

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF CHILDHOOD RHINOSINUSITIS

U.M.Burkhanov¹  N.Zh.Khushvakova¹ ¹. Samarkand State Medical University, Samarkand, UzbekistanOPEN ACCESS
IJSP**Correspondence**

U.M.Burkhanov, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

e-mail: docburxanov89@mail.ru

Received: 09 February 2024

Revised: 13 February 2024

Accepted: 17 February 2024

Published: 29 February 2024

Funding source for publication:

Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Annotation. The relevance of studying the pathogenesis of childhood rhinosinusitis is highlighted in modern medical practice. This abstract is a literature review highlighting modern aspects of this problem. Rhinosinusitis, although a common disease in children, still causes difficulties in understanding its pathogenesis. The review includes consideration of the mechanisms of development of rhinosinusitis in children, including the influence of infections, allergic reactions, anatomical features and immunological factors. Particular attention is paid to the role of the nasopharyngeal microbiota in the development and progression of rhinosinusitis in children. Modern methods of diagnosis and treatment are also discussed, including the use of antibiotics, antiviral drugs, glucocorticosteroids and surgical interventions. This literature review is a valuable source of information for pediatricians, otolaryngologists and anyone interested in studying the problem of rhinosinusitis in children. Understanding the modern aspects of the pathogenesis of this disease will allow us to develop more effective strategies for diagnosis, treatment and prevention, which ultimately helps improve the quality of life of children and reduce medical costs.

Key words: rhinosinusitis, pathogenesis, inflammation, risk factors, immunology, diagnosis, treatment.

Введение

Риносинусит (РС) – это воспалительное заболевание слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа. Существует несколько типов РС, включая острый РС, который длится менее 12 недель, и хронический РС, который продолжается более 90 дней. Острый РС может быть вызван вирусной, поствирусной или бактериальной этиологией. Хронический РС требует подтверждения диагноза на основе эндоскопии или компьютерной томографии носа. Отдельно выделяется рецидивирующий острый бактериальный РС, который характеризуется частыми эпизодами острого бактериального РС без симптомов между ними. Классификация РС ведется на основе этиологии и продолжительности симптомов. Также, РС может быть разделен на подтипы в зависимости от наличия назальных полипов[1–3].

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) имеет решающее значение для поддержания здоровья пазух и дыхательных путей. Он основан на выработке слизи и ее транспортировке. Респираторный эпителий, покрывающий пазухи, состоит из реснитчатых и бокаловидных клеток. Вырабатываемая ими слизь задерживает частицы и патогены, а реснички перемещают ее волнообразными движениями. Каждая пазуха имеет свой собственный транспортный паттерн с различной скоростью потока. Эффективный МЦК особенно важен в местах, где отверстия пазух расположены не идеально[4,5].

Консистенция слизи и состояние выстилки пазух играют ключевую роль в поддержании здоровья верхних дыхательных путей человека. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) представляет собой важный механизм очищения дыхательных путей от микроорганизмов и загрязнителей. Для обеспечения эффективного МЦК необходима правильная консистенция слизи, которая обеспечивает подвижность мукоцилиарного комплекса.

Нейротрансмиттеры и нейропептидные эпителиальные рецепторы играют важную роль в регуляции консистенции слизи. Они контролируют выработку гликопротеинов и мукополисахаридов, определяющих вязкость слизи. Этот сложный баланс позволяет эффективно транспортировать микроорганизмы и частицы в направлении дыхательных путей, обеспечивая защиту от инфекций. Особую роль играют антимикробные пептиды, вырабатываемые эпителиальными клетками. Эти пептиды обнаруживают и уничтожают патогенные микроорганизмы, предотвращая их проникновение в ткани. Таким образом, они являются важным звеном в системе иммунной защиты дыхательных путей. Поддержание оптимальной консистенции слизи и функции эпителиальной выстилки также содействует поддержанию здоровья слизистой оболочки, предотвращая ее раздражение и воспаление. Все эти факторы совместно обеспечивают нормальное функционирование верхних дыхатель-

ных путей и поддерживают общее здоровье дыхательной системы[6]. Слизистая оболочка околоносовых пазух производит реактивные формы кислорода и оксид азота. Эти химические соединения являются частью естественного иммунитета и играют ключевую роль в защите от вирусов и микробов. Реактивные формы кислорода способствуют уничтожению патогенных микроорганизмов, тогда как оксид азота может иметь прямое противовирусное действие. Эти механизмы помогают поддерживать здоровье верхних дыхательных путей и предотвращают проникновение инфекций в организм[7].

Толл-подобные рецепторы, обнаруженные на эпителиальных клетках, являются ключевыми игроками в системе иннативного иммунитета. Эти рецепторы активируются при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП), сигнализируя о присутствии инфекции. Активация толл-подобных рецепторов провоцирует высвобождение антимикробных пептидов, хемокинов и цитокинов.

Антимикробные пептиды, производимые в ответ на эту активацию, являются эффективными инструментами в борьбе с патогенами, в то время как хемокины и цитокины участвуют в привлечении и активации иммунных клеток. Таким образом, толл-подобные рецепторы служат своего рода «стражами», их активация стимулирует иммунную систему для эффективного ответа на внешние угрозы.

Этот механизм активации толл-подобных рецепторов играет ключевую роль в координации между врожденной и адаптивной иммунными системами. Врожденный иммунитет предоставляет первичную защиту, а активация толл-подобных рецепторов помогает налаживать коммуникацию с адаптивной иммунной системой, обеспечивая более эффективный и целенаправленный ответ на конкретные патогены[8].

Таким образом, эффективный мукоцилиарный клиренс и качественная слизь в синоназальной области имеют решающее значение для защиты дыхательных путей от вредных воздействий и предотвращения инфекций.

Синусит - это воспалительное заболевание околоносовых пазух, которое может возникнуть из-за различных нарушений в функционировании пазух. Обструкция устьев пазух приводит к скапливанию слизи в полости пазухи, что нарушает газообмен и снижает вентиляцию синуса. Это может вызвать гипоксию и гиперсекрецию слизи[9]. Застой секрета приводит к воспалению слизистой оболочки и образованию биопленки, что позволяет развитию инфекции. Даже после того, как инфекция пройдет, воспаление и затруднение дренажа пазух могут продолжаться, что ухудшает обструкцию остиального отростка. Патогенез синусита связан с физиологическими нарушениями в механизме мукокинетического клеаренса и сопутствующими заболеваниями, такими как астма, аллергия, полипоз, муковисцидоз и иммунодефицит. Бактерии, вирусы и агенты окружающей среды также могут играть роль в развитии и обострении синусита, вызывая измененный иммунный ответ, воспаление и гиперсекрецию слизи[10,11].

Аллергический ринит (АР) часто встречается вместе с рецидивирующими бактериальными синуситами (РС) у детей. Исследования показывают, что дети с атопией имеют большую вероятность развития РС, и более половины детей с АР имеют аномальные рентгенограммы синусов. Продолжающаяся аллергическая реакция усиливает острый бактериальный РС. Существует связь между наличием АР и педиатрическим РС, но результаты исследований контрастируют. Некоторые исследования показывают высокую распространенность АР у детей с РС, в то время как другие не выявили такой связи. Наличие атопического состояния не обязательно связано с наличием РС. Возможно, инфекционная этиология играет более важную роль в патогенезе педиатрических РС[12,13].

У детей астма часто сопутствуется аномалиями в носовой и респираторной областях. Эта связь между астмой и синуситом подчеркивает важность комплексного подхода к лечению. Управление синуситом имеет потенциал существенно улучшить симптомы астмы у детей, создавая более благоприятные условия для здоровья верхних и нижних дыхательных путей. Синусит, воспаление синусов, может привести к ухудшению симптомов астмы. Общие факторы, такие как воспаление и застой в синусах, могут усиливать дыхательные проблемы и обострять астматические проявления. Эффективное лечение синусита, включая применение антибиотиков, промывание носа и другие меры, может снизить воспаление, улучшить дренаж и обеспечить облегчение дыхания. Улучшение управления симптомами астмы у детей через эффективное лечение синусита не только обеспечивает физиологическое облегчение, но также содействует психологическому и эмоциональному

благополучию маленьких пациентов. Более эффективный контроль над обоими состояниями способствует повышению качества жизни детей и их семей, обеспечивая более полноценное и здоровое детство[14].

Исследования иммунодефицитных заболеваний обычно основаны на пациентах с тяжелыми рецидивирующими или хроническими синуситами, у которых неэффективно медикаментозное или хирургическое лечение. Большинство исследований показали, что у таких пациентов наблюдается дефицит иммуноглобулинов и неадекватный ответ на иммунизацию. Уровень иммуноглобулинов, особенно IgG3, и ответ на пневмококковую и Haemophilus influenzae вакцины являются наиболее часто встречающимися отклонениями. Исследователи также обнаружили дефицит субклассов IgA и IgG у пациентов с рецидивирующей или хронической формой синусита. Пациенты, у которых не вырабатываются защитные антитела после пневмококковой вакцинации, продолжают страдать от множественных инфекций, таких как рецидивирующий синусит, средний отит и пневмония. Отклонения не только в гуморальной иммунной системе, но и в других компонентах иммунной системы могут быть причиной педиатрических рецидивирующих и хронических синуситов[15,16].

Слизистая оболочка синусов является частью врожденной иммунной системы и образует барьер против патогенов и загрязняющих веществ. Муцины, секретлируемые клетками слизистой оболочки, играют важную роль в этом барьере. Исследования в хроническом риносинусите показали, что у детей с этим заболеванием повышена площадь подслизистых желез, а также высокое содержание муциновых белков MUC5B и MUC7. MUC5B (муцин 5B) представляет собой ген, кодирующий гликопротеин, известный как муцин 5B. Муцин 5B является одним из ключевых компонентов мукозы, слизи, которая вырабатывается в различных тканях человеческого организма, включая дыхательные пути и пищеварительную систему.

Главная функция MUC5B заключается в создании высоковязкой слизи, которая играет важную роль в защите и увлажнении эпителиальных поверхностей. В дыхательной системе MUC5B участвует в формировании мукокилиарного клиренса, помогая удалять частицы, микробы и другие вредные вещества из дыхательных путей.

MUC7 (муцин 7) – представляет собой один из гликопротеинов мукоадгезии. Муцины – это белки, обладающие большим количеством олигосахаридных цепей, и они играют важную роль в защите и функционировании слизистых оболочек различных тканей. MUC7 преимущественно вырабатывается в слюне, и его основная функция заключается в поддержании увлажненности и защите полости рта. Он обеспечивает защиту слизистой оболочки полости рта от воздействия микробов и других вредных веществ, а также облегчает процессы жевания и глотания.

Исследования MUC7 также показали его участие в ингибировании бактерий и вирусов в полости рта. Его антимикробные свойства помогают в поддержании баланса микрофлоры в ротовой полости и предотвращают развитие инфекций.

Ген MUC5B также стал объектом внимания в исследованиях, посвященных различным заболеваниям, таким как фиброз кисты легкого. Мутации в гене MUC5B могут быть связаны с изменениями в производстве слизи и сопутствующими проблемами дыхательной системы. Это может свидетельствовать о перепроизводстве слизи, характерном для детского хронического риносинусита[17]. Иммуногистопатологические исследования также выявили различия в воспалительной реакции между детьми и взрослыми с хроническим риносинуситом (ХРС)[17], указывая на активацию врожденной иммунной системы у детей. Анализ генов показал повышенную экспрессию медиаторов иммунитета у детей с ХРС. Дальнейшие исследования требуются для более полного понимания роли этих медиаторов и их влияния на развитие педиатрического ХРС[18].

Муковисцидоз (МВ) - это генетическое заболевание, которое вызывает дисфункцию экзокринных желез и приводит к легочной обструкции, ХРС и недостаточности поджелудочной железы. Заболевание вызывается мутациями в гене CFTR, который кодирует белок, регулирующий хлоридные каналы. Мутации в гене CFTR приводят к нарушению хлоридной проводимости и обмену натрия, что делает секреты экзокринных желез вязкими[19]. Бактериальные инфекции, такие как Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa, которые часто колонизируют дыхательные пути пациентов с МВ, усугубляют заболевание. Эти бактерии вырабатывают соединения, которые нарушают цилиарное движение и приводят к хроническому воспалению. При МВ также можно наблюдать носовые полипы, которые

вызывают давление на носовую стенку и могут приводить к медиальному смещению. Назальные полипы, связанные с МВ, связаны с воспалением с участием нейтрофилов и повышенным уровнем медиаторов воспаления. Повышение уровня антимикробных пептидов, таких как β -дефенсин 2 и SP-A, также наблюдается при МВ.

Полипы носа у детей младшего возраста редки и обычно связаны с хроническими респираторными заболеваниями или системными заболеваниями [20]. В случае односторонних носовых полипов нужно исследовать на наличие врожденных аномалий или злокачественных новообразований. У детей с проблемами дыхания, включая астму и муковисцидоз, наблюдаются полипы носа в значительной части случаев. Также носовые полипы часто встречаются у детей с тяжелыми формами хронического рецидивирующего ринусинусита (ХРС). Аллергический грибковый ринусинусит (АГРС) является наиболее распространенной формой грибкового ХРС у детей, вызванной гиперчувствительной реакцией на грибы. Для диагностики АГРС у детей используются критерии, включающие тип I IgE-опосредованную гиперчувствительность, полипоз носа, характерные результаты компьютерной томографии и другие. У детей с АГРС часто наблюдается односторонняя носовая обструкция и асимметричные лицевые нарушения[21].

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) –это генетическое заболевание, которое вызывает дисфункцию цилиарного аппарата, приводящую к нарушению очищения слизистой из легких, околоносовых пазух и ушей. Это приводит к хроническому воспалению дыхательных путей и инфекциям. Некоторые из самых распространенных аномалий в ресничках у пациентов с ПЦД включают отсутствие одного или обоих динеиновых плеч[22]. Пациенты, страдающие от ПЦД, часто сталкиваются с разнообразными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Хронический синусит у них является распространенным явлением, вызванным нарушением мукоцилиарного клиренса, что приводит к застою слизи и развитию воспалительных процессов в синусах. Бронхиальная астма также часто диагностируется у пациентов с ПЦД. Нарушение цилиарной функции в дыхательных путях приводит к обструкции, способствуя развитию астматических симптомов. Кроме того, полипы в носу могут возникнуть как результат хронического воспаления и длительных проблем с дыхательной функцией. Эти проблемы, характерные для ПЦД, требуют комплексного подхода к лечению, направленного на управление симптомами и предотвращение осложнений. Один из способов диагностики ПЦД – это тесты на продукцию оксида азота (NO) и тест на транзит сахараина. Однако эти тесты могут давать неполные или неточные результаты. Поэтому для более точной диагностики рекомендуется использовать комбинированные подходы, такие как анализ эпителия и оценка частоты цилиарного ритма. Эти методы позволяют более точно определить наличие или отсутствие ПЦД.

Также стоит отметить, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может играть определенную роль в развитии ПЦД[23,24].

Аномалии в строении полости носа и околоносовых пазух, такие как гипертрофированная аденоидная ткань и анатомические изменения, могут привести к ринусинуситу у детей. Эти аномалии могут вызывать хроническую инфекцию, воспаление и затруднение носового дыхания, что является ключевым фактором в развитии ринусинусита. Хотя консервативное лечение часто бывает неэффективным, хирургические вмешательства, такие как аденоидэктомия и функциональная эндоскопическая хирургия пазух (FESS), могут быть полезны, особенно для детей с муковисцидозом[25].

Аденоиды также играют роль в патогенезе педиатрического РС. Они могут вызывать механическую обструкцию и задержку синоназальных секретов, а также служить резервуаром для патогенных бактерий[26]. Размер аденоидов не является определяющим фактором тяжести синусита, но частота выделения бактерий из аденоидов была связана с тяжестью синусита[27]. Также было обнаружено низкое выражение иммуноглобулина IgA в аденоидах детей с РС, что указывает на нарушения местного иммунного ответа. Ткань аденоидов у детей с РС обнаружила повышенное воспаление и ремоделирование тканей[28].

Аденоидит имеет схожие симптомы с РС, включая гнойные выделения из носа и кашель. Однако отличить аденоидит от РС может быть сложно даже при проведении назальной эндоскопии, и для точного диагноза может потребоваться компьютерная томография[29].

Таким образом, региональные анатомические факторы и аденоиды могут

играть роль в развитии и тяжести педиатрического РС. Аномалии в полости носа и околоносовых полостях, а также иммунологические и воспалительные процессы в аденоидах могут быть связаны с развитием РС у детей.

Мукоцилиарная дисфункция может возникнуть из-за бактериальных и вирусных инфекций околоносовых пазух, которые повреждают реснички и нарушают мукоцилиарный поток. Это может привести к нарушению функции цилиарного тела и метаболическим нарушениям в ресничках. Приобретенная дисфункция также может быть вызвана воздействием раздражающих факторов окружающей среды или микробных токсинов, которые нарушают функцию ресничек. Некоторые пациенты с аллергическим риносинуситом могут иметь нарушение мукоцилиарной функции, которое предрасполагает их к острому риносинуситу. Другая причина мукоцилиарной дисфункции - нарушение слизисто-цилиарной оболочки верхнечелюстной пазухи из-за наличия верхнечелюстного остиума. В этом случае слизь рециркулирует в пазуху, накапливается и становится инфекционной. Неясно, являются ли добавочные верхнечелюстные остиумы врожденными дефектами или развиваются после перфорации мембран родничков при рецидивирующих инфекциях[5,30].

Вирусные заболевания верхних дыхательных путей являются одним из главных факторов риска развития острого бактериального риносинусита (ОБРС) у детей. Вирусные инфекции увеличивают восприимчивость эпителиальных клеток синоназальной области к бактериальным инфекциям и нарушают мукоцилиарный клиренс, что может привести к развитию вторичной бактериальной инфекции[10]. Наиболее часто выделяемыми бактериями в ОБРС у детей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* и анаэробы. Последние данные показывают, что использование гептавалентной пневмококковой вакцины снижает заболеваемость *Streptococcus pneumoniae* и изменяет патогены, вызывающие ОБРС. Однако бактериологическая картина острого риносинусита остается стабильной на протяжении последних десятилетий, за исключением роста числа золотистого стафилококка и анаэробных бактерий[31].

Бактериальные биопленки представляют собой сложные сообщества микроорганизмов, объединенных в защитную матрицу и прикрепленных к поверхностям. Они обладают уникальными свойствами, такими как низкая метаболическая активность и высокая устойчивость к антибиотикам, что делает их особенно опасными в контексте инфекций.

У детей, страдающих риносинуситом, выявлено, что значительная часть слизистой оболочки аденоидов покрыта бактериальными биопленками. Это наблюдение может иметь важные клинические последствия, поскольку биопленки могут быть связаны с рецидивирующими инфекциями. Низкая активность бактерий в биопленке может затруднять эффективность антибактериального лечения.

Более того, биопленки, возможно, создают изменения в микроокружении, содействуя развитию и поддержанию инфекций. Понимание механизмов взаимодействия биопленок с хозяином организмом и окружающей средой может привести к разработке новых стратегий лечения, направленных на устранение или предотвращение биопленковых инфекций. Такие исследования могут иметь важное значение для эффективного управления риносинуситом у детей[32].

Токсины окружающей среды, особенно табачный дым, могут способствовать предрасположенности детей к острой резистентной фенотипу хронического риносинусита (РС). Дети, живущие в семьях с активными курильщиками, имели больше случаев острых респираторных заболеваний, включая острый РС, чем дети из семей, в которых взрослые некурящие. Исследование также показало, что воздействие активного или пассивного табачного дыма предрасполагает детей к острой РС. Табачный дым может повлиять на бактериальную флору носоглотки, изменяя ее и усиливая колонизацию потенциальных патогенов. Табачный дым также может вызывать изменения в секрете дыхательных путей, ассоциированные с РС. Он также производит вредные вещества, которые способствуют воспалению и повреждению дыхательного эпителия[33]. Патогенез педиатрического РС сложен и включает множество физиологических и патофизиологических механизмов, на которые влияют окружающая среда и табачный дым. Дальнейшие исследования необходимы для более эффективной диагностики и лечения этого заболевания.

Заключение.

В ходе современных исследований, посвященных патогенезу детского риносинусита, выявлены важные аспекты, способствующие глубокому пониманию этого

распространенного заболевания среди детей. Анализ различных факторов, включая вирусные и бактериальные агенты, аллергические реакции, анатомические особенности, а также иммунологические механизмы, выявил сложные взаимосвязи, определяющие формирование и прогрессирование риносинусита.

Исследования в сфере молекулярной, клеточной и иммунологической базы данного заболевания отражают важные шаги в направлении обогащения нашего теоретического понимания патогенеза. Вопреки достижениям в выявлении влияния микробиома и генетических факторов, многие аспекты остаются объектами дальнейших исследований и тщательного анализа.

Прогнозируемое развитие в области исследований патогенеза риносинусита у детей подразумевает продолжение стремительного научного прогресса. Применение передовых технологий предоставит новые горизонты для индивидуализированных подходов к диагностике и лечению. Совместные исследования и внедрение новых знаний в клиническую практику будут способствовать не только расширению нашего теоретического базиса, но и улучшению результатов лечения детей, столкнувшихся с риносинуситом.

Этические вопросы исследования.

Исследование одобрено Комитетом по этике Самаркандского государственного медицинского университета от 28.02.2024 протокол № 2.

Финансирование.

Самофинансирование

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовых разногласий

LIST OF REFERENCES

[1] Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol--Head Neck Surg* 2020;146:831–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1453>.

[2] The classification, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis n.d. <https://jkma.org/journal/view.php?doi=10.5124/jkma.2022.65.5.289> (accessed March 27, 2024).

[3] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020;58:1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.

[4] Alekseenko S, Karpischenko S, Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2021;35:656–63. <https://doi.org/10.1177/1945892420988804>.

[5] Nasal Physiology and Sinusitis | SpringerLink n.d. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-33-6284-0_3 (accessed March 27, 2024).

[6] Sell EA, Ortiz-Carpena JF, Herbert DR, Cohen NA. Tuft cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2021;126:143–51. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.011>.

[7] Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Juan CA, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Role of Reactive Species on Innate Immunity. *Vaccines* 2022;10:1735. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101735>.

[8] Liu J-X, Liao B, Yu Q-H, Wang H, Liu Y-B, Guo C-L, et al. The IL-37-Mex3B-Toll-like receptor 3 axis in epithelial cells in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:160–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.009>.

[9] Orman G, Kralik SF, Desai N, Meoded A, Vallejo JG, Huisman TAGM, et al. Imaging of Paranasal Sinus Infections in Children: A Review. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging* 2020;30:572–86. <https://doi.org/10.1111/jon.12737>.

[10] Basharat U, Aiche MM, Kim MM, Sohal M, Chang EH. Are rhinoviruses implicated in the pathogenesis of sinusitis and chronic rhinosinusitis exacerbations? A comprehensive review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1159–88. <https://doi.org/10.1002/alr.22403>.

[11] Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1491–503. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.016>.

- [12] Licari A, Castagnoli R, De Filippo M, Foiadelli T, Tosca MA, Marseglia GL, et al. Current and emerging biologic therapies for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:609–19. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1729350>.
- [13] Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, Li R-C, Borish L. Biologics for the Treatment of Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, and Nasal Polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40:539–47. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.06.001>.
- [14] Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, Tosca M, Ciprandi G, Marseglia GL. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:1197–205. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1812388>.
- [15] Riesbeck K. Complement evasion by the human respiratory tract pathogens *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *FEBS Lett* 2020;594:2586–97. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13758>.
- [16] Kim JH, Jang JH, Lee SH, Yang EM, Jang SH, Jung KS, et al. Specific Antibody Deficiency in Adult Patients With IgG or IgG Subclass Deficiency. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:271–83. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.2.271>.
- [17] Tong J, Gu Q. Expression and Clinical Significance of Mucin Gene in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:63. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00958-w>.
- [18] Snidvongs K, Sangubol M, Poachanukoon O. Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:29. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00924-6>.
- [19] McCormick J, Hoffman K, Thompson H, Skinner D, Zhang S, Grayson J, et al. Differential Chloride Secretory Capacity in Transepithelial Ion Transport Properties in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34:830–7. <https://doi.org/10.1177/1945892420930975>.
- [20] Di Cicco ME, Bizzoco F, Morelli E, Seccia V, Ragazzo V, Peroni DG, et al. Nasal Polyps in Children: The Early Origins of a Challenging Adulthood Condition. *Child Basel Switz* 2021;8:997. <https://doi.org/10.3390/children8110997>.
- [21] Hamilos D. L. Allergic fungal rhinitis and rhinosinusitis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2010;7:245–52.
- [22] Leigh MW, Horani A, Kinghorn B, O'Connor MG, Zariwala MA, Knowles MR. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis* 2019;4:51–75. <https://doi.org/10.3233/TRD-190036>.
- [23] Chen Q, Zheng J, Zeng L, Su L, Lin C, Pan D. Analysis of Clinical Characteristics and Gene Variants Associated with Primary Ciliary Dyskinesia. *Iran J Pediatr* 2023;33. <https://doi.org/10.5812/ijp-132964>.
- [24] Makary CA, Bonnici M, Jones G, Sullivan P, Stokes C, Ramadan HH. Long-term Follow-up of Pediatric Chronic Rhinosinusitis After Surgical Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2023;132:1400–3. <https://doi.org/10.1177/00034894231161417>.
- [25] Kirichenko IM. [Bioregulatory drugs in the prevention of complications in the early postoperative period in patients after septoplasty and FESS]. *Vestn Otorinolaringol* 2020;85:64–7. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503164>.
- [26] Çetkin M, Çetkin HE. Adjunctive Treatment of Pediatric Adenoidal Hypertrophy: A Review. *Altern Ther Health Med* 2023;29:46–53.
- [27] Mulinda C, Yang N, Gudis DA. Pediatric Unified Airway: Chronic Rhinosinusitis and Lower-Airway Disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2023;56:137–46. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.010>.
- [28] Li C, Peng Hwa T, Schussler E, Pearlman AN. Immunologic Evaluation of Pediatric Chronic and Recurrent Acute Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34:93–9. <https://doi.org/10.1177/1945892419875088>.
- [29] Donaldson AM. Pediatric Sinusitis and Adenoiditis 2020:149–56. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22891-0_12.
- [30] Chegini Z, Noei M, Hemmati J, Arabestani MR, Shariati A. The destruction of mucosal barriers, epithelial remodeling, and impaired mucociliary clearance: possible pathogenic mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Cell Commun Signal CCS* 2023;21:306. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01347-2>.
- [31] Leung AK, Hon KL, Chu WC. Acute bacterial sinusitis in children: an updated review. *Drugs Context* 2020;9:2020-9–3. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-9-3>.
- [32] Koefoed A, Wagner Mackenzie B, Douglas R, Biswas K. Current evidence of

[32] Koefoed A, Wagner Mackenzie B, Douglas R, Biswas K. Current evidence of biofilms in chronic rhinosinusitis- a microbiological perspective. *Expert Rev Clin Immunol* 2023;19:911–20. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2231153>.

[33] Wolf JS, Papadimitriou JC, Morales RE, Califano JA, Kline NL, Bhatnagar K, et al. The association of active and passive tobacco smoke exposure with chronic rhinosinusitis symptom severity: A cross-sectional study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022;12:278–85. <https://doi.org/10.1002/alr.22887>.