високої температури впродовж 48 годин, а офтальмологічні симптоми та ознаки регресують⁽⁴³⁸⁾.

Таблиця 3.5.1.

Епідеміологічні дані ускладнень при РС

Автор, рік публікації	Країна	Вік	Хвороба	Пацієнти	Кількість нових випадків ускладнень (на мільйон населення в рік)	Орбітальні	Внутрішньочерепні	Кісткові	М'яких тканин
Piatt 2011 ⁽²³¹⁾	США – Національна база даних стаціонарів (1997, 2000, 2001, 2003, 2006)	Діти	ГРС	695	2.7–4.3				
Hansen 2011 ⁽²³²⁾	Нідерланди (Національна база даних – 2004)	Дорослі/діти	ГРС	48	(48/16.3 млн =) 3 (1:12 000 випадків ГРС – діти, 1: 32 000 – дорослі)	67% (32)	33% (16)		
Babar-Craig 2010 ⁽⁵²⁾	Велика Британія – національне анкетування	Дорослі/діти	ГРС	78	Не застосовується	76%	9%	5%	
Stoll 2006 ⁽⁴¹⁴⁾	Франція (2001–2003)	Дорослі/підлітки	ГРС	43 (30 впродовж 12 міс.)	(30/12 млн =) 2.5	35% (15)	37% (16)		18% (8)
Oxford 2005 ⁽⁴⁰⁷⁾	США	Діти	ГРС/ХРС	104	Не застосовується	91% (95)	16% (17)	3% (3)	
Younis 2002 ⁽⁴⁰⁸⁾	США	Діти/дорослі	ГРС/ХРС	82	Не застосовується	53% (43)	46% (38)	3% (2)	
Ogunleye 2001 ⁽⁴⁰⁹⁾	Нігерія	Дорослі	ГРС/ХРС	33	Не застосовується	41% (13)	5% (2)	32% (11)	18% (6)
Eufinger 2001 ⁽⁴¹⁰⁾	Німеччина	Діти/дорослі	ГРС	25	Не застосовується	88% (22)	20% (5) 2		

Автор, рік поси- лан- ня	Країна	Вік	Хвороба	Пацієнт и	Кількість нових випадків ускладнень (на мільйон населення в рік)	Орбі- тальні	Внутріш- ньоочереп- ні	Кісткові	М'яких тканин
							пацієнти мали обидва		
Mortimor 1997 ⁽⁴¹¹⁾	Південна Африка	Діти/дор ослі	ГРС/ ХРС	63	Не застосовується	81% (51)	13% (8)	10% (6)	24% (15)

Таблиця 3.5.2.

Очні ускладнення ГРС

Автор, рік	N	Вік	Тип ускладнення	Лікування
Huang 2011 ⁽⁴¹⁵⁾	64	Діти	Підокісний/ інтраорбітальний абсцес 56% (36) Пресептальний/ орбітальний целюліт 44% (28)	Тільки внутрішньовенна антибіотикотерапія: 53% (34) Медикаментозне та хірургічне: 47% (30)
Georgakopoulos 2010 ⁽⁴²⁷⁾	83	Діти	Пресептальний целюліт 83% (69) Орбітальний целюліт 12% (10) Підокісний абсцес 5% (4)	Тільки медикаментозне: 95% (79) Хірургічне та медикаментозне: 5% (4)
Siedek 2008 ⁽⁴⁴³⁾	127	Діти/ дорослі	Пресептальний целюліт 36% (46) Орбітальний целюліт 44%(56) Підокісний абсцес 6% (8) Інтраорбітальний абсцес 14% (17) (NB: Використана класифікація робить порівняння проблематичним)	Тільки медикаментозне: 51% (65) Хірургічне: 49% (62)
Eviatar 2008 ⁽⁴³⁶⁾	52	Діти	Пресептальний целюліт 92% (48) Підокісний абсцес 8% (4)	Медикаментозне: 98% (51) Хірургічне: 2% (1)
Mekhitarian 2007 ⁽⁴¹⁷⁾	25	Діти	Пресептальний целюліт 96% (24) Підокісний абсцес 4% (1)	Медикаментозне: 92% (23) Хірургічне: 8% (2)
Oxford 2006 ⁽⁴⁴¹⁾	43	Діти	Підокісний абсцес 100% (43)	Медикаментозне: 42% (18) Хірургічне: 58% (25)
Mortimor 1997 ⁽⁴¹¹⁾	51	Діти/ дорослі	Пресептальний целюліт 55% (28) Орбітальний целюліт 10% (5) Субперіостальний абсцес 33% (17) Інтраорбітальний абсцес 2% (1)	Не вказано

3.5.3.4. Субпериостальний та орбітальний абсцес

Субпериостальний абсцес формується між окістям орбіти та пазухами та розташованим за межами м'язів орбіти. Клінічними характеристиками субпериостального абсцесу є набряк, почервоніння шкіри, хемоз та проптоз повіки із обмеженням рухливості ока та, як наслідок, паралічем екстраокулярних м'язів, очне яблуко не рухається (офтальмоплегія), гострота зору слабшає. У більшості серій висока температура та лейкоцитоз, а також зсув лейкоцитарної формули вліво були міцно пов'язані із формуванням (субпериостального або інтраорбітального) абсцесу.⁽⁴³⁹⁾

Орбітальний абсцес є інтраканальним (тобто знаходиться у межах області, обмеженої м'язами ока) та зазвичай є результатом занадто пізнього діагнозу або ураження імунної системи людини пацієнта⁽⁴⁴⁰⁾ із частотою виникнення 13%⁽⁴¹⁶⁾ – 8.3%⁽⁴³⁷⁾ у педіатричних дослідженнях очних ускладнень.

У випадку очних ускладнень клінічні або рентгенологічні докази абсцесу або відсутність клінічного покращення через 24–48 годин прийому антибіотиків внутрішньовенно є індикаторами потреби у хірургічному обстеженні та дренажі, бажано ендоскопічному.

Обстеження. КТ-сканування пазух із сканами орбіти може допомогти розрізнити між флегмоною та орбітальним або субпериостальним абсцесом. У випадку субпериостального абсцесу КТ зазвичай показує набряк медіального прямого м'яза, латералізацію периорбіти та зміщення очного яблука до низу та вбік. Якщо КТ показує облітерацію частини зовнішнього очного м'яза та зорового нерва зливною масою, флегмона очниці переросла в інтраорбітальний абсцес, при якому іноді присутнє повітря через анаеробних бактерій. Була встановлена точність прогнозу клінічного діагнозу 82% та точність КТ 91%. У випадку невпевненості у діагнозі або підозри на внутрішньочерепні ускладнення може допомогти МРТ.^(408, 441, 442)

Таблиця 3.5.3.

Показання до оперативного втручання при орбітальних ускладненнях ГРС

1.	Докази підокісного або інтраорбітального абсцесу за даними КТ або МРТ (З потенційними винятками, що зазначено вище).
2.	Зниження гостроти зору/зменшення кольорового зору/порушення аферентного зіничного рефлексу або нездатність оцінити зір.
3.	Прогресування або відсутність покращення орбітальних ознак (диплопія, офтальмоплегія, екзофтальм, набряк, хемоз) після 48 годин лукування внутрішньовенними антибіотиками.
4.	Прогресування або відсутність покращення загальних симптомів (гарячка, інфекційні параметри) після 48 годин лукування внутрішньовенними антибіотиками.

Ведення. Підтвердження абсцесу на КТ або відсутність клінічного покращення через 24–48 годин прийому антибіотиків внутрішньовенно є індикаторами потреби в обстеженні та дренированні очниці.⁽⁴³⁷⁾ Офтальмолог повинен перевіряти гостроту зору, починаючи з ранніх стадій захворювання. Внутрішньовенна терапія антибіотиками повинна охоплювати аеробні та анаеробні патогени. Якщо у пацієнта немає гарячки впродовж 48 годин, терапія може бути змінена на пероральну.⁽⁴³⁵⁾ Згідно із сучасною домовленістю пресептальну флегмону та флегмону очниці потрібно лікувати антибіотиками, а субпериостальний та інтраорбітальний абсцес вимагає хірургічного лікування (яке повинно включати не тільки дренаж абсцесу, а також навколоносових пазух).⁽⁴³⁹⁾ У таких випадках домовились дрениувати абсцес за допомогою ендоскопічних процедур, відкриваючи очноюмкову пластинку та дрениючи абсцес після закінчення ендоскопічної етмоїдектомії. При необхідності, також використовують зовнішні підходи до латерального та медіального орбітального абсцесу (Таблиця 3.5.3).

Проте, ряд нещодавніх досліджень демонструють добрі результати із застосуванням

внутрішньовенних антибіотиків у маленьких дітей із субпериостальними абсцесами^(432, 440, 443). У таких випадках та за умови:

- чіткого клінічного покращення впродовж 24–48 годин,
- відсутності зниження гостроти зору,
- невеликого (<0.5–1 мл в об'ємі) медіально розташованого субпериостального абсцесу,
- відсутності значних системних уражень,
- віку пацієнта, який складає менше 2–4 років,

існують обґрунтування для відмовлення від хірургічного дренажу.⁽⁴³⁵⁾

Прогноз – подальше спостереження. Оклюзія центральної артерії сітківки, неврит зорового нерву, формування виразок на рогівці або панофтальміт можуть привести до сліпоти. Нерідко сепсис може поширитись в порожнину черепа та за передньою областю до очниці.⁽²³⁴⁾

3.5.4. Внутрішньочерепні ускладнення

Внутрішньочерепні ускладнення можуть проявлятися без специфічних симптомів та ознак (висока температура, головний біль, сонливість, послаблена свідомість) або у вигляді осередкових неврологічних ознак або підвищеного внутрішньочерепного тиску

До них входять епідуральний або субдуральний абсцес, абсцес головного мозку, менінгіт, енцефаліт та тромбоз верхнього сагітального та кавернозного синусу.^(231, 404, 312, 417, 435, 444)

Клінічні прояви цих ускладнень можуть бути неспецифічними та характеризуватись лише високою температурою із сильним хронічним головним болем або навіть проходити безсимптомно^(411, 442). Проте, у більшості зазвичай проявляються більш специфічні ознаки та симптоми, що вказують на внутрішньочерепні пошкодження, такі як, нудота та блювота, ригідність потилиці та змінений психічний стан^(234, 411, 412, 440, 445). Передвісниками внутрішньочерепних абсцесів часто є підвищений внутрішньочерепний тиск, подразнення мозкових оболонок та осередкові неврологічні розлади, у тому числі, паралічі третього, шостого або сьомого черепних нервів^(411, 423, 440). Хоча внутрішньочерепний абсцес може бути відносно безсимптомним, часто виникають зміни в емоційному стані та поведінці, що вказує на змінену неврологічну функцію, змінений стан свідомості, нестабільну ходу та сильний прогресуючий головний біль.^(431, 446)

Внутрішньочерепні ускладнення найчастіше пов'язані із риносинуситом лобної, грачастої або клиновидної пазухи.⁽⁴¹²⁾ Інфекції можуть поширюватись з навколоносових порожнин до внутрішньочерепних структур двома різними шляхами: патогени можуть проникати через диплоїчні вени до мозку; або ж вони можуть досягати внутрішньочерепних структур, роз'їдаючи кістки пазух, або гематологічно.⁽⁴⁴⁵⁾

Усі черепно-мозкові ускладнення починаються у вигляді енцефаліту, але із прогресуванням некрозу та розрідженням тканин головного мозку формується капсула, що приводить до абсцесу мозку. Дослідження виявляють високу наявність анаеробних організмів або змішаних аеробно-анаеробних організмів у пацієнтів із ускладненнями у ЦНС (Табл. 3.5.4).

Для встановлення діагнозу важливо використовувати КТ-сканування із контрастом, оскільки воно дозволяє точно визначити пошкодження кісток. Все більше використовується МРТ, завдяки її вищій чутливості, ніж у КТ⁽⁴⁴⁸⁾, також вона більш корисна при тромбозі кавернозної пазухи,^(412, 445) де МРТ може бути необхідною⁽⁴⁵⁰⁾, або у випадках із пошкодженням м'якої тканини. Окрім того, при підозрі на менінгіт, може допомогти спинномозкова пункція,⁽⁴⁴⁵⁾ але тільки після виключення абсцесу за допомогою методів візуалізації.

Для успішного лікування зазвичай вимагається високодозова тривала терапія із застосуванням внутрішньовенних антибіотиків із подальшим дренажем трепанаційного отвору, краніотомією або аспірацією під контролем засобів медичної візуалізації^(451, 452). Комбінований дренаж навколоносових пазух (часто лобної пазухи) може виконуватись

ендоскопічно ⁽⁴⁴⁸⁾, хоча він і не заміняє собою дренаж внутрішньочерепного абсцесу ⁽⁴⁴⁷⁾. Патогенами, що найчастіше беруть участь у патогенезі внутрішньочерепних ускладнень, є види та анаероби стрептококу та стафілококу ^(404, 451).

Таблиця 3.5.4

Внутрішньочерепні ускладнення ГРС (дослідження, що включали більше 10 пацієнтів)

Автор, рік посилання	Кількість	Ускладнення	Летальність / подальші наслідки
Hansen 2011 ⁽²³²⁾	16	9 субдуральна емпієма 3 менінгіт 2 епідуральний абсцес 2 внутрішньомозковий абсцес 1 енцефаліт 1 тромбоз верхнього сагітального синуса	Летальність 19% Хворобливість 19%
DelGaudio 2010 ⁽⁴⁴⁷⁾	23	8 епідуральні 10 субдуральні 2 внутрішньомозкові абсцеси 3 менінгіт	Летальність 4% Хворобливість 12%
Bayonne 2009 ⁽⁴¹²⁾	25	епідуральні абсцеси субдуральні абсцеси менінгіти	Наслідки 16% Летальність 0%
Germiller 2006 ⁽⁴⁴⁸⁾	25 (Середній вік 13 років)	13 епідуральні абсцеси 9 субдуральні абсцеси 6 менінгіти 2 енцефаліти 2 внутрішньомозкові абсцеси 2 тромбофлебії печеристого синуса	Хворобливість 8% Летальність 4%
Quraishi 2006 ⁽⁴⁴⁹⁾	12 (середній вік 14 років)	2 абсцеси лобної частки 8 субдуральні абсцеси 1 субдуральний абсцес 2 тромбофлебії печеристого синуса	Летальність 8 % Хворобливість 16 %
Oxford 2005 ⁽⁴⁰⁷⁾	18 (середній вік 12 років)	7 епідуральні абсцеси 6 субдуральні абсцеси 2 внутрішньомозкові абсцеси 2 менінгіти 1 тромбоз кавернозного синуса	Летальність відсутня Хворобливість 11 %
Younis 2002 ⁽⁴⁰⁸⁾	39	7 епідуральні абсцеси 4 субдуральні абсцеси 21 менінгіти 4 внутрішньомозкові абсцеси 1 тромбоз верхнього сагітального синуса	Наслідки 10% Летальність відсутня
Jones 2002 ⁽⁴⁴⁰⁾	47	Субдуральні абсцеси 38% Менінгіти 2%	Летальність 2% Хворобливість 19%

Автор, рік посилання	Кількість	Ускладнення	Летальність / подальші наслідки
		Епідуральні абсцеси 23% Внутрішньочерепні абсцеси 30%	
Albu 2001 ⁽⁴⁴⁴⁾	16	6 менінгіти 6 абсцеси лобної частки 5 епідуральні абсцеси 4 субдуральні абсцеси 2 тромбози кавернозного синуса	Летальність 6% Хворобливість 25%
Gallagher 1998 ⁽⁴⁴⁵⁾	15	Менінгіти 18% Абсцеси мозку 14% Епідуральні абсцеси 23%	Летальність 7% Хворобливість 13%
Clayman 1991 ⁽⁴¹³⁾	24	Менінгіти 29% Абсцеси мозку 46% Епідуральні абсцеси Субдуральні абсцеси 8% Тромбози кавернозного синуса 8% Тромбози саггітального синуса 4%	Летальність 4% Хворобливість 33%

3.5.5. Тромбоз кавернозного синуса

При ураженні вен, що оточують навколоносові пазухи, подальше поширення може привести до тромбофлебіту кавернозного синуса, що викликає сепсис та множинні ураження черепних нервів.⁽⁴³¹⁾ За оцінками таке ускладнення нараховує 9% внутрішньочерепних ускладнень^(444, 445) та, на щастя, є рідкісним та вираженим ускладненням етмоїдального або сфеноїдального синуситу.⁽⁴⁵³⁾

До головних симптомів відносяться двостороннє опущення повік, екзофтальм, невралгія зорового нерва, ретро-окулярний головний біль із глибоким болем за очницею, повна офтальмоплегія, набряк зорового нерва та ознаки подразнення оболонок мозку, пов'язані із стрибками температури та прострацією.⁽⁴²⁵⁾ За результатами загального аналізу крові можна побачити лейкоцитоз із нейтрофілією та поліморфоцитозом, а спинномозкова пункція може виявити неспецифічне подразнення оболонок мозку, посів крові допоможе культивувати шкідливий організм.⁽⁴⁴⁵⁾

В основі діагностики лежить магнітно-резонансна флебограма, що вказує на відсутність венозного току в ураженій кавернозній пазусі. КТ з високою роздільністю із контрастом також може виявити дефект заповнення. Рівень смертності у дорослому населенні залишається 30%, а коефіцієнт хворобливості – 60%. Для дитячого населення, у якому рівень смертності через внутрішньочерепні ускладнення становить 10–20%, даних немає⁽⁴⁵⁴⁾. Використання антикоагулянтів у цих пацієнтів залишається суперечливим,⁽⁴²⁵⁾ але, можливо, призначається за умови, що методи візуалізації не показують ознак яких-небудь гемологічних змін у мозку.⁽⁴⁵⁵⁾ ГКС можуть допомогти зменшити запалення та, імовірно, мають позитивний ефект при застосування разом із антибіотиками. Рекомендовано дренаж запаленої пазухи (майже завжди клиновидної).

3.5.6. Кісткові ускладнення

Інфекція пазух також може поширитись на кістки, викликаючи остеомієліт та згодом уражуючи мозок та нервову систему. Навіть, якщо найчастіше внутрішньочерепне ураження є результатом фронтиту, будь-яка інфекція пазухи може привести до такого ускладнення⁽⁴²⁵⁾. Найпоширенішими кістковими ускладненнями є остеомієліт верхньощелепової (зазвичай у

немовлят) або лобової кісток⁽³⁹⁸⁾.

Оскільки некроз судин викликається оститом лобної пазухи, остеомієліт передньої або задньої пластинки лобної пазухи є явним. На передній стінці він проявляється клінічно «рихлим» набряком шкіри над лобною кісткою, формуючи масу (набряклу пухлину Потта), при чому з задньої стінки ураження поширюється напряду або через тромбофлебіт безклапанних диплоїчних вен, викликаючи менінгіт, перидуральний абсцес або абсцес мозку.⁽⁴²⁵⁾ Інфекція може поширюватися вперед через остеолізис передньої стінки.

У цьому контексті Gallagher⁽⁴⁴⁵⁾ вивчив карти 125 пацієнтів із ускладненим риносинуситом та виявив, що остеомієліт розвинувся приблизно у 9% випадках. Стінки пазухи були уражені у 32% пацієнтів, згідно із даними Ogunleye.⁽⁴⁰⁹⁾ Lang у 2001 р. зафіксував 100 випадків субдурального набряку у дорослих та дітей, викликаного інфекцією лобної пазухи: серед них у чотирьох була набрякова пухлина Потта, а в одного периорбітальний абсцес.⁽⁴⁵⁶⁾

Ознаки та симптоми внутрішньочерепного ураження: набряк м'яких тканин (особливо верхньої повіки), сильна гарячка, сильний головний біль, подразнення оболонок мозку, кома та осередкові неврологічні ознаки. Очні ознаки можуть з'являтися на протилежних сторонах. КТ-сканування з контрастуванням підтверджує діагноз. Може бути корисною і спинномозкова пункція, хоча вона протипоказана при підвищеному внутрішньочерепному тиску.

До терапії входить поєднання застосування внутрішньовенних антибіотиків широкого спектру із хірургічним обробленням секвестрованої кістки та дренажем.⁽⁴²⁵⁾

Таблиця 3.5.5.

Незвичайні ускладнення ГРС

Автор, рік	Ускладнення
Mirza 2001 ⁽³⁹⁸⁾ Patel 2003 ⁽³⁹⁹⁾	Абсцес слізної залози
Park 2010 ⁽⁴⁵⁷⁾	Орбітальна гематома
Gradoni 2010 ⁽⁴⁵⁸⁾ Sethi ⁽⁴⁵⁹⁾	Абсцес носової перегородки
Sibbery 1997 ⁽⁴⁶⁰⁾	Перфорація носової перегородки
Wu 2008 ⁽⁴⁶¹⁾	Лобно-шкірний свищ
Laurens 2008 ⁽⁴⁶²⁾	Остеомієліт схилю (англ. clivus), параліч VI пари черепних нервів
Righini 2009 ⁽⁴⁶³⁾	Гострий ішемічний інсульт
Rimal 2006 ⁽⁴⁶⁴⁾	Септицемія

Лікування ускладнень ГРС завжди є багатодисциплінарним – обов'язкова консультація офтальмолога у випадках ураження ока та невролога/нейрохірурга при внутрішньочерепних ускладненнях

3.5.7. Незвичайні ускладнення при риносинуситі

3.5.8. Ускладнення при подальшому спостереженні

Необхідно підкреслити, що деякі ускладнення можуть іноді виникати одночасно (наприклад, набряклі пухлини Потта та внутрішньочерепне поширення, очні та внутрішньочерепні ускладнення). Для моніторингу повної регресії хвороби та виключення рецидиву хвороби або будь-якого ускладнення після терапії рекомендується спостереження таких пацієнтів впродовж щонайменше 6 місяців.

3.6 ГРС у дітей

Короткий опис

ГРС у дітей є поширеним явищем, що зазвичай виникає у контексті вірусного захворювання верхніх дихальних шляхів. Багато спеціалістів згодні, що у дітей, у яких ця хвороба самостійно не виліковується та триває більше 7–10 днів, імовірна бактеріальна інфекція. Діагноз головним чином базується на анамнезі симптомів та їх тривалості, а також

на результатах фізичного обстеження. У більшості випадків цей процес виліковується самостійно, але вважається, що антибіотикотерапія прискорює одужання. Чи цей ефект переважає ризики, пов'язані із частим призначенням антибіотиків – ще потрібно визначити. Інтраназальні ГКС можуть бути корисним доповненням до антибіотиків при лікуванні ГРС, та дуже небагато доказів вказують на те, що у дітей старшого віку вони можуть бути корисними як єдиний засіб при лікуванні. Допоміжна терапія у вигляді промивань, антигістамінів, деконгестантів або муколітиків не довела свого ефекту.

3.6.1. Визначення ГРС у дітей

ГРС за етіологією найчастіше є вірусним та купірується самостіно.

Гострий риносинусит у дітей визначається як різка поява двох або більше симптомів (прозорі виділення з носа, обструкція/застій у носі, кашель вдень та вночі) впродовж менш ніж 12 тижнів, оцінка може бути проведена за телефоном або за допомогою опитування. Якщо проблема є рецидивуючою, то можуть виникати безсимптомні інтервали.

Як і у дорослих звичайна застуда/вірусний ГРС визначається за тривалістю симптомів менш ніж 10 днів; поствірусний ГРС за погіршенням симптомів через 5 днів або збереження симптомів понад 10 днів; ГБРС імовірний, якщо присутні принаймні 3 симптоми/ознаки з наступних: прозорі виділення (переважно, односторонні) та гнійна секрція у носовій порожнині, сильний локальний біль (переважно, односторонній), гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$), підвищені ШОЕ/СРБ та друга хвиля (тобто погіршення після початкової більш легкої фази захворювання) (див. також главу 2).

3.6.2. Розвиток навколоносових пазух

Ні всі пазухи є розвинутими вже при народженні. Лобні пазухи не можливо відрізнити від передніх гратчастих клітин, вони ростуть повільно після народження так, що їх майже непомітно анатомічно у віці 1 рік. Через чотири роки лобні пазухи починають збільшуватись, їх зазвичай можна побачити приблизно у 20–30% дітей віком 6 років.⁽⁴⁶⁵⁾ Їх розмір продовжує збільшуватись у старшому підлітковому віці, та у понад 85% дітей віком 12 років при КТ-скануванні можна відрізнити повітроносні лобні пазухи.⁽⁴⁶⁵⁾ Згідно із оцінкою об'єму за допомогою обстеження тримірної реконструкції знімків КТ об'єм складає приблизно 2 мл у віці 10 років та досягає дорослого розміру приблизно у віці 19 років, при цьому середній об'єм після повного формування складає 3.46 мл.⁽⁴⁶⁶⁾

При народженні пазухи гратчастої кістки та гайморові пазухи – єдині пазухи, що є достатньо великими, щоб бути клінічно достовірною причиною риносинуситу. В одному дослідженні у понад 90% суб'єктів на рентгенограмі можна було побачити пазухи гратчастої кістки при народженні.⁽⁴⁶⁵⁾ Пазухи гратчастої кістки різко збільшуються у розмірі до настання віку 7 років та припиняють свій ріст до віку 15–16 років, при чому середній об'єм після повного формування складає 4.51 мл.⁽⁴⁶⁶⁾ Гайморові пазухи зазвичай повітроносні при народженні, їх об'єм у пацієнтів віком 2 роки складає приблизно 2 мл.⁽⁴⁶⁶⁾ Пазуха росте швидко, досягаючи приблизно 10 мл в об'ємі десь у 9 років, а її об'єм після повного зростання до 15 років складає 14.8 мл. Більша частина росту після дванадцяти років направлена до нижньої частини із пневматизацією альвеолярного відростка після прорізання постійних зубів. До вступу у дорослий вік дно гайморової пазухи зазвичай на 4–5 мм нижче дна носової порожнини.

При народженні клиновидна пазуха є малою та дещо більшою за евагінацію клиновидно-гратчастого заглиблення. До 7 років клиновидна пазуха розширюється назад до рівня турецького сідла, у понад 85% пацієнтів у віці 8 років повітроносні клиновидні пазухи візуалізуються при КТ-скануванні.⁽⁴⁶⁵⁾ Клиновидна пазуха робить стрибок у рості між 6 та 10 роками, її ріст припиняється до віку 15 років, при чому середній об'єм після повного формування складає 3.47 мл.⁽⁴⁶⁶⁾ У старшому підлітковому віці більшість клиновидних пазух насичується повітрям до спинки сідла, у дорослих можуть відбуватись деякі додаткові збільшення.

3.6.3. Класифікація та діагноз

Поставити клінічний діагноз ГРС у дітей важко через перемижування симптомів із іншими загальними дитячими хворобами носа, як, наприклад, вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів та алергічного риніту, а також через труднощі пов'язані із медичним обстеженням. Симптоми часто невиражені, а анамнез обмежений лише спостереженнями та суб'єктивною оцінкою, наданою батьками дитини. Оскільки деякі діти молодшого віку можуть не переносити назальну ендоскопію, лікарі іноді скують у засобах медичного огляду, тому, щоб поставити відповідний діагноз, їм доводиться спиратись на анамнез та/або обстеження за допомогою візуалізації.

До симптомів ГРС у дітей входить гарячка (50–60%), ринорея (71–80%), кашель (50–80%) та біль (29–33%).⁽⁸⁾ У нещодавньому дослідженні 69 дітей віком від 3 до 12 років діагноз ГРС ставили за гнійними виділеннями з носа, що тривали понад 7 днів, та за патологічними результатами у гайморових пазухах на проекції Уотерса. У цих дітей симптомами, що викликали найбільший неспокій, були постназальний затік, назальна обструкція та кашель.⁽⁷⁶⁾ В анкетному дослідженні американських педіатрів загальної практики симптоми вважались дуже важливими при діагностуванні ГРС, у тому числі тривала наявність симптомів, гнійна ринорея та застій у носі.⁽²³⁰⁾

У дітей ГРС дуже часто проявляється серйозною хворобою верхніх дихальних шляхів із температурою $>39^{\circ}\text{C}$, гнійною ринореєю та болем в ділянці лица або, частіше, як тривала ІВДШ із хронічним кашлем та виділеннями з носа. У дослідженні зв'язку між симптомами гострої респіраторної інфекції та об'єктивними змінами у пазухах, що визначаються за допомогою МРТ, брали участь 60 дітей (середній вік = 5.7 років), які мали симптоми в середньому впродовж 6 днів до сканування.⁽⁴⁶⁷⁾ Приблизно 60% дітей мали відхилення від норми у гайморових пазухах та пазухах гратчастої кістки, 35% – у клиновидній пазусі та 18% – у лобній пазусі. У 26 дітей із значними відхиленнями додаткові МРТ-знімки, зроблені через 2 тижні, показали значне зменшення ступеню відхилень незалежно від регресії клінічних симптомів. Це дослідження підкріплює точку зору про те, що як і у дорослих кожна інфекція верхніх дихальних шляхів переважно є епізодом риносинуситу, де зазвичай вірусом уражаються навколоносові пазухи.

Лише небагато епізодів вірусного ГРС переростають у бактеріальний ГРС.

Незважаючи на відсутність ґрунтовних досліджень, більшість спеціалістів-практиків та дослідників погоджуються, що діагноз «бактеріальний ГРС» можна поставити після вірусного ІВДШ, якщо дитина має стійкі симптоми ІВДШ понад 10 днів без покращень (виділення з носа, денний кашель, що погіршується у ночі) або раптове погіршення симптомів після початкового покращення симптомів ІВДШ, або якщо ІВДШ здається більш тяжким, ніж звичайно (сильна гарячка, сильні гнійні виділення з носа, периорбитальний набряк та біль).^(8, 96, 468)

У продольному дослідженні за участю 112 дітей віком 6–35 місяців дослідники спостерігали 623 випадки ІВДШ впродовж 3-х років та фіксували епізоди синуситу відповідно до вищезазначеного визначення.⁽³¹⁾ Вісім відсотків випадків ІВДШ мали ускладнення у вигляді синуситу, при чому 29% епізодів діагностували через погіршення тяжкості симптомів до сплину 10 днів хвороби, а останні діагностували на підставі стійких симптомів, що тривали понад 10 днів. Випадки синуситу у контексті ІВДШ складали 7% у групі віком 6–11 місяців та у дітей старше 24 місяців та 10% у дітей віком 12–23 місяці. У більш давньому, але аналогічному, дослідженні збирався катамнез 159 доношених новонароджених впродовж 3-х років, та оцінювалась частота виникнення ІВДШ та ускладнень у вигляді синуситу.⁽⁴⁶⁹⁾ Автори підраховали відсоток дітей, що мали симптоми за межами 2-х стандартних відхилень від середньої тривалості респіраторних симптомів, (у днях) та прийняли це за індикатор ГРС. Цей показник варіювався із віком та нараховував від 16 до 22 днів. Частота виникнення згідно із цими припущеннями складала від 4 до 7.3% та була найвищою у дітей впродовж першого року життя та тих, що відвідували дитячий садок.

У середньому, дитина молодше 5 років має від 2 до 7 епізодів ІВДШ на рік,^(470, 471) а дитина, що відвідує дитячий садок, може мати до 14 епізодів на рік.⁽⁴⁷²⁾ Із захворюваністю, зазначеною вище, кількість епізодів гострого синуситу у дітей щороку є значною.

Диференціація ГРС та ХРС базується на тривалості хвороби як у дітей, так і дорослих. ГРС визначається за симптомами, що тривають менше 12 тижнів із повною регресією симптомів. Симптоми, що тривають 12 тижнів або більше без повної їх регресії є характерними для ХРС. Дуже поширеним клінічним сценарієм у дітей, що звертаються до отоларинголога, є ХРС із загостреннями, викликаними інфекцією верхніх дихальних шляхів.

3.6.4. Диференційний діагноз

Якщо у дитини проявляються перераховані вище симптоми ГРС, диференційний діагноз повинен включати стороннє тіло у носі та однобічний стеноз хоани. У цих випадках симптоми зазвичай односторонні та можуть бути відносно легко диференційовані клінічно від ГРС за анамнезом та за допомогою медичного огляду, у тому числі ендоскопією носа. Серед клінічних проявів АР зазвичай немає гнійних виділень. Аденоїдит може мати аналогічні клінічні прояви, у тому числі передні та задні гнійні виділення та кашель, та є дуже суттєвим при встановленні диференційного діагнозу у групі дитячого віку. У дослідженні, що стосувалося вивчення розміру аденоїдів за допомогою МРТ, у групі пацієнтів без симптомів, пов'язаних із аденоїдами або хворобами аденоїдів, розмір аденоїдів був збільшеним у групі дитячого віку та зменшувався у старшому віці.⁽⁴⁷³⁾ Піковий розмір спостерігався у віці від 7 до 10 років, а найбільші розміри були у групі віком 4–15 років. Щоб диференціювати аденоїди та ГРС на підставі результатів ендоскопічного обстеження, Marseglia та колеги провели міжгрупове дослідження за участю 287 дітей, відібраних у порядку їх звернення до лікаря, із підозрою на ГРС на підставі симптомів, що тривають понад 10 днів⁽²⁷⁰⁾. Проводили ендоскопію носа, діагноз ГРС ставили при виявленні гнійних виділень в остіомеатальній або сфеноетмоїдальній областях, а діагноз аденоїдиту ставили при наявності гнійних виділень над аденоїдами. Згідно із цими критеріями риносинусит підтверджували у 89.2% пацієнтів, він був ізольованим у 80.8% та супроводжувався аденоїдитом у 19.2%. Тільки аденоїдит підтвердили у 7% контингенту. Одночасне ураження пазух та аденоїдів зустрічалось частіше у пацієнтів молодшого віку (групі віком 2–5 років), при чому ізольований риносинусит був поширенішим у дітей старшого віку. Хоча це дослідження можна піддати критиці за тим, як був поставлений діагноз, оскільки можна очікувати, що виділення з пазух будуть уражати аденоїди, оскільки вони просуються по задній стінці з носа, та через відсутність більш об'єктивних засобів діагностики риносинуситу, таких як КТ-сканування, дані підтверджують високий ступінь сумісної появи інфекції аденоїдів та навколоносових пазух у вищеписаному клінічному контексті. Також очевидно, що на підставі лише клінічних проявів диференціація між аденоїдитом та ГРС є дуже складною.

3.6.5. Бактеріологія

Wald та ін. вивчали бактеріологію ГРС у 1981 р.⁽⁴⁷⁴⁾ Вони взяли посіви у дітей із затемненням гайморових пазух, зафіксованих на рентгенограмі в проекції Уотера, за допомогою аспірації рідини з пазух та виявили, що найпоширенішими організмами, виділеними з аспіратів гайморових пазух цих дітей, були *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Кілька досліджень, проведених з того часу, підтвердили, що найбільш поширеними організмами, що відповідають за бактеріальний ГРС у дітей, є *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* та анаероби.⁽⁸⁾ На відміну від частоти звертань до лікарні при гострому середньому отиті у дітей молодше 18 років, яка знизилась з 1998 до 2007 рр. після введення семивалентної пневмококової кон'югатної вакцини у Сполучених Штатах, частота звертань до лікарні при ГРС залишалась стабільною – 11–14 візитів на 1000 дітей.⁽⁴⁷⁵⁾ У пізнішому дослідженні Hwang та ін. виконали ретроспективний огляд всіх пацієнтів-дітей, що вимагали втручання при ГРС, за семирічний період.⁽⁴⁷⁶⁾ Вони заявили, що замість звичайної бактерії, основним патогеном у посівах з пазух була *S. viridans*. Brook та ін.

також виявили анаеробну бактерію при гострих інфекціях, проте, ці організми найчастіше спостерігаються при верхньощелепному ХРС через одонтогенні причини. Найпоширенішими анаеробними бактеріями були грам-негативні бацили, такі як *Peptostreptococcus* та *Fusobacterium*.^(477, 478)

3.6.6. Діагностичне обстеження

Після отримання детального медичного та сімейного анамнезу потрібно провести повний медичний огляд. Обстеження носа у дітей повинно починатись із передньої риноскопії для вивчення середнього ходу, нижніх носових раковин, характеру слизової оболонки та наявності гнійних виділень. Це зазвичай легко здійснюється за допомогою найбільшого дзеркала отоскопа або із налобним ліхтарем та носовим дзеркалом. Для покращення візуалізації може застосовуватись локальне зняття набряку. Назальна ендоскопія, яка забезпечує кращу візуалізацію середнього ходу, ложа аденоїдів та носоглотки наполегливо рекомендується у дітей, які можуть винести таке обстеження. При обстеженні ротової порожнини можна виявити постназальні гнійні виділення, «булижний» характер стінки глотки або гіпертрофію мигдаликів.

Взяття посіву зазвичай не є обов'язковим у контексті ГРС без ускладнень. Посів може бути корисним у пацієнтів, що не реагують на традиційне медичне лікування впродовж 48–72 годин, у пацієнтів із пошкодженим імунітетом, при наявності ускладнень та якщо дитина страждає від тяжкої хвороби або проявляє симптоми інтоксикації.^(8, 479) Хоча золотим стандартом є аспірація рідини з гайморових пазух, це відносно інвазивна процедура, яку важко застосувати до дитини у кабінеті. Було виявлено, що культури із середнього ходу при ендоскопічній візуалізації можуть мати зв'язок із антральним посівом. Стосовно дітей дані про користь цього підходу обмежені, головним чином базуються на дослідженнях ХРС та будуть описані у відповідній главі.

Хоча діагноз ГРС у дітей зазвичай роблять на клінічних підставах, з методів візуалізації у цьому випадку підходить комп'ютерна томографія (КТ).⁽²⁷⁹⁾

Рекомендації Американської академії педіатрів, опубліковані у 2001 р., зазначають, що КТ слід застосовувати до пацієнтів, у яких симптоми не проходять через 10 днів належної терапії, та до пацієнтів, у яких є підозра на ускладнення (особливо у мозку та очях)⁽⁹⁶⁾. У дітей із клінічним діагнозом «риносинусит» найчастіше уражується гайморова пазуха (99%), на другому місці – пазуха гратчастої кістки (91%).⁽⁴⁸⁰⁾ При наявності підозр на ускладнення при риносинуситі необхідно виконати МРТ пазух, очниць та мозку.

Таблиця 3.6.1.

Антибіотики для лікування ГРС у дітей

Автор, посилання	Втручання/діагноз	Результат	Час до настання результату	Рівень доказовості
Wald 2009 ⁽³⁵¹⁾	Амоксицилін/клавуланова кислота порівняно з плацебо при ГРС	Значно вища частота одужання при антибіотикотерапії (50%) порівняно з плацебо (14%) ($p=0.01$)	Швидке розрішення на тлі антибіотикотерапії (2.26 днів) порівняно з плацебо (2.6 днів)	Ib
Falagas 2008 ⁽³⁴⁵⁾	Антибіотики порівняно з плацебо при ГБРС (метааналіз)	Помірно краща швидкість одужання (покращення) при антибіотикотерапії впродовж 7–15 днів	Швидке розрішення на тлі антибіотикотерапії порівняно з плацебо	Ia
Roachanukoon 2008 ⁽⁴⁸¹⁾	Цефдиторен порівняно з амоксицилін/	Порівнянні темпи поліпшення для цефдиторену	Час покращення склав 3 дні в обох групах	Ib

Автор, посилання	Втручання/ діагноз	Результат	Час до настання результату	Рівень доказовості
	клавуланова кислота при ГРС	(78.8%) та амоксацилін/ клавуланова кислота (84.7%)		

Коментар робочої групи: станом на 30 листопада 2015 року цефдиторен (АТС-код: J01DD16) в Україні не зареєстрований.

3.6.7. Медичне лікування гострого риносинуситу

Більшість епізодів ГРС виліковуються самостійно та регресують спонтанно

3.6.7.1. Антибіотики

Антибіотики є найпоширенішими лікарськими засобами при ГРС (Таблиця 3.6.1.). У недавньому метааналізі РКД розглядалися опубліковані дослідження на дітях та дорослих з оцінки лікування ГРС антибіотиками, в яких 3 з 17 досліджень, що пройшли оцінку, виконувались у групі дитячого віку ⁽³⁴⁵⁾. Загалом 3 291 амбулаторних пацієнтів (2 915 дорослих та 376 дітей) проходили лікування у дослідженнях, включених до метааналізу. Діагноз ГРС у більшості досліджень базувався на клінічних критеріях; на рентгенологічних та інших лабораторних критеріях в інших випадках. У більшості досліджень включення пацієнтів із вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів не проводилось, участь брали пацієнти, симптоми яких тривали понад 7–10 днів. Результати вказують на те, що, порівняно із плацебо, антибіотики були пов'язані із вищими показниками одужання або покращення впродовж 7–15 днів, при чому швидкість регресії симптомів була вищою при антибіотикотерапії у більшості РКД. Загальний позитивний результат на користь антибіотиків був достовірним, але обмеженим. Коли аналіз у підгрупах виконувався за віком, різниці в показниках одужання не було. У новішому рандомізованому, плацебо контрольованому дослідженні, не включеному до метааналізу, оцінювали ефективність амоксициліну (90 мг/кг) із клавуланатом калію (6.4 мг/кг) або плацебо у дітей віком 1–10 років, що мали клінічні проявлення бактеріального ГРС (стійкі симптоми, синдроми, що гостро погіршуються, або із тяжкими симптомами).⁽³⁵¹⁾ Бали оцінки симптомів встановлювали у кількох моментах часу, дітей оглядали на 14 день після початку лікування, їх стан оцінювали як «одужання», «поліпшення» або «невдача». Дослідження пройшли двадцять вісім пацієнтів з кожної групи, їх середній вік складав близько 5 років. Діти, що отримували антибіотики були більш схильними до одужання (50% порівняно із 14%, $p=0.01$) та менш схильними до невдалого лікування (14% порівняно із 68%, $p<0.001$), ніж у дітей, що отримували плацебо. Як і в інших дослідженнях у групі, яка отримувала антибіотики, побічних ефектів було більше, ніж у групі плацебо (44% порівняно із 14% дітей, $p=0.014$). В іншому РКД на пацієнтах віком 1–15 років із клінічними та рентгенографічними ознаками та симптомами ГРС пацієнти отримували або цефалоспорин (цефдиторен 8–12 мг/кг щоденно) або амоксицилін/клавуланат (80–90 мг/кг амоксициліну щоденно) впродовж 14 днів ⁽⁴⁸¹⁾. Результати показують порівняльні, але статистично різні показники покращення через 14 днів: 78.8% для цефдиторену та 84.7% для амоксициліну/клавуланату. Середній час до поліпшення стану складав 3 дні в обох групах, а частота випадків діареї була достовірно вищою у пацієнтів, які отримували амоксицилін/клавуланат (18%), порівняно до пацієнтів, які отримували цефдиторен (4.5%).

Більшість цих досліджень можна піддати критиці за потенційне включення пацієнтів із існуючими вірусними ІВДШ та обрання пацієнтів тільки на підставі клінічних симптомів та огляду без рентгенологічного підтвердження. Результати, проте, вказують на те, що у більшості випадків гострого синуситу без ускладнень покращення настає незалежно від застосованого лікування, але вони настають швидше із більш високими шансами для покращення при застосуванні антибіотиків. На підставі доказів розумним буде рекомендувати тільки симптоматичне лікування епізодів ГРС у дітей без ускладнень.

Лікування антибіотиками слід застосовувати до дітей із ускладненнями або супутньою хворобою, яка може бути погіршена ГРС (астма, хронічний бронхіт). У деяких ситуаціях дітям із гнійною ринореєю забороняється залишатись у дитячому садку, що, таким чином, складає проблеми для батьків, які працюють. Чи переважає прискорення поліпшення симптомів антибіотиками у цих дітей підвищений ризик виникнення резистентності до протимікробних препаратів, ще не визначено. (Ступінь переконливості рекомендації: А).

Вважається, що лікування антибіотиками прискорює одужання дітей із ГРС, але чи переважає прискорення поліпшення симптомів у цих дітей підвищений ризик виникнення ризику резистентності до протимікробних препаратів, ще не визначено.

Розглядаючи варіанти антибіотиків, треба пам'ятати, що лише дитина із ГРС без ускладнень, яка не отримувала кілька курсів антибіотиків до того, може отримувати лікування амоксициліном (40 мг/кг/день або 80 мг/кг/день). Іншими розумними та безпечними варіантами є амоксицилін/клавуланат та цефалоспорины, вони охоплюють широкий спектр типових мікроорганізмів, особливо організмів, що виробляють β-лактамазу.⁽⁸⁾ При підозрі на гіперчутливість до будь-якого з вищеперерахованих протимікробних препаратів альтернативні варіанти включають триметоприм/сульфаметоксазол, азитроміцин або кларитроміцин. Кліндаміцин є корисним при підозрі на наявність анаеробних організмів, але не охоплює грам-негативні організми.

3.6.7.2. Інтраназальні ГКС

Інтраназальні ГКС можуть мати позитивний допоміжний ефект при лікуванні ГРС.

У педіатричних дослідженнях за участю 89 дітей із ГРС отримували амоксицилін-клавуланат та у довільному порядку отримували назальні спреї або з будесонідом, або з плацебо впродовж 3 тижнів⁽³⁰⁷⁾. У показниках стосовно кашлю та виділень з носа на кінець другого тижня у групі, що отримувала ГКС спостерігались достовірні поліпшення порівняно із групою плацебо, що вказує на користь додавання інтраназальних ГКС до антибіотиків при лікуванні ГРС. Кілька досліджень на змішаному (дорослому та дитячому) населенні (зазвичай 12–14 років та старше) показали аналогічну користь застосування інтраназальних ГКС разом із антибіотиками для лікування ГРС.^(306, 482) Тому існують обґрунтовані докази на користь додавання інтраназальних ГКС до антибіотиків при лікуванні ГРС (рівень доказовості рекомендації: А). Нарешті, у рандомізованому, плацебо контрольованому дослідженні за участю пацієнтів старше 12 років із ГРС мометазон 200 мкг двічі на добу (у два рази більше дози при алергічному риніті) більш ефективно контролював симптоми, ніж плацебо та амоксицилін.⁽³¹⁰⁾ Таким чином, існують деякі докази, що висока доза інтраназальних ГКС у дітей старшого віку може бути більш ефективною як монотерапія при ГРС. Проте, поширення цих висновків на дітей молодшого віку не обґрунтоване за відсутністю додаткових досліджень.

Таблиця 3.6.2.

Допоміжне лікування ГРС у дітей

Автор	Втручання/ діагноз	Результат	Вікова група	Рівень казово- сті
Shaikh 2010 ⁽³²⁸⁾	Деконгестанти, антигістамінні препарати і носові зрошення. Систематичний оглядпри ГРС	Не добре проведення дослідження для вирішення питання ефективності цього лікування	Діти (<18 років)	Ia (-)
Unuvar 2010 ⁽³³⁵⁾	Ердостейн порівняно з плацебо	Немає суттєвої різниці між двома групами	Діти (8.5±3.2 років)	Ib (-)

Автор	Втручання/ діагноз	Результат	Вікова група	Рівень доказово сті
Barlan 1997 ⁽³⁰⁷⁾	Амоксицилін/ клавуланова кислота з Будесонідом або плацебо	Значне покращення при кашлі та виділення з носа на кінець другого тижня в групі ГКС ($p < 0.05$)	Діти (будесонід: 7.3 ± 3.4 років; амоксицилін/ клавуланова кислота: 6.6 ± 2.9 років)	Ib

(-) – докази досліджень з негативним результатом

3.6.7.3. Допоміжна терапія

Допоміжні терапії не довели свою ефективність при ГРС.

Для оцінки ефективності деконгестантів (пероральних або інтраназальних), антигістамінів та промивання носа у дітей із клінічним діагнозом «гострий синусит» було проведено систематичний огляд літератури.⁽³²⁸⁾ До нього входили РКД або квазі-РКД, що оцінювали дітей віком 0–18 років із ГРС, встановленого через 10–30 днів ринореї, застою або денного кашлю. З 402 вивчених статей було знайдено 44, що були виключені через невідповідність критеріям. Автори дійшли висновку, що обґрунтувань для визначення, чи є ефективним застосування зазначених вище засобів для дітей із ГРС, не існує. У новішій публікації у рандомізованому, плацебо контрольованому дослідженні вивчали ердостеїн – муколітичний засіб.⁽³³⁵⁾ Це дослідження пройшов 81 пацієнт; їх середній вік склав 8.5 років; всі вони мали симптоми, характерні для ГРС. Їх рандомізували на групи, що отримували ердостеїн або плацебо впродовж 14 днів; симптоми фіксувалися. Обидві терапевтичні групи мали поліпшення симптомів на 14 день, але між активною групою та групою плацебо статистично достовірної різниці не було. Тому у підтримку застосування допоміжної терапії при лікуванні ГРС у дітей (Таблиця 3.6.2.) надійних доказів немає (Рівень переконливості рекомендації: А-, негативний).

4. ТЯГАР РИНОСИНУСИТУ

4.1. Критерії оцінки якості життя в діагностиці та оцінці результатів ХРС з НП та без НП

4.1.1. Вступ

В даний час зростає розуміння того, що для надання висококваліфікованої допомоги має прийматися до уваги думка пацієнтів. На додаток до визначення загальної серйозності симптомів ХРС за допомогою ВАШ, може реєструватися тяжкість окремих симптомів, що оцінюються за допомогою ВАШ або з використанням валідованих опитувальників на основі оцінці симптоматики. Показники результату за оцінкою пацієнту (PROMs) є інструментами оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя (HRQOL), що самостійно оцінюються та повідомляються безпосередньо пацієнтом. Вони, як правило, відносяться до однієї точки часу або чітко визначеного попереднього періоду, і, таким чином, в цій ситуації застосування терміну «оцінка результату» є неправильним. Вплив хронічного захворювання або медичного втручання може бути визначено шляхом порівняння багатократних оцінок стану здоров'я, які повідомляє сам пацієнт. Оскільки симптоми змушують пацієнта звернутися за медичною допомогою, оцінка впливу цих симптомів буде краще відображати ефективність лікування з точки зору пацієнта, ніж результат за оцінкою клініциста.

Якість життя оцінюється за допомогою одного з зростаючого числа «інструментів». Зазвичай це опитувальники, але в деяких випадках можуть бути використані візуальні шкали або системи оцінок. Це дозволяє провести кількісну оцінку результатів, які в інших аспектах є суб'єктивними. Застосування опитувальників, як правило, вимагає від пацієнта оцінки впливу їх захворювання за рядом заданих «доменів» або областей, що представляють інтерес. За відповідь на окремі питання присвоюється бал в залежності від тяжкості або ефектів хвороби, а потім бали об'єднуються для отримання загального індексу. Деякі PROMs були розроблені для конкретних медичних станів або видів лікування (що залежать безпосередньо від захворювання), а інші призначені для використання у всіх групах пацієнтів або здорових людей і оцінюють сприйняття пацієнтом його загального стану здоров'я (загальні показники).

Загальні PROMs дозволяють проводити порівняння різних медичних станів або видів лікування, і, отже, можуть бути використані для визначення впливу різних захворювань на групи пацієнтів, відносної економічної доцільності різних видів втручання та обґрунтування рішень щодо початку втручання. Однак цим показникам часто не вистачає чутливості для виявлення малих, але важливих змін у якості життя, що залежить безпосередньо від захворювання. В даний час існує кілька різних інструментів, що було розроблено для оцінки конкретно риносинуситу, які відрізняються за цілями використання, кількістю елементів, умовами і простотою використання. Крім того, вибір інструменту буде залежати від мети проведення оцінки результату.

Пов'язана зі здоров'ям якість життя (HRQOL) визначається за двома основними групами показників, що включають психосоціальне та фізичне функціонування, і за тим впливом, що захворювання має на ці області згідно оцінці пацієнта. Тому інструмент для оцінки HRQOL повинен включати питання, які стосуються обох областей. Крім того, існує ряд валідованих опитувальників, які охоплюють тільки питання фізичного функціонування, що визначається тільки симптомами, які відносяться до захворювання, і не включають психосоціальну область, а також охоплюють деякі аспекти вимірювання економічної ефективності. Ці інструменти були включені в даний огляд для повноти висвітлення питання.

4.1.2. Оцінка інструментів

Для включення в аналіз всі інструменти повинні мати опубліковані результати психометричної валідації, що проведена у відповідних умовах (наприклад, для включення в

розділ інструментів для оцінки ГРС, інструмент повинен бути валідований в групі пацієнтів з ГРС), – кілька опитувальників були виключені, виходячи з цього критерію. Подальша оцінка якості інструментів була проведена з використанням системи балів, яку описали van Oene⁽²⁰⁰⁰⁾ та співавтори в систематичному огляді інструментів для оцінки результату, який було проведено в 2007 році. Ця відмінна система оцінки в балах всебічно охоплює аспекти валідності інструменту, включаючи структуру опитувальника, опис його пунктів і доменів, доцільність і навантаження на респондентів, об'єм дослідження для валідації та надійність інструменту з точки зору внутрішньої узгодженості, надійності результатів повторного тестування, змісту, контентної та дискримінантної валідності, чутливості і розрахунку мінімально важливої різниці.

Час, що необхідно витратити на завершення роботи з інструментом оцінки, буде визначати його практичне застосування, і наведена далі тривалість часу була взята з публікацій з валідації, якщо вони існували, а також з результатів безпосереднього дослідження інструментів.

Зрештою, представлена кількість опублікованих досліджень, в яких використовувався кожний інструмент (за винятком тих, в яких повідомлялося про валідацію інструменту), а також кількість валідованих методів переведення одиниць вимірювання в інші. Якщо необхідно переведення одиниць вимірювання інструменту, то це має бути зроблено як в прямому, так і в зворотному напрямку, щоб забезпечити збереження первинного значення елементів, після чого має бути проведена повторна валідація для перевірки того, що інструмент зберігає свої психометричні властивості.

4.1.3. Результати

Виявлені інструменти оцінки результату і їхні ключові властивості наведені в Таблиці 7.1.

Існує кілька валідованих інструментів, що можуть використовуватися при ХРС в популяції дорослих осіб.

Переважаючими відмінностями між різними інструментами є кількість пунктів. Існує прямий взаємозв'язок між кількістю пунктів і навантаженням на респондентів, і це слід враховувати при виборі інструменту для використання. Два інструменти (SNOT-20 і SNOT-22), що включають пункти оцінки загальної пов'язаної зі здоров'ям якості життя (HRQOL), проводять оцінку з точки зору психометричної якості, і існує значний об'єм опублікованих досліджень, в яких використовувалися ці інструменти, що забезпечує можливість порівняння отриманих за їхньою допомогою даних. Однак опитувальник SNOT-20 не містить пунктів, що стосуються закладеності носа і зниження відчуття запаху, а, оскільки вони важливі для діагностики ХРС, ми не вважаємо, що опитувальник SNOT-20 має достатню валідність змісту, щоб можна було рекомендувати його використання. Опитувальник CSS включає тільки пункти, що відносяться до захворювання, але він широко використовується в літературі.

Існує менша кількість інструментів для оцінки ГРС у дорослих, а також для оцінки ХРС і ГРС у дітей.

Хоча існує багато загальних інструментів для оцінки HRQOL, опитувальник SF-36 широко використовується як при риносинуситі, так і при інших хронічних захворюваннях, а також надає великий обсяг нормативних та порівняльних даних. Коротка форма опитувальнику з 36 пунктів (SF-36) є багатоцільовим інструментом, який оцінює вісім областей стану здоров'я: фізичне функціонування, обмеження функцій через стан фізичного здоров'я, інтенсивність болю, загальне відчуття стану здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, обмеження функцій через емоційні проблеми і психічне здоров'я. Цей опитувальник широко використовується при багатьох медичних станах і у понад 5000 публікацій, а нормативні значення для цього опитувальника наведені для загальної популяції (веб-сайт SF). Він використовується як для оцінки впливу ХРС на якість життя, так і для оцінки результату лікування.^(15, 2001)

Пов'язана зі здоров'ям якість життя може бути оцінена за великою кількістю показників результату, що пов'язані безпосередньо з захворюванням, або загальних показників результату, що оцінюються пацієнтом

Таблиця 4.1.

Рекомендовані інструменти для оцінки клінічних результатів, що ґрунтуються на даних літератури

ХРС у дорослих – SNOT22 чи RSOM-31
ГРС у дорослих –SNOT-16
ХРС у дітей – SN-5
ГРС у дітей –S5

4.1.4. Вплив ГРС на якість життя

У той час як соціально-економічний тягар гострого риносинуситу оцінюється з точки зору медичної консультації, використання ліків і невиходів на роботу, у літературі існує недостатньо даних щодо впливу гострого синуситу на якість життя. Оскільки епізоди захворювання за своїм визначенням є недовготривалими, зниження якості життя також повинно бути тимчасовим, з поверненням до вихідних показників після одужання. Крім того, через різниці у визначеннях, що використовуються у дослідженнях, більшість груп, які описуються в клінічних дослідженнях є гетерогенними групами пацієнтів з вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів і гострим бактеріальним синуситом.

Існує один показник результату, що залежить безпосередньо від захворювання і оцінюється пацієнтом і є валідованим для використання при ГРС. З використанням опитувальника SNOT-16⁽²⁰²²⁾ у групі з 166 пацієнтів, було показано, що середні індекси в балах неухильно знижувалися з 1.71 (СВ 0.5) на початку хвороби до 1.13 (СВ 0.54) на день 3, 0.74 (СВ 0.5) на день 7 і падав до 0.49 (СВ 0.44) на день 10. Щодо порівняння пацієнтів з ХРС і здорових суб'єктів, в одному застосовувався опитувальник SF-36, при цьому було знайдено значні відмінності між всіма групами ($p < 0.001$) і показано, що пацієнти з ГРС мали нижчі показники пов'язаної зі здоров'ям якості життя (середній індекс 60.8) в порівнянні із здоровими особами (51.8), але ці показники знижувалися в меншій мірі, ніж у пацієнтів з ХРС (75.5)⁽²⁰²⁵⁾. Що стосується конкретних симптомів, то у недавньому дослідженні на основі опитування, яке було проведене у Франції, лікарів просили проспективно реєструвати частоту і тяжкість симптомів у пацієнтів з діагнозом гострого запалення верхньощелепних пазух⁽²²⁸⁾. Найчастішими ознаками і симптомами були закладеність носа від помірного до тяжкого ступеню (80.4%), біль при пальпації пазухи (76.8%), біль в області обличчя (74.5%), ринорея (70.4%) і головний біль (63.6%). Як було показано, вплив симптомів коливався від помірного до дуже значного на такі області якості життя як повсякденне життя (71.6% пацієнтів), відпочинок (63.1%), і професійна діяльність/навчання (59.2%). У проспективному рандомізованому подвійному-сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні⁽³¹¹⁾, що порівнювало ефект антибіотиків і місцевих ГКС, найважчі симптоми включали виділення з носа, необхідність очистити ніс від слизу, рідкі виділення з носа і відчуття втомленості при прокиданні. Для оцінки тяжкості симптомів використовували SNOT-20 (який, отже, не охоплює такі симптоми як закладеність носа або аносмія). Це дослідження продемонструвало значне покращення у пов'язаній зі здоров'ям якості життя за період від вихідного етапу до кінця дослідження, що становив 15 день, при цьому терапія мометазоном призводила до значно більшого покращення за середнім сумарним індексом SNOT-20, в порівнянні з плацебо ($p = 0.047$).

Ряд показників результату, що пов'язані безпосередньо з захворюванням, або загальних показників результату, що оцінюються пацієнтом, застосовуються для демонстрації значного погіршення пов'язаної зі здоров'ям якості життя при ГРС та ХРС

Таблица 4.2

Резюме результатів інструментів та їх ключових характеристик

Інструмент	HRQOL контент	Предмет / Домени	Шкала психічної якості	Середина	Норма	Час завершення (хв.)	Кількість досліджень	Підтверджені переклади	Коментарі
Інструмент для оцінки XPC у дорослих									
RSOM-31 (2002)	+	31/7	15/18 + оцінка			20	5		
SNOT-16 (2004)	+	16/1	7/17 + оцінка			5	5	Франція (2003)	
SNOT-20 (20)	+	20/1	13/17 + оцінка			5-10	83	Японія (2005), Piccirillo (1178), Китай (2006), Португалія (2007), Німеччина (2008)	
RSDI (240)	+	20/1	7/18	10.35		5	16	Туреччина (2009)	
RhinoQOL (2011)	+	17/3	14/18			5-10	1	Франція (2010)	
SNOT-22 (2013)	+	22/1	13/17	8.9	7	5	20	Данія (2012), Греція (2014), Китай (2015), Швеція (2016), Португалія	
CSS (2018)	-	6/2	9/16	9.75		5	29	Норвегія (2017), Китай (2019)	
FNQ (2020)	-	12/1	9/17			<5	3	-	
SNAQ-11 (2021)	-	11/1	2/17			5	3	-	
Інструмент для оцінки ГРС у дорослих									
SNOT-16 (2022)	+	16/1	13/17			5	3	-	
MSSUI (2023)	-	5/1	8/17 + rating			>10	2	-	Комплекс на веб-система підрахунк у балів
XPC у дітей									
SN-5 (1602)	+	5/5	8/17			<5	4	-	
ГРС у дітей									
S-5 (2024)	-	5/1	10/18			<5	2	-	
Інструмент оцінки загальної якості життя у дорослих									
SF-36 (43)		+	36/8	10–12.5		5–10	48*	>120 підтверджених перекладів	
Підсумок даних, пов'язаних зі здоров'ям та якістю життя (HRQOL)+ включення загального HRQOL/ психосоціальні елементи функціонування на додаток до специфічних симптомів конкретної хвороби включає тільки специфічні симптоми хвороби. Психометрична оцінка якості, була оцінена ван Оене та ін. Знаменник змінюється, так як деякі критерії не застосовні в кожному випадку. Кількість досліджень – опублікувані дослідження до 12 вересня 2011 року, був використаний підсумковий документ, за винятком тих, які пов'язані із його валідацією. Валідовані переклади – опублікувані переклади, де документ результатів був підтверджений іншою мовою. *публікації, що використанні тільки при риносинусит. RSDI – Індекс непрацездатності при риносинуситі (англ. Rhinosinusitis Disability Index)									

4.2. Прямі витрати

4.2.2. Прямі витрати на гострий риносинусит

Окрім такої патології як хронічний риносинусит, також гострий риносинусит може являти собою економічний тягар. За розрахунками Anand, що були проведені у 2004 році, щорічно в Сполучених Штатах мало місто приблизно 20 млн випадків гострого бактеріального риносинуситу⁽²⁰³⁶⁾.

Один з 3000 дорослих страждає на РГРС.⁽⁴³⁾ Цей стан в дослідженні Bhattacharyya визначався за умови реєстрації щонайменше 4 випадків синуситу протягом 12 місяців, з призначенням антибіотиків; при цьому між епізодами мали спостерігатися відносно нечисленні симптоми. З огляду на це визначення, може мати місце перекриття цього стану з діагнозом ХРС.

У цій групі пацієнтів було зареєстровано в середньому 5.6 візитів до закладів охорони здоров'я на рік, 9.4 призначень медикаментів (40% антибіотиків). Тільки 20% пацієнтів проходили щорічно ендоскопію носової порожнини або КТ. Це, можливо, означає, що лише невелика частка пацієнтів звертаються до ЛОР-спеціаліста з приводу наявних скарг.

Загальні прямі витрати на охорону здоров'я для захворювання РГРС становили в середньому 1 091 доларів США/рік: 210 доларів США на антибіотики, 452 доларів США на інші медикаменти, що пов'язані з захворюванням пазух носа (відносно велика вартість обумовлена призначенням інгібіторів лейкотриєнів, що доступні не в усіх регіонах), 47 доларів США на візуально-діагностичні дослідження та 382 доларів США на інші витрати, що пов'язані з візитами пацієнтів.

Прямі витрати на охорону здоров'я у пацієнтів з РГРС становлять в середньому 1091 долар США / рік (США)

Дослідження, яке було проведено в Тайвані, показало, що гострий назофарингіт та гострі інфекції верхніх дихальних шляхів були двома захворюваннями, які асоціювалися з найбільшою кількістю відвідувань амбулаторних закладів⁽²⁰³⁷⁾. Витрати на ліки для лікування гострих респіраторних інфекцій складали 6% від загального обсягу витрат на медикаменти. Тільки 42.8% лікарських засобів, що призначаються для лікування цих захворювань, були віднесені до таких, що є придатними для самостійного застосування пацієнтами.

Синусит може не тільки сам по собі викликати прямі витрати на його лікування, але відомо, що особливо виступаючи в якості супутньої патології з астмою він призводить до збільшення тягара захворювання. Bhattacharyya та ін. у своєму дослідженні від 2009 року вивчали додатковий тягар захворювання полінозом і синуситом, що супроводжують астму⁽²⁰³⁸⁾. Вони показали більшу кількість відвідувань відділень невідкладної допомоги серед пацієнтів з астмою і синуситом, ніж серед пацієнтів, які мали тільки астму або супутній поліноз. Загальна кількість візитів в рамках медико-санітарної допомоги і рівень витрат на заходи охорони здоров'я, що застосовуються вдома, були вищими у цій групі пацієнтів.

Загальні витрати на охорону здоров'я і витрати на заходи охорони здоров'я, що застосовуються вдома, були вищими у пацієнтів з синуситом і астмою

Вищезазначені дослідження демонструють, що також гострий синусит є економічно значущою патологією через високу поширеність, ризик розвитку рецидиву і збільшення тягара хронічних захворювань, таких як астма, якщо гострий синусит виступає в якості супутньої патології. Літературні дані не дають відповіді на питання щодо розрахункових витрат на один епізод гострого синуситу; це може бути предметом вивчення для майбутніх досліджень.

4.3. Непрямі медичні витрати

Дослідження прямих медичних витрат демонструють величезний соціально-економічний тягар риносинуситу. Однак загальні витрати на риносинусит є набагато

більшими, коли враховуються непрямі витрати. Оскільки 85% пацієнтів з риносинуситом є особами працездатного віку (від 18 до 65 років),⁽⁴⁸⁵⁾ непрямі витрати, такі як пропущені робочі дні (невихід на роботу) і зниження продуктивності праці (вихід на роботу в період хвороби) вносять значний додатковий вклад в економічний тягар захворювання.

Риносинусит є одним з десяти захворювань, що пов'язані з найвищими витратами для американських роботодавців

Goetzel та ін.⁽²⁰³⁹⁾ спробували кількісно оцінити непрямі витрати на риносинусит. В результаті проведеного цієї групою дослідження від 2003 року риносинусит був названий одним з десяти захворювань, що пов'язані з найвищими витратами для американських роботодавців. Велика база даних роботодавців використовувалася для відстеження звернень за страховими виплатами за даними медичного страхування працівника, числом днів невиходу працівника на роботу і числом звернень за страховими виплатами з приводу короткострокової непрацездатності. Епізоди захворювання асоціювалися з невиходом на роботу і заявами з приводу непрацездатності, з чіткою кореляцією між невиходом на роботу і даним захворюванням. У вибірці великого об'єму (375000), загальні виплати за медичне обслуговування на одного працівника в рік для синуситу (гострого і хронічного) склали 60.17 доларів США, 46% з яких відносилися на рахунок витрат з приводу невиходу працівника на роботу і непрацездатності. Ці цифри приблизно відображають витрати, що несуть роботодавці, при цьому не приймаються до уваги витрати, що понесені іншими сторонами, і, отже, повний економічний тягар захворювання надзвичайно недооцінюється.

Непрямі витрати становлять 40% від загальних витрат на риносинусит

У своєму дослідженні від 2003 року Bhattacharyya використовував результати опитування 322 пацієнтів для оцінки прямих і непрямих витрат на захворювання хронічним риносинуситом.⁽²⁰⁴⁰⁾ Пацієнти заповнювали опитувальник, оцінюючи свої симптоми захворювання, докладно описуючи використання лікарських препаратів і приводячи число робочих днів, що було пропущено з приводу ХРС. У висновках публікації було відзначено, що вартість лікування ХРС на одного пацієнта складала 1539 доларів США на рік, причому сорок відсотків цих витрат було зв'язано з непрямыми витратами, пов'язаними з невиходом на роботу; середня кількість пропущених робочих днів у цієї вибірці з 322 пацієнтів складала 4.8 днів (95% ДІ, 3.4–6.1). Автор дослідження провів подальший аналіз і у 2009 році з використанням даних Національного опитування щодо стану здоров'я за період з 1997 по 2006 рік, що охоплювало майже 315000 осіб, повідомив, що пацієнти з синуситом пропускали в середньому 5.7 робочих днів на рік.⁽³⁷⁾

Головний компонент непрямих витрат пов'язаний з невиходом на роботу і виходом на роботу в період хвороби

Економічний тягар невиходів на роботу є величезним, і все ж це тільки частина проблеми. Загальний стан здоров'я пацієнтів з ХРС є поганим по відношенню до популяції здорових суб'єктів в США.⁽²⁰⁰¹⁾ Це зниження якості життя не тільки призводить до невиходу на роботу, але також вносить свій внесок в проблему «виходу на роботу в період хвороби» або зниження продуктивності під час роботи. Ray та ін. у 1994 році за результатами оцінки Національного опитування щодо стану здоров'я, встановили, що кількість робочих днів, пропущених через синусит, складала 12.5 млн, а кількість днів з обмеженою активності складала 58.7 млн.⁽²⁰³⁰⁾ Важко дати кількісну оцінку економічним збиткам, що пов'язані з виходом на роботу в період хвороби, оскільки цей показник варіює для різних осіб, але очевидно, що вихід на роботу в період хвороби підвищує економічний тягар хвороби.

Нещодавно Stankiewicz та ін. повідомили про показники невиходу на роботу і виходу на роботу в період хвороби в популяції, що включала 71 пацієнта, які проходили хірургічне втручання з приводу хронічного риносинуситу. До операції показник невиходу на роботу складав 6.5% (тобто 6.5% робочого часу було пропущено), а показник виходу на роботу в період хвороби (зниження ефективності на робочому місці) становив 36.2%. При об'єднанні

показників невиходу на роботу і виходу на роботу в період хвороби був отриманий сукупний показник втрати продуктивності праці, що становив 38% в популяції дослідження, але сума грошових витрат в доларовому еквіваленті на цьому рисунку не була представлена.⁽²⁰⁴¹⁾ На підтримку цих даних Stull та ін. повідомили, що присутність тільки одного симптому застою слизу в носі призводила до порушень сну, підвищень втомлюваності і сонливості в денний час, що сприяло зниженню продуктивності роботи.⁽²⁰⁴²⁾

Пацієнти з риносинуситом пропускають в середньому 6 днів роботи на рік через захворювання.

Хоча показники захворюваності можуть бути аналогічними тим, які повідомляються для США, обсяг прямих і непрямих витрат широко варіює в залежності від медичних витрат, доходів на душу населення і очікуваної тривалості життя. Хоча в США витрати на хронічний риносинусит, за оцінками, становлять 5.78 млрд доларів США на рік, екстраполяція даних інших досліджень припускає можливість істотно більших витрат. Зниження якості життя у пацієнтів, що страждають риносинуситом, призводить у середньому до 4.8–5.7 пропущених робочих днів, що в перекладі в грошовий еквівалент становить зниження продуктивності праці на 600 доларів США в рік на пацієнта⁽²⁰³¹⁾, що додатково посилює економічний тягар захворювання, додаючи витрат, які не включені в цифру 5.78 млрд доларів США. Незалежно від точної суми витрат, ясно, що соціально-економічний тягар захворювання є великим і що захворювання має значний негативний вплив на якість життя. Тому необхідно продовжувати вивчення патофізіології захворювання і розробляти економічно ефективні стратегії надання допомоги пацієнтам.

Невихід на роботу і вихід на роботу в період хвороби також в істотній мірі стосуються «застиуди». У дослідженні від 2002 року Bramely та ін. повідомили, що кожна застуда, якою хворів працюючий дорослий, призводила в середньому до 8.7 втрачених робочих годин (2.8 годин невиходу на роботу; 5.9 годин втрати робочого часу на робочому місці / вихід на роботу в період хвороби), і 1.2 години роботи були втрачені через необхідність приділити увагу дітям у віці до 13 років, які страждали від застуди. Дослідження дійшло висновку, що економічні збитки від зниження продуктивності праці через застуду наближається до 25 млрд доларів США, з яких 16.6 млрд доларів США припадає на втрату продуктивності на робочому місці, 8 млрд доларів США припадає на невихід на роботу, а 230 млн доларів США відноситься до невиходу на роботу по догляду за дитиною⁽²⁰⁴³⁾. Пізніші дослідження, що були проведені в Швеції Hellgren та ін., оцінювали втрату продуктивності через застуду і алергічний риніт і розраховали, що економічний тягар в Швеції складав 2.7 млрд євро на рік. Із загальної суми витрат, неявка на роботу (44%) була домінуючим фактором, за чим слідували вихід на роботу в період хвороби (37%) і невихід на роботу по догляду за дитиною (19%).⁽²⁰⁴⁴⁾

Дані щодо ГРС відсутні, вказуючи на необхідність термінового проведення досліджень.

5. ДОКАЗОВО-ОБГРУНТОВАНІ СХЕМИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

5.1. Вступ

Нижченаведені схеми для діагностики та лікування створені в результаті критичної оцінки наявних доказових даних. У таблицях наводиться рівень доказовості для досліджень з позитивним результатом та досліджень з достатньою потужністю, в яких був отриманий негативний результат. Наприклад, «Ib (-)» у цій таблиці означає дослідження з добрим дизайном (Ib) з негативним результатом. У таблиці наводиться клас рекомендації для наведеної терапії.

У стовбці «Релевантність» вказано, чи вважає група авторів це лікування відповідним при зазначеній хворобі.

З моменту підготовки документу ЕР³OS2007 було опубліковано ще більше доказових даних з патофізіології, діагностики та лікування.

Таблиця 5.1.

Докази щодо лікування та рекомендації для дорослих з ГРС

Лікування	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE	Релевантність
Антибіотик	Ia	A	Так при ГБРС
Топічний ГКС	Ia	A	Так, переважно у разі пост вірусного ГРС
Додавання топічного ГКС до антибіотика	Ia	A	Так при ГБРС
Додавання перорального ГКС до антибіотика	Ia	A	Так при ГБРС
Зрошування сольовим розчином	Ia	A	Так
Комбінація антигістамінного, анальгетика та деконгестанта	Ia	A	Так, у випадку вірусного ГРС
Іпратропію бромід	Ia	A	При вірусному ГРС
Пробіотики	Ia	A	Профілактика вірусного ГРС
Цинк	Ia	C	Ні
Вітамін С (аскорбінова кислота)	Ia	C	Ні
Ехінацея	Ia	C	Ні
Рослинні препарати (пеларгонія очіткова, миртол)	Ib	A	Так, у разі вірусного та поствірусного ГРС
Ацетилсаліцилова кислота/ НПЗЗ	Ib	A	Так, у разі вірусного та поствірусного ГРС
Ацетамінофен (парацетамол)	Ib	A	Так, у разі вірусного та поствірусного ГРС
Пероральні антигістамінні, що додатково призначалися пацієнтам з алергією	Ib (одне дослідження)	B	Ні
Парові інгаляції	Ia(-)\$	A(-)**	Ні
Препарати кромогліцевої	Ib(-)*	A(-)	Ні

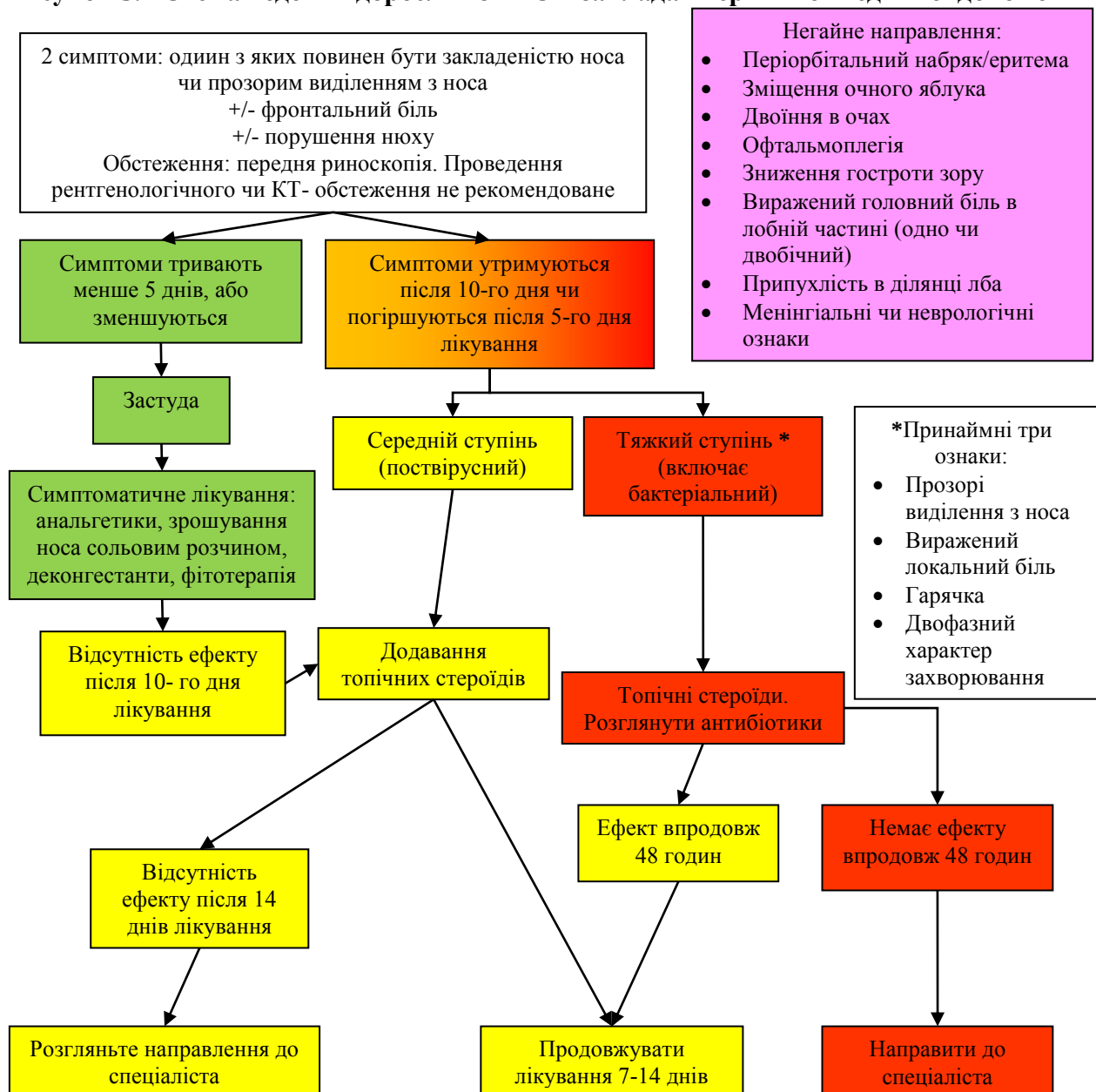
Лікування	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE	Релевантність
кислоти			
Деконгестанти	Немає даних щодо монотерапії	D	Ні
Муколітики	Немає даних	D	Ні

* 1b (-): дослідження з негативними результатами з рівнем доказовості 1b.

\$ 1a(-): 1a рівень доказів стосовно того, що лікування не ефективне.

** A(-): рекомендація не застосовувати; за шкалою GRADE – A.

Рисунок 5.1 Схема ведення дорослих з ГРС в закладах первинної медичної допомоги



Однак, при складанні таблиць по різних формам терапії, може виявитися, що, незважаючи на достатню потужність досліджень рівня 1b, значущий корисний ефект не був продемонстрований. Аналогічні результати можуть бути недостовірними, а на результати, що здаються позитивними, може негативно впливати невелика кількість проведених досліджень та/або невелика кількість учасників дослідження (досліджень). У цих випадках, після детального обговорення, група EPOS в більшості випадків доходила висновку щодо

відсутності на даний час доказів у підтримку рекомендації до застосування виду лікування, що розглядалося. Окрім того для деяких видів лікування не було проведено жодних досліджень, хоча цей вид лікування часто застосовується. В цих випадках при створенні рекомендації користувалися прагматичним підходом.

5.2. Доказово-обґрунтоване лікування для дорослих з гострим риносинуситом

5.2.1. Визначення термінів

5.2.1.1. Гострий риносинусит у дорослих визначається як: раптова поява двох або більше симптомів, одним з яких має бути закладеність носа/обструкція носових ходів/застій слизу в носі або виділення з носа (переднє/заднє затікання):

± біль/відчуття тиску в області обличчя,

± зниження або втрата нюху

впродовж <12 тижнів;

можуть спостерігатися безсимптомні періоди, якщо захворювання носить рецидивуючий характер, підтвердження діагнозу проводиться при зборі анамнезу або шляхом телефонного опитування.

Також мають бути включені питання стосовно симптомів алергії (такі як чхання, водяниста ринорея, свербіж у носі, а також свербіж очей і слезотеча). ГРС може виникати один або декілька разів упродовж вказаного періоду часу. Це зазвичай проявляється у вигляді епізодів захворювання впродовж одного року, але може спостерігатися і повне зникнення симптомів між епізодами хвороби, що є критерієм РГРС.

5.2.1.2. Застуда/гострий вірусний риносинусит визначається за тривалістю симптомів упродовж менш ніж 10 днів.

5.2.1.3. Гострий поствірусний риносинусит визначається як: посилення симптоматики після 5 днів або збереження стійких симптомів через 10 днів з тривалістю менш ніж 12 тижнів.

5.2.1.4. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)

Гострий бактеріальний риносинусит припускається за наявністю щонайменше 3 наступних симптомів/ознак⁽²⁴⁷⁾:

- прозорі виділення з носа (переважно з однієї сторони) і наявність гнійних виділень у носовій порожнині;
- значний локальний біль (переважно однобічний);
- гарячка (>38°C);
- підвищення ШОЕ/СРБ;
- двофазність захворювання (мається на увазі поява погіршення після першої, більш легкої фази захворювання).

5.2.2. Доказово-обґрунтоване лікування для дорослих з гострим риносинуситом в рамках первинної медико-санітарної допомоги

5.2.2.1. Діагностика

Виходячи з симптоматики, проведення променевого дослідження не потребується.

Не рекомендовані: проста рентгенограма.

Симптоми: раптова поява двох або більше симптомів, одним з яких має бути закладеність носа/обструкція носових ходів/застій слизу в носі або виділення з носа (переднє/заднє затікання):

± біль/відчуття тиску в ділянці обличчя;

± зниження або втрата нюху.

Ознаки (якщо це може бути застосовано)

- огляд носової порожнини (набряк, почервоніння, присутність гною);

- огляд ротової порожнини: постназальне затікання; виключення одонтогенної інфекції.

5.2.2.2. Лікування

Доказові дані та рекомендації стосовно ГРС наведені у Таблиці 5.1. Первинна терапія в залежності від ступеню тяжкості хвороби описана на Рисунку 5.1):

- легкий ступінь (гострий вірусний риносинусит, застуда): лікування необхідно почати з симптоматичної допомоги (анальгетики, зрошення сольовим розчином, протинабрякові засоби, рослинні сполуки);
- помірна тяжкість (гострий постпоствірусний риносинусит): додатково топічні ГКС;
- тяжкий ступінь (включає ГБРС): додатково топічні ГКС, розглянути доцільність антибіотикотерапії.

Таблиця 5.2.

Докази щодо лікування та рекомендації для дітей з ГРС

Лікування	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE	Релевантність
Антибіотик	Ia	A	Так у разі ГБРС
Топічний ГКС	Ia	A	Так, переважно у разі поствірусного ГРС; дослідження включали дітей старше 12 років
Додавання топічного ГКС до антибіотика	Ia	A	Так, у разі ГБРС
Муколітик (ердостейн)	1b(-)*	A(-)**	Ні
Зрошування сольовим розчином	IV	D	Так
Пероральний антигістамінний	IV	D	Ні
Деконгестант	IV	D	Ні

* 1b (-): 1b дослідження з негативними результатами

** A(-): рекомендація не застосовувати; за шкалою GRADE – A

5.3 Доказово-обґрунтоване лікування для дітей з гострим риносинуситом в рамках первинної медико-санітарної допомоги

5.3.1. Визначення термінів

5.3.1.1 Гострий риносинусит у дітей

Гострий риносинусит у дітей визначається як: раптова поява двох або більше з таких симптомів:

- закладеність носа/обструкція носових ходів/застій слизу в носі;
- або прозорі виділення з носа;
- або кашель (у денний та нічний час) протягом <12 тижнів;

можуть спостерігатися безсимптомні періоди, якщо захворювання носить рецидивуючий характер; підтвердження діагнозу проводиться при зборі анамнезу або шляхом телефонного опитування.

Також мають бути включені питання стосовно симптомів алергії (такі як чхання, водяниста ринорея, свербіж у носі, а також свербіж очей і слезотеча). ГРС може виникати одноразово або декілька разів упродовж вказаного періоду часу. Це зазвичай проявляється у вигляді епізодів захворювання впродовж одного року, але може спостерігатися і повне зникнення симптомів між епізодами захворювання, що є критерієм РГРС.

5.3.1.2. Застуда/ гострий вірусний риносинусит визначається як: тривалість симптомів упродовж менш ніж 10 днів.

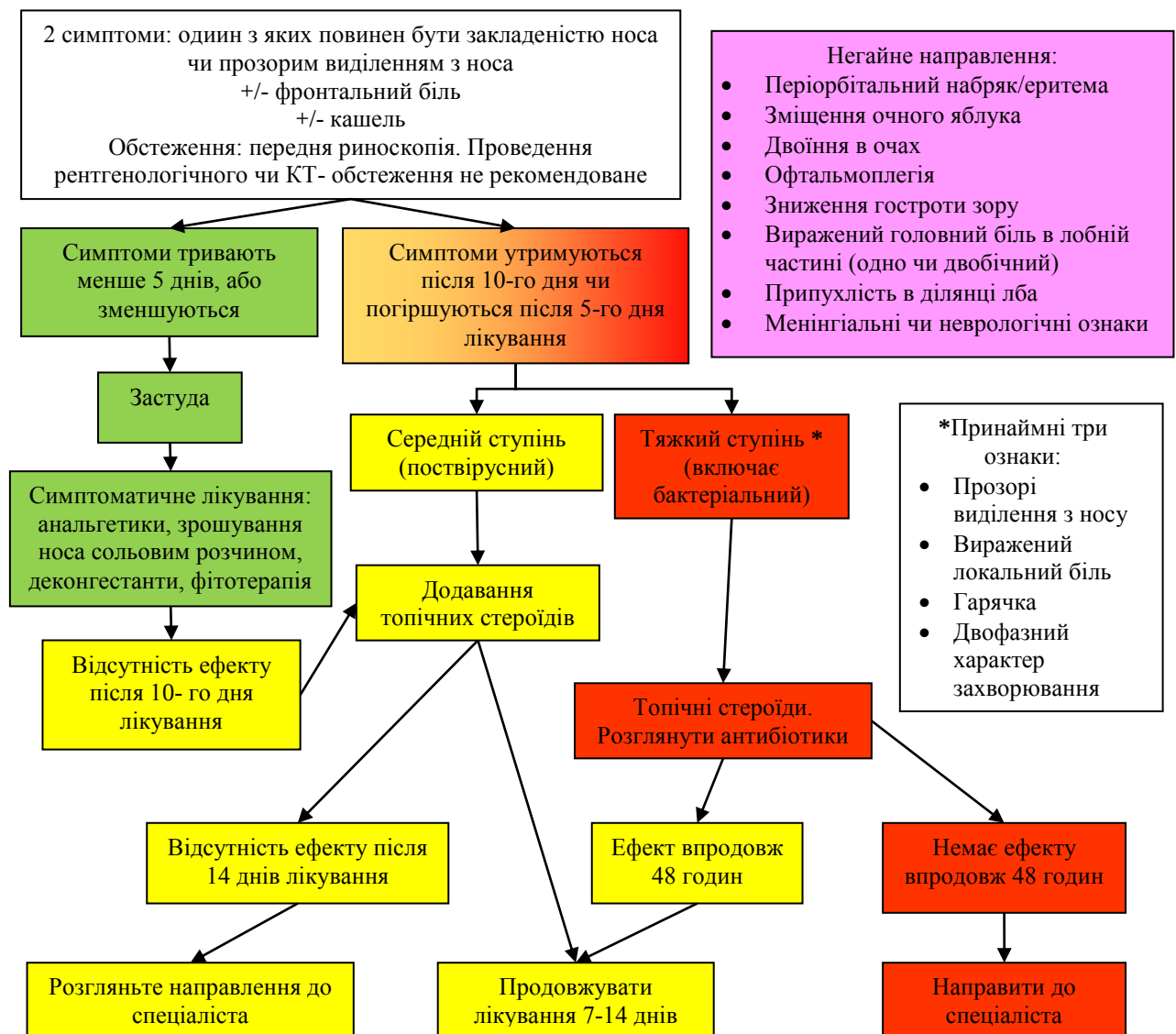
5.3.1.3. Гострий поствірусний риносинусит визначається як: посилення симптоматики після 5 днів або збереження стійких симптомів через 10 днів з тривалістю менш ніж 12 тижнів.

5.3.1.4. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)

Гострий бактеріальний риносинусит припускається за наявності щонайменше 3 наступних симптомів/ознак⁽²⁴⁷⁾:

- прозорі виділення з носа (переважно з однієї сторони) і присутність гнійних виділень у носовій порожнині;
- тяжкий локальний біль (переважно з однієї сторони);
- гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$);
- підвищення ШОЕ/СРБ;
- двофазність захворювання (мається на увазі поява погіршення після першої, більш легкої фази захворювання).

Рисунок 5.2 Схема ведення дітей з ГРС в закладах первинної медичної допомоги



5.3.2. Доказово-обґрунтоване лікування для дітей з гострим риносинуситом в рамках первинної медико-санітарної допомоги

5.3.2.1. Діагностика

Симптоми: раптова поява двох або більше симптомів, одним з яких має бути закладеність носа/обструкція носових ходів/застій слизу в носі або виділення з носа (ринорея чи постназальне затікання):

± біль/відчуття тиску в області обличчя;

± кашель.

Ознаки (якщо це може бути здійснено)

- огляд носової порожнини (набряк, почервоніння, присутність гною);
- огляд ротової порожнини: постназальне затікання; виключення одонтогенної інфекції.

Не рекомендовані: рентгенограма.

Проведення КТ також не рекомендовано, якщо тільки не мають місце додаткові проблеми (тяжкі хвороби, імуносупресія, ускладнення).

5.3.2.2. Лікування

Доказові дані та рекомендації стосовно лікування для дітей з гострим риносинуситом наведені в Таблиці 8.2

Первинна терапія в залежності від тяжкості хвороби: див. Рисунок 5.2.

Рисунок 5.3 Схема ведення дорослих та дітей з ГРС лікарями-спеціалістами (отоларингологами)



5.4 Доказово-обґрунтоване ведення дорослих та дітей з ГРС отоларингологами

5.4.1. Діагностика

Симптоми: раптова поява двох або більше симптомів, одним з яких має бути закладеність носа/обструкція носових ходів/застій слизу в носі або виділення з носа (переднє/заднє затікання):

± біль/відчуття тиску в ділянці обличчя;

± зниження або втрата нюху.

Ознаки

- огляд носової порожнини (набряк, почервоніння, присутність гною);
- огляд ротової порожнини: постназальне затікання;
- виключення одонтогенної інфекції.

Огляд отоларинголога, включаючи ендоскопію носової порожнини.

Не рекомендовані: рентгенограма.

Проведення КТ також не рекомендовано, якщо тільки не мають місце додаткові проблеми (дуже тяжкі хвороби, імуносупресія, ускладнення).

5.4.2. Лікування

Доказові дані та рекомендації стосовно гострого риносинуситу наведені в таблиці 5.1. та таблиці 5.2 Початкове лікування в залежності від тяжкості захворювання: Див. Рисунок 5.3.

6. ПОТРЕБИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА СТРАТЕГІЇ ПОШУКУ

6.1. Вступ

Об'єм опису стратегій пошуку для всіх підглав охоплює багато сторінок. З цієї причини ми вирішили представити цю інформацію лише в онлайн-версії. Ви можете знайти цю інформацію на сайті www.rhinologyjournal.com.

Хоча наше розуміння ГРС значно збільшилося, це служить тільки для того, щоб намітити області, які потребують подальшого вивчення і проведення клінічних досліджень для перевірки даних спостережень і гіпотез.

6.2. Класифікація та визначення термінів

Велика частина проблем, з якими ми зустрічаємося на шляху до розуміння риносинуситу, зокрема, його хронічних форм, стосується труднощів у визначенні популяцій для дослідження. Таким чином, залишається потреба у чітких і загальноприйнятих настановах стосовно дизайну клінічних досліджень, які мають вказувати:

- яким чином має визначатися популяція дослідження;
- вибір показників оцінки результатів;
- вибір інструментів для оцінки якості життя.

Доцільним також може бути ввести деяку форму додаткових етіологічних характеристик до наших систем класифікації, за основу якої могла бути прийнята система кодування Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ).

Існує також потреба у розробці більш ефективних об'єктивних систем стадіювання, які корелюють з симптомами і якістю життя пацієнта.

6.3. Гострий риносинусит

У випадку ГРС нам потрібно:

- Встановити, які фактори визначають те, чи звертаються пацієнти з ГРС за консультацією до лікаря або провізора або взагалі лікуються самостійно, не звертаючись за професійною допомогою.
- Продемонструвати поширеність ГРС в країнах з низьким, середнім і високим рівнем доходів і розглянути, чи різняться будь-які фактори, що сприяють розвитку хвороби, в залежності від доходу.
- Розробити валідований хворобо-специфічний опитувальник з якості життя для ГРС.
- Встановити, чи дозволяє застосування лікування на ранніх етапах вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) запобігти розвитку бактеріального ГРС, зокрема у пацієнтів з РГРС або пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.
- Підтвердити, чи існують будь-які комбінації симптомів і ознак, які прогнозують ГБРС в рамках первинної та вторинної медичної допомоги.
- Показати, чи можна за відносною частотою різних симптомів і ознак при ГРС прогнозувати диференційовану відповідь на різні методи лікування, такі як топічні ГКС і антибіотики?
- Визначити, що являє собою клінічно важлива відповідь на антибіотики при ГРС. Наприклад, зміна у вмісті гною у виділеннях з носа.
- Визначити біомаркери (наприклад, СРБ, прокальцитонін), за якими можна прогнозувати розвиток ГБРС або досягнення клінічно значущої відповіді на антибіотики при лікуванні ГРС?
- Підтвердити, чи можуть топічні інтраназальні ГКС застосовуватися як засоби першої лінії лікування ГРС в рамках первинної медичної допомоги і розглянути, чи існують клінічно

значущі відмінності між різними молекулами ГКС для інтраназального застосування і режимами дозування.

- Показати, чи покращує надання пацієнтам освітніх та інформаційних матеріалів результати ГРС та чи зменшує обсяг недоцільного застосування антибіотиків.
- Продемонструвати, чи покращує надання лікарям професійних освітніх знань та ефективно розповсюдження серед них науково-обґрунтованих керівних принципів результати ГРС та зменшує обсяг недоцільного застосування антибіотиків.
- Показати, чи різняться клінічні та економічні результати ГРС в залежності від спеціалізації медичних працівників (наприклад, ринологи, отоларингологи, лікарі загальної практики, фармацевти), які ведуть пацієнтів.
- Виконати масштабний збір епідеміологічних даних з істинної частоти ускладнень при ГРС, визначити роль лікарів первинної медичної допомоги у виявленні та/або профілактиці ускладнень чи ускладнення; визначити, чи пов'язані ускладнення ГРС із наявністю доступу до медичної допомоги?
- Провести масштабне проспективне дослідження ролі антибіотиків у профілактиці гострих ускладнень.
- Провести рандомізоване дослідження, що порівнює дренаж із застосуванням внутрішньовенних антибіотиків для лікування невеликих абсцесів у дітей раннього віку (абсцесів очниці і внутрішньочерепних абсцесів).
- Провести масштабні популяційні дослідження, що характеризують супутні хвороби у пацієнтів з ГРС порівнюючи з контрольною групою для виявлення значних супутніх хвороб або факторів ризику.
- Провести дослідження, щоб встановити, яким чином алергічний риніт збільшує схильність до риносинуситу і, зокрема, чи збільшує він імовірність розвитку інфекції пазухи *S. pneumoniae*.
- Припускаючи, що це підтвердиться, провести дослідження, щоб встановити, чи є регулярний прийом антигістамінних препаратів та/або антагоністів лейкотриєнових рецепторів ефективним в зниженні епізодів ГРС у пацієнтів з алергічним ринітом.
- Визначити, яким чином вплив тютюнового диму збільшує схильність до розвитку ГРС, встановити чи збільшує вплив сигаретного диму (активне чи пасивне куріння) схильність до ГРС у пацієнтів з алергічним ринітом і показати, чи покращує відмова від куріння частоту розвитку ГРС порівняно з таким показником серед активних курців.
- Встановити поширеність ГРС в популяції осіб з ПЦД, визначити чи запобігає агресивне лікування ГРС у пацієнтів з ПЦД РГРС або розвитку ХРС і встановити, чи впливає агресивне лікування ГРС на прогресування бронхоектатичної хвороби легень, що пов'язана з ПЦД.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007(20):1-136.
2. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic.* 2011 May;86(5):427-43.
3. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, та ін. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2004 Dec;114(6 Suppl):155-212.
4. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, та ін. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.* 2005 May;60(5):583-601.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2007 Jun;45(2):97-101.
6. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, та ін. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'otorhino- laryngologie et de chirurgie cervicofaciale.* 2011 May;40 Suppl 2:S99-193.
7. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, та ін. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005(18):1-87.
8. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, та ін. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology.* 2011 Sep;49(3):264-71.
9. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, та ін. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy.* 2009 May;64(5):669-77.
10. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999 Jun;170(6):348-51.
11. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M, та ін. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy.* 2011 Apr;66(4):556-61.
12. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, та ін. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy.* 2011 Sep;66(9):1216-23.
13. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, та ін. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):91-8.
14. Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: Clinical terminology Chronic Rhinosinusitis further supported. *Rhinology.* 2010 Mar 2;48(1):54-8.
15. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life; A prospective randomized controlled trial. *Rhinology.* 2010;48(3):305-11.
16. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomi sed, cont rol led t r ial. *The Laryngoscope.* 2004;114(5):923-30.
17. Cho SH, Hong SJ, Han B, Lee SH, Suh L, Norton J, та ін. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2012 Jan 9.

18. Ebbens FA, Toppila-Salmi SK, Renkonen JA, Renkonen RL, Mullol J, van Drunen CM, та ін. Endothelial L-selectin ligand expression in nasal polyps. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):95- 102.
19. van Drunen CM, Reinartz SM, Wigman J, Fokkens W. Inflammation in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29.
20. DeMarcantonio MA, Han JK. Nasal polyps: pathogenesis and treatment implications. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2011 Jun;44(3):685-95, ix.
21. Zhang XH, Lu X, Long XB, You XJ, Gao QX, Cui YH, та ін. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps is associated with decreased expression of glucocorticoid-induced leucine zipper. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009 May;39(5):647-54.
22. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, та ін. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Nov;122(5):961-8.
23. Tan BK, Li QZ, Suh L, Kato A, Conley DB, Chandra RK, та ін. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Oct 12.
24. Keswani A, Chustz RT, Suh L, Carter R, Peters AT, Tan BK, та ін. Differential expression of interleukin-32 in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2012 References.
25. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, та ін. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *American journal of rhinology*. 2008 Nov-Dec;22(6):549-59.
26. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez- Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, та ін. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011 Mar;8(1):115-20.
27. Ebbens FA, Toppila-Salmi S, de Groot EJ, Renkonen J, Renkonen R, van Drunen CM, та ін. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2011 Oct;49(4):413-9.
28. Chan Y, Kuhn FA. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009 Jun;17(3):204-8.
29. Marple BF, Brunton S, Ferguson BJ. Acute bacterial rhinosinusitis: A review of U.S. treatment guidelines. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. [Review]. 2006;135(3):341-8.
30. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, та ін. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 2003 Mar;58(3):176-91.
31. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):e1408-12.
32. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002- 2008. *Scand J Prim Health Care*. 2011 Jun;29(2):75-9.
33. Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(1):18-24.
34. Osk arsson JP, Halldorsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. *Laeknabladid*. 2010 Sep;96(9):531-5.
35. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005 Aug 15;41(4):490-7.

36. Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. *Adv Data*. 2007 Jun 29(387):1-39.
37. Bhat tachar y ya N. Contemporar y assessment of the disease burden of sinusitis. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(4):392-5.
38. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, та ін. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions [published erratum appears in *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Sep;117(3 Pt 1):187]. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997;116(6 Pt 2):S1-20.
39. Bhutta MF, Al-Shaikh S, Latif M, Lee R, Uraiby J. Nasal polyps do not contain olfactory structures. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):185-9.
40. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, Mark J, Maselli JH, Yagi S, та ін. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005 Sep 15;41(6):822-8.
41. Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen PO, Klaukka T, Laippala P, та ін. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. *Scand J Prim Health Care*. 2004 Jun;22(2):122-7.
42. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen Makela M, Nikkarinen T, Palva E, та ін. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(12):920-6.
43. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Oct 25.
44. Iseh KR, Makusidi M. Rhinosinusitis: a retrospective analysis of clinical pattern and outcome in north western Nigeria. *Ann Afr Med*. 2010 Jan-Mar;9(1):20-6.
45. Ogunleye AO, Nwargu OG, Lasisi AO, Ijaduola GT. Trends of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 1999 Oct- Dec;18(4):298-302.
46. Treebupachatsakul P, Tiengr im S, Thamlikitkul V. Upper respiratory tract infection in Thai adults: prevalence and prediction of bacterial causes, and effectiveness of using clinical practice guidelines. *J Med Assoc Thai*. 2006 Aug;89(8):1178-86.
47. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(5):563-8.
48. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *The Laryngoscope*. 2009;119(3):429-33.
49. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Riccio AM, Milanese M, Canonica GW, та ін. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and nonallergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Jun;14(3):238-41.
50. van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA, Heijnen ML, Peeters MF, Bartelds AI, Wilbrink B. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: a case-control study. *BMC infectious diseases*. 2007;7:35.
51. Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999 Dec;14(6):1363-7.
52. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):344-7.
53. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 May 29.

54. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol.* 2002 Mar;122(2):183-91.
55. Rudmik L, Muzychuk A, Oddone Paolucci E, Mechor B. Chinook wind barosinusitis: an anatomic evaluation. *American journal of rhinology & allergy.* 2009 Nov-Dec;23(6):e14-6.
56. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1996 Feb;114(2):239-41.
57. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Deckovic-Vukres V, Pucarín- Cvetkovic J, та ін. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med.* 2004 Nov;46(5):472-9.
58. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? *Am J Epidemiol.* 1999 Dec 1;150(11):1223-8.
59. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health.* 1990 Jan- Feb;45(1):53-8.
60. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *The Laryngoscope.* 2010 Mar;120(3):631-4.
61. Bomeli SR, Branstetter B, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *The Laryngoscope.* 2009 Mar;119(3):580-4.
62. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA. Maxillary sinus findings in the elderly: a panoramic radiographic study. *J Contemp Dent Pract.* 2009;10(6):E041-8.
63. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2005;15(3-4):49-55.
64. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy.* 1989 Feb;44(2):116-22.
65. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villaggio B, Bagnasco M, Canonica GW. Allergic subjects express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1993 Mar;91(3):783-92.
66. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Aug;17(5):389-91.
67. Melvin TA, Lane AP, Nguyen MT, Lin SY. Allergic rhinitis patients with recurrent acute sinusitis have increased sinonasal epithelial cell TLR9 expression. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2010 May;142(5):659-64.
68. An YF, Wang WH, Zhao CQ, Xue JM, Zhao HL. [Preliminary investigation into the allergic rhinitis complicated with acute bacterial sinusitis in mice]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2007 Feb;42(2):138-42.
69. Naclerio R, Blair C, Yu X, Won YS, Gabr U, Baroody FM. Allergic rhinitis augments the response to a bacterial sinus infection in mice: A review of an animal model. *American journal of rhinology.* 2006 Sep-Oct;20(5):524-33.
70. Blair C, Nelson M, Thompson K, Boonlayangoor S, Haney L, Gabr U, та ін. Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2001 Sep;108(3):424-9.
71. Mbarek C, Akrouf A, Khamassi K, Ben Gamra O, Hariga I, Ben Amor M, та ін. [Recurrent upper respiratory tract infections in children and allergy. A cross-sectional study of 100 cases]. *Tunis Med.* 2008 Apr;86(4):358-61.
72. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *American journal of rhinology.* 2008 Mar-Apr;22(2):122-4.
73. Ruoppi P, Seppa J, Nuutinen J. Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol.* 1993 Mar;113(2):201-5.

74. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang SJ, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008 Sep;101(3):240-7.
75. Eccles R. Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):131-8.
76. Lin SW, Wang YH, Lee MY, Ku MS, Sun HL, Lu KH, та ін. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;76(1):70-5.
77. Benoliel R, Biron A, Quek SY, Nahlieli O, Eliav E. Trigeminal neurosensory changes following acute and chronic paranasal sinusitis. *Quintessence Int*. 2006 Jun;37(6):437-43.
78. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, та ін. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to predisposition to rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal*. 2009 Apr;88(4):E17-9.
79. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009 Jun;17(3):232-8.
80. Alho OP. Nasal air flow, mucociliary clearance, and sinus functioning during viral colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *American journal of rhinology*. 2004 Nov-Dec;18(6):349-55.
81. Kirtsreesakul V, Blair C, Yu X, Thompson K, Naclerio RM. Desloratadine partially inhibits the augmented bacterial responses in the sinuses of allergic and infected mice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Oct;34(10):1649-54.
82. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy*. 1999 Apr;54(4):358-65.
83. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Coughard J, та ін. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 1997 Jun;52(6):650-5.
84. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Mar-Apr;23(2):117-22.
85. De S, Leong SC, Fenton JE, Carter SD, Clarke RW, Jones AS. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jul-Aug;25(4):226-30.
86. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, та ін. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007 Dec;92(12):1136-40.
87. Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome--a sign of primary ciliary dyskinesia? *European journal of pediatrics*. 2000 Nov;159(11):857-60.
88. Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol*. 2006 Dec;30(6):335-40.
89. Hossain T, Kappelman MD, Perez-Atayde AR, Young GJ, Huttner KM, Christou H. Primary ciliary dyskinesia as a cause of neonatal respiratory distress: implications for the neonatologist. *J Perinatol*. 2003 Dec;23(8):684-7.
90. Torgersen J. Transposition of viscera, bronchiectasis and nasal polyps; a genetical analysis and a contribution to the problem of constitution. *Acta radiol*. 1947 Feb 28;28(1):17-24.
91. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol*. 2006;50(6):571-3.
92. Katsuhara K, Kawamoto S, Wakabayashi T, Belsky JL. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972 Jan;61(1):56-61.
93. Verra F, Escudier E, Bignon J, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, та ін. Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult: a prospective study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1991 Sep;4(8):937-44.

94. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, та ін. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009 Dec;34(6):1264-76.
95. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1982 Dec;7(6):373-80.
96. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001 Sep;108(3):798-808.
97. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;127:96-101.
98. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health*. 1981 Mar;71(3):290-3.
99. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Vadjic V, Strok N, та ін. Respiratory findings in mail carriers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 Mar;73(2):136-43.
100. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Mar-Apr;25(2):e66-71.
101. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 May;74(5):447-50.
102. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007 Feb;133(2):135-8.
103. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010 Jul;143(1):152-8.
104. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastroesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol*. 2011 Apr;47(4):195-203.
105. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):11-6.
106. Adams TB, Wharton CM, Quilter L, Hirsch T. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. *J Am Coll Health*. 2008 May-Jun;56(6):657-63.
107. Principi N, Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:7-9.
108. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Apr;71(4):575-9.
109. Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media: changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Supplement 23*. 2008 Mar;138(3):274-8.
110. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Apr;15 Suppl 3:7-11.
111. Rybak MJ. Increased bacterial resistance: PROTEKT US--an update. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004 Sep;38(9 Suppl):S8-S13.
112. Sahm DF, Benninger MS, Evangelista AT, Yee YC, Thornsberry C, Brown NP. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001-2005). *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Mar;136(3):385-9.
113. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(4):273-83.

114. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):51-9.
115. Payne SC, Benninger MS. Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a metaanalysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007 Nov 15;45(10):e121-7.
116. Anonymous. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. [Review]. 2004;130(1 SUPPL.):1-45.
117. Brook I. Bacteriology of acute and chronic frontal sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002 May;128(5):583-5.
118. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. *Medical Microbiology*. Third edition ed: Elsevier Mosby; 2004.
119. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1996 Mar;116(2):316-21.
120. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem*. 1999 Apr 2;274(14):9707-20.
121. Bianco A, Whiteman SC, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in nasal epithelial cells of atopic subjects: a mechanism for increased rhinovirus infection? *Clin Exp Immunol*. 2000 Aug;121(2):339-45.
122. Hellings. Rhinosinusitis and the lower airways. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29(4):733-40.
123. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989 Mar 10;56(5):839-47.
124. van Kempen M. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology*. 1999;37(3):97-103.
125. Bianco A, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Th2 cytokines exert a dominant influence on epithelial cell expression of the major group human rhinovirus receptor, ICAM-1. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1998 Sep;12(3):619-26.
126. Lund. Therapeutic targets in rhinosinusitis: infection or inflammation? *Medscape J Med*. 2008;10(4):105.
127. Masood A, Moumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med J*. 2007 Jun;83(980):402-8.
128. Gnoy. A potential role for nasal obstruction in development of acute sinusitis: an infection study in rabbits. *American journal of rhinology*. 1998;12(6):399-404.
129. Leung RS, Katial R. The diagnosis and management of acute and chronic sinusitis. *Prim Care*. 2008 Mar;35(1):11-24, v-vi.
130. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Jun;105(6 Pt 2):S605-9.
131. Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Phillips CD, Bass CR, Mygind N, Winther B. Nose blowing propels nasal fluid into the paranasal sinuses. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000 Feb;30(2):387-91.
132. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *The Laryngoscope*. 2009 Jul;119(7):1406-11.
133. Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of Staphylococcus aureus into nonfully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect*. 2006 Mar;8(3):758-66.
134. Blair C. Role of type 1 T helper cells in the resolution of acute Streptococcus pneumoniae sinusitis: a mouse model. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1237-44.
135. Sabroe I, Read RC, Whyte MK, Dockrell DH, Vogel SN, Dower SK. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *J Immunol*. 2003 Aug 15;171(4):1630-5.
136. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001 Aug;2(8):675-80.

137. Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2001 Oct;2(10):947-50.
138. Sabroe I, Parker LC, Wilson AG, Whyte MK, Dower SK. Toll-like receptors: their role in allergy and non-allergic inflammatory disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2002 Jul;32(7):984-9.
139. Vandermeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like receptors. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2004 Dec;130(12):1374-80.
140. Fransson M, Adner M, Erjefalt J, Jansson L, Uddman R, Cardell LO. Up-regulation of Toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis. *Respir Res.* 2005;6:100.
141. Kunzelmann K, Sun J, Meanger J, King NJ, Cook DI. Inhibition of airway Na⁺ transport by respiratory syncytial virus. *J Virol.* 2007 Apr;81(8):3714-20.
142. Kunzelmann K, Beesley AH, King NJ, Karupiah G, Young JA, Cook DI. Influenza virus inhibits amiloride-sensitive Na⁺ channels in respiratory epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 29;97(18):10282-7.
143. Kunzelmann K, Konig J, Sun J, Markovich D, King NJ, Karupiah G, та ін. Acute effects of parainfluenza virus on epithelial electrolyte transport. *J Biol Chem.* 2004 Nov 19;279(47):48760-6.
144. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, та ін. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature.* 2000 Dec 7;408(6813):740-5.
145. Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol.* 2004 Apr;4(4):249-58.
146. Heeg K, Dalpke A, Peter M, Zimmermann S. Structural requirements for uptake and recognition of CpG oligonucleotides. *Int J Med Microbiol.* 2008 Jan;298(1-2):33-8.
147. Wagner H. Interactions between bacterial CpG-DNA and TLR9 bridge innate and adaptive immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2002 Feb;5(1):62-9.
148. Mansson A, Bachar O, Adner M, Cardell LO. Nasal CpG oligodeoxynucleotide administration induces a local inflammatory response in nonallergic individuals. *Allergy.* 2009 Sep;64(9):1292-300.
149. Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M, Ogata M, Iwakura Y, Akira S, та ін. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat Immunol.* 2002 Jul;3(7):667-72.
150. Shimazu R, Akashi S, Ogata H, Nagai Y, Fukudome K, Miyake K, та ін. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 1999 Jun 7;189(11):1777-82.
151. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem.* 1999 Apr 16;274(16):10689-92.
152. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
153. Heine H, Lien E. Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 Mar;130(3):180-92.
154. Hertz CJ, Kiertscher SM, Godowski PJ, Bouis DA, Norgard MV, Roth MD, та ін. Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2. *J Immunol.* 2001 Feb 15;166(4):2444-50.
155. Michelsen KS, Aicher A, Mohaupt M, Hartung T, Dimmeler S, Kirschning CJ, та ін. The role of toll-like receptors (TLRs) in bacteria-induced maturation of murine dendritic cells (DCs). Peptidoglycan and lipoteichoic acid are inducers of DC maturation and require TLR2. *J Biol Chem.* 2001 Jul 13;276(28):25680-6.
156. van Rossum AM, Lysenko ES, Weiser JN. Host and bacterial factors contributing to the clearance of colonization by *Streptococcus pneumoniae* in a murine model. *Infect Immun.* 2005 Nov;73(11):7718-26.
157. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem.* 1999 Jun 18;274(25):17406-9.

158. Malley R, Henneke P, Morse SC, Cieslewicz MJ, Lipsitch M, Thompson CM, та ін. Recognition of pneumolysin by Tolllike receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):1966-71.
159. Claeys S, de Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, van Cauwenberge P, та ін. Human beta-defensins and tolllike receptors in the upper airway. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):748-53.
160. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993 Nov;92(5):722-31.
161. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Hendley JO, Sorrentino J, та ін. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis*. 1988 Jan;157(1):133-42.
162. Shibayama Y, Skoner D, Suehiro S, Konishi JE, Fireman P, Kaplan AP. Bradykinin levels during experimental nasal infection with rhinovirus and attenuated influenza virus. *Immunopharmacology*. 1996 Jun;33(1-3):311-3.
163. Proud D, Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis*. 1994 May;169(5):1007-13.
164. Tamaoki J, Kobayashi K, Sakai N, Chiyotani A, Kanemura T, Takizawa T. Effect of bradykinin on airway ciliary motility and its modulation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Aug;140(2):430-5.
165. Proud D. Kinins in the pathogenesis of human airway diseases. *Braz J Med Biol Res*. 1994 Aug;27(8):2021-31.
166. Dear JW, Ghali S, Foreman JC. Attenuation of human nasal airway responses to bradykinin and histamine by inhibitors of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol*. 1996 Jul;118(5):1177-82.
167. Maeda H, Akaike T, Wu J, Noguchi Y, Sakata Y. Bradykinin and nitric oxide in infectious disease and cancer. *Immunopharmacology*. 1996 Jun;33(1-3):222-30.
168. Djupesland PG. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(1):19-32.
169. Sahin G. Nitric oxide: a promising methodological approach in airway diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4):352-61.
170. Lundberg JO. Airborne nitric oxide: inflammatory marker and aerocrine messenger in man. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1996;633:1-27.
171. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax*. 1993 Oct;48(10):1034-43.
172. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Jun;163(7):1693-722.
173. Croen KD. Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication. *J Clin Invest*. 1993 Jun;91(6):2446-52.
174. Mancinelli RL, McKay CP. Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl Environ Microbiol*. 1983 Jul;46(1):198-202.
175. Guven M, Aladag I, Eyibilen A, Filiz NO, Ozyurt H, Yelken K. Experimentally induced acute sinusitis and efficacy of vitamin A. *Acta Otolaryngol*. 2007 Aug;127(8):855-60.
176. Carraro S. Exhaled nitric oxide in children with asthma and sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(suppl):28-30.
177. Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, Zacchello F. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997 May;155(5):1680-3.
178. Marriott HM, Ali F, Read RC, Mitchell TJ, Whyte MK, Dockrell DH. Nitric oxide levels regulate macrophage commitment to apoptosis or necrosis during pneumococcal infection. *FASEB J*. 2004 Jul;18(10):1126-8.

179. Bertrand C, Geppetti P. Tachykinin and kinin receptor antagonists: therapeutic perspectives in allergic airway disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1996 Jul;17(7):255-9.
180. Van Cauwenberge PB, Vermeiren JS, van Kempen MJ. Viral rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001 Feb;1(1):21-5.
181. Gabr U, Won YS, Boonlayangoor S, Thompson K, Baroody FM, Naclerio RM. C57Bl/6 and BALB/c mice have similar neutrophil response to acute *Streptococcus pneumoniae* sinus infections. *Archives of otolaryngology-- head&necksurgery.* 2001 Aug;127(8):985-90.
182. O'Doherty U, Peng M, Gezelter S, Swiggard WJ, Betjes M, Bhardwaj N, та ін. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology.* 1994 Jul;82(3):487-93.
183. Hartmann E, Graefe H, Hopert A, Pries R, Rothenfusser S, Poeck H, та ін. Analysis of plasmacytoid and myeloid dendritic cells in nasal epithelium. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Nov;13(11):1278-86.
184. Hamilos DL. Antigen presenting cells. *Immunol Res.* 1989;8(2):98-117.
185. Chen ZM, Mao JH, Du LZ, Tang YM. Association of cytokine responses with disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr.* 2002;91(9):914-22.
186. Garofalo RP, Hintz KH, Hill V, Ogra PL, Welliver RC, Sr. Production of interferon gamma in respiratory syncytial virus infection of humans is not associated with interleukins 12 and 18. *J Med Virol.* 2004 Jun;73(2):289-94.
187. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol.* 2001 Jul;64(3):262-8.
188. Oh JW, Lee HB, Park IK, Kang JO. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-11, and interferon-gamma levels in nasopharyngeal aspirates from wheezing children with respiratory syncytial virus or influenza A virus infection. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002 Oct;13(5):350-6.
189. Borish L, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1996 Mar;97(3):719-33; quiz 34.
190. Heinecke L, Proud D, Sanders S, Schleimer RP, Kim J. Induction of B7-H1 and B7-DC expression on airway epithelial cells by the Toll-like receptor 3 agonist doublestranded RNA and human rhinovirus infection: In vivo and in vitro studies. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2008 May;121(5):1155-60.
191. Kim J, Myers AC, Chen L, Pardoll DM, Truong-Tran QA, Lane AP, та ін. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Sep;33(3):280-9.
192. Kurosawa S, Myers AC, Chen L, Wang S, Ni J, Plitt JR, та ін. Expression of the costimulatory molecule B7-H2 (inducible costimulator ligand) by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 May;28(5):563-73.
193. Kemp K, Bruunsgaard H, Skinhoj P, Klarlund Pedersen B. Pneumococcal infections in humans are associated with increased apoptosis and trafficking of type 1 cytokine-producing T cells. *Infect Immun.* 2002 Sep;70(9):5019-25.
194. Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, Thompson CM, Anderson PW, Lipsitch M. CD4+ T cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 29;102(13):4848-53.
195. McCool TL, Weiser JN. Limited role of antibody in clearance of *Streptococcus pneumoniae* in a murine model of colonization. *Infect Immun.* 2004 Oct;72(10):5807-13.
196. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, Shen K, Roberg KA, Carlson-Dakes KT, та ін. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002 Dec;13(6):386-93.
197. Hornsleth A, Loland L, Larsen LB. Cytokines and chemokines in respiratory secretion and severity of disease in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Clin Virol.* 2001 May;21(2):163-70.

198. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol*. 2000 Oct;97(1):43-9.
199. Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, Saavedra J, Johnson C, Krisher K, та ін. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Feb;18(2):115-22.
200. Bussolino F, Breviario F, Tetta C, Aglietta M, Mantovani A, Dejana E. Interleukin 1 stimulates platelet-activating factor production in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*. 1986 Jun;77(6):2027-33.
201. Becker S, Koren HS, Henke DC. Interleukin-8 expression in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and cytokines tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993 Jan;8(1):20-7.
202. Strieter RM, Kunkel SL, Showell HJ, Remick DG, Phan SH, Ward PA, та ін. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS, and IL-1 beta. *Science (New York, NY)*. 1989 Mar 17;243(4897):1467-9.
203. van Bente I. Reduced nasal IL-10 and enhanced TNFalpha responses during rhinovirus and RSV-induced upper respiratory tract infection in atopic and non-atopic infants. *J Med Virol*. 2005;75(2):348-57.
204. Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med*. 2002;112(6a):19S-27S.
205. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Dec;162(6):2226-31.
206. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M, та ін. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1995 Feb;25(2):166-72.
207. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Sep;35(9):1186-91.
208. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003 Feb;3(2):133-46.
209. Yamamoto N, Kawakami K, Kinjo Y, Miyagi K, Kinjo T, Uezu K, та ін. Essential role for the p40 subunit of interleukin-12 in neutrophil-mediated early host defense against pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae*: involvement of interferon-gamma. *Microbes Infect*. 2004 Nov;6(14):1241-9.
210. Happel KI, Zheng M, Young E, Quinton LJ, Lockhart E, Ramsay AJ, та ін. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol*. 2003 May 1;170(9):4432-6.
211. Avila PC. Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(5):923-32.
212. Skoner DP, Whiteside TL, Wilson JW, Doyle WJ, Herberman RB, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993 Nov;92(5):732-43.
213. Skoner DP, Doyle WJ, Tanner EP, Kiss J, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1995 Jun;25(6):561-7.
214. Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Clin Exp Immunol*. 2004 Aug;137(2):366-72.
215. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, та ін. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):767-71.

216. Alho. Nasal airflow, mucociliary clearance, and sinus functioning during viral colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *American journal of rhinology*. 2004;18(6):349-55.
217. Klemens C, Rasp G, Jund F, Hilgert E, Devens C, Pfrogner E, та ін. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2007 Jul-Aug;28(4):434-41.
218. Khoury P. Effect of montelukast on bacterial sinusitis in allergic mice. *An n A l l e r g y A s t h m a I m m u n o l* 2006;sep(97(3)):329-35.
219. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *American journal of rhinology*. 2005 Jan-Feb;19(1):1-6.
220. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Aug;114(2):328-34.
221. Ramadan HH, Meek RB, Dawson GS, Spirou GA, Cuff CF, Berrebi AS. Histologic and immunologic observations of viral-induced rhinosinusitis in the mouse. *American journal of rhinology*. 2002 Jan-Feb;16(1):61-7.
222. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 1998 Nov-Dec;12(6):383-8.
223. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J*. 2008 Jun;17(2):79-89.
224. Steurer J, Held U, Bachmann LM, Holzmann D, Ott P, Miettinen OS. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J Eval Clin Pract*. 2009 Aug;15(4):614-9.
225. Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract*. 2005 Aug;55(517):603-8.
226. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. *Clin Epidemiol*. 2011;3:213-6.
227. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, та ін. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin.Immunol*. 2011;7(1):2.
228. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):84-9.
229. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim Care Respir J*. 2011 Mar;20(1):64-70.
230. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):e193-8.
231. Piatt JH, Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Jun;7(6):567-74.
232. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract*. 2011 Sep 5.
233. Kristo A, Uhari M. Timing of rhinosinusitis complications in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Sep;28(9):769-71.
234. Hicks CW, Weber JG, Reid JR, Moodley M. Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):222-6.
235. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Feb; 111 (2 Suppl):S520-9.
236. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988 Mar-Apr;105(3-4):343-9.

237. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 1;117(9):705-10.
238. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1998;dec(102):107-44.
239. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope.* 2002 Feb;112(2):310-5.
240. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery.* 1997 Nov;123(11):1175-9.
241. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *The Laryngoscope.* 2000 Mar;110(3 Pt 3):24-8.
242. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, та ін. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2002 Mar;122(2):192-6.
243. Amoores JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology.* 1983 Mar;21(1):49-54.
244. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear, nose, & throat journal.* 1989 Apr;68(4):316, 22-8.
245. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, та ін. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):83-9.
246. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *Apmis.* 2009 Oct;117(10):724-9.
247. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med.* 1996 Mar;28(3):183-8.
248. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2006 Jan;134(1):3-9.
249. Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hops taken RM. Point-of – care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2010 Mar-Apr;8(2):124-33.
250. Hirshoren N, Hirschenbein A, Eliashar R. Risk stratification of severe acute rhinosinusitis unresponsive to oral antibiotics. *Acta Otolaryngol.* 2010 Sep;130(9):1065-9.
251. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computer ized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *Apmis.* 2011 Jan;119(1):44-8.
252. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ (Clinical research ed).* 1995 Jul 22;311(6999):233-6.
253. Aabenhus R, Jensen JU. Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet? *Prim Care Respir J.* 2011 Dec;20(4):360-7.
254. Korczowski B, Malek U, Kowalczyk JR, Rybak A, Zinkiewicz A, Chmielewska A. [Two diagnostic assays for serum procalcitonin measurement in clinical practice]. *Przegl Lek.* 2003;60(5):345-8.
255. Gruffydd-Jones K, Ward S, Stonham C, Macfarlane TV, Thomas M. The use of exhaled nitric oxide monitoring in primary care asthma clinics: a pilot study. *Prim Care Respir J.* 2007 Dec;16(6):349-56.

256. Dot y R L, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984 Mar;32(3):489-502.
257. Lanz MJ, Prendes S, Peyrou N, Toledo G, Ferrer CM. Nasal nitric oxide as a noninvasive marker in the antibiotic treatment of acute bacterial sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2008 Feb;121(2):530-1.
258. Gwaltney. Rhinovirus infection of the normal human airway. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1995;152(s36):9.
259. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, та ін. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010 Sep;126(3):466-76.
260. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2010 Nov;143(5):614-20.
261. Suslu AE, Ogretmenoglu O, Suslu N, Yucel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2009 Jan;266(1):77-82.
262. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg.* 2001 Feb;15(1):8-12.
263. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol.* 1996 Sep;110(9):847-9.
264. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *The Laryngoscope.* 1997 Dec;107(12 Pt 1):1586-9.
265. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery.* 2000 Mar;122(3):370-3.
266. Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, та ін. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *The Laryngoscope.* 2001 Aug;111(8):1333-7.
267. Joniau S, Vlamincx S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *American journal of rhinology.* 2005;19(2):135-40.
268. Berger G, Berger RL. The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2011 Feb;268(2):235-40.
269. Marseglia GL, Castellazzi AM, Licari A, Marseglia A, Leone M, Pagella F, та ін. Inflammation of paranasal sinuses: the clinical pattern is age-dependent. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Nov;18 Suppl 18:10-2.
270. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Apr;71(4):581-3.
271. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001 Nov 15;33(10):1668-75.
272. Kazkayasi M, Karadeniz Y, Arikan OK. Anatomic variations of the sphenoid sinus on computed tomography. *Rhinology.* 2005;43(2):109-14.

273. Erdem G, Erdem T, Miman MC, Ozturan O. A radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. *Rhinology*. 2004 Dec;42(4):225-9.
274. Arikan OK, Unal B, Kazkayasi M, Koc C. The analysis of anterior skull base from two different perspectives: coronal and reconstructed sagittal computed tomography. *Rhinology*. 2005 Jun;43(2):115-20.
275. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology*. 2005 Sep;43(3):210-4.
276. Baumann I, Blumenstock G. Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 2005;19(3):282-7.
277. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol*. 1990 Jun;104(6):477-81.
278. Wittkopf ML, Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA, Becker SS. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Mar;140(3):306-11.
279. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:46-9.
280. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1976 Nov;55(11):905-13.
281. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Dec;153(6):1259-64.
282. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994 Sep;32(3):134-6.
283. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1986 Feb;94(2):157-64.
284. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1989 Sep;18(1):9-11.
285. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology*. 2003 Mar;41(1):37-43.
286. Vento SI, Er tama LO, Hytonen ML, Malmberg CH. A-mode ultrasound in the diagnosis of chronic polypous sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(8):916-20.
287. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology*. 1998 Mar;36(1):2-6.
288. Padua FG, Bezerra TF, Voegels RL, Bento RF. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. *Acta Otolaryngol*. 2011 Feb;131(2):166-72.
289. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, Filho LB, de Paula Santos R, Stamm A, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Sep-Oct;24(5):389-91.
290. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *The Laryngoscope*. 2009 Sep;119(9):1809-18.
291. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2008 May-Jun;22(3):329-33.
292. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, Carneiro Sampaio MMS, Naspitz CK, Sorensen RU, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatric Allergy & Immunology*. 2005;16(6):534-8.

293. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, MA S. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):498-505.
294. van Buchem FL, Knot tnerus JA, Schrijnemaekers VJ, PM. Primarycare -based randomi sed placebocontrolled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet.* 1997;349(9053):683-7.
295. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, та ін. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet.* 2008;371(9616):908-14.
296. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, та ін. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2004 130(1 Suppl):1-45.
297. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, та ін. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2008;16(2):CD000243.
298. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammat i kos AP, Mat thaiou DK . Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Feb;67(2):161-71.
299. Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR, та ін. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2003(2):CD000243.
300. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 2001;357(9271):1851-3.
301. Wise R, Har t T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, та ін. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ (Clinical research ed).* 1998;317(7159):609-10.
302. Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumonia* from the PROTEKT surveillance study, and compatative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *The Journal of ant imi c robi a l chemother apy.* 2002;50(Suppl S1):25-37.
303. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
304. Nayak AS. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2002;89(3):271-8.
305. Dolor R, Witsell DL, Hellkamp AS, Simel DL. Treatment of rhinosinusitis with or without intranasal steroids. 105th Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNS), Denver, Colorado, 9-12 September, 2001 *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.*2001;125(2):P102.
306. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2000 Oct;106(4):630-7.
307. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 1997 Jun;78(6):598-601.
308. Meltzer E. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2005;30(2):103-12.

309. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology*. 1992 Jun;30(2):103-12.
310. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Dec;116(6):1289-95.
311. Bacher t C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Sep;45(3):190-6.
312. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, Moore M, Smith PW, Cross M, та ін. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Dec 5;298(21):2487-96.
313. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2009(4):CD005149.
314. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, та ін. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2011;12:CD008115.
315. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desauty A, Dubreuil C, та ін. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(6):679-84.
316. Klos sek JM, Desmont s -Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, та ін. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults: Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. [French]. *Presse Medicale*. 2004;33(5):303-9.
317. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, та ін. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998 Jun;101(6 Pt 1):726-31.
318. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, та ін. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
319. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A ea. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):1-160.
320. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *The Laryngoscope*. 1993;103(1 Pt 1):6-9.
321. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. Alphamimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. *Digi tale Bi lddiagn*. 1990;10(2):46-50.
322. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, та ін. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *The European respiratory journal :official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000;16(3):437-44.
323. Wes ter veld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymetazoline and xylometazoline. *Eur J Pharmacol*. 1995;291(1):27-31.
324. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *The Laryngoscope*. 2002;112(2):320-5.
325. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:57-64.
326. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A doubleblind, placebocontrolled trial of decongestantantihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996;35(9):457-60.

327. Pneumatikos I, Kontantonis D, Dragoumanis C, Danielides V, Bouros D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. [12]. *Intensive Care Medicine*. [Letter]. 2006;32(9):1452-3.
328. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010(12):CD007909.
329. Talbot AR, Herlihy TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *The Laryngoscope*. 1997;107(4):500-3.
330. Adam P, Stiffman M, Blake RL J. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7(1):39-43.
331. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephadrine and erythromycin stearate with and without irrigation. *Acta Otolaryngol*. 1975;79(5-6):466-72.
332. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010;17(3):CD006821.
333. Hildenbrand T, Weber R, Heubach C, Mosges R. Nasal douching in acute rhinosinusitis (Article in German). *Laryngorhinootologie*. 2011;90(6):346-51.
334. Tarantino V, Stura MG, Leproux GB, Cremonesi G. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo. *Minerva Pediatr*. 1988;40(11):649-52/
335. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Aydin S, et al. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, doubleblinded clinical study. *Acta Paediatr*. 2010 Apr;99(4):585-9.
336. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2008(3):CD006323.
337. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):51-8.
338. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebocontrolled clinical trial. *Explore* (NY). 2007 Nov-Dec;3(6):573-84.
339. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicentre study compared with placebo] . *Laryngorhinootologie*. 1997 Jan;76(1):23-7.
340. Stuck BA, Bacher C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R, et al. Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *HNO*. 2007 55(10):758-60.
341. Benninger MS, Manz R. The impact of vaccination on rhinosinusitis and otitis media. *Current allergy and asthma reports*. 2010 Nov;10(6):411-8.
342. Rychkova OA, Kazakevich NV, Sennikova NP, Semeniuk EN. [Assessment of effectiveness of immunization against Hib-infection]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2010 May-Jun(3):48-52.
343. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebocontrolled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther*. 2005 Jul;27(7):993-1003.
344. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in postcatarrhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. *Rhinology*. 1989 Dec;27(4):251-5.

345. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008 Sep;8(9):543-52.
346. Burton MJ, Kuppersmith RB, RM R. Extracts from The Cochrane Library: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Otolaryngology-- head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2008; 139(4):486-9.
347. Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Sep;137(3 Suppl): S32-45.
348. Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews. *Respiratory medicine*. 2005 Mar; 99(3): 255-61.
349. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract*. 1997 Dec;47(425):794-9.
350. Hadley JA, Mosges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuyzen D, Herman-Gnjidic Z. Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2010 May;120(5):1057-62.
351. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):9-15.
352. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 2005 Sep;94(9):1208-13.
353. Bucher HC, Tschudi P, Young J, Periat P, Welge-Lussen A, Züst H, et al. Effect of amoxicillin-clavulanate in clinically diagnosed acute, rhinosinusitis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(15): 1793-8.
354. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, Makela M, Revonta M, Ruotsalainen J, et al. Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. *Scand J Prim Health Care*. 2003 Jun; 21(2): 121-6.
355. Hansen JG, Schmidt H, Grinsted P. [Penicillin treatment of acute maxillary sinusitis in adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial from general practice]. *Ugeskr Laeger*. 2000 Oct 2; 162(40): 5351-3.
356. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996 Aug 10; 313(7053): 325-9.
357. Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 1986 Jun;77(6):795-800.
358. Marple BF, Roberts CS, de Caprariis PJ, Reisman A. Onset of symptom resolution in adults with acute bacterial rhinosinusitis treated with a single dose of azithromycin extended release compared with 10 days of levofloxacin: a retrospective analysis of a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin Ther*. 2007 Dec; 29(12): 2690-8.
359. Upchurch J, Rosemore M, Tosiello R, Kowalsky S, Echols R. Randomized double-blind study comparing 7-and 10-day regimens of faropenem medoxomil with a 10-day cefuroxime axetil regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Oct;135(4):511-7.
360. Tellier G, Brunton SA, Nusser R. Telithromycin for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a review of a new antibacterial agent. *South Med J*. 2005 Sep; 98(9): 863-8.
361. Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology--head and neck surgery:*

- official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005 Aug; 133(2):194-200.
362. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: a multicenter, randomized, double-blind study. *Clin Ther*. 2004 Dec; 26(12): 2026-33.
 363. Gehanno P, Berche P, Hercot O, D'Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, та ін. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2004; 34(7): 293-302.
 364. Ferguson BJ, Guzzetta RV, Spector SL, Hadley JA. Efficacy and safety of oral telithromycin once daily for 5 days versus moxifloxacin once daily for 10 days in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 Sep; 131(3): 207-14.
 365. Buchanan PP, Stephens TA, Leroy B. A comparison of the efficacy of telithromycin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *American journal of rhinology*. 2003 Nov-Dec; 17(6): 369-77.
 366. Luterman M, Tellier G, Lasko B, Leroy B. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. *Ear, nose, & throat journal*. 2003 Aug; 82(8):576-80, 82-4, 86 passim.
 367. Henry DC, Riffer E, Sokol WN, Chaudry NI, Swanson RN. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin/clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep; 47(9): 2770-4.
 368. Siegert R, Berg O, Gehanno P, Leiberman A, Martinkenas JL, Nikolaidis P, та ін. Comparison of the efficacy and safety of faropenem daloxate and cefuroxime axetil for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis in adults. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2003 Apr; 260(4): 186-94.
 369. Klossek JM, Siegert R, Nikolaidis P, Arvis P, Leberre MA. Comparison of the efficacy and safety of moxifloxacin and trovafloxacin for the treatment of acute, bacterial maxillary sinusitis in adults. *J Laryngol Otol*. 2003 Jan; 117(1): 43-51.
 370. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoberg D, Ibanez JM, Hampel B, та ін. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respiratory medicine*. 2000 Apr; 94(4): 337-44.
 371. Burke T, Villanueva C, Mariano H, Jr., Huck W, Orchard D, Haverstock D, та ін. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther*. 1999 Oct; 21(10): 1664-77.
 372. Lasko B, Lau CY, Saint-Pierre C, Reddington JL, Martel A, Anstey RJ. Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicentre, doubleblind, randomized study. The Canadian Sinusitis Study Group. *J Int Med Res*. 1998 Dec; 26(6): 281-91.
 373. Henry DC, Sydnor A, Jr., Settupane GA, Allen J, Burroughs S, Cobb MM, та ін. Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Clin Ther*. 1999 Jul; 21(7): 1158-70.
 374. Clifford K, Huck W, Shan M, Tosiello R, Echols RM, Heyd A. Double-blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1999 Apr; 108(4): 360-7.

375. Henry DC. Comparison of sparfloxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Sparfloxacin Multicenter AMS Study Group. *Clin Ther* 1999; 21(2): 340-52.
376. Hayle R, Lingaas E, Hoivik HO, Odegard T. Efficacy and safety of azithromycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Nov; 15(11): 849-53.
377. Gehanno P, Berche P. Sparfloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute purulent sinusitis. Sinusitis Study Group. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996 May; 37 Suppl A:105-14.
378. von Sydow C, Savolainen S, Soderqvist A. Treatment of acute maxillary sinusitis-comparing cefpodoxime proxetil with amoxicillin. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27(3): 229-34.
379. Kohler W, Schenk P. [Cephalosporin treatment of maxillary sinusitis]. *Laryngorhinootologie*. 1995 Jun;74(6):355-60.
380. Loracarbef versus doxycycline in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Scandinavian Study Group. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1993 Jun; 31(6): 949-61.
381. Husfeldt P, Egede F, Nielsen PB. Antibiotic treatment of sinusitis in general practice. A double-blind study comparing ofloxacin and erythromycin. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 1993; 250 Suppl 1: S23-5.
382. Scheld WM, Sydnor A, Jr., Farr B, Gratz JC, Gwaltney JM, Jr. Comparison of cyclacillin and amoxicillin for therapy for acute maxillary sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 Sep;30(3):350-3.
383. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of highdose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Jan; 134(1): 10-7.
384. Gehanno P, Loncle-Provot V, Le Kerneau J. Efficacy of cefotiam hexetil in acute maxillary sinusitis, with a short five day vs ten day treatment. [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2004;34(10):455-9.
385. Ferguson BJ, Anon J, Poole MD, Hendrick K, Gilson M, Seltzer EG. Short treatment durations for acute bacterial rhinosinusitis:Five days of gemifloxacin versus 7 days of gemifloxacin. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Jul;127(1):1-6.
386. Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, Pietola M, Leroy B, Rangaraju M, et al. Efficacy and tolerability of oncedaily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy*. 2002 May;48(2):100-8.
387. Murray JJ, Solomon E, McCluskey D, Zhang J, Palmer R, Notario G. Phase III, randomized, double-blind study of clarithromycin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of adult patients with acute maxillary sinusitis. *Clin Ther*. 2000 Dec;22(12):1421-32.
388. Seggev JS, Enrique RR, Brandon ML, Larsen LS, Van Tuyl RA, Rowinski CA. A combination of amoxicillin and clavulanate every 12 hours vs every 8 hours for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1998 Aug;124(8):921-5.
389. Zeckel ML, Johns D, Jr., Masica DN, Farlow D. Twice-daily dosing of loracarbef 200 mg versus 400 mg in the treatment of patients with acute maxillary sinusitis. *Clin Ther*. 1995 Mar-Apr;17(2):214-30.
390. Sorri M, Peltomaki E, Jokinen K. Bacampicillin in acute maxillary sinusitis: concentration in sinus secretion and clinical effect. A randomized, double-blind study of two dosage regimens. *Scand J Infect Dis*. 1981;13(4):277-80.

391. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Shortcourse, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis: A comparative study with placebo. *Clinical Drug Investigation*. 2004;24(10):577-82.
392. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):37-44.
393. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2008 Nov;265(11):1355-9.
394. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, Rettenberger R, Heger M, Kaszkin-Bettag M, та ін. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *Explore (NY)*. 2007 Mar-Apr;3(2):98-109.
395. Friese KH, Zabalotnyi DI. [Homeopathy in acute rhinosinusitis: a doubleblind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy]. *HNO*. 2007 Apr;55(4):271-7.
396. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *The Laryngoscope*. 2004 Apr;114(4):738-42.
397. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, та ін. A double blind, placebocontrolled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002 Oct;9(7):589-97.
398. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001 Nov-Dec;63(6):379-81.
399. Patel N, Khal i l HM, Ami r feyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Aug;67(8):917-9.
400. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J*. 2002 Nov;25(11):769-73.
401. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear, nose, & throat journal*. 2003 Jan;82(1):42-5.
402. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report. *Ear, nose, & throat journal*. 1998 Mar; 77(3): 207-10, 15.
403. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *The Laryngoscope*. 1970 Sep;80(9):1414-28.
404. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *The Laryngoscope*. 1997 Jul;107(7):863-7.
405. Maniglia AJ, Goodwin WJ, Arnold JE, Ganz E. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus, and orbital infections in adults and children. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1989 Dec;115(12):1424-9.
406. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Paediatric pre- and post-septal periorbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Mar;72(3):377-83.
407. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(1):32-7.
408. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear, nose, & throat journal*. 2002 Sep;81(9):636-8, 40-2, 44.

409. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2001 Apr-Jun;20(2):98-101.
410. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *JCraniomaxillofac Surg*. 2001 Apr;29(2):111-7.
411. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol*. 1997 Aug;111(8):719-23.
412. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):59-65.
413. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *The Laryngoscope*. 1991 Mar;101(3):234-9/
414. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(4):195-201.
415. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, Chen CC, Chin SC, Wang NC. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2011 Mar;120(3):185-90.
416. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1996 Summer;36(3):207-21.
417. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2007 Jan-Feb;73(1):75-9.
418. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North Am*. 1998 Nov; 36(6): 1165-83, xi.
419. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2002(285):9-14.
420. Velasco e Cruz AA, Demarco RC, Valera FC, dos Santos AC, Anselmo-Lima WT, Marquezini RM. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2007 Sep-Oct;73(5):684-8.
421. Voegels RL, Pinna Fde R. Sinusitis orbitary complications classification: simple and practical answers. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2007 Sep-Oct;73(5):578.
422. Sobol SE, Marchand J, Tewfik TL, Manoukian JJ, Schloss MD. Orbital complications of sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 2002 Jun;31(3):131-6.
423. Wald ER. Sinusitis in children. *The New England journal of medicine*. 1992 Jan 30;326(5):319-23.
424. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jan;7(1):62-7.
425. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp*. 1994;46(2):1-32.
426. Lessner A, Stern GA. Preseptal and orbital cellulitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1992 Dec;6(4):933-52.
427. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Nov-Dec;20(6):1066-72.
428. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Al-Rashed W, Al-Amri A, Arat YO. Inpatient preseptal cellulitis: experience from a tertiary eye care centre. *Br J Ophthalmol*. 2008 Oct;92(10):1337-41.
429. Gonzalez MO, Durairaj VD. Understanding pediatric bacterial preseptal and orbital cellulitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Apr;17(2):134-7.
430. Babar TF, Zaman M, Khan MN, Khan MD. Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Jan;19(1):39-42.
431. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr*. 1994 Oct;11(10):102-6, 8, 10 passim.

432. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography-staged orbital cellulitis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007 Dec;40(6):518-24.
433. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1997 Jan;116(1):4-15.
434. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol.* 1986 Mar;70(3):174-8.
435. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010 Nov;20(4):511-26.
436. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, Vaiman M, Goldman M, Kessler A. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology.* 2008 Dec;46(4):334-7.
437. Todman MS, Enzer YR. Medical management versus surgical intervention of pediatric orbital cellulitis: the importance of subperiosteal abscess volume as a new criterion. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul-Aug;27(4):255-9.
438. Gavriel H, Yeheskeli E, Aviram E, Yehoshua L, Eviatar E. Dimension of subperiosteal orbital abscess as an indication for surgical management in children. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2011 Nov;145(5):823-7.
439. Coenraad S, Buwalda J. Surgical or medical management of subperiosteal orbital abscess in children: a critical appraisal of the literature. *Rhinology.* 2009 Mar;47(1):18-23.
440. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *The Laryngoscope.* 2002 Jan;112(1):59-63.
441. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Nov;70(11):1853-61.
442. Wenig BL, Goldstein MN, Abramson AL. Frontal sinusitis and its intracranial complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1983 Jul;5(3):285-302.
443. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2010 Dec;267(12):1881-6.
444. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2001;55(4):265-72.
445. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *The Laryngoscope.* 1998 Nov;108(11 Pt 1):1635-42.
446. Daya S, To SS. A 'silent' intracranial complication of frontal sinusitis. *J Laryngol Otol.* 1990 Aug;104(8):645-7.
447. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol.* 2010 Jan-Feb;31(1):25-8.
448. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2006 Sep;132(9):969-76.
449. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2006;70(9):1581-6.
450. Eweiss A, Mukonoweshuro W, Khalil HS. Cavernous sinus thrombosis secondary to contralateral sphenoid sinusitis: a diagnostic challenge. *J Laryngol Otol.* 2010 Aug;124(8):928-30.
451. Kombogiorgas D, Seth R, Athwal R, Modha J, Singh J. Suppurative intracranial complications of sinusitis in adolescence. Single institute experience and review of literature. *Br J Neurosurg.* 2007 Dec;21(6):603-9.

452. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, Ledi E, Bhargava R. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Aug;70(8):1383-7.
453. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 1998 Jan;124(1):95-7.
454. Broberg T, Murr A, Fischbein N. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1999 Apr;120(4):575-9.
455. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol.* 2002 Sep;116(9):667-76.
456. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clinical otolaryngology and allied sciences.* 2001 Dec;26(6):452-7.
457. Park HW, Lee BJ, Chung YS. Orbital subperiosteal hematoma associated with sinus infection. *Rhinology.* 2010 Mar;48(1):117-22.
458. Gradoni P, Fois P. Nasal septal abscess complicating isolated acute sphenoiditis: case report and literature review. *B-Ent.* 2010;6(4):303-5.
459. Pang KP, Sethi DS. Nasal septal abscess: an unusual complication of acute sphenoiditis. *J Laryngol Otol.* 2002 Jul;116(7):543-5.
460. Siberry GK, Costarangos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine.* 1997 Jul 24;337(4):275-6.
461. Wu VF, Smith T L, Poetker DM. Sinocutaneous fistula secondary to chronic frontal rhinosinusitis: case series and literature review. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 2008 Oct;117(10):759-63.
462. Laurens MB, Becker RM, Johnson JK, Wolf JS, Kotloff KL. MRSA with progression from otitis media and sphenoid sinusitis to clival osteomyelitis, pachymeningitis and abducens nerve palsy in an immunocompetent 10-year-old patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Jul;72(7):945-51.
463. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Reyt E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. *Ear, nose, & throat journal.* 2009 Nov;88(11):E23-8.
464. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J.* 2006 Jun;23(6):e36.
465. Spaeth J, Krugenstein U, Schlondorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997 Feb 14;39(1):25-40.
466. Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Dec;74(12):1347-50.
467. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):e586-9.
468. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology. [Review].* 2006;30(3):143-51.
469. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics.* 1991 Feb;87(2):129-33.
470. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA.* 1974 Jan 14;227(2):164-9.
471. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Luce RE, Kronmal RA. The Seattle virus watch. II. Objectives, study population and its observation, data processing and summary of illnesses. *Am J Epidemiol.* 1972 Oct;96(4):270-85.

472. Stahlberg MR. [Effect of the type of day care on the occurrence of acute respiratory tract infections among young children]. *Duodecim*. 1981;97(17):1394-403.
473. Vogler RC, Ii FJ, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2000 Oct;25(5):392-5.
474. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma- Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute sinusitis in children. *The New England journal of medicine*. 1981 Mar 26;304(13):749-54.
475. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):28-34.
476. Huang WH, Fang SY. High prevalence of antibiotic resistance in isolates from the middle meatus of children and adults with acute rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2004;18(6):387-91.
477. Brook I. Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(7):3479-80.
478. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *The Laryngoscope*. 2005;115(5):823-5.
479. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, та ін. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S95-100.
480. Tatli MM, San I, Karaoglanoglu M. Paranasal sinus computed tomographic findings of children with chronic cough. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001 Sep 28;60(3):213-7.
481. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther*. 2008 Oct;30(10):1870-9.
482. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, та ін. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993 Dec;92(6):812-23.
483. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, та ін. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Sep;124(3):428-33.
484. Collins JG, Blackwell DL, Tonthat L, Shashy RG, Moore EJ, Weaver A, та ін. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 1997 Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Vital Health Stat 10*. 1997;130(194):1-89.
485. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat 10*. 2002 May(205):1-109.
486. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2004 Mar;130(3):320-3.
487. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1998 Jun;23(3):224-6.
488. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.
489. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P, Le Bihan C, Landais P. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(1 I):74-83.
490. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *The Laryngoscope*. 2003 Jul;113(7):1199-205.
491. Greisner WA, 3rd, Settiple GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 1996 Sep-Oct;17(5):283-6.

492. Gordts F, Clement PA, Buisseret T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1996 Nov-Dec;58(6):315-9.
493. Ahsan SF, Jumans S, Nunez DA. Chronic rhinosinusitis: a comparative study of disease occurrence in North of Scotland and Southern Caribbean otolaryngology outpatient clinics over a two month period. *Scott Med J*. 2004 Nov;49(4):130-3.
494. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde populationbased study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2003 Jul;112(7):625-9.
495. el Hasnaoui A, Jankowski R, Serrano E, Pribil C, Neukirch F, Klossek JM. Evaluation of a diagnostic questionnaire for nasal polyposis: an observational, cross-sectional study. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):1-7.
496. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, та ін. Prevalence of nasal polyposis in France: A crosssectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
497. Johansson L, Bramerson A, Holmberg K, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general populationbased study. *Acta Otolaryngol*. 2004 Jan;124(1):77-81.
498. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1996;253(7):435-9.
499. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):717-22.
500. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *The Laryngoscope*. 1991 Mar;101(3):305-12.
501. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed nasoethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology*. 1995 Dec;33(4):185-8.
502. Larsen P. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *American journal of rhinology*. 1996(10):211-6.
503. Drake-Lee. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. *Allergic and nonallergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard. 1993.
504. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002 Mar;122(2):179-82.
505. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1977 Jan;59(1):17-21.
506. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
507. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1997;254:S85-S8.
508. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, та ін. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology*. 2002 Jun;40(2):75-9.
509. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2002 Oct;27(5):314-7.
510. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1984 Aug;98(8):783-93.
511. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1977 Oct;91(10):837-46.
512. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1994 Sep;114(5):556-9.

513. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
514. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 1994 Mar-Apr;15(2):85-98.
515. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 Sep;16(3):432-6.
516. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *The Laryngoscope*. 1998 Dec;108(12):1816-23.
517. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2000 Feb;25(1):19-22.
518. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 1998 Jul-Aug;19(4):181-4.
519. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2003;128(1):14-6.
520. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol*. 1998 Nov;112(11):1019-30.
521. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1992(106):736-40.
522. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
523. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. [Review]. 1997 Sep;117(3 Pt 2):S1-7.
524. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruek Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1995 Oct;96(4):537-44.
525. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1988 Nov;82(5 Pt 2):950-6.
526. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993 Jul;92(1 Pt 1):39-48.
527. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1978 May;61(5):310-4.
528. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis*. 1985 Nov-Dec;4(6 Suppl):S55-9.
529. Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. *American journal of rhinology*. 1992;6:37-43.
530. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Dec;123(6):687-91.
531. Grove R. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990(11):271-6.
532. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:26-8; discussion 9.
533. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001 Jan;124(1):9-15.

534. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*. 1971 Dec;29(12):631-4.
535. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy*. 1983 Feb;50(2):126-32.
536. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*. 1993;4:483.
537. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci*. 1957 Sep;234(3):269-80.
538. English G. Nasal polyposis. E G, editor. Philadelphia: Harper and Row; 1985.
539. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med*. 1984 Feb;77(2):120-4.
540. Pepys J, Duveen GW. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1951;2(2):147-60.
541. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy*. 1994 Jan;72(1):19-24.
542. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Apr;107(4):607-14.
543. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Nov;135(5):680-3.
544. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Feb;122(2):298-301.
545. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1980 Sep;66(3):250-7.
546. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med*. 1987 Dec;147(12):2194-6.
547. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, та ін. Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. *Journal of Laryngology & Otology*. 2005;119(7):543-9.
548. Downing E. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982;69(2):102.
549. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, та ін. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2011 Dec 1;49(5):519-24.
550. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Qian, Zhang Qi, Han Ye-hua та ін. Clinical and histopathologic features of Biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 2012;125, 6:1104-1109.
551. Chafee FH. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *Allergy Clin Immunol*. 1974(53):193-9.
552. Weber RW, Hofman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1979 Jul;64(1):32-7.
553. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1977 Nov;60(5):276-84.
554. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1979 Dec;64(6 Pt 1):500-6.
555. Ogino S. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1986(430):21-7.

556. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin induced asthma: advances in pathogenesis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Jul;104(1):5-13.
557. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *HNO*. 2000 Sep;48(9):650-4.
558. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1980 Jun;5(3):183-9.
559. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, та ін. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2005 Sep;43(3):162-8.
560. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *The Laryngoscope*. 2001 Feb;111(2):233-5.
561. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *American journal of rhinology*. 1999 May-Jun;13(3):203-8.
562. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *The Laryngoscope*. 1999 Jun;109(6):939-44.
563. Sabini P, Josephson GD, Reisacher WR, Pincus R. The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Otolaryngol*. 1998 Nov-Dec;19(6):351-6.
564. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, та ін. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science (New York, NY)*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
565. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med*. 2003;2(6):469-75.
566. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*. 2001 Feb;30(1):24-8.
567. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology*. 1980 Jun;18(2):83-6.
568. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988 Sep-Oct;12(5):778-84.
569. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *American journal of rhinology*. 2005 Jul-Aug;19(4):334-9.
570. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2002 Feb;27(1):11-7.
571. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1991 Jan;101(1 Pt 1):56-64.
572. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, Abdi R, Majidi H, Madani SA, та ін. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2009 Feb;38(1):32-7.
573. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *American journal of rhinology*. 2005;19(4):382-7.
574. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992 Sep;90(3 Pt 2):552-4.
575. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1997 Feb;22(1):47-51.
576. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *American journal of rhinology*. 1997 Sep-Oct;11(5):355-60.

577. Yasan H, Dogru H, Baykal B, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):190-3.
578. Calhoun KH, Waggenpack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1991 Apr;104(4):480-3.
579. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology*. 2000 Sep;38(3):108-13.
580. Perez P, Sabate J, Carmona A, Catalina- Herrera CJ, Jimenez-Castellanos J. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *J Anat*. 2000 Aug;197 (Pt 2):221-7.
581. Hoskison E, Daniel M, Rowson JE, Jones NS. Evidence of an increase in the incidence of odontogenic sinusitis over the last decade in the UK. *J Laryngol Otol*. 2012 Jan;126(1):43-6.
582. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, та ін. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):255-60.
583. Genoway KA, Philpott CM, Javer AR. Pathogen yield and antimicrobial resistance patterns of chronic rhinosinusitis patients presenting to a tertiary rhinology centre. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2011 Jun 1;40(3):232-7.
584. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Assessment of trends in antimicrobial resistance in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2008 Jun;117(6):448-52.
585. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, та ін. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Nov;126(5):962-8, 8 e1-6.
586. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002 Jun;128(6):682-6.
587. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1999 May;116(2):85-91.
588. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear, nose, & throat journal*. 2003 Jan;82(1):61-3.
589. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *The Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1557-63.
590. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: A preliminary report. *The Laryngoscope*. 2003;113(4):679-82.
591. Telmesani LM, Al-Shawarby M. Osteitis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a comparative study between primary and recurrent cases. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 May;267(5):721-4.
592. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, та ін. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1999 Sep;74(9):877-84.
593. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005 Feb;13(1):2-8.
594. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011.

595. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, та ін. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jul;128(1):66-72 e1.
596. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;8(1):34-8.
597. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Jul;124(1):37-42.
598. Peters AT, Kato A, Zhang N, Conley DB, Suh L, Tancowny B, та ін. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Feb;125(2):397-403 e10.
599. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, та ін. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *The New England journal of medicine*. 2007 Oct 18;357(16):1608-19.
600. Kato A, Peters A, Suh L, Carter R, Harris KE, Chandra R, та ін. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jun;121(6):1385-92, 92 e1-2.
601. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*. 2011 May;66(5):579-87.
602. Patadia M, Dixon J, Conley D, Chandra R, Peters A, Suh LA, та ін. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Sep 28.
603. Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, Jervis-Bardy J, Field J, Wormald PJ, та ін. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011 Aug 11;66(11):1449-56.
604. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009 Sep;54 Suppl 1:S2-10.
605. Perez-Novo CA, Waeytens A, Claeys C, Cauwenberge PV, Bacher t C. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B regulates prostaglandin E2 synthesis, growth, and migration in nasal tissue fibroblasts. *J Infect Dis*. 2008 Apr 1;197(7):1036-43.
606. Okano M, Fujikura T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, та ін. Prostaglandin E2 suppresses staphylococcal enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly through an E-prostanoid 2-mediated pathway in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(4):868-71.
607. Corriveau MN, Zhang N, Holtappels G, Van Roy N, Bachert C. Detection of *Staphylococcus aureus* in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Sep-Oct;23(5):461-5.
608. Sachse F, Becker K, von Eiff C, Metze D, Rudack C. *Staphylococcus aureus* invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1430-7.
609. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, Kubica M, Deswarte K, Derycke L, та ін. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):396-403.
610. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, та ін. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jul;128(1):73-81 e4.
611. Ooi EH, Psaltis AJ, Witterick IJ, Wormald PJ. Innate immunity. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010 Jun;43(3):473-87,vii.

612. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, та ін. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2003 Apr;28(2):125-32.
613. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than TPM to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax*. 1998 Dec;53(12):1018-21.
614. Tewfik MA, Bosse Y, Al-Shemari H, Desrosiers M. Genetics of chronic rhinosinusitis: a primer. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2010 Feb 1;39(1):62-8.
615. Meyer S DA. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Sep;126(3):439-46; quiz 47-8.
616. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Mar;113(3):381-6; quiz 7.
617. Vuillermier PJ, Ponsonby AL, Saffery R, Tang ML, Ellis JA, Sly P, та ін. Microbial exposure, interferon gamma gene demethylation in naive T-cells, and the risk of allergic disease. *Allergy*. 2009 Mar;64(3):348-53.
618. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):7-15.
619. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Sep;126(3):453-65.
620. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, та ін. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006 Nov;61(11):1280-9.
621. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Current allergy and asthma reports*. 2010 May;10(3):194-201.
622. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;11(1):8-11.
623. Ba L, Zhang N, Meng J, Zhang J, Lin P, Zhou P, та ін. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy*. 2011.
624. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011 Oct 4;10(4):311-23.
625. Leung R, Conley D, Kern R, Chandra R. OMC Obstruction is Not Associated with Adjacent Sinus Disease in Chronic Rhinosinusitis with Polyps. *AJRA*. 2011:In Press.
626. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jun 23.
627. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia. *The Laryngoscope*. 2011;121(10):2262-7.
628. Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, Zhang N, Olze H, Scadding G, та ін. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis – a GALEN study. *Allergy*. 2009 Apr;64(4):520-33.
629. Feazel LM, Frank DN, Ramakrishnan V. Update on bacterial detection methods in chronic rhinosinusitis: implications for clinicians and research scientists. *International forum of allergy & rhinology*. 2011:1-9.
630. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, та ін. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1):e8578.
631. Cho KS, Kim CS, Lee HS, Seo SK, Park HY, Roh HJ. Role of interferon-gamma producing T cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with staphylococcal superantigen. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2010 Oct;39(5):600-5.
632. Lemon KP, Klepac-Ceraj V, Schiffer HK, Brodie EL, Lynch SV, Kolter R. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *MBio*. 2010;1(3).

633. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One*. 2010;5(5):e10598.
634. Abou-Hamad W, Matar N, Elias M, Nasr M, Sarkis-Karam D, Hokayem N, та ін. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):261-3.
635. Benninger M, Brook I, Bernstein JM, Casey JR, Roos K, Marple B, та ін. Bacterial interference in upper respiratory tract infections: a systematic review. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Mar-Apr;25(2):82-8.
636. Herbst T, Sichelstiel A, Schar C, Yadava K, Burki K, Cahenzli J, та ін. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Jul 15;184(2):198-205.
637. Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:551-89.
638. Cernadas M. It Takes a Microbiome: Commensals, Immune Regulation, and Allergy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184:149-58.
639. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2003 Jan-Feb;17(1):9-15.
640. Doyle PW, Woodham JD. Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. *J Clin Microbiol*. 1991 Nov;29(11):2396-400.
641. Hoyt WH. Bacterial patterns found in surgery patients with chronic sinusitis. *J Am Osteopath Assoc*. 1992;92(205).
642. Hsu J, Lanza DC, Kennedy DW. Antimicrobial resistance in bacterial chronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 1998 Jul-Aug;12(4):243-8.
643. Jiang RS, Lin JF, Hsu CY. Correlations between bacteriology of the middle meatus and ethmoid sinus in chronic sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2002;116:443-6.
644. Kim HJ, Lee K, Yoo JB, Song JW, Yoon JH. Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp. *Acta Otolaryngol*. 2006 May;126(5):489-97.
645. Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, Jousimies-Somer H, Jakielaszek C, McTeague M, та ін. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clinical infectious diseases :an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002 Aug 15;35(4):428-33.
646. Brook I. Microbiology of sinusitis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011 Mar;8(1):90-100.
647. Mantovani K, Bisanha AA, Demarco RC, Tamashiro E, Martinez R, Anselmo-Lima WT. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rhinosinusitis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2010 Sep-Oct;76(5):548-51.
648. Niederfuhr A, Kirsche H, Deutschle T, Poppert S, Riechelmann H, Wellinghausen N. *Staphylococcus aureus* in nasal lavage and biopsy of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1359-67.
649. Niederfuhr A, Kirsche H, Riechelmann H, Wellinghausen N. The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2009 Feb;135(2):131-6.
650. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. *American journal of rhinology*. 2005;19(6):544-8.
651. Bhattacharyya N, Gopal HV, Lee KH. Bacterial Infection after Endoscopic Sinus Surgery: A Controlled Prospective Study. *The Laryngoscope*. 2004;114(4):765-7.
652. Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Mar;105(3):449-54.

653. Clement S, Vaudaux P, Francois P, Schrenzel J, Huggler E, Kampf S, та ін. Evidence of an intracellular reservoir in the nasal mucosa of patients with recurrent Staphylococcus aureus rhinosinusitis. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;192(6):1023-8.
654. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E, Chaponnier C, Francois P, Lew D, та ін. Intracellular residency is frequently associated with recurrent Staphylococcus aureus rhinosinusitis. *Rhinology*. 2006;44:249-54.
655. Stephenson MF, Mfuna L, Dowd SE, Wolcott RD, Barbeau J, Poisson M, та ін. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2010 Apr;39(2):182-7.
656. Proctor LM. The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe*. 2011 Oct 4;10(4):287-91.
657. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science (New York, NY)*. 2009 Dec 18;326(5960):1694-7.
658. Robinson CJ, Bohannon BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 Sep;74(3):453-76.
659. Qiao F, Xie Y, Yin WJ, Kang MJ, Guo XJ, Chen HJ. Nasal colonization by opportunistic pathogens among health care workers: a survey. *Chin J Nosocomiol*. 2008;18:1371-3.
660. Larson DA, Han JK. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2011 Jun;19(3):199-203.
661. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, та ін. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Oct;114(4):981-3.
662. Bernstein J, Ballou M, Schlievert PM. A Superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2003;17:321-6.
663. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, та ін. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *American journal of rhinology*. 2006 Sep-Oct;20(5):534-9.
664. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Suh LA, Harris KE, Paniagua MC, та ін. Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps. *American journal of rhinology*. 2006 Jul-Aug;20(4):451-5.
665. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, та ін. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2004;114(10 I):1822-6.
666. Wang M, Shi P, Yue Z, Chen B, Zhang H, Zhang D, та ін. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2008 Aug;128(8):901-8.
667. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines IG, та ін. Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2005;115(9):1580-5.
668. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jan;121(1):110-5.
669. Perez Novo CA, Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Claeys C, Holtappels G, Van Cauwenberge P, та ін. T cell inflammatory response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Sep;40(9):1323-32.

670. Langier S, Landsberg R, Sade K, Kivity S. Anti-IL-5 immunomodulates the effect of *Staphylococcus aureus* enterotoxin on T cell response in nasal polyps. *Rhinology*. 2011;49(5):570-6.
671. Huvenne W, Callebaut I, Reekmans K, Hens G, Bobic S, Jorissen M, та ін. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy*. 2010 Aug;65(8):1013-20.
672. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ .*Staphylococcus aureus* increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Nov-Dec;24(6):422-7.
673. Wang M, Shi P, Chen B, Shi G, Li H, Wang H. Superantigen-Induced Glucocorticoid Insensitivity in the Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Jul 4.
674. Van Zele T, Vaneechoutte M, Holtappels G, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. Detection of enterotoxin DNA in *Staphylococcus aureus* strains obtained from the middle meatus in controls and nasal polyp patients. *American journal of rhinology*. 2008 May-Jun;22(3):223-7.
675. Falkow S. Molecular Koch's postulates applied to bacterial pathogenicity—a personal recollection 15 years later. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Jan;2(1):67-72.
676. Inglis TJ. Principia aetiologica: taking causality beyond Koch's postulates. *J Med Microbiol*. 2007 Nov;56(Pt 11):1419-22.
677. Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2010 Feb;18(1):27-31.
678. Suh JD, Ramakrishnan V, Palmer JN Biofilms. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010 Jun;43(3):521-30, viii.
679. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jan;5(1):48-56.
680. Palmer JN. Bacterial biofilms: Do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngologic clinics of North America*. [Review]. 2005;38(6):1193-201.
681. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2004;18(6):377-80.
682. Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2005 Sep-Oct;19(5):452-7.
683. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. [Review]. 2005;132(3):414-7.
684. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2006;116(7):1121-6.
685. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2005;115(4):578-82.
686. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on postsinus surgical outcomes. *American journal of rhinology*. 2008 Jan-Feb;22(1):1-6.
687. Prince AA, Steiger JD, Khalid AN, Dogrhamji L, Reger C, Eau Claire S, та ін. Prevalence of biofilm-forming bacteria in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2008 May-Jun;22(3):239-45.
688. Mladina R, Poje G, Vukovic K, Ristic M, Music S. Biofilm in nasal polyps. *Rhinology*. 2008 Dec;46(4):302-7.
689. Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald PJ. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Nov-Dec;23(6):556-61.
690. Zernotti ME, Angel Villegas N, Roques Revol M, Baena-Cagnani CE, Arce Miranda JE, Paredes ME, та ін. Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):380-5.

691. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(6):991-6.
692. Foreman A, Wormald PJ. Different biofilms, different disease? A clinical outcomes study. *The Laryngoscope*. 2010 Aug;120(8):1701-6.
693. Singhal D, Foreman A, Bardy JJ, Wormald PJ. *Staphylococcus aureus* biofilms: Nemesis of endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2011 Jul;121(7):1578-83.
694. Hekiert AM, Kofonow JM, Doghramji L, Kennedy DW, Chiu AG, Palmer JN, та ін. Biofilms correlate with TH1 inflammation in the sinonasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2009;141:448-53.
695. Wood AJ, Fraser J, Swift S, Amirapu S, Douglas R. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1-5.
696. Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Do Biofilms Contribute to the Initiation and Recalcitrance of Chronic Rhinosinusitis? *The Laryngoscope*. 2011(121):1085-91.
697. Ebbens F, Georgalas C, Fokkens W. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Otolaryngology -Head and Neck Surgery*. 2009;17:43-9.
698. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. The mold conundrum in chronic hyperplastic sinusitis. *Current allergy and asthma reports*. 2009 Mar;9(2):114-20.
699. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *The Laryngoscope*. 2003 Feb;113(2):264-9.
700. Davis LJ, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: role of airborne fungi and bacteria. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004 Feb;24(1):59-73.
701. Ponikau J, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon D, Adolphson CR, та ін. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: Implications from chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(2):362-9.
702. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, та ін. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(6):1369-75.
703. Wei JL, Kita H, Sherris DA, Kern EB, Weaver A, Ponikau JU. The chemotactic behavior of eosinophils in patients with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2003;113(2):303-6.
704. Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol*. 2005 Oct 15;175(8):5439-47.
705. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2011 Apr;11(4):275-88.
706. Douglas R, Bruhn M, Tan LW, Ooi E, Psaltis A, Wormald PJ. Response of peripheral blood lymphocytes to fungal extracts and staphylococcal superantigen B in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2007 Mar;117(3):411-4.
707. Orlandi RR, Marple BF, Georgelas A, Durtschi D, Barr L. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngology-- head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Dec;141(6):750-6 e1-2.
708. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Dec;110(6):862-6.
709. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Jan;115(1):125-31.
710. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Jun;113(6):1122-8.

711. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Tseng HC, Hsin CH, Lin JF, та ін. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *American journal of rhinology*. 2008 Jan-Feb;22(1):52-8.
712. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, та ін. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Nov;118(5):1149-56.
713. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, та ін. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicentre randomized controlled study. *The Laryngoscope*. 2009 Feb;119(2):401-8.
714. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, Citardi MJ. A meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(4):250-4.
715. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010 Nov;143(5):611-3.
716. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010 Jun;43(3):531-7, viii.
717. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *The Laryngoscope*. 2003 Aug;113(8):1374-7.
718. Shin SH, Lee YH, Jeon CH. Protease-dependent activation of nasal polyp epithelial cells by airborne fungi leads to migration of eosinophils and neutrophils. *Acta Otolaryngol*. 2006 Dec;126(12):1286-94.
719. Ebbens FA, Fokkens WJ. The mold conundrum in chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Current allergy and asthma reports*. 2008 Apr;8(2):93-101.
720. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, von Eiff C, та ін. PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jul;37(7):1009-22.
721. Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1994 Nov;111(5):580-8.
722. Ryan MW. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2011 Jun;44(3):697-710, ix-x.
723. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2010;24(6):405-8.
724. Luong A, Davis LS, Marple BF. Peripheral blood mononuclear cells from allergic fungal rhinosinusitis adults express a Th2 cytokine response to fungal antigens. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):281-7.
725. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *The Laryngoscope*. 2004;114(7):1242-6.
726. Ahn CN, Wise SK, Lathers DM, Mulligan RM, Harvey RJ, Schlosser RJ. Local production of antigen-specific IgE in different anatomic subsites of allergic fungal rhinosinusitis patients. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Jul; 141(1): 97-103.
727. Carney AS, Tan LW, Adams D, Varelias A, Ooi EH, Wormald PJ. Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2006;20(2):145-9.
728. Pant H, Kette FE, Smith WB, Macardle PJ, Wormald PJ. Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: Clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? *The Laryngoscope*. 2006;116(7):1241-7.

729. Pant H, Beroukas D, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Nasal polyp cell populations and fungal-specific peripheral blood lymphocyte proliferation in allergic fungal sinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Sep- Oct;23(5):453-60.
730. Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 May;136(5):707-13.
731. Pant H, Schembri MA, Wormald PJ, Macardle PJ. IgE-mediated fungal allergy in allergic fungal sinusitis. *The Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1046-52.
732. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang MJ, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol*. 2011 Mar 17;73:479-501.
733. Reese TA, Liang HE, Tager AM, Luster AD, Van Rooijen N, Voehringer D, et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature*. 2007 May 3;447(7140):92-6.
734. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science (New York, NY)*. 2004 Jun 11;304(5677):1678-82.
735. Ramanathan Jr M, Lee WK, Lane AP. Increased expression of acidic mammalian chitinase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology*. 2006;20(3):330-5.
736. Park SK, Cho HW, Heo KW, Hur DY, Lee HK. Role of acidic mammalian chitinase and chitotriosidase in nasal polyps. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Oct;141(4):462-6.
737. Park SK, Heo KW, Hur DY, Yang YI. Chitinolytic activity in nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jan-Feb;25(1):12-4.
738. Gu Z, Cao Z, Jin M. Expression and role of acidic mammalian chitinase and eotaxin-3 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale*. 2011 Feb;40(1):64-9.
739. Lalaker A, Nkumah L, Lee WK, Ramanathan M, Lane AP. Chitin stimulates expression of acidic mammalian chitinase and eotaxin-3 by human sinonasal epithelial cells in vitro. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Jan- Feb;23(1):8-14.
740. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, Lin D, Conley DB, Peters AT, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(2):88-94.
741. Baroody FM, Mucha SM, Detineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 May;121(5):1126-32 e7.
742. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997 Feb;123(2):193-6.
743. Liu F, Zhang J, Liu Y, Zhang N, Holtappels G, Lin P, et al. Inflammatory profiles in nasal mucosa of patients with persistent vs intermittent allergic rhinitis. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1149-57.
744. Keith PK, Conway M, Evans S, Wong DA, Jordana G, Pengelly D, et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1994 Mar;93(3):567-74.
745. Robinson S, Douglas R, Wormald P-J. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2006;20(6):625-8.
746. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Mar-Apr;23(2):145-8.

747. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, та ін. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):141-8.
748. Kohlmeier JE, Woodland DL. Immunity to respiratory viruses. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:61-82.
749. Gwaltney JM, Phillis CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *The New England journal of medicine*. 1994;330(25-30.).
750. Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(2):95-100.
751. Jang YJ, Kwon HJ, Park HW, Lee BJ. Detection of rhinovirus in turbinate epithelial cells of chronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 2006 Nov-Dec;20(6):634-6.
752. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus reactive airway disease link. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Mar;163(3 Pt 2):S2-6.
753. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 ;125(6):1202-5.
754. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Oct;122(4):685-8.
755. Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG, та ін. Viral respiratory tract infections and asthma: the course ahead. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Jun;125(6):1212-7.
756. Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: New perspectives from studies on acute exacerbations. 125. 2010:963-72.
757. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Jun;125(6):1178-87; quiz 88-9.
758. Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, Harold R, Busaba N, Sridhar A, та ін. Cigarette smoke combined with Toll-like receptor 3 signaling triggers exaggerated epithelial regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted/CCL5 expression in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Dec;122(6):1145-53 e3.
759. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;128 (Pt 1):355-65.
760. Lieu JE, Feinstein AR. Confirmations and surprises in the association of tobacco use with sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000 Aug;126(8):940-6.
761. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *The Laryngoscope*. 2008 Sep;118(9):1521-7.
762. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1992 Dec;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
763. Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology*. 2011;49:1-6.
764. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, Tamashiro E, Chen B, Sorscher EJ, та ін. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *The Laryngoscope*. 2009 Nov;119(11):2269-74.
765. Goldstein-Daruech N, Cope EK, Zhao KQ, Vukovic K, Kofonow JM, Doghramji L, та ін. Tobacco smoke mediated induction of sinonasal microbial biofilms. *PLoS One*. 2011;6(1):e15700.
766. Misso NL, Thompson PJ. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet. *Redox Rep*. 2005;10(5):247-55.
767. Comhair SA, Bhathena PR, Farver C, Thunnissen FB, Erzurum SC. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *FASEB J*. 2001 Jan;15(1):70-8.

768. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, та ін. Defective epithelial barrier function in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jul 11.
769. Huvenne W, Perez-Novo CA, Derycke L, De Ruyck N, Krysko O, Maes T, та ін. Different regulation of cigarette smoke induced inflammation in upper versus lower airways. *Respir Res*. 2010;11:100.
770. Rudmik L, Mace JC, Smith TL. Smoking and Endoscopic Sinus Surgery: Does smoking volume contribute to clinical outcome? *International forum of allergy & rhinology*. 2011 May;1(2):145-52.
771. Chandra RK, Lin D, Tan B, Tudor RS, Conley DB, Peters AT, та ін. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. *Am J Otolaryngol*. 2011 Sep 9;32(5):388-91.
772. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4659-65.
773. Antunes MB, Gudis DA, Cohen NA. Epithelium, cilia, and mucus: their importance in chronic rhinosinusitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009 Nov;29(4):631-43.
774. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:237-60.
775. Chen B, Antunes MB, Claire SE, Palmer JN, Chiu AG, Kennedy DW, та ін. Reversal of chronic rhinosinusitis-associated sinonasal ciliary dysfunction. *American journal of rhinology*. 2007 May-Jun;21(3):346-53.
776. Saito D, Innes A, Pletcher S. Rheologic properties of sinonasal mucus in patients with chronic sinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(1):1-5.
777. Virgin F, Zhang S, Schuster D, Azbell C, Fortenberry J, Sorscher EJ, та ін. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *The Laryngoscope*. 2010 May;120(5):1051-6.
778. Azbell C, Zhang S, Skinner D, Fortenberry J, Sorscher EJ, Woodworth BA. Hesperidin stimulates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride secretion and ciliary beat frequency in sinonasal epithelium. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010 Sep;143(3):397-404.
779. Zhang S, Smith N, Schuster D, Azbell C, Sorscher EJ, Rowe SM, та ін. Quercetin increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride transport and ciliary beat frequency: Therapeutic implications for chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2011;25(5):307-12.
780. Zuckerman JD, Lee WY, DelGaudio JM, Moore CE, Nava P, Nusrat A, та ін. Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions. *American journal of rhinology*. 2008 Nov- Dec;22(6):589-97.
781. Rogers G, Beste, K.E. H, Parkos CA, Nusrat A, DelGaudio JM, та ін. Epithelial tight junction alterations in nasal polyposis. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(1):50-4.
782. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, Carter R, Vermeylen D, Grammer LC, та ін. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *American journal of rhinology*. 2008 May-Jun;22(3):228-34.
783. Descargues P, Deraison C, Bonnart C, Kreft M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, та ін. Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyper activity. *Nat Genet*. 2005 Jan;37(1):56-65.
784. Dejima K, Randell SH, Stutts MJ, Senior BA, Boucher RC. Potential role of abnormal ion transport in the pathogenesis of chronic sinusitis. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 2006 Dec;132(12):1352-62.

785. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1994 Sep;120(9):993-6.
786. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997 Feb;99(2):165-75.
787. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Dec;120(6):1279-84.
788. Schleimer RP, Lane AP, Kim J. Innate and acquired immunity and epithelial cell function in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol*. 2007;20:51-78.
789. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA, Schleimer RP. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004 Sep;31(3):358-64.
790. Lane AP, Truong-Tran QA, Myers A, Bickel C, Schleimer RP. Serum amyloid A, properdin, complement 3, and toll-like receptors are expressed locally in human sinonasal tissue. *American journal of rhinology*. 2006;20(1):117-23.
791. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *American journal of rhinology*. 2006;20(2):138-44.
792. Bianchi ME, Manfredi AA. Immunology. Dangers in and out. *Science (New York, NY)*. 2009 Mar 27;323(5922):1683-4.
793. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004 Oct;5(10):987-95.
794. Vroeling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy*. 2008 Sep;63(9):1110-23.
795. Kato A, Schleimer RP. Beyond inflammation: airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol*. 2007 Dec;19(6):711-20.
796. Dong Z, Yang Z, Wang C. Expression of TLR2 and TLR4 messenger RNA in the epithelial cells of the nasal airway. *American journal of rhinology*. 2005 May-Jun;19(3):236-9.
797. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, Gevaert P, De Belder T, Verhasselt B, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: A differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(4):467-72.
798. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Dubin MG, Lin S, Spannhake EW, Lane AP. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *American journal of rhinology*. 2007 Jan- Feb;21(1):110-6.
799. Bogefors J, Rydberg C, Uddman R, Fransson M, Mansson A, Benson M, et al. Nod1, Nod2 and Nalp3 receptors, new potential targets in treatment of allergic rhinitis? *Allergy*. 2010 Oct;65(10):1222-6.
800. Mansson A, Bogefors J, Cervin A, Uddman R, Cardell LO. NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis. *Allergy*. 2011 May;66(5):621-8.
801. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004 Apr;84(2):579-621.
802. Hershenson MB. Proteases and Protease-activated receptors signalling: at the crossroads of acquired and innate immunity. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jul;37(7):963-6.
803. Rudack C, Sachse F, Albert N, Becker K, von Eiff C. Immunomodulation of nasal epithelial cells by *Staphylococcus aureus*-derived serine proteases. *J Immunol*. 2009 Dec 1;183(11):7592-601.
804. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009 May 11;206(5):1135-47.

805. Avila PC, Schleimer RP. Airway Epithelium. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, editors. Allergy and allergic diseases. 2nd ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008.
806. Laudien M, Dressel S, Harder J, Glaser R. Differential expression pattern of antimicrobial peptides in nasal mucosa and secretion. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):107-11.
807. Kim ST, Cha HE, Kim DY, Han GC, Chung YS, Lee YJ, та ін. Antimicrobial peptide LL-37 is upregulated in chronic nasal inflammatory disease. *Acta Otolaryngol*. 2003 Jan;123(1):81-5.
808. Lee HM, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ. Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):328-30.
809. Van Zele T, Coppieters F, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local complement activation in nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2009 Sep;119(9):1753-8.
810. Schlosser RJ, Mulligan RM, Casey SE, Varela JC, Harvey RJ, Atkinson C. Alterations in gene expression of complement components in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Jan-Feb;24(1):21-5.
811. Lee JT, Jansen M, Yilma AN, Nguyen A, Desharnais R, Porter E. Antimicrobial lipids: novel innate defense molecules are elevated in sinus secretions of patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Mar-Apr;24(2):99-104.
812. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, Tan LW, Wormald PJ. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11):2030-5.
813. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, Suh L, Conley DB, Chandra R, та ін. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Mar;125(3):667-75.
814. Meyer JE, Harder J, Sipos B, Maune S, Kloppel G, Bartels J, та ін. Psoriasin (S100A7) is a principal antimicrobial peptide of the human tongue. *Mucosal Immunol*. 2008 May;1(3):239-43.
815. Seshadri S, Lin D, Kato A, Carter R, Suh L, Peters A, та ін. Reduced Expression of Antimicrobial PLUNC Proteins in Nasal Polyp Tissue. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;125(2):AB61.
816. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Spannhake EW, Lane AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *American journal of rhinology*. 2008 Mar-Apr;22(2):115-21.
817. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):241-54.
818. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, та ін. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2006 May;36(5):1309-23.
819. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, та ін. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med*. 2009 Jul 6;206(7):1465-72.
820. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, та ін. IL-22 mediates mucosal host defense against Gramnegative bacterial pneumonia. *Nat Med*. 2008 Mar;14(3):275-81.
821. Hulse K, Norton J, Harris K, Conley D, Chandra R, Kern R, та ін. Epithelial STAT3 activation is associated with expression of the antimicrobial peptide S100A7. *J Immunol* 2010 184(14).
822. Aujla SJ, Kolls JK. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense. *J Mol Med*. 2009 May;87(5):451-4.
823. Ramanathan M, Jr., Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. *The Laryngoscope*. 2007 Oct;117(10):1839-43.

824. Kowalski ML, Lewandowski A-Polak A, Wozniak J, Ptasińska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, та ін. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy*. 2005;60(5):631-7.
825. Nishi Y, Takeno S, Ishino T, Hirakawa K. Glucocorticoids suppress NF-kappaB activation induced by LPS and PGN in paranasal sinus epithelial cells. *Rhinology*. 2009 Dec;47(4):413-8.
826. Lu X, Zhang XH, Wang H, Long XB, You XJ, Gao QX, та ін. Expression of osteopontin in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):104-11.
827. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):193-204.
828. Watanabe K, Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2004 Jun;113(6):465-73.
829. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, та ін. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2006;140(3):205-14.
830. Basinski TM, Holzmann D, Eiwegger T, Zimmermann M, Klunker S, Meyer N, та ін. Dual nature of T cell-epithelium interaction in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Jul;124(1):74-80 e1-8.
831. Damm M, Quante G, Rosenbohm J, Rieckmann R. Proinflammatory effects of *Staphylococcus aureus* exotoxin B on nasal epithelial cells. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2006 Feb;134(2):245-9.
832. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, та ін. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Sep 22.
833. Mulligan JK, Mulligan RM, Atkinson C, Schlosser RJ. Human sinonasal epithelial cells direct dendritic function and T-cell T helper 1/T helper 2 skewing following *Aspergillus* exposure. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(4):268-74.
834. Bulek K, Swaidani S, Aronica M, Li X. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol*. 2010 Mar-Apr;88(3):257-68.
835. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, та ін. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Feb;123(2):472-8.
836. Nonaka M, Fukumoto A, Ogihara N, Sakanushi A, Pawankar R, Yagi T. Synergistic induction of thymic stromal lymphopoietin by tumor necrosis factor alpha and Th2 cytokine in nasal polyp fibroblasts. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Jan-Feb;24(1):e14-8.
837. Liu T, Li TL, Zhao F, Xie C, Liu AM, Che X, та ін. Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Med Sci*. 2011 Jan;341(1):40-7.
838. Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, та ін. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 Jul;3(3):186-93.
839. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M, Jr., Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Mar-Apr;24(2):105-9.
840. Buysse ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, та ін. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy*. 2010 May;65(5):616-22.
841. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, та ін. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Jan;36(1):52-8.

842. Sachse F, Becker K, Basel TJ, Weiss D, Rudack C. IKK-2 inhibitor TPCA-1 represses nasal epithelial inflammation in vitro. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):168-73.
843. Schleimer RP. Glucocorticoids suppress inflammation but spare innate immune responses in airway epithelium. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004;1(3):222-30.
844. Bobic S, van Drunen CM, Callebaut I, Hox V, Jorissen M, Fokkens WJ, та ін. Dexamethasone-induced apoptosis of freshly isolated human nasal epithelial cells concomitant with abrogation of IL-8 production. *Rhinology*. 2010 Dec;48(4):401-7.
845. Li N, Hao M, Phalen RF, Hinds WC, Nel AE. Particulate air pollutants and asthma. A paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced adverse health effects. *Clin Immunol*. 2003 Dec;109(3):250-65.
846. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, та ін. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med*. 1995 Apr;1(4):370-3.
847. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol*. 1997 Sep;117(5):728-34.
848. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 1997 Jan;117(1):113-7.
849. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002 May;32(5):698-701.
850. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):717-24.
851. Phillips PS, Sacks R, Marcellis GN, Cohen NA, Harvey RJ. Nasal nitric oxide and sinonasal disease: a systematic review of published evidence. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Feb;144(2):159-69.
852. Cannady SB, Batra PS, Leahy R, Citardi MJ, Janocha A, Ricci K, та ін. Signal transduction and oxidative processes in sinonasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Dec;120(6):1346-53.
853. Cardell LO. The paranasal sinuses and a unique role in airway nitric oxide production? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Jul 15;166(2):131-2.
854. Jardeleza C, Foreman A, Baker L, Paramasivan S, Field J, Tan LW, та ін. The effects of nitric oxide on *Staphylococcus aureus* biofilm growth and its implications in chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1-7.
855. Kirihene R, Rees G, Wormald PJ. The influence of the size of the maxillary sinus ostium on the nasal and sinus nitric oxide levels. *American journal of rhinology*. 2002;16:261-4.
856. Haas N, Hamann K, Grabbe J, Niehus J, Kunkel G, Kolde G, та ін. Demonstration of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on Langerhans' cells of diseased nasal mucosa. *Allergy*. 1997 Apr;52(4):436-9.
857. Reinartz SM, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJJ. Dendritic cells in nasal mucosa of subjects with different allergic sensitizations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;1-3.
858. Rampey AM, Lathers DM, Woodworth BA, Schlosser RJ. Immunolocalization of dendritic cells and pattern recognition receptors in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2007 Jan-Feb;21(1):117-21.
859. Kirsche H, Niederfuhr A, Deutschle T, Fuchs C, Riechelmann H. Ratio of myeloid and plasmacytoid dendritic cells and TH2 skew in CRS with nasal polyps. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):24-31.
860. Ayers CM, Schlosser RJ, O'Connell BP, Atkinson C, Mulligan RM, Casey SE, та ін. Increased presence of dendritic cells and dendritic cell chemokines in the sinus mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(4):296-302.

861. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:451-83.
862. Sobol SE, Christodouloupoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 2002 Nov;128(11):1295-8.
863. Claeys S, Be Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy*. 2004;59(6):606-12.
864. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Apr;40(4):563-75.
865. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1988 May;81(5 Pt 1):867-75.
866. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology*. 2002 Dec;40(4):173-8.
867. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2001 Sep;127(9):1102-5.
868. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2002 May-Jun;16(3):131-4.
869. Bacher C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 May;111(5):1131-2.
870. Soler Z, Sauer D, Mace J, Smith T. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2009(141):454-61.
871. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest*. 1979 Apr;40(4):445-9.
872. Jankowski R, Bene MC, Moneret-Vautrin AD, Haas F, Faure G, Simon C, et al. Immunohistological characteristics of nasal polyps. A comparison with healthy mucosa and chronic sinusitis. *Rhinol Suppl*. 1989;8:51-8.
873. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis - Need for further classification? *Inflammation Research*. 2004;53(3):111-7.
874. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2006 Nov;61(11):1275-9.
875. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *American journal of rhinology*. 2006 Jul-Aug;20(4):445-50.
876. Kim JW, Hong SL, Kim YK, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Dec;137(6):925-30.
877. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Jun 19.
878. Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D, Mori E, Nakajima T, Yoshida T, et al. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146 Suppl 1:77-81.
879. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngology-head and neck surgery* :

- official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Jan;142(1):64-71.
880. Schleimer R, Kato A, Kern RC. "Eosinophils in CRS". Eosinophils in Health and Disease 2011
 881. Combadiere C, Ahuja SK, Tiffany HL, Murphy PM. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1(alpha), MIP-1(beta), and RANTES. *J Leukoc Biol.* 1996 Jul;60(1):147-52.
 882. Daugherty BL, Siciliano SJ, DeMartino JA, Malkowitz L, Sirotina A, Springer MS. Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med.* 1996 May 1;183(5):2349-54.
 883. Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, та ін. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1996 Oct;98(4):766-80.
 884. Allen JS, Eisma R, LaFreniere D, Leonard G, Kreutzer D. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 1998 May;107(5 Pt 1):416-20.
 885. Meyer JE, Bartels J, Gorogh T, Sticherling M, Rudack C, Ross DA, та ін. The role of RANTES in nasal polyposis. *American journal of rhinology.* 2005;19(1):15-20.
 886. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, та ін. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology.* 1997 Dec;35(4):171-4.
 887. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol.* 1999 Aug 1;163(3):1545-51.
 888. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *The Laryngoscope.* 2000 Aug;110(8):1353-7.
 889. Molinaro RJ, Bernstein JM, Koury ST. Localization and quantitation of eotaxin mRNA in human nasal polyps. *Immunol Invest.* 2003 Aug;32(3):143-54.
 890. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger EO. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology.* 2006;44(2):145-50.
 891. Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, Yokoi H, Saito T, Kawano K, та ін. Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *The Laryngoscope.* 2009 Jun;119(6):1053-9.
 892. Matsukura S, Stellato C, Plitt JR, Bickel C, Miura K, Georas SN, та ін. Activation of eotaxin gene transcription by NF-kappa B and STAT6 in human airway epithelial cells. *J Immunol.* 1999 Dec 15;163(12):6876-83.
 893. Kuperman DA, Schleimer RP. Interleukin-4, interleukin-13, signal transducer and activator of transcription factor 6, and allergic asthma. *Curr Mol Med.* 2008 Aug;8(5):384-92.
 894. Ying S, Meng Q, Taborda-Barata L, Corrigan CJ, Barkans J, Assoufi B, та ін. Human eosinophils express messenger RNA encoding RANTES and store and release biologically active RANTES protein. *Eur J Immunol.* 1996;26:70-6.
 895. Denburg JA, Otsuka H, Ohnishi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):321-6.
 896. Ohnishi M, Ruhno J, Bienenstock J, Milner R, Dolovich J, Denburg JA. Human nasal polyp epithelial basophil/mast cell and eosinophil colony-stimulating activity. The effect is T-cell-dependent. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Sep;138(3):560-4.
 897. Park HS, Jung KS, Shute J, Roberts K, Holgate ST, Djukanovic R. Allergen-induced release of GM-CSF and IL-8 in vitro by nasal polyp tissue from atopic subjects prolongs eosinophil survival. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 1997 Jul;10(7):1476-82.

898. Gauldie J, Cox G, Jordana M, Ohno I, Kirpalani H. Growth and colonystimulating factors mediate eosinophil fibroblast interactions in chronic airway inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 May 28;725:83-90.
899. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, та ін. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Apr;24(4):307-17.
900. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1997;99:837-42.
901. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol.* 1997 Apr 15;158(8):3902-8.
902. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 1998 Sep;28(9):1145-52.
903. Lamblin C, Bolard F, Gosset P, Tsicopoulos A, Perez T, Darras J, та ін. Bronchial interleukin-5 and eotaxin expression in nasal polypos i s. Relat ionshi p wi th (a) s ymptoma t i c bronchi a l hyperresponsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001 Apr;163(5):1226-32.
904. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, та ін. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy.* 1998 Jan;53(1):2-13.
905. Wagenmann M, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2000;105:S210.
906. Beck LA, Schall TJ, Beall LD, Leopold D, Bickel C, Baroody F, та ін. Detection of the chemokine RANTES and activation of vascular endothelium in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1994;93:A234.
907. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995 Jun;12(6):624-32.
908. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, та ін. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996 Oct;15(4):443-50.
909. Corsi MM, Pagani D, Dogliotti G, Perona F, Sambataro G, Pignataro L. Protein biochip array of adhesion molecule expression in peripheral blood of patients with nasal polyposis. *Int J Biol Markers.* 2008;23:115-20.
910. Eweiss A, Dogheim Y, Hassab M, Tayel H, Hammad Z. VCAM-1 and eosinophilia in diffuse sino-nasal polyps. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery.* 2009 Mar;266(3):377-83.
911. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med.* 1994 Jul 1;180(1):371-6.
912. Toppila-Salmi SK, Myller JP, Torkkeli TVM, Muhonen JV, Renkonen JA, Rautiainen ME, та ін. Endothelial L-selectin ligands in sinus mucosa during chronic maxillary rhinosinusitis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2005;171(12):1350-7.
913. Tan BK, Schleimer RP, Kern RC. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery.* 2010 Feb;18(1):21-6.
914. Perez-Novo CA, Claeys C, Van Zele T, Holtapples G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Eicosanoid metabolism and eosinophilic inflammation in nasal polyp patients with immune

- response to *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *American journal of rhinology*. 2006 Jul-Aug;20(4):456-60.
915. Perez -Novo CA, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis. *Respir Res*. 2006;7:75.
 916. Bernardes JF, Shan J, Tewfik M, Hamid Q, Frenkiel S, Eidelman DH. Protein nitration in chronic sinusitis and nasal polyposis: Role of eosinophils. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2004;131(5):696-703.
 917. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *American journal of rhinology*. 2000 Sep-Oct;14(5):279-90.
 918. Abu-Ghazaleh RI, Fujisawa T, Mestecky J, Kyle RA, Gleich GJ. IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol*. 1989 Apr 1;142(7):2393-400.
 919. Pleass RJ, Lang ML, Kerr MA, Woof JM. IgA is a more potent inducer of NADPH oxidase activation and degranulation in blood eosinophils than IgE. *Mol Immunol*. 2007 Feb;44(6):1401-8.
 920. Bartemes KR, Cooper KM, Drain KL, Kita H. Secretory IgA induces antigenindependent eosinophil survival and cytokine production without inducing effector functions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Oct;116(4):827-35.
 921. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Dec;37(12):1840-7.
 922. Laitinen LA, Laitinen L. Structural and cellular changes in asthma. *Eur Respir Rev*. 1994;4:348-51.
 923. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, та ін. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003 Oct;112(7):1029-36.
 924. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, Hoshi H, Honma M, Woolley K, та ін. Eosinophils as a potential source of platelet-derived growth factor B-chain (PDGF-B) in nasal polyposis and bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995 Dec;13(6):639-47.
 925. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, Hoshi H, Honma M, Woolley K, та ін. Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;15:404-9.
 926. Elovic A, Wong DT, Weller PF, Matossian K, Galli SJ. Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;93:864-9.
 927. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;94:1202-13.
 928. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, та ін. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1069-76.e4.
 929. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, Fransen L, та ін. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy*. 2003;58:371-9.
 930. Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, Lundahl J, Holtappels G, van Cauwenberge P, та ін. Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. *Allergy*. 2009 May;64(5):725-32.
 931. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, та ін. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Nov;118(5):1133-41.

932. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, та ін. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Sep 27.
933. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997 Nov;117(5):535-41.
934. Chen YS, Arab SF, Westhofen M, Lorenzen J. Expression of interleukin-5, interleukin-8, and interleukin-10 mRNA in the osteomeatal complex in nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2005;19(2):117-23.
935. Ural A, Tezer MS, Yucel A, Atilla H, Ileri F. Interleukin-4, interleukin-8 and E-selectin levels in intranasal polyposis patients with and without allergy: a comparative study. *J Int Med Res*. 2006 Sep-Oct;34(5):520-4.
936. Huvenne W, van Bruaene N, Zhang N, van Zele T, Patou J, Gevaert P, та ін. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? *Current allergy and asthma reports*. 2009 May;9(3):213-20.
937. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):519-31.
938. Weathington NM, van Houwelingen AH, Noerager BD, Jackson PL, Kraneveld AD, Galin FS, та ін. A novel peptide CXCR ligand derived from extracellular matrix degradation during airway inflammation. *Nat Med*. 2006 Mar;12(3):317-23.
939. Snelgrove RJ, Jackson PL, Hardison MT, Noerager BD, Kinloch A, Gaggari A, та ін. A critical role for LTA4H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation. *Science (New York, NY)*. 2010 Oct 1;330(6000):90-4.
940. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S73-80.
941. Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Apr;119(4):855-62.
942. Pawankar R, Lee KH, Nonaka M, Takizawa R. Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol*. 2007;20:93-101.
943. Xue L, Gyles SL, Wetley FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, та ін. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol*. 2005 Nov 15;175(10):6531-6.
944. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*. [Conference Paper]. 2004;34(7):1086-92.
945. Ruhno J, Howie K, Anderson M, Andersson B, Vanzieleghem M, Hitch D, та ін. The increased number of epithelial mast cells in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent. *Allergy*. 1990 Jul;45(5):370-4.
946. Otsuka H, Ohkubo K, Seki H, Ohnishi M, Fujikura T. Mast cell quantitation in nasal polyps, sinus mucosa and nasal turbinate mucosa. *J Laryngol Otol*. 1993 May;107(5):418-22.
947. Drake-Lee AB, Chevreton E, Lowe D. The effects of different fixations on the distribution and numbers of mast cells in patients with nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1988 Dec;102(12):1099-101.
948. Kitapci F, Muluk NB, Atasoy P, Koc C. Role of mast and goblet cells in the pathogenesis of nasal polyps. *Journal of Otolaryngology*. 2006;35(2):122-32.
949. Patou J, Holtappels G, Affleck K, Gevaert P, Perez-Novoa C, Van Cauwenberge P, та ін. Enhanced release of IgE-dependent early phase mediators from nasal polyp tissue. *J Inflamm (Lond)*. 2009;6:11.
950. Patou J, Holtappels G, Affleck K, van Cauwenberge P, Bachert C. Syk-kinase inhibition prevents mast cell activation in nasal polyps. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):100-6.

951. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol*. 2011 Apr 23;29:273-93.
952. Chen K, Cerutti A. New insights into the enigma of immunoglobulin D. *Immunological Reviews*. 2010;237:160-79.
953. Chen K, Xu W, Wilson M, He B, Miller NW, Bengten E, et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol*. 2009 Aug;10(8):889-98.
954. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jan;9(1):9-13.
955. Mechtcheriakova D, Sobanov Y, Holtappels G, Bajna E, Svoboda M, Jaritz M, et al. Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID)-Associated Multigene Signature to Assess Impact of AID in Etiology of Diseases with Inflammatory Component. *PLoS ONE*. 2011;6(10):1-12.
956. Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx*. 2000;27:59-64.
957. Sabirov A, Hamilton RG, Jacobs JB, Hillman DE, Lebowitz RA, Watts JD. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2008 Jan;118(1):4-9.
958. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, Birch DS, Merrett TG, Durham SR, et al. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol*. 2001 Dec;31(12):3422-31.
959. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2002 May;2(3):231-8.
960. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy*. 2005;60(1):71-9.
961. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Bosse Y, Castano R, Desrosiers M. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Mar-Apr;25(2):e49-54.
962. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis--and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(2):87-98.
963. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):318-24.
964. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999 Dec 6;190(11):1697-710.
965. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax*. 2000 Oct;55 Suppl 2:S79-83.
966. Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol*. 2009 Jul;10(7):713-20.
967. Miller SA, Weinmann AS. Common themes emerge in the transcriptional control of T helper and developmental cell fate decisions regulated by the T-box, GATA and ROR families. *Immunology*. 2009 Mar;126(3):306-15.
968. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol*. 2010 Mar;28:445-89.
969. Miller LS, Cho JS. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. *Nat Rev Immunol*. 2011 Aug;11(8):505-18.
970. Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol*. 2011 Jan;12(1):21-7.

971. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, та ін. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1367-70.
972. Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF, Jr., Tocker JE, та ін. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1362-6.
973. Mjoesberg J, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, та ін. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nature Immunology*. 2011;1-8.
974. Allakhverdi Z, Delespesse G. Hematopoietic progenitor cells are innate Th2 cytokine-producing cells. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):4-9.
975. Prussin C, Yin Y, Upadhyaya B. T(H)2 heterogeneity: Does function follow form? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Dec;126(6):1094-8.
976. Wan YY. Multi-tasking of helper T cells. *Immunology*. 2010 Jun;130(2):166-71.
977. Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Immunology* 2010;10:225-35.
978. Paul WE. What determines Th2 differentiation, in vitro and in vivo? *Immunology and Cell Biology*. 2010;88:236-9.
979. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S53-72.
980. Mucida D, Salek-Ardakani S. Regulation of TH17 cells in the mucosal surfaces. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 May;123(5):997-1003.
981. Dubin PJ, Kolls JK. IL-17 in Cystic Fibrosis: More Than Just Th17 Cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184:155-6.
982. Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;102(6):953-60.
983. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Dec;126(6):1081-91; quiz 92-3.
984. Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, та ін. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jun;121(6):1435-41, 41 e1-3.
985. Kim TH, Lee JY, Lee HM, Lee SH, Cho WS, Ju YH, та ін. Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans, and lymphatic vessels. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Dec;40(12):1742-54.
986. Jiang XD, Li GY, Li L, Dong Z, Zhu DD. The characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2011;25(5):171-5.
987. Shen Y, Tang XY, Yang YC, Ke X, Kou W, Pan CK, та ін. Impaired balance of Th17/Treg in patients with nasal polyposis. *Scand J Immunol*. 2011 Aug;74(2):176-85.
988. Li CW, Shi L, Zhang KK, Li TY, Lin ZB, Lim MK, та ін. Role of p63/p73 in epithelial remodeling and their response to steroid treatment in nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):765-72.
989. Fan Y, Xia W, Liu W, Chen R, Li X, Xu R, та ін. Increased nasal IL-5 levels act as a predisposing factor of asthma in southern China. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 May;127(5):1312-3; author reply 3-4.
990. Li X, Meng J, Qiao X, Liu Y, Liu F, Zhang N, та ін. Expression of TGF β , matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 May;125(5):1061-8.

991. Winther B, Innes DJ, Jr., Mills SE, Mygind N, Zito D, Hayden FG. Lymphocyte subsets in normal airway mucosa of the human nose. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1987 Jan;113(1):59-62.
992. Hao J, Pang YT, Wang DY. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2006;134(2):267-75.
993. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):451-62.
994. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2007;21(6):651-7.
995. Holgate ST. Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? *Allergy and Clinical Immunology*. 2010;10:48-53.
996. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, та ін. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2009;47:275-9.
997. Kouzaki H, Seno S, Fukui J, Owaki S, Shimizu T. Role of platelet-derived growth factor in airway remodelling in rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):273-80.
998. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *The Laryngoscope*. 2002 Apr;112(4):738-45.
999. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of TGF- β in airway remodeling in Asthma *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(127-33.).
1000. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, та ін. TGF- β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(2):253-9.
1001. Van Bruaene N, Perez-Novo C, Van Crombruggen K, Deruyck N, Holtappels G, Van Cauwenberge P, та ін. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011:1-8.
1002. Araujo BB, Dolhnikoff M, Silva LF, Elliot J, Lindeman JH, Ferreira DS, та ін. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008 Jul;32(1):61-9.
1003. Lechapt-Zalcman E, Coste A, d'Ortho MP, Frisdal E, Harf A, Lafuma C, та ін. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. *J Pathol*. 2001 Feb;193(2):233-41.
1004. Watelet J B, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):54-60.
1005. Can IH, Ceylan K, Caydere M, Samim EE, Ustun H, Karasoy DS. The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Aug;139(2):211-5.
1006. Hwang KS, Park IH, Choi H, Lee SH, Lee HM. Increased expression of angiogenin in nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jan- Feb;25(1):e23-6.
1007. Wittekindt C, Hess A, Bloch W, Sultanie S, Michel O. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2002 Jul;259(6):294-8.
1008. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Huang HM. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jan;71(1):23-8.

1009. Lee HS, Myers A, Kim J. Vascular endothelial growth factor drives autocrine epithelial cell proliferation and survival in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Dec 1;180(11):1056-67.
1010. Gosepath J, Brieger J, Mann WJ. New immunohistologic findings on the differential role of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2005;19(2):111-6.
1011. Matsune S, Kono M, Sun D, Ushikai M, Kurono Y. Hypoxia in paranasal sinuses of patients with chronic sinusitis with or without the complication of nasal allergy. *Acta Otolaryngol*. 2003 May;123(4):519-23.
1012. Sun D, Matsune S, Ohori J, Fukuiwa T, Ushikai M, Kurono Y. TNF-alpha and endotoxin increase hypoxia-induced VEGF production by cultured human nasal fibroblasts in synergistic fashion. *Auris Nasus Larynx*. 2005 Sep;32(3):243-9.
1013. Matsune S, Sun D, Ohori J, Nishimoto K, Fukuiwa T, Ushikai M, та ін. Inhibition of vascular endothelial growth factor by macrolides in cultured fibroblasts from nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2005 Nov;115(11):1953-6.
1014. Chien CY, Tai CF, Ho KY, Kuo WR, Chai CY, Hsu YC, та ін. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in the nasal polyps by real-time RT-PCR and immunohistochemistry. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Aug;139(2):206-10.
1015. Steinke JW, Woodard CR, Borish L. Role of hypoxia in inflammatory upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;8(1):16-20.
1016. Shun CT, Lin SK, Hong CY, Huang HM, Liu CM. Hypoxia induces cysteine-rich 61, vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expressions in human nasal polyp fibroblasts: An implication of neutrophils in the pathogenesis of nasal polyposis. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jan-Feb;25(1):15-8.
1017. Payne SC, Han JK, Huyett P, Negri J, Kropf EZ, Borish L, та ін. Microarray analysis of distinct gene transcription profiles in noneosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology*. 2008 Nov-Dec;22(6):568-81.
1018. Ahmed SK, Williams JL, Drake-Lee A, Egginton S. No significant role for angiogenesis in nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2008;22:24-8.
1019. Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev*. 1992 Apr;72(2):369-417.
1020. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, Tojima I, Hoshi E, Kouzaki H, та ін. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jan-Feb;25(1):7-11.
1021. Sejima T, Holtappels G, Bachert C. The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jan-Feb;25(1):1-6.
1022. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *American journal of rhinology*. 2006 May-Jun;20(3):278-82.
1023. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 1998 Apr;108(4 Pt 1):502-7.
1024. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *The Laryngoscope*. 2000 Dec;110(12):2095-9.
1025. Hamilton DW. Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease. *J Cell Commun Signal*. 2008 Jun;2(1-2):9-17.
1026. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, Lee SW, Park MC, Park YB, та ін. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2008;47:1775-9.

1027. Samitas K, Zer vas E, Vittorak is S, Semitekolou M, Alissafi T, Bossios A, та ін. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011 Feb;37(2):331-41.
1028. Daines S, Wang Y, Orlandi R. Periostin and osteopontin are overexpressed in chronical ly inflamed s inuses . *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(2):101-5.
1029. Stankovic KM, Goldsztein H, Reh DD, Platt MP, Metson R. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma. *The Laryngoscope*. 2008 May;118(5):881-9.
1030. Videler WJ, Georgalas C, Menger DJ, Freling NJ, van Drunen CM, Fokkens WJ. Osteitic bone in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):139-47.
1031. Martinez-Anton A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Mucin gene expression in rhinitis syndromes. *Current Allergy & Asthma Reports*. [Review]. 2006;6(3):189-97.
1032. Martinez-Anton A, de Bolos C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, та ін. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006;36:448-57.
1033. Kano H, Tanabe T, Rubin BK. IL-13- induced MUC5AC production and goblet cell differentiation is steroid resistant in human airway cells. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;1-10.
1034. Malekzadeh S, McGuire JF. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports*. [Review]. 2003;3(3):221-6.
1035. Ding GQ, Zheng CQ. The expression of MUC5AC and MUC5B mucin genes in the mucosa of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2007 May-Jun;21(3):359-66.
1036. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2004;130(6):747-52.
1037. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Antiinflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009 Nov;29(4):689-703.
1038. Ali MS, Pearson JP. Upper airway mucin gene expression: a review. *The Laryngoscope*. 2007 May;117(5):932-8.
1039. Ali M. Nasosinus mucin expression in normal and inflammatory conditions. *Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9:10-5.
1040. Ali M. Mucin Expression in Nasal Polyps. In: Oenerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal Polyposis*. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 65-73.
1041. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science (New York, NY)*. 2001 Nov 30;294(5548):1871-5.
1042. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004 Sep;56(3):387-437.
1043. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, та ін. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Feb;111(2):342-9.
1044. Hirata H, Arima M, Fukushima Y, Honda K, Sugiyama K, Tokuhisa T, та ін. Overexpression of the LTC4 synthase gene in mice reproduces human aspirin-induced asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Aug;41(8):1133-42.
1045. Sampson AP. Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Aug;41(8):1050-3.

1046. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bacher t C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Jun;115(6):1189-96.
1047. Ebbens FA, Maldonado M, de Groot EJ, Alobid I, van Drunen CM, Picado C, та ін. Topical glucocorticoids downregulate COX-1 positive cells in nasal polyps. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):96-103.
1048. Gervais FG, Cruz RP, Chateauneuf A, Gale S, Sawyer N, Nantel F, та ін. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Dec;108(6):982-8.
1049. Schratl P, Royer JF, Kostenis E, Ulven T, Sturm EM, Waldhoer M, та ін. The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. *J Immunol*. 2007 Oct 1;179(7):4792-9.
1050. Nantel F, Fong C, Lamontagne S, Wright DH, Giaid A, Desrosiers M, та ін. Expression of prostaglandin D synthase and the prostaglandin D2 receptors DP and CRTH2 in human nasal mucosa. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2004 Jan;73(1-2):87-101.
1051. Perez-Novo CA, Holtappels G, Vinall SL, Xue L, Zhang N, Bachert C, та ін. CRTH2 mediates the activation of human Th2 cells in response to PGD(2) released from IgE/anti-IgE treated nasal polyp tissue. *Allergy*. 2010 Mar;65(3):304-10.
1052. Okano M, Fujiwara T, Yamamoto M, Sugata Y, Matsumoto R, Fukushima K, та ін. Role of prostaglandin D2 and E2 terminal synthases in chronic rhinosinusitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Aug;36(8):1028-38.
1053. Yamamoto M, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Nagatsuka H, та ін. Expression and Characterization of PGD2 Receptors in Chronic Rhinosinusitis: Modulation of DP and CRTH2 by PGD2. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2009;148:127-36.
1054. Fortner CN, Breyer RM, Paul RJ. EP2 receptors mediate airway relaxation to substance P, ATP, and PGE2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Aug;281(2):L469-74.
1055. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, та ін. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Jul;160(1):291-6.
1056. Mullol J, Fernandez-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benitez P, та ін. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 May;109(5):824-30.
1057. Fritz SB, Terrell JE, Conner ER, Kukowska-Latallo JF, Baker JR. Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Dec;112(6):1057-63.
1058. Benson M, Carlsson L, Adner M, Jernas M, Rudemo M, Sjogren A, та ін. Gene profiling reveals increased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in glucocorticoid-treated nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Jun;113(6):1137-43.
1059. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, та ін. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(4):783-90.
1060. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, та ін. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGFbeta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 10;107(32):14170-5.
1061. Rho HS, Lee SH, Lee HM, Jung HH, Choi J, Park MK, та ін. Overexpression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in nasal polyps. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2006 Sep;132(9):985-9.
1062. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Filali- Mouhim A, Desrosiers M. c-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis .

- Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 May;142(5):665-71 e1-2.
1063. Reh DD, Ramanathan M, Jr., Sultan B, Wang Y, May L, Lane AP. The role of hepatocyte growth factor/c-Met in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Jul-Aug;24(4):266-70.
 1064. Anand VK, Kacker A, Orjuela AF, Huang C, Manarey C, Xiang J. Inflammatory pathway gene expression in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2006 Jul-Aug;20(4):471-6.
 1065. Wang X, Dong Z, Zhu DD, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2006;115(6):450-6.
 1066. Lee J, Kang H, Woo J, Chae S, Lee S, Hwang S. Up-regulation of chemokine ligand 20 in chronic rhinosinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2006;132(5):537-41.
 1067. Figueiredo CR, Santos RP, Silva ID, Weckx LL. Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2007 Mar-Apr;21(2):231-5.
 1068. Bolger WE, Joshi AS, Spear S, Nelson M, Govindaraj K. Gene expression analysis in sinonasal polyposis before and after oral corticosteroids: a preliminary investigation. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Jul;137(1):27-33.
 1069. Wu J, Bing L, Jin H, Jingping F. Gene expression profiles of nasal polyps associated with allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2009 Jan-Feb;30(1):24-32.
 1070. Rostkowska-Nadolska B, Kapral M, Fraczek M, Kowalczyk M, Gawron W, Mazurek U. A microarray study of gene expression profiles in nasal polyps. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Feb;38(1):58-64.
 1071. Lund V. Quantification for staging sinusitis. The staging and Therapy Group. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1995(167):17-21.
 1072. Ferguson BJ, Narita M, Yu VL, Wagener MM, Gwaltney JM, Jr. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic implications. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012 Jan;54(1):62-8.
 1073. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Jun;126(6):623-7.
 1074. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(1):147-51.
 1075. Ling FT, Kountakis SE. Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6):1090-3.
 1076. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *The Laryngoscope*. 2001 Apr;111(4 Pt 1):581-6.
 1077. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner K, Lundqvist C, Russell MB. Chronic rhinosinusitis gives a ninefold increased risk of chronic headache. *The Akershus study of chronic headache. Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010 Feb;30(2):152-60.
 1078. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. *The Laryngoscope*. 2011 Apr;121(4):873-8.
 1079. Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2008 Dec;118(12):2225-30.
 1080. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol*. 2008 May-Jun;29(3):209-17.
 1081. Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, Bertrand B, Aubert G, Verses T, et al. Nasal obstruction and its impact on sleep-related breathing disorders. *Rhinology*. 2005 Dec;43(4):242-50.

1082. Storms W, Yawn B, Fromer L. Therapeutic options for reducing sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Current medical research and opinion*. 2007;23(9):2135-46.
1083. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Jun;45(2):144-7.
1084. Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *The Laryngoscope*. 2011 Mar;121(3):674-8.
1085. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997;123(6):595-600.
1086. Ragab A, Clement P, Vincken W. Correlation between the cytology of the nasal middle meatus and BAL in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2005 Mar;43(1):11-7.
1087. Ozcan M, Unal A, Aksaray S, Yalcin F, Akdeniz T. Correlation of middle meatus and ethmoid sinus microbiology in patients with chronic sinusitis. *Rhinology*. 2002;40(1):24-7.
1088. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
1089. Brenner DJ. Should we be concerned about the rapid increase in CT usage? *Reviews on environmental health*. 2010 Jan-Mar;25(1):63-8.
1090. Schell B, Bauer RW, Lehnert T, Kerl JM, Hambek M, May A, et al. Low-dose computed tomography of the paranasal sinus and facial skull using a high-pitch dual-source system--first clinical results. *European radiology*. 2011 Jan;21(1):107-12.
1091. Hodez C, Grifaton-Tailandier C, Bensimon I. Cone-beam imaging: applications in ENT. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2011 Apr;128(2):65-78.
1092. Bacher K. Evaluation of effective patient dose in paranasal sinus imaging: comparison of cone beam CT, digital tomosynthesis and multislice CT. *World Congress on medical Physics and Biomedical Engineering*. 2009(25):458-60.
1093. Lin HW, Bhattacharyya N, Brenner DJ, Schell B, Bauer RW, Lehnert T, et al. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. Should we be concerned about the rapid increase in CT usage? Low-dose computed tomography of the paranasal sinus and facial skull using a high-pitch dual-source system--first clinical results. Cone-beam imaging: applications in ENT. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):36-9.
1094. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183-4.
1095. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, Hoffman SR, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997;117(4):372-9.
1096. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol*. 1996;21(1):91-5.
1097. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(3):301-5.
1098. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol*. 1981 Mar-Apr;91(3-4):297-303.
1099. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol*. 1984 Mar-Apr;97(3-4):319-23.
1100. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1999;256(7):335-7.

1101. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol.* 1982;35(3):357-9.
1102. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamure Y, Ohyama M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. *Acta Otolaryngol.* 1992 Sep;112(5):845-51.
1103. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol.* 1994;108(9):749-53.
1104. Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart W. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1998;60(4):202-5.
1105. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Berghe H, Cassiman JJ. Contribution of in vitro culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the physiology of the respiratory tract. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 1991 Feb;4(2):210-7.
1106. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science (New York, NY).* 1976 Jul 23;193(4250):317-9.
1107. Delclaux C, Malinvaud D, Chevalier-Bidaud B, Callens E, Mahut B, Bonfils P. Nitric oxide evaluation in upper and lower respiratory tracts in nasal polyposis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2008 Jul;38(7):1140-7.
1108. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology.* 1990;28(3):191-6.
1109. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1998;124(5):513-8.
1110. Hox V, Bobic S, Callebaut I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology.* 2010 Dec;48(4):426-32.
1111. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):32-5.
1112. da Cunha Ibiapina C, Ribeiro de Andrade C, Moreira Camargos PA, Goncalves Alvim C, Augusto Cruz A. Reference values for peak nasal inspiratory flow in children and adolescents in Brazil. *Rhinology.* 2011 Aug;49(3):304-8.
1113. Spronsen v. Peak nasal inspiratory flow in healthy children. *Rhinol Suppl.* 2012;in press.
1114. Ottaviano G, Lund VJ, Coles S, Staffieri A, Scadding GK. Does peak nasal inspiratory flow relate to peak expiratory flow? *Rhinology.* 2008 Sep;46(3):200-3.
1115. Timperley D, Srubisky A, Stow N, Marcellis GN, Harvey RJ. Minimal clinically important differences in nasal peak inspiratory flow. *Rhinology.* 2011 Mar;49(1):37-40.
1116. Thulesius HL, Cervin A, Jessen M. Can we always trust rhinomanometry? *Rhinology.* 2011 Mar;49(1):46-52.
1117. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005 Sep;43(3):169-79.
1118. Straszek SP, Schlunssen V, Sigsgaard T, Pedersen OF. Reference values for acoustic rhinometry in decongested school children and adults: the most sensitive measurement for change in nasal patency. *Rhinology.* 2007 Mar;45(1):36-9.
1119. Haavisto LE, Vahlberg TJ, Sipilä JI. A followup study with acoustic rhinometry in children using nasal insulin. *Rhinology.* 2010 Mar;48(1):95-9.
1120. Haavisto LE, Vahlberg TJ, Sipilä JI. Reference values for acoustic rhinometry in children at baseline and after decongestion. *Rhinology.* 2011 Jun;49(2):243-7.
1121. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol.* 1991;105(10):832-5.

1122. Numminen J, Dastidar P, Heinonen T, Karhuketo T, Rautiainen M. Reliability of acoustic rhinometry. *Respiratory medicine*. 2003;97(4):421-7.
1123. Munoz-Cano R, Salvador R, Valero A, Berenguer J, Alobid I, Bartra J, та ін. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):224-7.
1124. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol*. 1982;94(1-2):149-56.
1125. El legard E. Prac t ical aspec t s on rhinostereometry. *Rhinology*. 2002 Sep;40(3):115-7.
1126. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitisassociated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010 Feb 10;30(6):2324-9.
1127. Amooore JE. Odor standards in squeeze bottlekits for matching quality and intensity. *Wat Sci Tech*. 1992;25:1-9.
1128. R owe - J one s JM, Ma c k a y I S . A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol*. 1997;22(4):377-81.
1129. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology*. 1998;36(1):15-9.
1130. S imme n D. S c r e e n i n g t e s t d e s Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie*. 1998;77:1-6.
1131. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2003 Oct;28(5):417-9.
1132. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-6.
1133. Welge-Lussen A, Gudziol V, Wolfensberger M, Hummel T. Olfactory testing in clinical settings - is there additional benefit from unilateral testing? *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):156-9.
1134. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, та ін. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology*. 2003 Sep;41(3):142-51.
1135. Wang Y, Zhuang L. [Endoscopic sinus surgery, clinical observation with 40 cases]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002;16(8):418-9.
1136. Ji X, Liang C, Wu X, Xie J. [Evaluation on hemorrhage factors secondary to endoscopic sinus surgery with multiple stepwise regression analysis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002;16(8):404-6.
1137. Gaby AR. Intravenous nutrient therapy: the "Myers' cocktail". *Altern Med Rev*. 2002;7(5):389-403.
1138. Adachi M, Furuta S, Suzuki S, Maeda Tl. [Bacterial examination of sinusitis using antral puncture and irrigation]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2002;105(9):925-30.
1139. Shamsiev DF, Mirazizov KD. [Endoscopic ma x i l l a r y s i n u s o t o m y] . *V e s t n Otorinolaringol*. 2002(4):39-40.
1140. Vladimirova EB. [The course of repair processes in the maxillary sinuses after radical surgery]. *Vestn Otorinolaringol*. 2002(4):11-4.
1141. Djordjevic V, Milovanovic J, Janosevic L. [Treatment of otitis and sinusitis with antibiotics]. *Srp Arh Celok Lek*. 2002;130(Suppl 1):59-61.
1142. Dragojlovic J, Milosevic B, Sasic M. [Endocranial bac ter ial infec t ions originating in the otorhinolaryngologic area]. *Srp Arh Celok Lek*. 2002;130(Suppl 1):16-21.
1143. Ladich ER, Lewin-Smith MR, Specht CS, Moroz AL, Kalasinsky VF, Mullick FG. A histopathological study of head and neck specimens from a cohort of Persian Gulf War military veterans. *Mil Med*. 2002;167(10):864-7.
1144. Jaber R. Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. *Prim Care*. 2002 Jun;29(2):231-61.

1145. Baisi EA. Cefditoren, a new aminothiazolidine cephalosporin. *Pharmacotherapy*. 2002;22(10):1278-93.
1146. File TM, Jr., Jacobs MR, Poole MD, Wynne B. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(4):235-47.
1147. Ehnhage A, Kolbeck KG, Juto JE, Dahlen B, Stjarne P. Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):216-23.
1148. Cambau E. [C-reactive protein: general review and role in the study of infections]. *Pathol Biol (Paris)*. 1988 Dec;36(10):1232-6.
1149. Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. *Ugeskr Laeger*. 1990 Dec 31;153(1):13-6.
1150. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *British Journal of General Practice*. 2004;54(506):659-62.
1151. Scadding G. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position Paper. *Clin Transl Allergy*. 2011(12):1-39.
1152. Stull DE, Krouse J, Meltzer EO, Roberts L, Kim S, Frank L, et al. Development and validation of the Congestion Quantifier seven-item test (CQ7): a screening tool for nasal congestion. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007 Nov-Dec;10(6):457-65.
1153. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1993 Feb;18(1):19-22.
1154. Sipila J, Suonpaa J, Laippala P. Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. *Rhinology*. 1994;32(3):141-4.
1155. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol*. 1997;22(3):260-2.
1156. Hirschberg A, Rezek O. Correlation between objective and subjective assessments of nasal patency. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1998;60(4):206-11.
1157. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Mar;115(3 Suppl 1):S442-59.
1158. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology*. 2003;41(2):65-8.
1159. Jones AS, Willatt DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol*. 1989;103(10):909-11.
1160. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol*. 1983 Aug;97(8):705-9.
1161. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol*. 1994 Dec;23(6):454-8.
1162. Panagou P, Loukides S, Tsipra S, Syrigou K, Anastasakis C, Kalogeropoulos N. Evaluation of nasal patency: comparison of patient and clinician assessments with rhinomanometry. *Acta Otolaryngol*. 1998 Nov;118(6):847-51.
1163. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *American journal of rhinology*. 1998;12(5):345-52.
1164. Eccles R, Jawad MS, Jawad SS, Angello JT, Druce HM. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *American journal of rhinology*. 2005 Jan- Feb;19(1):25-31.

1165. Larsson C, Millqvist E, Bende M. Relationship between subjective nasal stuffiness and nasal patency measured by acoustic rhinometry. *American journal of rhinology*. 2001 Nov-Dec;15(6):403-5.
1166. Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. *Rhinology*. 1997 Jun;35(2):58-62.
1167. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol*. 1983 Aug;8(4):273-6.
1168. Simola M. Allergic and non-allergic rhinitis: a long term clinical follow up study. Helsinki University. 2001.
1169. Benitez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2006 May;116(5):770-5.
1170. Padellaro J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *The Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1260-4.
1171. Minovi A, Hummel T, Ural A, Draf W, Bockmuhl U. Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. *European archives of otorhinolaryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2008 Jan;265(1):57-61.
1172. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjarne P. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):325-30.
1173. Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med*. 1992 Sep-Oct;7(5):481-5.
1174. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology*. 2003 Dec;41(4):193-200.
1175. Agius AM. Chronic sinusitis in Malta--correlation between symptoms and CT scan. *Rhinology*. 2010 Mar;48(1):59-64.
1176. Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis--correlation with nasal endoscopy and CT. *Rhinology*. 2010 Mar;48(1):65-70.
1177. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002 Feb;88(2):223-6.
1178. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Jan;126(1):41-7.
1179. Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FJ, 2nd. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997 Nov;123(11):1189-92.
1180. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality of life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2005;19(1):91-6.
1181. Stewart MG, Sicard MW, Piccirillo JF, Diaz-Marchan PJ. Severity staging in chronic sinusitis: are CT scan findings related to patient symptoms? *American journal of rhinology*. 1999 May-Jun;13(3):161-7.
1182. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Oct;137(4):555-61.

1183. Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2009 Dec;34(6):518-25.
1184. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, та ін. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol*. 1995 May;153(5):1510-5.
1185. Alonso J, Anto JM, Gonzalez M, Fiz JA, Izquierdo J, Morera J. Measurement of general health status of non-oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients. *Med Care*. 1992 May;30(5 Suppl):MS125-35.
1186. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*. 1995 Jan 4;273(1):59-65.
1187. Baumann I, Blumenstock G, Zalaman IM, Praetorius M, Klingmann C, Sittel C, та ін. Impact of gender, age, and comorbidities on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Dec;45(4):268-72.
1188. Brandsted R, Sindwani R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2007 Jan-Feb;21(1):50-4.
1189. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, та ін. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multiinstitutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(1):55-63.
1190. Stewart M. Sinus pain: is it real? *Current Opinions in Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2002(10):29-32.
1191. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of facial pain in 108 consecutive patients with paranasal mucopurulent discharge at endoscopy. *J Laryngol Otol*. 2007 Apr;121(4):345-8.
1192. Fahy C, Jones NS. Nasal polyposis and facial pain. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2001 Dec;26(6):510-3.
1193. Tarabichi M. Characteristics of sinus-related pain. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Jun;122(6):842-7.
1194. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
1195. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, Guinto F, LeBoeuf H, Pincus T, та ін. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and U. S. subjects. *The Laryngoscope*. 2003;113(6):943-5.
1196. Cady RK, Schreiber CP. Sinus problems as a cause of headache refractoriness and migraine chronification. *Current pain and headache reports*. 2009 Aug;13(4):319-25.
1197. Howe L, Jones NS. Guidelines for the management of periorbital cellulitis/ abscess. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2004 Dec;29(6):725-8.
1198. Mehle ME, Kremer PS. Sinus CT scan findings in "sinus headache" migraineurs. *Headache*. 2008 Jan;48(1):67-71.
1199. Marshall AH, Jones NS. The utility of radiologic studies in the diagnosis and management of rhinosinusitis. *Current Infectious Disease Reports*. [Review]. 2003;5(3):199-204.
1200. Jeffrey Modell Foundation. National Primary Immunodeficiency Centre. Available from: <http://www.jmfworld.org> <http://www.jmfworld.org>.
1201. Cooney TR, Huissoon AP, Powell RJ, Jones NS. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2001 Jun;26(3):184-8.
1202. Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996 Dec;23(6):1209-23; quiz 24-5.
1203. Berg O, Carenfelt C, Kronval I G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(5):511-6.

1204. Ruoff G. Upper respiratory tract infections in family practice. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug;17(8 Suppl):S73-8.
1205. Benninger MS. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. [Review]. 2003;129(3 SUPPL.):S1-S32.
1206. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol*. 1996 Aug;25(4):249-56.
1207. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear, nose, & throat journal*. 1994 Aug;73(8):574-80.
1208. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and followup of 250 patients. *The Laryngoscope*. 1990 Jan;100(1):79-84.
1209. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2004;18(3):131-6.
1210. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *The Laryngoscope*. 1987 Aug;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
1211. Hosemann W, Wigand ME, Fehle R, Sebastian J, Diepgen DL. [Results of endonasal ethmoid bone operations in diffuse hyperplastic chronic paranasal sinusitis]. *Hno*. 1988 Feb;36(2):54-9.
1212. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. *The Laryngoscope*. 1989 Jan;99(1):1-5.
1213. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 1990;247(2):63-76.
1214. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol*. 1991 Dec;20(6):385-90.
1215. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *The Laryngoscope*. 1993 Oct;103(10):1117-20.
1216. Vleming M, Middelweerd MJ, de Vries N. [Good results of endoscopic paranasal sinus surgery for chronic or recurrent sinusitis and for nasal polyps]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1993 Jul 17;137(29):1453-6.
1217. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol*. 1996 Jul;116(4):611-9.
1218. Jakobsen J, Svendstrup F. Functional endoscopic sinus surgery in chronic sinusitis--a series of 237 consecutively operated patients. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:158-61.
1219. Mehanna H, Mills J, Kelly B, McGarry GW. Benefit from endoscopic sinus surgery. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2002 Dec;27(6):464-71.
1220. Obermann M, Yoon MS, Dommes P, Kuznetsova J, Maschke M, Weimar C, et al. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a populationbased study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007 Jun;27(6):504-9.
1221. Daudia AT, Jones NS. Facial migraine in a rhinological setting. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2002 Dec;27(6):521-5.
1222. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2002 May;22(4):256-9.
1223. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. *The Laryngoscope*. 2008 Dec;118(12):2235-9.
1224. Jones NS. Classification and diagnosis of facial pain. *Hosp Med*. 2001 Oct;62(10):598-606.

1225. Obermann M, Mueller D, Yoon MS, Pageler L, Diener H, Katsarava Z. Migraine with isolated facial pain: a diagnostic challenge. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007 Nov;27(11):1278-82.
1226. Yoon MS, Mueller D, Hansen N, Poitz F, Slomke M, Dommes P, та ін. Prevalence of facial pain in migraine: a populationbased study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010 Jan;30(1):92-6.
1227. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2010 Sep;30(9):1065-72.
1228. Griggs R C, Nutt JG. Episodic ataxias as channelopathies. *Ann Neurol*. 1995 Mar;37(3):285-7.
1229. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, та ін. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):543-52.
1230. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, та ін. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995 Jul;1(7):658-60.
1231. May A, Goadsby PJ. Cluster headache: imaging and other developments. *Curr Opin Neurol*. 1998 Jun;11(3):199-203.
1232. May A, Goadsby PJ. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. *Current pain and headache reports*. 2001 Feb;5(1):60-6.
1233. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1995;15(4):272-6.
1234. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993 Jan;33(1):48-56.
1235. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988 Feb;23(2):193-6.
1236. Goadsby PJ. Neuroimaging in headache. *Microsc Res Tech*. 2001 May 1;53(3):179-87.
1237. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain*. 1991 Aug;46(2):125-32.
1238. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, та ін. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):81-91.
1239. Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Management of migraine: an algorithmic approach. *Neurology*. 2000;55(9 Suppl 2):S46-52.
1240. Goadsby PJ. Mechanisms and management of headache. *J R Coll Physicians Lond*. 1999 May-Jun;33(3):228-34.
1241. Goadsby PJ, Olesen J. Diagnosis and management of migraine. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996 May 18;312(7041):1279-83.
1242. Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: The TEMPO study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2012 Jan 10.
1243. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tulskey J, Hasselblad V. *Drug Treatments for the Prevention of Migraine Headache*. Rockville MD 1999.
1244. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *The International journal of neuroscience*. 2012 Feb;122(2):60-8.
1245. Goadsby PJ. Cluster headache: new perspectives. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1999 Dec;19 Suppl 25:39-41.

1246. Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache--acute and prophylactic therapy. *Headache*. 2011 Feb;51(2):272-86.
1247. Saunte C. Chronic paroxysmal hemicrania: salivation, tearing and nasal secretion. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1984 Mar;4(1):25-32.
1248. Saunte C, Russell D, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania. IX. On the mechanism of attack-related sweating. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1983 Sep;3(3):191-9.
1249. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache*. 1989 Nov;29(10):648-56.
1250. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. *Headache*. 1989 May;29(5):280-1.
1251. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. *Brain : a journal of neurology*. 2008 Apr;131(Pt 4):1142-55.
1252. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Episodic paroxysmal hemicrania: 3 new cases and a review of the literature. *Headache*. 1993 Apr;33(4):195-7.
1253. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache*. 1994 Nov-Dec;34(10):597-9.
1254. Fuad F, Jones NS. Paroxysmal hemicranias and cluster headache: two discrete entities or is there an overlap? *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2002 Dec;27(6):472-9.
1255. Pareja J, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Inter v a l between indomethacin administration and response. *Headache*. 1996 Jan;36(1):20-3.
1256. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. *Headache*. 1998 Feb;38(2):122-8.
1257. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt-Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages--an ominous sign? *Headache*. 1995 Jun;35(6):363-7.
1258. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache*. 1994 Apr;34(4):209-10.
1259. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache*. 1996 Jul -Aug;36(7):429-32.
1260. Hannerz J, Jogestrand T. Intracranial hypertension and sumatriptan efficacy in a case of chronic paroxysmal hemicranias which became bilateral. (The mechanism of indomethacin in CPH). *Headache*. 1993 Jun;33(6):320-3.
1261. Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1984 Mar;4(1):65-70.
1262. Cittadini E, Goadsby PJ. Update on hemicrania continua. *Current pain and headache reports*. 2011 Feb;15(1):51-6.
1263. Goadsby PJ. Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal autonomic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. *Curr Opin Neurol*. 1999 Jun;12(3):273-7.
1264. Shigeno S, Fritschka E, Shigeno T, Brock M. Effects of indomethacin on rCBF during and after focal cerebral ischemia in the cat. *Stroke*. 1985 Mar-Apr;16(2):235-40.
1265. Reichman HR, Farrell CL, Del Maestro RF. Effects of steroids and nonsteroid anti-inflammatory agents on vascular permeability in a rat glioma model. *J Neurosurg*. 1986 Aug;65(2):233-7.
1266. Sicuteri F, Michelacci S, Anselmi B. TERMINATION OF MIGRAINE HEADACHE BY A NEW ANTI - INFLAMMATORY VASOCONSTRICTOR AGENT. *Clin Pharmacol Ther*. 1965 May-Jun;6:336-44.
1267. Schmidt-Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1278-85.

1268. Aggarwal VR, Macfarlane GJ, Farragher TM, McBeth J. Risk factors for onset of chronic oro-facial pain--results of the North Cheshire oro-facial pain prospective population study. *Pain*. 2010 May;149(2):354-9.
1269. Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2006 Nov;7(11):779-93.
1270. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski A, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(2):CD003968.
1271. Tepper SJ. New thoughts on sinus headache. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2004 Mar-Apr;25(2):95-6.
1272. Eross E, Dodick D, Eross M. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). *Headache*. 2007 Feb;47(2):213-24.
1273. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Penas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011 Feb;51(2):226-31.
1274. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache: a clinical conundrum. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2004 Apr;37(2):267-88.
1275. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, Ames M, Richardson MS, Powers C. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed 'sinus' headache. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(16):1769-72.
1276. Levine HL, Setzen M, Cady RK, Dodick DW, Schreiber CP, Eross EJ, et al. An otolaryngology, neurology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment of sinus headache. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Mar;134(3):516-23.
1277. Spierings EL. Acute, subacute, and chronic headache. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2003 Dec;36(6):1095-107, vi.
1278. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147-57.
1279. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2000 Jun;20(5):486-508.
1280. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2000 Jun;13(3):285-9.
1281. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A nonselective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Sep;61(3):285-90.
1282. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a metaanalysis. *Am J Med*. 2001 Jul;111(1):54-63.
1283. Jones NS. Midfacial segment pain: implications for rhinitis and sinusitis. *Current allergy and asthma reports*. 2004 May;4(3):187-92.
1284. Khan OA, Majumdar S, Jones NS. Facial pain following sinonasal surgery or facial trauma. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2002 Jun;27(3):171-4.
1285. Babar-Craig H, Kayhanian H, De Silva DJ, Rose GE, Lund VJ. Spontaneous silent sinus syndrome (implosion antrum syndrome): case series of 16 patients. *Rhinology*. 2011 Aug;49(3):315-7.
1286. Cook PR, Nishioka GJ, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with normal computed tomography scans. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1994 Jun;110(6):505-9.
1287. Parsons DS, Batra PS. Functional endoscopic sinus surgical outcomes for contact point headaches. *The Laryngoscope*. 1998 May;108(5):696-702.

1288. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, та ін. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
1289. Acquadro MA, Salman SD, Joseph MP. Analysis of pain and endoscopic sinus surgery for sinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1997 Apr;106(4):305-9.
1290. Low WK. Complications of the Caldwell- Luc operation and how to avoid them. *Aust N Z J Surg*. 1995 Aug;65(8):582-4.
1291. Romer HC. Medical management of facial pain. *Hosp Med*. 2001 Oct;62(10):607-10.
1292. Solberg WK, Graff-Radford SB. Orofacial considerations in facial pain. *Semin Neurol*. 1988 Dec;8(4):318-23.
1293. Mc AG, Mueller GC, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain originating in nasal and paranasal structures. *N Y State J Med*. 1950 May 1;50(9):1113-6.
1294. Gerbe RW, Fry TL, Fischer ND. Headache of nasal spur origin: an easily diagnosed and surgically correctable cause of facial pain. *Headache*. 1984 Nov;24(6):329-30.
1295. Abu-Bakra M, Jones NS. Does stimulation of nasal mucosa cause referred pain to the face? *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2001 Oct;26(5):430-2.
1296. Abu-Bakra M, Jones NS. Prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. *J Laryngol Otol*. 2001 Aug;115(8):629-32.
1297. Stammberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1988 Sep-Oct;134:3-23.
1298. Hennekens. *Epidemiology in medicine*. SL EM, editor. Boston: Little Brown and Company; 1987.
1299. Blaugrund SM. Nasal obstruction. The nasal septum and concha bullosa. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1989 Apr;22(2):291-306.
1300. Morganstein KM, Krieger MK. Experiences in middle turbinectomy. *The Laryngoscope*. 1980 Oct;90(10 Pt 1):1596- 603.
1301. Goldsmith A. Middle turbinate headache syndrome. *American journal of rhinology*. 1993;7(1):17-23.
1302. Clerico DM. Pneumatized superior turbinate as a cause of referred migraine headache. *The Laryngoscope*. 1996 Jul;106(7):874-9.
1303. Basic N, Basic V, Jukic T, Basic M, Jelic M, Hat J. Computed tomographic imaging to determine the frequency of anatomical variations in pneumatization of the ethmoid bone. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1999;256(2):69-71.
1304. Medina J, Tom LW, Marsh RR, Bilaniuk LT. Development of the paranasal sinuses in children with sinus disease. *American journal of rhinology*. 1999 Jan- Feb;13(1):23-6.
1305. Sonkens JW, Harnsberger HR, Blanch GM, Babbel RW, Hunt S. The impact of screening sinus CT on the planning of functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1991 Dec;105(6):802-13.
1306. Arslan H, Aydinlioglu A, Bozkurt M, Egeli E. Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 1999 Jan;26(1):39-48.
1307. Danese M, Duvoisin B, Agrifoglio A, Cherpillod J, Krayenbuhl M. [Influence of naso-sinusal anatomic variants on recurrent, persistent or chronic sinusitis. X-ray computed tomographic evaluation in 112 patients]. *J Radiol*. 1997 Sep;78(9):651-7.
1308. Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol*. 1991 Mar;105(3):181-5.
1309. Clark S. The incidence of concha bullosa and its relationship to chronic sinonasal disease. *American journal of rhinology*. 1989(3):11-2.

1310. Tonai A, Baba S. Anatomic variations of the bone in sinonasal CT. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;525:9-13.
1311. Homer JJ, Sheard CE, Jones NS. Cognitive dissonance, the placebo effect and the evaluation of surgical results. *Clinical otolaryngology and allied sciences.* 2000 Jun;25(3):195-9.
1312. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(1):57-91.
1313. Behin F, Behin B, Bigal ME, Lipton RB. Surgical treatment of patients with refractory migraine headaches and intranasal contact points. *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2005 Jun;25(6):439-43.
1314. Larsen A, Piepgas D, Chyatte D, Rizzolo D. Trigeminal neuralgia: diagnosis and medical and surgical management. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants.* 2011 Jul;24(7):20-5.
1315. Wang QP, Bai M. Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *CNS drugs.* 2011 Oct 1;25(10):847-57.
1316. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *The Annals of pharmacotherapy.* 2011 Dec;45(12):1483-90.
1317. Guler N, Durmus E, Tuncer S. Long-term follow-up of patients with atypical facial pain treated with amitriptyline. *The New York state dental journal.* 2005 Jun- Jul;71(4):38-42.
1318. Ishida S, Kimura H. [Therapy for atypical facial pain]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine.* 2009 Sep;67(9):1803-9.
1319. Grant SF, Hakonarson H. Microarray technology and applications in the arena of genome-wide association. *Clin Chem.* 2008 Jul;54(7):1116-24.
1320. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale.* 2011 Feb;40(1):58-63.
1321. Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports.* 2011 Jun;11(3):236-46.
1322. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med.* 1973 Jan;78(1):57-63.
1323. Settiple G. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings.* 1981(2):96-102.
1324. Drake-Le A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol.* 1992 Dec;106(12):1084-5.
1324. Bosse Y, Bacot F, Montpetit A, Rung J, Qu HQ, Engert JC, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet.* 2009 Apr;125(3):305-18.
1325. Pearson JV, Huentelman MJ, Halperin RF, Tembe WD, Melquist S, Homer N, et al. Identification of the genetic basis for complex disorders by use of pooling-based genome-wide single-nucleotide polymorphism association studies. *Am J Hum Genet.* 2007 Jan;80(1):126-39.
1326. Karjalainen J, Joki-Erkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy.* 2003 May;58(5):393-6.
1327. Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2010 Feb;136(2):187-92.
1328. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, Conroy J, Wang C, Sucheston L. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope.* 2009 Jul;119(7):1258-64.
1329. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine

1330. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2007 Jul;133(7):705-9.
1331. Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Cormier C, Boisvert P, Boulet LP, та ін. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 May;140(5):741-7.
1332. Kilty SJ, Desrosiers MY. Chronic sinusitis and alpha1-antitrypsin deficiency : potent i a l rol e for prote a s e i n rhinosinusitis? Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2008 Dec;37(6):E179-82.
1333. Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, Hudson TJ, Vallee-Smejda S, Al-Shemari H, та ін. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. Allergy. 2009 May;64(5):746-53.
1334. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 Jul-Aug;23(4):377-84.
1335. Park CS, Cho JH, Park YJ. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms in a Korean population: association with chronic rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Jan;144(1):96-100.
1336. Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, та ін. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. American journal of rhinology. 2006 Sep-Oct;20(5):550-3.
1337. Pinto JM, Hayes MG, Schneider D, Naclerio RM, Ober C. A genomewide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. The Laryngoscope. 2008 Nov;118(11):2067-72.
1338. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery. 2000;257(3):137-9.
1339. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. The Laryngoscope. 2000 Mar;110(3 Pt 1):422-5.
1340. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Alvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jimenez-Lucio R, та ін. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2006;135(2):243-7.
1341. Ramirez-Anguiano J, Yamamoto-Furusho JK, Barquera R, Beltran O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2006;135(1):90-3.
1342. Fruth K, Best N, Amro M, Ingel K, Gosepath J, Mann WJ, та ін. No evidence for a correlation of glutathione S-transferase polymorphisms and chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2011 Jun;49(2):180-4.
1343. Platt MP, Soler Z, Metson R, Stankovic KM. Pathways analysis of molecular markers in chronic sinusitis with polyps. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 May;144(5):802-8.
1344. Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. Paediatric Respiratory Reviews. [Review]. 2006;7(SUPPL. 1):S144-S6.
1345. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C, Cassiman JJ. Detection of 98. 5% of the mutations in 200 Belgian cystic fibrosis alleles by reverse dot-blot and sequencing of the complete coding region and exon/intron junctions of the TPM gene. Genomics. 1993 Dec;18(3):693-7.
1346. Davidson TM, Stearns G. Extended indications for endoscopic sinus surgery. Ear, nose, & throat journal. 1994 Jul;73(7):467-8, 73-4.
1347. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. American journal of diseases of children (1960). 1982 Dec;136(12):1067-70.

1348. Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1992 Nov;5(10):1239-42.
1349. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology*. 1996 Dec;34(4):194-7.
1350. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 May;159(5 Pt 1):1412-6.
1351. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, та ін. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000 Oct 11;284(14):1814-9.
1352. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(2):CD001364.
1353. Wu T, Zhang J, Qiu Y, Xie L, Liu GJ. Chinese medicinal herbs for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(1):CD004782.
1354. Zalmanovici A, Yaphe J. Steroids for acute sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(2):CD005149.
1355. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW, Jr., та ін. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(2):CD000243.
1356. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(3):CD006206.
1357. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(3):CD006362.
1358. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, та ін. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(1):CD006207.
1359. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(3):CD006821.
1360. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(2):CD004419.
1361. Albalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(7):CD008231.
1362. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;9:CD006895.
1363. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;2:CD004976.
1364. Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(5):CD001728.
1365. Arroll B. Common cold. *Clinical evidence*. 2011;2011.
1366. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(3):CD000980.
1367. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, Fokkens WJ, Kirbye SY. A randomised placebo-controlled study: fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012;in press.
1368. Pilan RR, Pinna F, Bezerra TFP, Renata Lopes Mori RL, Voegels R. Prevalence of Chronic Rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50(in press).
1369. Natvig K, Larsen TE. Mucocele of the paranasal sinuses. A retrospective clinical and histological study. *J Laryngol Otol*. 1978 Dec;92(12):1075-82.

1370. Lund VJ, Henderson B, Song Y. Involvement of cytokines and vascular adhesion receptors in the pathology of fronto-ethmoidal mucocoeles. *Acta Otolaryngol.* 1993 Jul;113(4):540-6.
1371. Lund VJ. Anatomical considerations in the aetiology of fronto-ethmoidal mucocoeles. *Rhinology.* 1987 Jun;25(2):83-8.
1372. Lloyd G, Lund VJ, Savy L, Howard D. Optimum imaging for mucocoeles. *J Laryngol Otol.* 2000 Mar;114(3):233-6.
1373. Lund VJ, Milroy CM. Fronto-ethmoidal mucocoeles: a histopathological analysis. *J Laryngol Otol.* 1991 Nov;105(11):921-3.
1374. Kennedy DW, Josephson JS, Zinreich SJ, Mattox DE, Goldsmith MM. Endoscopic sinus surgery for mucocoeles: a viable alternative. *The Laryngoscope.* 1989 Sep;99(9):885-95.
1375. Moriyama H, Nakajima T, Honda Y. Studies on mucocoeles of the ethmoid and sphenoid sinuses: analysis of 47 cases. *J Laryngol Otol.* 1992 Jan;106(1):23-7.
1376. Benninger MS, Marks S. The endoscopic management of sphenoid and ethmoid mucocoeles with orbital and intranasal extension. *Rhinology.* 1995 Sep;33(3):157-61.
1377. Lund VJ. Endoscopic management of paranasal sinus mucocoeles. *J Laryngol Otol.* 1998 Jan;112(1):36-40.
1378. Conboy PJ, Jones NS. The place of endoscopic sinus surgery in the treatment of paranasal sinus mucocoeles. *Clinical otolaryngology and allied sciences.* 2003 Jun;28(3):207-10.
1379. Khong JJ, Malhotra R, Selva D, Wormald PJ. Efficacy of endoscopic sinus surgery for paranasal sinus mucocoele including modified endoscopic Lothrop procedure for frontal sinus mucocoele. *J Laryngol Otol.* 2004 May;118(5):352-6.
1380. Bockmuhl U, Kratzsch B, Benda K, Draf W. Surgery for paranasal sinus mucocoeles: efficacy of endonasal micro-endoscopic management and long-term results of 185 patients. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):62-7.
1381. Beasley N JN. Paranasal sinus mucocoeles, modern management. *American journal of rhinology.* 1995(9):251-6.
1382. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Jr., Stierna P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *American journal of rhinology.* 1997 Jan- Feb;11(1):15-25.
1383. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope.* 2002 Nov;112(11):1951-7.
1384. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT, Light JP, Jacobs JB. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *American journal of rhinology.* 2001 May-Jun;15(3):193-7.
1385. Jang YJ, Koo TW, Chung SY, Park SG. Bone involvement in chronic rhinosinusitis assessed by ^{99m}Tc-MDP bone SPECT. *Clinical otolaryngology and allied sciences.* 2002 Jun;27(3):156-61.
1386. Biedlingmaier JF, Whelan P, Zoarski G, Rothman M. Histopathology and CT analysis of partially resected middle turbinates. *The Laryngoscope.* 1996 Jan;106(1 Pt 1):102-4.
1387. Kim HY, Dhong HJ, Lee HJ, Chung YJ, Yim YJ, Oh JW, et al. Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2006;135(1):94-9.
1388. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. *Clin Otolaryngol.* 2010 Dec;35(6):455-61.
1389. Eggesbo HB. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. *European radiology.* 2006 Apr;16(4):872-88.
1390. Lund VJ, Lloyd GA. Radiological changes associated with benign nasal polyps. *J Laryngol Otol.* 1983 Jun;97(6):503-10.
1391. Som PM, Lawson W, Lidov MW. Simulated aggressive skull base erosion in response to benign sinonasal disease. *Radiology.* 1991 Sep;180(3):755-9.
1392. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. *J Laryngol Otol.* 2000 Jan;114(1):76-80.

1393. Lundgren S, Andersson S, Sennerby L. Spontaneous bone formation in the maxillary sinus after removal of a cyst: coincidence or consequence? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5(2):78-81.
1394. Maitra S, Gupta D, Radojkovic M, Sood S. Osseous metaplasia of the maxillary sinus with formation of a well-developed haversian system and bone marrow. *Ear, nose, & throat journal*. 2009 Sep;88(9):1115-20.
1395. Kim YK, Kim HJ, Kim J, Chung SK, Kim E, Ko YH, та ін. Nasal polyps with metaplastic ossification: CT and MR imaging findings. *Neuroradiology*. 2010 Dec;52(12):1179-84.
1396. Kurimoto T, Tonari M, Ishizaki N, Matsuo J, Oku H, Sugawara J, та ін. A case of eosinophilic chronic rhinosinusitis associated with optic neuropathy. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:853-6.
1397. Bizzoni A, Bolzoni Villaret A, Lombardi D, Tomenzoli D, Danzi P, Semeraro F, та ін. Isolated sphenoid inflammatory diseases associated with visual impairment: 15-year experience at a single institution. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):202-6.
1398. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*. 2006 Sep;44(3):179-87.
1399. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respiratory medicine*. 2000 Nov;94(11):1119-22.
1400. Koskela HO, Koskela AK, Tukiainen HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest*. 1996 Sep;110(3):632-6.
1401. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meyts I, Callebaut I, Verbinnen B, та ін. Selective Nasal Allergen Provocation Induces Substance P-mediated Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Jun 10.
1402. Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004 Feb;24(1):87-102.
1403. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Feb;117(2):243-54; quiz 55-6.
1404. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2006 Jun;14(3):176-82.
1405. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, та ін. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Nov;112(5):877-82.
1406. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, Okubo T, Takatani K, Ueno T, та ін. Asthma and sinusitis: association and implication. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(1):52-8.
1407. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, та ін. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Apr;109(4):621-6.
1408. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, та ін. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Aug;36(8):1063-71.
1409. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2003 Jul-Aug;17(4):215-9.
1410. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1994 Jun;110(6):494-500.
1411. Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? *American journal of rhinology*. 1997 Nov-Dec;11(6):421-8.

1412. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001 Jan;124(1):99-104.
1413. Proimos E, Papadakis CE, Chimona TS, Kiagiadaki D, Ferekidis E, Yiotakis J. The effect of functional endoscopic sinus surgery on patients with asthma and CRS with nasal polyps. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):331-8.
1414. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodde J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999 Jul;121(1):66-8.
1415. Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1994 Oct;120(10):1142-5.
1416. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1999 Apr;108(4):355-9.
1417. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. *International archives of allergy and immunology*. [10. 1159/000088430]. 2005;138(2):97-104.
1418. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1999 Mar;125(3):314-9.
1419. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol*. 2000 Feb;29(1):7-12.
1420. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *The Laryngoscope*. 2003 Oct;113(10):1703-6.
1421. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Longterm outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *The Laryngoscope*. 1997 Apr;107(4):504-10.
1422. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 Jul;28(1):68-74.
1423. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2004 Jan-Feb;18(1):15-21.
1424. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 May;111(5):913-21; quiz 22.
1425. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol*. 2002 Mar;116(3):185-9.
1426. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, Skedinger M, Dahlen B, Alenius M, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEF and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy*. 2009 May;64(5):762-9.
1427. Ragab SM, Hassanin MZ. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach. *Otolaryngology--head and neck surgery*. 2010 Jan;142(1):48-54.
1428. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German*. 2011 Apr;268(4):519-24.

1429. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Oct;145(4):673-6.
1430. Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic fibrosis and sinusitis in children: outcomes and socioeconomic status. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Jul;145(1):146-53.
1431. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory medicine*. 2004 Aug;98(8):767-70.
1432. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, та ін. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy*. 2008 Mar;63(3):261-7.
1433. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, та ін. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy*. 2009 May;64(5):790-7.
1434. Guilemany JM, Marino-Sanchez FS, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, та ін. The importance of smell in patients with bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2011 Jan;105(1):44-9.
1435. Bulgarelli R, De Maestri A, Vento R. [The bronchosinus syndrome in children. Chronic or recurrent sinusitis and bronchitis. Sinusitis and bronchial asthma. Kartagener's syndrome. Mounier-Kahn syndrome. The bronchosinus syndrome in pancreatic cystic fibrosis and in agammaglobulinemia]. *Minerva Pediatr*. 1961 Sep 15;13:1163-96.
1436. Wise SK, Kingdom T T, McKean L, DelGaudio JM, Venkatraman G. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *American journal of rhinology*. 2005;19(1):47-51.
1437. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, та ін. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *The ISME journal*. 2012 Jan;6(1):31-45.
1438. Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK, von Buchwald C, Pressler T, Hoiby N, та ін. Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011 Mar;10(2):114-20.
1439. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in sinonasal mucosa of patients with cystic fibrosis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2008 Aug;134(8):825-31.
1440. Roca-Ferrer J, Pujols L, Gartner S, Moreno A, Pumarola F, Mullol J, та ін. Upregulation of COX-1 and COX-2 in nasal polyps in cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(7):592-6.
1441. Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011 May;10(3):181-6.
1442. Wu X, Amorn MM, Aujla PK, Rice S, Mimms R, Watson AM, та ін. Histologic characteristics and mucin immunohistochemistry of cystic fibrosis sinus mucosa. *Archives of 2011 Apr*;137(4):383-9.
1443. Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Bloching M. Cystic fibrosis: ultrastructural changes of nasal mucosa. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2007 Dec;264(12):1413-8.
1444. Woodworth BA, Wood R, Baatz JE, Schlosser RJ. Sinonasal surfactant protein A1, A2, and D gene expression in cystic fibrosis: a preliminary report. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Jul;137(1):34-8.

1445. Seifert CM, Harvey RJ, Mathews JW, Meyer TA, Ahn C, Woodworth BA, та ін. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):233-8.
1446. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, та ін. Nasal polyposis and cystic fibrosis(CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011 Aug;49(3):347-55.
1447. Castellani C, Quinzii C, Altieri S, Mastella G, Assael BM. A pilot survey of cystic fibrosis clinical manifestations in TPM mutation heterozygotes. *Genet Test*. 2001 Fall;5(3):249-54.
1448. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):E13.
1449. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2005;131(3):237-40.
1450. Babinski D, Trawinski A, Baranek M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 May;72(5):619-24.
1451. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, Plantulli A, Sepe A, Esposito V, та ін. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2005;131(12):1097-101.
1452. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmuller J, Koitschev A, та ін. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled crossover pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Apr;38(2):220-7.
1453. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *American journal of rhinology*. 2008 Jul-Aug;22(4):381-9.
1454. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, Moran ML, Batson EP, Dimiceli S, та ін. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Hum Gene Ther*. 2002 Jul 20;13(11):1349-59.
1455. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1995 May;121(5):566-72.
1456. Khalid AN, Mace J, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in adults with cystic fibrosis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Sep;141(3):358-63.
1457. Cho DY, Hwang PH. Results of endoscopic maxillary mega-antrostomy in recalcitrant maxillary sinusitis. *American journal of rhinology*. 2008 Nov-Dec;22(6):658-62.
1458. Coste A, Idrissi F, Beaudru R, Lenoir G, Reinert P, Manach Y, та ін. [Endoscopic endonasal ethmoidectomy in severe sinusitis of cystic fibrosis. Mid-term results in 12 patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1997;114(4):99-104.
1459. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, та ін. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):134-6.
1460. Duplchain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991 Apr;117(4):422-6.
1461. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993 Dec;28(1):25-32.
1462. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968 May;68(5):975-83.
1463. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma &*

- immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2002 Nov;89(5):474-8.
1464. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, та ін. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) -classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2L EN/HANNA* . Allergy. 2011 Jul;66(7):818-29.
 1465. Settipane G. Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology, and treatment. American journal of rhinology & allergy. 1987(1):119-26.
 1466. Kowalski ML . Aspirin - sensitive rhinosinusitis and asthma. Clin Allergy Immunol. 2007;19:147-75.
 1467. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2000 Sep;85(3):209-14.
 1468. Kowalski M. Nasal Polyposis In aspirin hypersensitive patients with asthma and aspirin-tolerant patients J World Allergy org. 2003(15):246-50.
 1469. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. Br Med J. 1975 Jan 11;1(5949):67-9.
 1470. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006 Oct;118(4):773-86; quiz 87-8.
 1471. Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, та ін. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Feb;91(2):580-98.
 1472. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, та ін. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1994 Dec;94(6 Pt 1):1046-56.
 1473. Nasser S, Christie PE, Pfister R, Sousa AR, Walls A, Schmitz-Schumann M, та ін. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects. Thorax. 1996 Jan;51(1):64-70.
 1474. Kowalski ML, Grzegorz J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1996 Jul;26(7):807-14.
 1475. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, та ін. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. Am Rev Respir Dis. 1992 Jan;145(1):65-9.
 1476. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: An update. Current Allergy & Asthma Reports. [Review]. 2005;5(6):463-71.
 1477. Jankowski R. Eosinophils in the Pathophysiology of Nasal Polyposis. Acta Otolaryngol. 1996;116(2):160-3.
 1478. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. Allergy. 2005;60(1):80-5.
 1479. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, та ін. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1999 Sep;14(3):610-5.
 1480. Pods R, Ross D, van Hulst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. Allergy. 2003 Nov;58(11):1165-70.
 1481. Bachert C. Nasal polyposis- a new concept on the formation of polyps. ACI International. 1999;11(4):130-5.

1482. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2002 Jun;57(6):493-500.
1483. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, та ін. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Aug;34(8):1270-5.
1484. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasińska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, та ін. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Mar;133(3):255-60.
1485. Perez-Novo AA, Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Claeys C, Holtappels G, van Cauwenberge P, та ін. T cell inflammatory response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40:1323-32.
1486. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;3(1):1-6.
1487. Mudd PA, Katial RK, Alam R, Hohensee S, Ramakrishnan V, Kingdom TT. Variations in expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in nasal mucosa of aspirin-sensitive versus aspirin-tolerant patients with nasal polyposis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2011 Oct;107(4):353-9.
1488. Sekigawa T, Tajima A, Hasegawa T, Hasegawa Y, Inoue H, Sano Y, та ін. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues and identification of genetic susceptibility in aspirin-intolerant asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Jul;39(7):972-81.
1489. Cheong HS, Park SM, Kim MO, Park JS, Lee JY, Byun JY, та ін. Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy*. 2011 May;66(5):637-44.
1490. Zander KA, Saavedra MT, West J, Scapa V, Sanders L, Kingdom TT. Protein microarray analysis of nasal polyps from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):268-72.
1491. Kim TH, Lee JY, Park JS, Park SW, Jang AS, Byun JY, та ін. Fatty Acid binding protein 1 is related with development of aspirin-exacerbated respiratory disease. *PLoS One*. 2011;6(8):e22711.
1492. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dembinska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun*. 1977 May;9(5):415-25.
1493. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, та ін. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Feb;161(2Pt 1):391-8.
1494. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, та ін. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy*. 2003 Feb;58(2):122-6.
1495. Pujols L, Mullol J, Alobid I, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Picado C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(4):814-9.
1496. Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Haruna S, Moriyama H. Correlation between the prostaglandin D(2)/E(2) ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. *Allergol Int*. 2008 Dec;57(4):429-36.

1497. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2006;117(2):312-8.
1498. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol Suppl*. 1989;8:15-24.
1499. Jung TT, Juhn SK, Hwang D, Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *The Laryngoscope*. 1987 Feb;97(2):184-9.
1500. Perez-Novo C, Watelet JB, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1189-96.
1501. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2006;132(6):579-87.
1502. Adamjee J, Suh HJ, Park HS, Choi JH, Penrose JF, Lam BK, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *Journal of Pathology*. 2006;209(3):392-9.
1503. Corrigan C, Mallett K, Ying S, Roberts D, Parikh A, Scadding G, et al. Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT₁ and cysLT₂ in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;115(2):316-22.
1504. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear, nose, & throat journal*. 2007 Jul;86(7):396-9.
1505. Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS, Pleskow WW, Stevenson DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1983 Jun;71(6):580-7.
1506. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1111-8.
1507. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1972 Oct;50(4):198-207.
1508. Stevenson DD. Approach to the patient with a history of adverse reactions to aspirin or NSAIDs: diagnosis and treatment. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2000 Jan-Feb;21(1):25-31.
1509. Bianco. Aspirin induced tolerance in aspirin asthma detected by a new challenge test *IRCS J Med Sci*. 1977;5:129.
1510. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1990 May;3(5):527-34.
1511. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 May;15(5):863-9.
1512. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998 May;101(5):581-6.
1513. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax*. 2000 Nov;55(11):921-4.
1514. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity : safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treatments in respiratory medicine*. 2006;5(6):399-406.

1515. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Sep;31(9):1385-91.
1516. Dahlen B. The Swedish-Polish treatment study with the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton in aspirin-intolerant asthmatics. *J Resp Crit Care Med*. 1995;151(A):376-0.
1517. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *American journal of rhinology*. 1997 Jul-Aug;11(4):263-70.
1518. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *American journal of rhinology*. 2008 Mar-Apr;22(2):197-203.
1519. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *The Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1282-6.
1520. Katotomichelakis M, Riga M, Davris S, Tripsianis G, Simopoulou M, Nikolettos N, та ін. Allergic rhinitis and aspirin-exacerbated respiratory disease as predictors of the olfactory outcome after endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):348-53.
1521. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2011 Mar;120(3):162-6.
1522. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982 Jan;69(1 Pt 1):11-9.
1523. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Jan;111(1):180-6.
1524. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis/asthma: long-term outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1996 Oct;98(4):751-8.
1525. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 Jan;3(1):3-10.
1526. Forer B, Kivity S, Sade J, Landsberg R. Aspirin desensitization for ASA triad patients--prospective study of the rhinologist's perspective. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):95-9.
1527. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1995 Dec;20(6):561-3.
1528. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. *The Laryngoscope*. 2005;115(8):1385-90.
1529. Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysine-aspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma. *J Laryngol Otol*. 2007 Dec;121(12):1156-60.
1530. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, та ін. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010 Aug;105(2):130-5.
1531. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Nov-Dec;24(6):409-12.
1532. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2(4):161-6.

1533. Car r TF, Koterba AP, Chandra R, Grammer LC, Conley DB, Harris KE, та ін. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Jul-Aug;25(4):241-4.
1534. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):888-94.
1535. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, та ін. Longterm follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007 May;27(3):308-16.
1536. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2009;84(1):16-22.
1537. Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, та ін. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. *J Laryngol Otol*. 2008 Apr;122(4):409-13.
1538. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006 Sep;97(3):306-11.
1539. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *Journal of immunotoxicology*. 2008 Apr;5(2):227-34.
1540. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, та ін. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008 May 15;46(10):1547-54.
1541. Kainulainen L, Suonpaa J, Nikoskelainen J, Svedstrom E, Vuorinen T, Meurman O, та ін. Bacteria and viruses in maxillary sinuses of patients with primary hypogammaglobulinemia. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007 Jun;133(6):597-602.
1542. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, Soresina A, Notarangelo LD, Berlucchi M, та ін. Pulmonary and sinus changes in 45 patients with primary immunodeficiencies : computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jul-Aug;31(4):620-8.
1543. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *The Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):239-44.
1544. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 May-Jun;24(3):230-3.
1545. Moon BJ, Han JH, Jang YJ, Lee BJ, Chung YS. Effect of chronic rhinosinusitis on liver transplant patients. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Sep-Oct;23(5):492-6.
1546. Tomazic P, Neuschitzer A, Koele W, Lang-Loidolt D. Feasibility of routine paranasal sinus CT-scans in preoperative transplant patients. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2011 Jun 30;16(2):31-5.
1547. DelGaudio JM, Martinez EJ. Endoscopic sinus surgery in patients with chronic hepatic failure awaiting liver transplant. *American journal of rhinology*. 2004;18(4):253-8.
1548. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, та ін. Rhino-orbitalcerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):85-92.
1549. Thompson AM, Couch M, Zahurak ML, Johnson C, Vogelsang GB. Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis. *Bone marrow transplantation*. 2002 Feb;29(3):257-61.
1550. Ortiz E, Nakamura E, Magalhaes R, Souza CA, Chone CT, Vigorito AC, та ін. Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2010 Sep-Oct;76(5):618-22.

1551. Moeller CW, Martin J, Welch KC. Sinonasal evaluation preceding hematopoietic transplantation. *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 May;144(5):796-801.
1552. Won YW, Yi SY, Jang JH, Kim K, Kim SJ, Kim WS, та ін. Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2011 Mar;93(3):383-8.
1553. Arulrajah S, Symons H, Cahoon EK, Tekes A, Huisman TA, Izbudak I. Relationship between clinical sinusitis symptoms and sinus CT severity in pediatric post bone marrow transplant and immunocompetent patients. *European journal of pediatrics*. 2012 Feb;171(2):375-81.
1554. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Chen YC, Tsay W, Tang JL, та ін. Invasive fungal sinusitis in patients with haematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. *BMC infectious diseases*. 2011;11:250.
1555. Zappasodi P, Rossi M, Castagnola C, Pagella F, Matti E, Cavanna C, та ін. Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. *Annals of hematology*. 2010 Jul;89(7):737-9.
1556. Kontoyiannis DP. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. *Bone marrow transplantation*. 2011 Feb;46(2):165-73.
1557. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Sinus zygomycosis in a patient receiving voriconazole prophylaxis. *British journal of haematology*. 2005 Apr;129(1):2.
1558. Miziara ID, Araujo Filho BC, De La Cortina RC, Romano FR, Lima AS. Chronic rhinosinusitis in HIV-infected patients: Radiological and clinical evaluation. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2005;71(5):604-8.
1559. Belafsky PC, Amedee R, Moore B, Kissinger PJ. The association between sinusitis and survival among individuals infected with the human immunodeficiency virus. *American journal of rhinology*. 2001 Sep-Oct;15(5):343-5.
1560. Pinheiro Neto CD, Weber R, Araujo-Filho BC, Miziara ID. Rhinosinusitis in HIV-infected children undergoing antiretroviral therapy. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2009 Jan-Feb;75(1):70-5.
1561. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. *American journal of rhinology*. 2004 Mar-Apr;18(2):75-81.
1562. Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2000 Nov;110(11):1832-6.
1563. DelGaudio JM. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 2003;129(2):236-40.
1564. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 2011 Oct;137(10):1005-10.
1565. Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, та ін. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010 Feb;65(2):296-302.
1566. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. *The Laryngoscope*. 2009 Jan;119(1):180-3.
1567. Robey AB, O'Brien EK, Richardson BE, Baker JJ, Poage DP, Leopold DA. The changing face of paranasal sinus fungus balls. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009 Jul;118(7):500-5.
1568. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, Freudenschuss K, Panzitt T, Schosteritsch S, та ін. Fungi: a normal content of human nasal mucus. *American journal of rhinology*. 2005 Mar-Apr;19(2):125-9.
1569. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. [Review]. 2006;134(4):592-5.

1570. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Jan;138(1):38-42.
1571. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2005;115(4):601-6.
1572. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebocontrolled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *European archives of otorhinolaryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Feb;267(2):233-8.
1573. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH, Rassekh CH. Allergic fungal sinusitis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1996 Oct;21(5):389-92.
1574. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: our experience. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1998 Oct;124(10):1179-80.
1575. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. *Drugs*. 2004;64(4):363-74.
1576. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998 Sep;102(3):395-402.
1577. Kupferberg SB, Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997 Jul;117(1):35-41.
1578. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1995 Jul;96(1):24-35.
1579. Ikram M, Abbas A, Suhail A, Onali MA, Akhtar S, Iqbal M. Management of allergic fungal sinusitis with postoperative oral and nasal steroids: a controlled study. *Ear, nose, & throat journal*. 2009;88(4):E8-11.
1580. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2011 Nov;107(5):432-6.
1581. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1998 Dec;119(6):648-51.
1582. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *The Laryngoscope*. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1623-7.
1583. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Nov;127(5):361-6.
1584. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):303-6.
1585. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(8):CD008263.
1586. Schubert MS. Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Sep;108(3):466-7.
1587. Thamboo A, Philpott C, Javer A, Clark A. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2011 Jun 1;40(3):238-43.
1588. Marple BF, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. *American journal of rhinology*. 2000 Jul-Aug;14(4):223-6.

1589. Champagne JP, Antisdel JL, Woodard TD, Kountakis SE. Epidemiologic factors affect surgical outcomes in allergic fungal sinusitis. *The Laryngoscope*. 2010 Nov;120(11):2322-4.
1590. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *The Laryngoscope*. 2001 Jun;111(6):1006-19.
1591. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986 Sep-Oct;7(5):861-4.
1592. Diamant. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11(3):426-31.
1593. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 Feb;130(2):171-5.
1594. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2004;130(9):1029-32.
1595. Rachelefsky. Diseases of paranasal sinuses in children. In Bierman W, Pearlman D (eds): *Management of Upper Respiratory Tract Disease*. Philadelphia, WB Saunders. 1980.
1596. Van der Veken P, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. [CAT-scan study of the prevalence of sinus disorders and anatomical variations in 196 children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43(1):51-8.
1597. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT, та ін. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993 Dec;92(6):824-30.
1598. Bagatsch. Morbidity analysis of the unspecific-infectious acute diseases of the respiratory tract and the middle ear space in a catchment area with modern living conditions. *HNO Praxis*. 1980;5:1-8.
1599. Van Buchem F. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol* 1992;17(1):49-53.
1600. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):495-500.
1601. Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000 Nov;126(11):1363-8.
1602. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003 Jan;128(1):17-26.
1603. Terrell AM, Ramadan HH. Correlation between SN-5 and computed tomography in children with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2009 Jul;119(7):1394-8.
1604. Rudnick EF, Mitchell RB. Long-term improvements in quality-of-life after surgical therapy for pediatric sinonasal disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Dec;137(6):873-7.
1605. Sivasli E, Sirikci A, Bayazıt YA, Gumusburun E, Erbagci H, Bayram M, та ін. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat*. 2003 Feb;24(6):400-5.
1606. Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jun;72(6):817-21.
1607. Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bullae in children with chronic sinusitis. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 1991 Feb;117(2):179-81.
1608. Brook I. Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. *JAMA*. 1981 Aug 28;246(9):967-9.

- 1609.Hsin CH, Su MC, Tsao CH, Chuang CY, Liu CM. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of pediatric chronic rhinosinusitis: a 6-year result of maxillary sinus punctures. *Am J Otolaryngol*. 2010 May-Jun;31(3):145-9.
- 1610.McNeil JC, Hulten KG, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Serotype 19A is the most common *Streptococcus pneumoniae* isolate in children with chronic sinusitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Sep;28(9):766-8.
- 1611.Zuliani G, Carlisle M, Duberstein A, Hauptert M, Syamal M, Berk R, et al. Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009 Jul;118(7):519-24.
- 1612.Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(9):1613-7.
- 1613.Elwany S, El-Dine AN, El-Medany A, Omran A, Mandour Z, El-Salam AA. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2011 Mar;125(3):279-81.
- 1614.Shin KS, Cho SH, Kim KR, Tae K, Lee SH, Park CW, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Nov;72(11):1643-50.
- 1615.Bercin AS, Ural A, Kutluhan A, Yurttas V. Relationship between sinusitis and adenoid size in pediatric age group. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2007 Jul;116(7):550-3.
- 1616.Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG. Immunoglobulins and transcription factor s in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Oct;73(10):1412-6.
- 1617.Shin SY, Choi GS, Park HS, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology-- head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2009 Jul;141(1):91-6.
- 1618.Baroody F. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991(117):179-81.
- 1619.Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 1996 Oct;122(10):1071-6.
- 1620.Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(2):206-12.
- 1621.Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr*. 2009 May;154(5):754-8.
- 1622.Berger G, Kogan T, Paker M, Berger- Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Jan;144(1):85-90.
- 1623.Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *American journal of rhinology*. 1999 Sep-Oct;13(5):345-7.
- 1624.Tantimongkolsuk C, Pornrattanarungsee S, Chiewvit P, Visitsunthorn N, Ungkanont K, Vichyanond P. Pediatric sinusitis: Symptom profiles with associated atopic conditions. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005;88(SUPPL. 8):S149-S55.
- 1625.Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology*. 1994 Jun;32(2):65-7.
- 1626.Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:19-21.
- 1627.Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics*. 1984 Apr;73(4):526-9.

1628. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003;91(1):71-8.
1629. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000 Jul;126(7):831-6.
1630. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1294-9.
1631. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999 Sep;121(3):255-62.
1632. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*. 1991 Mar;87(3):311-6.
1633. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995 Feb;112(2):242-7.
1634. Ramesh S, Brodsky L, Afshani E, Pizzuto M, Ishman M, Helm J, та ін. Open trial of intravenous immune serum globulin for chronic sinusitis in children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1997 Aug;79(2):119-24.
1635. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet*. 1981 Aug 29;2(8244):476.
1636. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology & absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):75-8.
1637. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Dec;30(6):481-9.
1638. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *The Laryngoscope*. 1997 Feb;107(2):170-6.
1639. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, та ін. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Archives of otolaryngology-- head & neck surgery*. 1991 Sep;117(9):980-3.
1640. Hsin CH, Tsao CH, Su MC, Chou MC, Liu CM. Comparison of maxillary sinus puncture with endoscopic middle meatal culture in pediatric rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2008 May-Jun;22(3):280-4.
1641. Park AH, Muntz HR, Smith ME, Afify Z, Pysher T, Pavia A. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. *Otolaryngology -Head & Neck Surgery*. 2005;133(3):411-6.
1642. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *American journal of rhinology*. 2002 May-Jun;16(3):155-60.
1643. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax*. [Comparative Study. In Vitro. Research Support, Non-U. S. Gov't]. 1995 Mar;50(3):270-4.
1644. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, та ін. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997 Dec;27(12):1432-41.
1645. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, та ін. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and Med Clin (Barc). 1997 May 31;109(1):6-11.

1646. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, та ін. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1995 Jul;25(7):607-15.
1647. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raspera J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. Respiratory medicine. 2000 May;94(5):428-31.
1648. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, та ін. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1997 Jul;10(7):1489-95.
1649. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, та ін. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. Respiratory medicine. 2001 May;95(5):408-14.
1650. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. The Journal of allergy and clinical immunology. [Research Support, Non-U. S. Gov't Review]. 2003 Jan;111(1):3-22; quiz 3.
1651. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. The Journal of allergy and clinical immunology. [Research Support, N. I. H., Extramural Research Support, Non-U. S. Gov't Review]. 2006 Mar;117(3):522-43.
1652. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, та ін. Expression of glucocorticoid receptor alpha- and betaisoforms in human cells and tissues. Am J Physiol Cell Physiol. [Research Support, Non-U. S. Gov't]. 2002 Oct;283(4):C1324-31.
1653. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. J Biol Chem. [Research Support, Non-U. S. Gov't]. 1996 Apr 19;271(16):9550-9.
1654. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, та ін. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. Respiratory medicine. [Research Support, Non-U. S. Gov't]. 2003 Jan;97(1):90-6.
1655. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, та ін. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. The Journal of allergy and clinical immunology. [Research Support, Non-U. S. Gov't]. 2001 Jul;108(1):59-68.
1656. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stierna P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. The Journal of allergy and clinical immunology. [Comparative Study Research Support, Non-U. S. Gov't]. 1996 Feb;97(2):655-61.
1657. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, та ін. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001 Jan;24(1):49-57.
1658. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Jul;139(1):137-42.
1659. S n i d v o n g s K, C h a o w a n a p a n j a P, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? American journal of rhinology. 2008 Sep-Oct;22(5):483-6.
1660. Hyo N, Takano H, Hyo Y. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. Rhinology. 1989 Mar;27(1):17-26.
1661. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. The Laryngoscope. 2004;114(12):2224-7.

1662. Olson DE, Rasgon BM, Hilsinger RL, Jr. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation. *The Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 1):1394-8.
1663. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, та ін. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *The Laryngoscope*. 2008 Nov;118(11):2078-81.
1664. Valentine R, Athanasiadis T, Thwin M, Singhal D, Weitzel EK, Wormald PJ. A prospective controlled trial of pulsed nasal nebulizer in maximally dissected cadavers. *American journal of rhinology*. 2008 Jul-Aug;22(4):390-4.
1665. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. The 'best method' of topical nasal drug delivery: comparison of seven techniques. *Rhinology*. 2006 Jun;44(2):102-7.
1666. Beule A, Athanasiadis T, Athanasiadis E, Field J, Wormald PJ. Efficacy of different techniques of sinonasal irrigation after modified Lothrop procedure. *American journal of rhinology & allergy*. [Comparative Study]. 2009 Jan-Feb;23(1):85-90.
1667. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, та ін. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. [Research Support, Non-U. S. Gov't Review]. 2003 Sep;129(3 Suppl):S1-32.
1668. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Sep;34(9):1395-400.
1669. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(1):50-4.
1670. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodouloupoulos P, Lamkioued B, та ін. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *The Laryngoscope*. 2002 May;112(5):858-64.
1671. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2004 Jun;42(2):57-62.
1672. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2001 Jun;39(2):75-9.
1673. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet*. 1986 Aug 16;2(8503):359-60.
1674. Jorissen M, Bacher C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009 Sep;47(3):280-6.
1675. Giger R, Pasche P, Cheseaux C, Cantini L, Rossetti A, Landis BN, та ін. Comparison of once- versus twice-daily use of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2003;260(3):135-40.
1676. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1986;48(4):226-32.
1677. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RML, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(9):1395-400.
1678. Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(2):136-43.

1679. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 2002 Nov-Dec;16(6):303-12.
1680. Lal D, Scianna JM, Stankiewicz JA. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *American journal of rhinology & allergy*. [Comparative Study]. 2009 Jul-Aug;23(4):396-400.
1681. Namyslowski G, Misiolek M, Czekior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, та ін. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxycillin/clavulanic acid 875 mg b. i. d. with cefuroxime 500 mg b. i. d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002 Oct;14(5):508-17.
1682. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40 Suppl 1:8-15.
1683. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, та ін. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993 May;2(5):497-503.
1684. Kudoh S, Kimura H, Uetake T, та ін. Clinical effect of low-dose, long-term macrolide antibiotic chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Jpn J Thorac Dis*. 1984;22:254-54.
1685. Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term lowdose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration*. 1991;58(3-4):145-9.
1686. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1829-32.
1687. Equi AC, Davies JC, Painter H, Hyde S, Bush A, Geddes DM, та ін. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respiratory medicine*. 2006 Apr;100(4):687-97.
1688. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, та ін. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1749-56.
1689. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002 Mar;57(3):212-6.
1690. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, та ін. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(4):536-41.
1691. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, та ін. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2004 May;23(5):714-7.
1692. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest*. 2002 Jun;121(6):1782-8.
1693. Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Antiinflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999 Jul;29(7):950-6.
1694. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. *Respiratory medicine*. 2005 Feb;99(2):208-15.
1695. Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-to-severe stable COPD: a randomized controlled trial. *Treatments in respiratory medicine*. 2004;3(1):59-65.

1696. Alber t RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, та ін. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*. 2011 Aug 25;365(8):689-98.
1697. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebocontrolled study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1997 May;10(5):994-9.
1698. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, та ін. A pilot study of lowdose erythromycin in bronchiectasis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999 Feb;13(2):361-4.
1699. Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2006;31:49-55.
1700. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, та ін. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(12):1392-400.
1701. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 1995 Jan;109(1):24-6.
1702. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:48-56.
1703. Hashiba M, Baba S. Efficacy of longterm administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)*. 1996;525:73-8.
1704. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182(2):115-24.
1705. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(6):2018-23.
1706. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 May;126(5):481-9.
1707. Piromchai P, Thanaviratananich S, Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(5):CD008233.
1708. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):189-93.
1709. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, та ін. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011 Sep 2;66(11):1457-68.
1710. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, Gotoh S, Oshima T, Furukawa M, та ін. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2000;62(3):121-7.
1711. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia [published erratum appears in JAMA 1994 Sep 21;272(11):852] [see comments]. *Jama*. 1994;271(5):363-7.
1712. Videler WJ, van Hee SM, Reinartz C, Georgalas FW, Meulen, K Fokkens WD. Long-term, low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: A retrospective analysis. *Rhinology*. 2012;50(1):45-55.

1713. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):66-71.
1714. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. Prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *American journal of diseases of children* (1960). 1979 Nov;133(11):1143-5.
1715. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, та ін. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *The New England journal of medicine*. 1997 Aug 14;337(7):441-6.
1716. Esther CR, Jr., Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010 Mar;9(2):117-23.
1717. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, та ін. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in france. *J Clin Microbiol*. 2009 Dec;47(12):4124-8.
1718. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, та ін. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest*. 2011 Sep 1;121(9):3554-63.
1719. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolideres i s tant s t reptococci in heal thy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):482-90.
1720. Kamijyo A, Matsuzaki Z, Kikushima K, Ogino J, Nozawa I, Matsuoka T, та ін. Fosfomycin nebulizer therapy to chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2001 Aug;28(3):227-32.
1721. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl*. 1992;14:77-81.
1722. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal*. 2002 Sep;81(9):648-52.
1723. Vaughan WC, Carvalho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Dec;127(6):558-68.
1724. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *The Laryngoscope*. 1999 Apr;109(4):668-70.
1725. Solares CA, Batra PS, Hall GS, Citardi MJ. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin irrigations. *Am J Otolaryngol*. 2006 May-Jun;27(3):161-5.
1726. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001 Sep;125(3):265-9.
1727. Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/ colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A doubleblind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology*. 2008 Jun;46(2):92-8.
1728. Chiu AG, Antunes MB, Palmer JN, Cohen NA. Evaluation of the in vivo efficacy of topical tobramycin against *Pseudomonas sinonasal* biofilms. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007 Jun;59(6):1130-4.
1729. Spišek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine*. 2004 Jul 29;22(21-22):2761-8.

1730. Bowman LM, Hol t PG. Select ive enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infect Immun*. 2001 Jun;69(6):3719-27.
1731. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho- Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989 Nov;27(11):530-4.
1732. Rotenberg BW, Bertens KA. Use of complementary and alternative medical therapies for chronic rhinosinusitis: a canadian perspective. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2010 Oct;39(5):586-93.
1733. Yakirevitch A, Bedrin L, Migirov L, Wolf M, Talmi YP. Use of alternative medicine in Israeli chronic rhinosinusitis patients. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale*. 2009 Aug;38(4):517-20.
1734. Newton JR, Santangeli L, Shakeel M, Ram B. Use of complementary and alternative medicine by patients attending a rhinology outpatient clinic. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Jan-Feb;23(1):59-63.
1735. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the t reatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006 Oct;135(4):496-506.
1736. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(3):CD006394.
1737. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007 Nov;133(11):1115-20.
1738. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2008 Oct;33(5):462-5.
1739. Lee JM, Nayak JV, Doghramji LL, Welch KC, Chiu AG. Assessing the risk of irrigation bottle and fluid contamination after endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 May-Jun;24(3):197-9.
1740. Welch KC, Cohen MB, Doghramji LL, Cohen NA, Chandra RK, Palmer JN, та иН. Clinical correlation between irrigation bottle contamination and clinical outcomes in post-functional endoscopic sinus surgery patients. *Amer ican journal of rhinology & allergy*. 2009 Jul-Aug;23(4):401-4.
1741. Williams GB, Ross LL, Chandra RK. Are bulb syringe irrigators a potential source of bacterial contamination in chronic rhinosinusitis? *American journal of rhinology*. 2008 Jul-Aug;22(4):399-401.
1742. Raza T, Elsherif HS, Zulianello L, Plouin- Gaudon I, Landis BN, Lacroix JS. Nasal lavage with sodium hypochlorite solution in *Staphylococcus aureus* persistent rhinosinusitis. *Rhinology*. 2008 Mar;46(1):15-22.
1743. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *The Laryngoscope*. 2011 Nov;121(11):2468-72.
1744. Hai PV, Lidstone C, Wallwork B. The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010 Mar;142(3 Suppl 1):S27-32.
1745. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2008 Nov-Dec;22(6):560-7.
1746. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, Doghramji L, Cohen MB, Prince A, та иН. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *American journal of rhinology*. 2008 Jan-Feb;22(1):34-7.

1747. Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, Singer A, Tabor M, Terrell JE. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009 Feb;140(2):202-8.
1748. Pincus RL, Kim HH, Silvers S, Gold S. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults. *Ear, nose, & throat journal*. 2006 Mar;85(3):174-8.
1749. Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, та ін. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *The Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1582-5.
1750. Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(7):664-7.
1751. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):843-50.
1752. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, та ін. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):e817-20.
1753. Laheij RJ, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJ, Jansen JB. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Oct 15;18(8):847-51.
1754. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. [10. 1136/ 327. 7429. 1459]. 2003;327(7429):1459-61.
1755. Khalil H, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. In: The Cochrane C, Khalil H, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
1756. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1997;106(9):759-66.
1757. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, та ін. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006 Oct;31(5):390-8.
1758. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2009 Dec;119(12):2459-65.
1759. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(5):633-9.
1760. Croy I, Hummel T, Pade A, Pade J. Quality of life following nasal surgery. *The Laryngoscope*. [10. 1002/lary. 20824]. 2010;120(4):826-31.
1761. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2005 Dec;115(12):2199-205.
1762. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *The Laryngoscope*. 2004;114(11 Pt 1):1932-5.
1763. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assistance in sinus surgery: outcomes study. *The Journal of Otolaryngology*. 2006;35(6):373-9.
1764. Lund VJ. The results of inferior and middle meatal antrostomy under endoscopic control. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1993;47(1):65-71.
1765. Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology*. 1994;32(4):161-5.

1766. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *American journal of rhinology*. 2002;16(4):187-92.
1767. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):131-40.
1768. Havas TE, Lowinger DS. Comparison of functional endonasal sinus surgery with and without partial middle turbinate resection. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2000;109(7):634-40.
1769. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Mattioli F, Marchetti A, Jovic G, Massone F, et al. Middle turbinate preservation versus middle turbinate resection in endoscopic surgical treatment of nasal polyposis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2008;128(9):1019-26.
1770. Soler ZM, Hwang PH, Mace J, Smith TL. Outcomes after middle turbinate resection: revisiting a controversial topic. *The Laryngoscope*. [10. 1002/lary. 20812]. 2010;120(4):832-7.
1771. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppi I, et al. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. *Rhinology*. 2011 Oct;49(4):438-44.
1772. Batra PS, Ryan MW, Sindwani R, Marple BF. Balloon catheter technology in rhinology: Reviewing the evidence. *The Laryngoscope*. [10. 1002/lary. 21114]. 2011;121(1):226-32.
1773. Tomazic PV, Stammberger H, Koele W, Gerstenberger C. Ethmoid roof CSF-leak following frontal sinus balloon sinuplasty. *Rhinology*. [10. 4193/Rhin09. 129]. 2010;48(2):247-50.
1774. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngology- head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 1997 Jul;117(1):12-7.
1775. Carks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 1997;11(3):187-91.
1776. Wang P-C, Chu C-C, Liang S-C, Tai C-J. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;126(2):154-9.
1777. Kim HY, Dhong H-J, Chung SK, Chung Y-J, Kim M-G. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with asthma. *Auris, Nasus, Larynx*. [10. 1016/j. anl. 2006. 05. 002]. 2006;33(4):403-8.
1778. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1999;109(1):27-9.
1779. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. *American journal of rhinology*. 2005;19(4):344-7.
1780. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngologic clinics of North America*. [Review]. 2006;39(3):417-35.
1781. Mechor B, Javer AR. Revision endoscopic sinus surgery: the St. Paul's Sinus Centre experience. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2008;37(5):676-80.
1782. Videler WJM, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. [10. 1016/j. otohns. 2006. 08. 010]. 2007;136(2):261-7.
1783. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. [10. 1288/00005537-199404000-00002]. 1994;104(4):404-8.
1784. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 1997;11(4):287-91.
1785. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. [10. 1001/archotol. 130. 8. 975]. 2004;130(8):975-8.

1786. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. [10. 1097/MLG.0b013e31814539e8]. 2007;117(12):2233-8.
1787. Schlosser RJ. Surgical salvage for the non-functioning sinus. *Otolaryngologic clinics of North America*. [10. 1016/j. ot. 2010. 02. 015]. 2010;43(3):591-604, ix-x- 591-604, ix-x. 1788. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009 Nov;29(4):719-32.
1788. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate
1789. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 May;115(5):1017-23.
1790. Bross-Soriano D, Arrieta-Gomez JR, Prado-Calleros H. Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004;130(3):319-22.
1791. Chalton R, Mackay I, Wilson R, Cole P. Double blind, placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Sep 21;291(6498):788.
1792. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology*. 1985;23(1):49-.
1793. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20(3):149-58.
1794. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology*. 2000;38(4):185-90.
1795. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy. (A double blind clinical trial). *Journal of Laryngol Otol*. 1988;102(2):148-51.
1796. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 1997;78(3):270-6.
1797. Holmstrom M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;Supplement 54(53):21-5.
1798. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *European Journal of Respiratory Diseases*. 1982;63(Suppl 122):221-8.
1799. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64(6):944-50.
1800. Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort A) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1993;18(6):524-7.
1801. Johansson L, Holmberg K, Melcn I, Stierna P, Bende M. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). *Acta otolaryngologica* 2002. p. 49-53.
1802. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 mug daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30(10):1460-8.
1803. Land DA, McNeill J. Double blind controlled study of effect of topical steroids on nasal polyps. *Clinical Otolaryngology*. 1983;8:139.
1804. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebocontrolled study of budesonide. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1995 Feb;20(1):26-30.

1805. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy*. 1997 Sep;52(9):895-900.
1806. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sørensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clinical Allergy*. 1975;5(2):159-64.
1807. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2003;129(6):656-9.
1808. Penttilä M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 µg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: A placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30(1):94-102.
1809. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, та ін. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990 Dec;86(6 Pt 1):946-53.
1810. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, та ін. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Dec;116(6):1275-81.
1811. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(6):606-12.
1812. Stjarne P, Olsson P, Alenius M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2009 Mar;135(3):296-302.
1813. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, та ін. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *American journal of rhinology*. 1998;12(3):183-9.
1814. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009;47(4):419-26.
1815. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, Saban Y, Gilain L, Prades JM, та ін. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Archives of otolaryngology- head & neck surgery*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 2001 Apr;127(4):447-52.
1816. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, та ін. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2006 Feb;132(2):179-85.
1817. Berggren F, Johansson L. Cost effectiveness of nasal budesonide versus surgical treatment for nasal polyps. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(5):352-6.
1818. el Naggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol*. 1995 Oct;109(10):941-4.
1819. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B, Wojdas A. Effectiveness of fluticasone propionate in nasal polyps treatment. *International Review of Allergology and Clinical Immunology*. 2004;10(1):22-4.
1820. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial in intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20(3):144-8.
1821. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery : 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43(1):2-10.

1822. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe for the treatment of nasal polyps in pediatric subjects 6-17 years of age. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2010;25(2 Suppl 2):AB101-AB.
1823. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):292-9.
1824. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, Schiavino D, Papa G, Schinco G, та ін. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy*. 1991 Dec;67(6):588-92.
1825. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, та ін. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984 Apr;73(4):500-7.
1826. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. *Ear, nose, & throat journal*. 2008 Aug;87(8):463-5.
1827. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2000;161(3 Pt 1):918-21.
1828. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf*. 2003;26(12):863-93.
1829. Lund VJ, Preziosi P, Hercberg S, Hamoir M, Dubreuil C, Pessey JJ, та ін. Yearly incidence of rhinitis, nasal bleeding, and other nasal symptoms in mature women. *Rhinology*. [Multicenter Study Research Support, Non-U. S. Gov't]. 2006 Mar;44(1):26-31.
1830. Lanier B, Kai G, Marple B, Wall GM Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. [Research Support, Non-U. S. Gov't Review]. 2007 2007 Dec Dec;99(6):473-9; quiz 80-1.
1831. Mygind N. Effects of beclomethasone dipropionate aerosol on nasal mucosa. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4 Suppl 3:287S-91S.
1832. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U. S. Gov't]. 1998 Feb;23(1):69-73.
1833. Mygind N, Sorensen H, Pedersen CB. The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol. A light-and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1978 May-Jun;85(5-6):437-43.
1834. Klemi PJ, Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the nasal mucosa. *Rhinology*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 1980 Mar;18(1):19-24.
1835. Lindqvist N, Balle VH, Karma P, Karja J, Lindstrom D, Makinen J, та ін. Long-term safety and efficacy of budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis. A 12-month multicentre study. *Allergy*. [Clinical Trial]. 1986 Apr;41(3):179-86.
1836. Baroody FM, Cheng CC, Moylan B, deTineo M, Haney L, Reed KD, та ін. Absence of nasal mucosal atrophy with fluticasone aqueous nasal spray. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck* [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U. S. Gov't Research Support, U. S. Gov't, P. H. S.]. 2001 Feb;127(2):193-9.
1837. Klossek JM, Lalibert, x00E, F., F. M, Mounedji N, та ін. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology*. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U. S. Gov't]. 2001 Mar;39(1):17-22.
1838. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, та ін. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of*

- American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1998 May;118(5):648-54.
1839. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't review]. 2008 Oct;63(10):1292-300.
 1840. Bielory L, Blaiss M, Fineman SM, Ledford DK, Lieberman P, Simons FE, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. [Review]. 2006 Apr;96(4):514-25.
 1841. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;2(1):7-10.
 1842. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Oto-Laryngologica*. 1988;105(1-2):140-3.
 1843. Martinez-Anton A, De BC, Alobid I et al. Corticosteroid therapy increases membrane-tethered while decreases secreted mucin expression in nasal polyps. *Allergy : European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;63(10):1368-76.
 1844. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 1;154(5):293-302.
 1845. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotic treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *European archives of oto-rhino-laryngology* : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2009 Dec;266(12):1909-13.
 1846. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *American journal of rhinology*. 2000 May-Jun;14(3):143-8.
 1847. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):158-9.
 1848. Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jan;121(1):257-8.
 1849. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *American journal of rhinology*. 2007 Jul-Aug;21(4):428-32.
 1850. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011 Sep;66(9):824-5.
 1851. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jul;128(1):210-2.
 1852. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects. *Prescrire Int*. 2011 Apr;20(115):90-2.
 1853. Mepolizumab: 240563, anti-IL-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs R D*. 2008;9(2):125-30.
 1854. Walsh GM. Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions. *Curr Opin Mol Ther*. 2009 Jun;11(3):329-36.

1855. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, та ін. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Nov 15;184(10):1125-32.
1856. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 1998 Nov;112(11):1042-6.
1857. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2000 Apr;33(2):419-33.
1858. Stankiewicz JA, Musgrave BK, Scianna JM. Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2008 Feb;16(1):44-6.
1859. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009 Feb;17(1):43-9.
1860. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, nose, & throat journal*. 2004;83(10):692-5.
1861. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, та ін. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: A double blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*. 2005;115(10 Pt 1):1793-9.
1862. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with highdose itraconazole. *American journal of rhinology*. 2003 Jan-Feb;17(1):1-8.
1863. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2008 Dec;37(6):870-4.
1864. Inhaled furosemide and asthma. *Lancet*. 1990 Apr 21;335(8695):944-6.
1865. Cavaliere F, Masieri S. Furosemide protective effect against airway obstruction. *Curr Drug Targets*. 2002 Jun;3(3):197-201.
1866. Passali D, Mezzedimi C, Passali GC, Bellussi L. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2000 Nov-Dec;62(6):307-10.
1867. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(8):767-71.
1868. Corrigan CJ. Asthma refractory to glucocorticoids: the role of newer immunosuppressants. *Am J Respir Med*. 2002;1(1):47-54.
1869. Schaper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Glaser S, та ін. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):51-8.
1870. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(12 Pt 1):941-5.
1871. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear, nose, & throat journal*. 2000 Jan;79(1):18-20, 4-5.
1872. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):21-8.
1873. Mostafa BE, Hay HA, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *Orl*. 2005;67(3):148-53.
1874. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G, та ін. [Polyposis nasi - improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists]. *Laryngorhinootologie*. 2007 Apr;86(4):282-6.
1875. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngology—head and neck surgery* :

- official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery. 2008 Nov;139(5):682-7.
1876. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2011 Jun;19(3):210-7.
 1877. Kamani T, Sama A. Management of nasal polyps in 'aspirin sensitive asthma' triad. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2011 Feb;19(1):6-10.
 1878. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*. 2008 Sep;63(9):1228-34.
 1879. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Oto-Laryngologica*. 2000;120(1):62-6.
 1880. Baudoin T, Kalogjera L, Hat J. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2000 Mar;120(2):307-11.
 1881. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996 Jan-Feb;24(1):13-8.
 1882. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(3):288-90.
 1883. Pigret D, Jankowski R. Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):38-40.
 1884. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2006;20(2):191-6.
 1885. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2007 Jan-Feb;21(1):84-8.
 1886. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess*. 2003;7(17):iii, 1-159.
 1887. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *The Laryngoscope*. 2004 May;114(5):811-3.
 1888. Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2007 Oct;117(10):1834-8.
 1889. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy*. 2005;60(4):452-8.
 1890. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1995;49(3):235-50.
 1891. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Oct;267(10):1557-61.
 1892. Silverman JB, Prasittivatechakool K, Busaba NY. An evidence-based review of endoscopic frontal sinus surgery. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Nov-Dec;23(6):e59-62.
 1893. Chan Y, Melroy CT, Kuhn CA, Kuhn FL, Daniel WT, Kuhn FA. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy. *The Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1229-32.
 1894. Friedman M, Bliznikas D, Vidyasagar R, Joseph NJ, Landsberg R. Long-term results after endoscopic sinus surgery involving frontal recess dissection. *The Laryngoscope*. 2006 Apr;116(4):573-9.

1895. Lee JY, Lee SH, Hong HS, Lee JD, Cho SH. Is the canine fossa puncture approach really necessary for the severely diseased maxillary sinus during endoscopic sinus surgery? *The Laryngoscope*. 2008 Jun;118(6):1082-7.
1896. Seiberling K, Ooi E, MiinYip J, Wormald PJ. Canine fossa trephine for the severely diseased maxillary sinus. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Nov-Dec;23(6):615-8.
1897. Sathananthar S, Nagaonkar S, Paleri V, Le T, Robinson S, Wormald PJ. Canine fossa puncture and clearance of the maxillary sinus for the severely diseased maxillary sinus. *The Laryngoscope*. 2005 Jun;115(6):1026-9.
1898. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *The Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.
1899. Wormald PJ. Salvage frontal sinus surgery: the endoscopic modified Lothrop procedure. *The Laryngoscope*. 2003 Feb;113(2):276-83.
1900. Georgalas C, Hansen F, Videler WJ, Fokkens WJ. Long terms results of Draf type III (modified endoscopic Lothrop) frontal sinus drainage procedure in 122 patients: a single centre experience. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):195-201.
1901. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified Lothrop procedure: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2009 Sep;119(9):1828-33.
1902. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *American journal of rhinology*. 2006;20(5):506-19.
1903. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: The results of a national audit in England and Wales. *The Laryngoscope*. 2006;116(8):1494-9.
1904. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale*. 2008 Apr;37(2):160-4.
1905. Devars du Mayne M, Pruliere-Escabasse V, Zerah-Lancner F, Coste A, Papon JF. Polypectomy compared with ethmoidectomy in the treatment of nasal polyposis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011 Feb;137(2):111-7.
1906. Bajaj Y, Sethi N, Carr S, Knight LC. Endoscopic sinus surgery as daycase procedure. *J Laryngol Otol*. 2009 Jun;123(6):619-22.
1907. Lee JY, Lee SW. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*. [10. 1097/MLG.0b013e318058197a]. 2007;117(6):1084-9.
1908. Reh DD, Mace J, Robinson JL, Smith TL. Impact of age on presentation of chronic rhinosinusitis and outcomes of endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2007 Mar-Apr;21(2):207-13.
1909. Sil A, Mackay I, Rowe-Jones J. Assessment of predictive prognostic factors for functional endoscopic sinus surgery in a 5-year prospective outcome study. *American journal of rhinology*. 2007;21(3):289-96.
1910. Akhtar S, Ikram M, Azam I, Dahri T. Factors associated with recurrent nasal polyps: a tertiary care experience. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2010 Feb;60(2):102-4.
1911. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *American journal of rhinology*. 2004;18(2):125-7.
1912. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear, nose, & throat journal*. 2001;80(4):230-2.
1913. Ban JH, Kwon HJ, Lee KC. Outcomes of endoscopic sinus surgery in an elderly population: comparison with those in an adult population. *Clin Otolaryngol*. 2010 Aug;35(4):300-6.

1914. Hopkins C, Gillett S, Slack R. Are men really more full of SNOT? *Clin Otolaryngol.* 2009 Jun;34(3):267-8.
1915. Busaba NY, Sin HJ, Salman SD. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. *J Laryngol Otol.* 2008 Nov;122(11):1180-4.
1916. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, та ін. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2011 Oct;49(4):392-6.
1917. Punekar YS, Ahmad A, Saleh HA. Estimating the effect of nasal steroid treatment on repeat polypectomies: survival time analysis using the General Practice Research Database. *Rhinology.* 2011 Jun;49(2):190-4.
1918. Lee JY, Lee SW, Lee JD. Comparison of the surgical outcome between primary and revision endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol.* 2008 Nov-Dec;29(6):379-84.
1919. Poznanovic SA, Kingdom TT. Total IgE levels and peripheral eosinophilia: correlation with mucosal disease based on computed tomographic imaging of the paranasal sinus. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2007 Jul;133(7):701-4.
1920. Tosun F, Arslan HH, Karslioglu Y, Deveci MS, Durmaz A. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 2010 Jul;119(7):455-9.
1921. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal.* 2007 Jul;86(7):409-11.
1922. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, та ін. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy.* 2011 Jul-Aug;25(4):205-8.
1923. Zhang Z, Linkin DR, Finkelman BS, O'Malley BW, Jr., Thaler ER, Doghramji L, та ін. Asthma and biofilm-forming bacteria are independently associated with revision sinus surgeries for chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011 Jul;128(1):221-3 e1.
1924. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *American journal of rhinology.* 1999;13(4):261-5.
1925. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma differential: Effects on symptoms and pulmonary function. *Chest.* 2006;130(2):429-35.
1926. Young J, Frenkiel S, Tewfik MA, Mouadeb DA. Long-term outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *American journal of rhinology.* 2007 Nov-Dec;21(6):743-7.
1927. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, та ін. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA(2) LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):91-8.
1928. Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy.* 1999;54(Suppl 57):141-5.
1929. Scadding G. The effect of medical treatment of sinusitis upon concomitant asthma. *Allergy.* 1999;54(Suppl 57):136-40.
1930. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 1996;77(1):6-15; quiz -9.
1931. Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. *J Otolaryngol.* 1998;27(5):275.
1932. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *American journal of rhinology.* 2001 Jan-Feb;15(1):49-53.

1933. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;88(6):624.
1934. Gosepath J, Pogodsky T, Mann WJ. Characteristics of recurrent chronic rhinosinusitis after previous surgical therapy. *Acta Otolaryngol*. 2008 Jul;128(7):778-84.
1935. Walker C, Williams H, Phelan J. Allergic rhinitis history as a predictor of other future disqualifying otorhinolaryngological defects. *Aviat Space Environ Med*. 1998;69(10):952-6.
1936. Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *PostgradMed*. 1999;105(4):55.
1937. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammatory disease. *J Otolaryngol*. 2002;31(Suppl 1):S10-7.
1938. Smart BA. The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2006;6(3):221-7.
1939. Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 May;130(5):545-52.
1940. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol*. 1999;20(3):143-50.
1941. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1994;110(4):406-12.
1942. Bertrand B, Eloy P, Rombeaux PL. Allergy and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(4):227-37.
1943. Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix JS, та ін. Chronic pansinusitis without nasal polyps: Long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2004;131(4):534-41.
1944. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol*. 2008 Feb;128(2):186-92.
1945. Bergoin C, Gosset P, Lamblin C, Bolard F, Turck D, Tonnel AB, та ін. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis. *J CystFibros*. 2002;1(3):110.
1946. Osborn AJ, Leung R, Ratjen F, James AL. Effect of endoscopic sinus surgery on pulmonary function and microbial pathogens in a pediatric population with cystic fibrosis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011 Jun;137(6):542-7.
1947. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1998;107(11 Pt 1):946-52.
1948. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 1996 Dec;106(12 Pt 1):1540-4.
1949. Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H, Schults RA, Kelanic S, Caldarelli DD. Endoscopic sinus surgery in patients infected with HIV. *The Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1613.
1950. Murphy C, Davidson TM, Jellison W, Austin S, Mathews WC, Ellison DW, та ін. Sinonasal disease and olfactory impairment in HIV disease: endoscopic sinus surgery and outcome measures. *The Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1707-10.
1951. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *OtolaryngolClin North Am*. 2000;33(2):335.
1952. Anselmo-Lima WT, Lopes RP, Valera FCP, Demarco RC. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *Rhinology*. 2004;42(3):141-4.

1953. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SA, та ін. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone marrow transplantation*. 1997;19(1):55-9.
1954. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, та ін. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(2):279.
1955. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997;116(6 Pt 1):610-6.
1956. Serman BM. Sinus surgery in bone marrow transplantation patients. *American journal of rhinology*. 1999;13(4):315.
1957. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 1997;109(3):468-72.
1958. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34.
1959. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci*. 2001;321(1):42.
1960. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, Navas- Romero J, Seymour N, Turner MW. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 1994;32(1):15-9.
1961. Jiang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 May;130(5):563-6.
1962. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(5):356.
1963. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem*. 2002;39(Pt 4):374.
1964. Seppanen M, Suvilehto J, Lokki ML, Notkola IL, Jarvinen A, Jarva H, та ін. Immunoglobulins and complement factor C4 in adult rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2006;145(2):219-27.
1965. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, Kayhty H, Mattila PS. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2001;110(7 Pt 1):675-81.
1966. Lusk RP, Polmar SH, Muntz HR. Endoscopic ethmoidectomy and maxillary antrostomy in immunodeficient patients. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(1):60-3.
1967. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2008 Apr;118(4):730-9.
1968. Sauter. The effects of endoscopic sinus surgery on level of fatigue in patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2008;22(4):420-6.
1969. Soler ZM, Mace J, Smith TL. Fibromyalgia and chronic rhinosinusitis: outcomes after endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2008 Jul-Aug;22(4):427-32.
1970. Zhang Z, Kofonow JM, Finkelman BS, Doghramji L, Chiu AG, Kennedy DW, та ін. Clinical factors associated with bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Mar;144(3):457-62.
1971. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald P-J. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology & allergy*. [10. 2500/ ajra. 2010. 24. 3462]. 2010;24(3):169-74.

1972. Das S, Becker AM, Perakis H, Prosser JD, Kountakis SE. The effects of smoking on short-term quality of life outcomes in sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2007 Dec;117(12):2229-32.
1973. Das S, Khichi SS, Perakis H, Woodard T, Kountakis SE. Effects of smoking on quality of life following sinus surgery: 4-year follow-up. *The Laryngoscope*. 2009 Nov;119(11):2284-7.
1974. Naidoo Y, Wen D, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Long-term results after primary frontal sinus surgery. *International forum of allergy & rhinology*. 2012 Jan 17.
1975. Moscato G, Pala G, Boillat MA, Folletti I, Gerth van Wijk R, Olgiati-Des Gouttes D, та ін. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1164-73.
1976. Hox V, Delrue S, Scheers H, Adams E, Keirsbilck S, Jorissen M, та ін. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. *Allergy*. 2012 Jan 9.
1977. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988 Sep;15(3):269-78.
1978. Otten HW, Antvelink JB, Ruyter de Wildt H, Rietema SJ, Siemelink RJ, Hordijk GJ. Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children? *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1994 Jun;19(3):215-7.
1979. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Archives of otolaryngology- - h e a d & n e c k s u r g e r y* . 2 0 0 1 Sep;127(9):1093-8.
1980. Adappa ND, Cotichia JM. Management of refractory chronic rhinosinusitis in children. *Am J Otolaryngol*. 2006 Nov-Dec;27(6):384-9.
1981. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003 Apr;90(4):416-21.
1982. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 May;73(5):651-7.
1983. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, та ін. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):E22.
1984. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Aug;128(2):348-52.
1985. Michel O, Essers S, Heppt WJ, Johannssen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005;69(10):1359-65.
1986. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, He J, Mayo MS. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2011 Sep;121(9):1989-2000.
1987. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Oct;72(10):1541-5.
1988. Ramadan HH, Tiu J. Failures of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children: for whom and when do they fail? *The Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6):1080-3.
1989. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *The Laryngoscope*. 2008 May;118(5):871-3.

1990. Criddle MW, Stinson A, Savliwala M, Coticchia J. Pediatric chronic rhinosinusitis: a retrospective review. *Am J Otolaryngol*. 2008 Nov-Dec;29(6):372-8.
1991. Ramadan HH. Revision endoscopic sinus surgery in children: surgical causes of failure. *The Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1214-7.
1992. Ramadan HH, Terrell AM. Balloon catheter sinuplasty and adenoidectomy in children with chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2010 Sep;119(9):578-82.
1993. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Metaanalysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1998 Jun;108(6):796-9.
1994. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Jun;126(6):628-34.
1995. Chang PH, Lee LA, Huang CC, Lai CH, Lee TJ. Functional endoscopic sinus surgery in children using a limited approach. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. [Review]. 2004;130(9):1033-6.
1996. Walner DL, Falciglia M, Willging JP, Myer CM, 3rd. The role of second-look nasal endoscopy after pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1998 Apr;124(4):425-8.
1997. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001 Feb;127(2):188-92.
1998. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. [Review]. 2005;131(3):267-9.
1999. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Dec;36(6):655-60.
2000. van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1359-71.
2001. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(1):104-9.
2002. Piccirillo J. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure. *American journal of rhinology*. 1995(9):297-306.
2003. Mortuaire G, Vandeville S, Chevalier D. Psychometric evaluation of the SinoNasal Outcome Test-16 for quality of life in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2010 Jun;127(3):91-6.
2004. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999 Dec;121(6):702-7.
2005. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Suzaki H, Haruna S, Kawauchi H, et al. Reliability and validity assessments of a Japanese version of QOL 20-Item Sino-Nasal Outcome Test for chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Aug;37(4):443-8.
2006. Zuo KJ, Fang JQ, Piccirillo JF, Wang H, Xu G. [Development of the Sino-Nasal Outcome Test-20 Chinese version (SNOT-20 CV)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2008 Oct;43(10):751-6.
2007. Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de MPRR, Abdo TR, de Rezende Pinna F, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:306529.

2008. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. *Hno*. 2007 Jan;55(1):42-7.
2009. Tahamiler R, Edizer DT, Canakcioglu S. [The validity of the Rhinosinusitis Disability Index in chronic sinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2007;17(3):138-42.
2010. Marro M. French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011;144(6):988-93.
2011. Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, et al. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Quality of Life Research*. [Review]. 2005;14(5):1375-86.
2012. Lange B, Thilising T, Al-kalemji A, Baelum J, Martinussen T, Kjeldsen A. The Sino- Nasal Outcome Test 22 validated for Danish patients. *Dan Med Bull*. 2011 Feb;58(2):A4235.
2013. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):447-54.
2014. Schalek P, Otruba L, Hahn A. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: a validation of the Czech version of SNOT- 22 questionnaire. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto- Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Mar;267(3):473-5.
2015. Lu W, Qi F, Gao ZQ, Feng GD, Yuan XD, Jin XF. [Quality of life survey on patients with chronic rhinosinusitis by using Chinese version of the 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2008 Jan;43(1):18-21.
2016. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011 Oct;49(4):420-8.
2017. Stavem K, Rossberg E, Larsson PG. Reliability, validity and responsiveness of a Norwegian version of the Chronic Sinusitis Survey. *BMC ear, nose, and throat disorders*. 2006;6:9.
2018. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *The Laryngoscope*. 1995 Apr;105(4 Pt 1):387-90.
2019. Wang PC, Tai CJ, Chu CC, Liang SC. Translation and validation assessment of the Chinese version of the chronic sinusitis survey. *Chang Gung Med J*. 2002 Jan;25(1):9-15.
2020. Fairley JW. Reliability and validity of a nasal symptom questionnaire for use as an outcome measure in clinical research and audit of FESS. *Clinical Otolaryngology*. 1993;40(4):195-7.
2021. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. *Rhinology*. 2002 Dec;40(4):195-7.
2022. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011 Aug;137(8):792-7.
2023. Revicki D, Margolis M, Thompson C, Meltzer E, Sandor D, Shaw J. Major Symptom Score Utility Index for patients with acute rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 Apr 8.
2024. Garbutt JM, Gellman EF, Littenberg B. The development and validation of an instrument to assess acute sinus disease in children. *Qual Life Res*. 1999 May;8(3):225-33.
2025. Teul I, Zbislowski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):691-7.
2026. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol*. 2001 Apr;30(2):93-7.
2027. Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of* 1998 Nov;119(5):486-91.

2028. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):467-9.
2029. Ches ter AC. Symptom outcomes following endoscopic sinus surgery. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009 Feb;17(1):50-8.
2030. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;103(3):408-14.
2031. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(5):367-76.
2032. Agthoven v. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2002;40(2):69-74.
2033. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009 Mar;118(3):185-9.
2034. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2011 Jul;120(7):423-7.
2035. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011 Mar;144(3):440-5.
2036. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. [Conference Paper]. 2004;113(5 II):3-5.
2037. Lang HC. Outpatient drug expenditures and prescription policies for diseases with high cost to the National Health Insurance system in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2004;103(4):280-5.
2038. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Additional disease burden from hay fever and sinusitis accompanying asthma. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009 Sep;118(9):651-5.
2039. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U. S. employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003 Jan;45(1):5-14.
2040. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2003 Jan-Feb;17(1):27-32.
2041. Stankiewicz J. Impact of chronic rhinosinusitis on work productivity through one-year follow-up after balloon dilation of the ethmoid infundibulum. *Int Forum of Allergy and Rhinology*. 2011(1):38-45.
2042. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin*. 2007 Apr;23(4):811-9.
2043. Bramley TJ, Lerner D, Sames M. Productivity losses related to the common cold. *J Occup Environ Med*. 2002 Sep;44(9):822-9.
2044. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold--high cost to society. *Allergy*. 2010 Jun 1;65(6):776-83.
2045. Drake-Lee, A. and J. Price (1997). "Mast cell ultrastructure in the inferior turbinate and stroma of nasal polyps. " *J Laryngol Otol* 111(4): 340-345.
2046. Jahnsen, F., P. Brandtzaeg, et al. (1997). "Expression of functional VCAM-1 by cultured nasal polyp-derived microvascular endothelium. " *Am J Pathol*. 150(6): 2113-2123.
2047. Loesel, L. (2001). "Immunopathologic study of chronic sinusitis: a proposal for atopic and non-atopic IgE-activated mast cell allergic inflammation. " *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 110(5 Pt 1): 447-452.
2048. Seong, J., J. Koo, et al. (2002). "Upregulation of MUC8 and downregulation of MUC5AC by inflammatory mediators in human nasal polyps and cultured nasal epithelium. " *Acta Otolaryngol*. 122(4): 401-407.
2049. Chen, P. and S. Fang (2004). "Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa. " *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 261(5): 238-241.

2050. Gosepath, J., J. Brieger, та ін. (2005). "Expression, localization, and significance of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in nasal polyps " *American Journal of Rhinology*. 19(1): 7-13.
2051. Watelet, J. B., C. Claeys, та ін. (2004). "Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality " *Wound Repair & Regeneration* 12(4): 412-418.
2052. Elhini, A., S. Abdelwahab, та ін. (2005). "Th1 and Th2 cell population in chronic ethmoidal rhinosinusitis: A chemokine receptor assay. " *Laryngoscope* 115(7): 1272-1277.
2053. Rudack, C., F. Sachse, та ін. (2006). "Primary role of growth-related oncogene-a and granulocyte chemotactic protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis. " *Clinical & Experimental Allergy* 36(6): 748-759.
2054. Watelet, J. B., P. Demetter, та ін. (2006). "Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome. " *Histopathology* 48(2): 174-181.
2055. Erbek, S. S., H. Erinanc, та ін. (2010). "Expression of a disintegrin and metalloproteinase 33 protein in nasal polyposis: an immunohistochemical study. " *Am J Rhinol Allergy* 24(3): 79-82.
2056. Okano, M., T. Fujiwara, та ін. (2011). "Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: a comparison with enterotoxin. " *Clin Exp Allergy* 41(2): 171-178.
2057. Agayev A, Yilmaz S. Images in clinical medicine. Cavernous sinus thrombosis. *The New England Journal of Medicine*. 2008 Nov 20;359(21):2266.
2058. Razek AA, Castillo M. Imaging lesions of the cavernous sinus. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009 Mar;30(3):444-52.
2059. Absoud M, Hikmet F, Dey P, Joffe M, Thambapillai E. Bilateral cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2006 Sep;99(9):474-6.
2060. Parmar H, Gandhi D, Mukherji SK, Trobe JD. Restricted diffusion in the superior ophthalmic vein and cavernous sinus in a case of cavernous sinus thrombosis. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2009 Mar;29(1):16-20.
2061. Bacher t C, Zhang N, van Zele T, Gevaert P, Patou J, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins as immune stimulants in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol*. 2007;20:163-75.
2062. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM. Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;93(1):66-72.
2063. Ming YL, Rhee C. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;117:302.
2064. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *Journal of the Indian Medical Association*. 2002;100(2):78-9, 82-3-78-9, 82-3.
2065. Ahmed J, Pal S, Hopkins C, Jayaraj S. Functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. [10.1002/14651858.CD008515.pub2]. 2011(7):CD008515-CD.
2066. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebocontrolled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *European archives of otorhinolaryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Feb;267(2):233-8.
2067. Alobid I, Benitez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal-Sprekelsen M, Morello A, та ін. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology*. 2006;44(1):8-13.

2068. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, та ін. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2006;118(1):128-33.
2069. Ferguson BJ . Ca tegor i z a t i o n of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. [Review]. 2004;12(3):237-42.
2070. Asplund MS, Hagberg H, Holmstrom M. Chemotherapy in severe nasal polyposis--a possible beneficial effect? A report of three cases. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):374-6.
2071. Buyukozturk S, Gelincik A, Aslan I, Aydin S, Colakoglu B, Dal M. Methotrexate: can it be a choice for nasal polyposis in aspirin exacerbated respiratory disease? *J Asthma*. 2009 Dec;46(10):1037-41.