



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Rôle des infections rhino-sinusiques dans le déclenchement des pathologies allergiques et inflammatoires

P. VAN CAUWENBERGE¹, J.B. WATELET²

RÉSUMÉ

Beaucoup de controverses existent toujours quant au rôle tenu par les virus, bactéries et champignons dans les affections rhino-sinusiques. Une rhinite virale ne semble pas pouvoir à elle seule induire une sinusite aiguë clinique. Les bactéries déterminent l'image clinique et le devenir de la sinusite. Il n'y a pas trop de controverses quant au rôle des bactéries dans la sinusite aiguë, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *M. catarrhalis* étant les bactéries les plus souvent retrouvées. Beaucoup plus de rapports contradictoires sont publiés concernant la flore normale des cavités sinusiques, le rôle des anaérobies et la microbiologie de la sinusite chronique. Les liens entre pathologies infectieuses et allergiques sont plus compliqués à démontrer. Il semble que les virus, en particulier, peuvent influencer la libération de médiateurs inflammatoires et modifier l'évolution de la réaction inflammatoire. De même, leur rôle dans la destruction épithéliale, la mise à nu des terminaisons nerveuses, la sensibilisation de certaines cellules inflammatoires et par-delà, dans l'hyperréactivité des voies respiratoires en général, a été évoqué. Enfin dans le cadre des sinusites, diverses hypothèses ont été émises afin d'expliquer les liens possibles avec l'hyperréactivité bronchique.

MOTS-CLÉS: Rhinite – Sinusite – Microbiologie – Allergie – Hyperréactivité bronchique.

Du fait que les membranes muqueuses du nez et des sinus sont contiguës et qu'une sinusite ne se développe pas sans rhinite préalable, certains auteurs préfèrent, en cas d'inflammation des muqueuses nasales et paranasales, la désignation

SUMMARY

Role of nasal sinus infections in the pathogenesis of allergic and inflammatory diseases. – Much controversy still exists about the role of viruses, bacteria and fungi in nasal sinus diseases. Viral rhinitis alone does not seem to be able to elicit clinical acute sinusitis. Bacteria determine the clinical picture and outcome of sinusitis. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* are the bacteria most frequently involved. Much more conflicting reports are published about normal sinus flora, the role of anaerobes and the microbiology of chronic sinusitis. The relationship between infectious and allergic diseases is more difficult to explain. It is shown that, in particular viruses can induce the release of inflammatory mediators and modify the inflammatory process. Their role in epithelial damage, excitation of nerve fibers, sensitization of inflammatory cells, and therefore, in general hyperreactivity has also been reported. Finally, with regard to sinusitis, different hypothesis have been proposed to explain the possible links with bronchial hyperreactivity.

KEY-WORDS: Rhinitis – Sinusitis – Microbiology – Allergy – Bronchial hyperreactivity.

plus précise de « rhinosinusite ». Traitée médicalement, la forme aiguë peut guérir sans dommages résiduels muqueux. La sinusite aiguë récurrente se reconnaît comme des épisodes répétés aigus qui cicatrisent sans poser de lésions résiduelles.

1. Professeur, Chef de Service de la Clinique d'oto-rhino-laryngologie, Clinique d'ORL, Hôpital Universitaire de Gand, De Pintelaan 185, B-9000 GENT (Belgique).

2. Interne des hôpitaux, même adresse.

Tirés à part: Pr P. Van Cauwenberge, adresse ci-dessus.

VAN CAUWENBERGE P., WATELET J.B. – Rôle des infections rhino-sinusiques dans le déclenchement des pathologies allergiques et inflammatoires. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 258-263.

Les formes chroniques sont des maladies persistantes, réfractaires au traitement médical standard avec des changements tissulaires irréversibles.

Les conditions prédisposantes les plus fréquentes sont les infections virales des voies respiratoires supérieures (IVRS) et les allergies.

CONSIDÉRATIONS PHYSIOLOGIQUES

La muqueuse de la cavité nasale couvre une surface de 100 à 200 cm², s'étend dans les sinus et est recouverte d'une couche de mucus de 10 à 15 µm d'épaisseur. Le mucus est produit par les cellules à mucus de l'épithélium et les glandes sous-muqueuses. Les sécrétions rhinosinusiques sont un mélange de glycoprotéines, d'autres productions glandulaires et de protéines plasmatiques. Les sécrétions sont riches en lysozyme, lactoferrine, albumine, inhibiteur de leucoprotéases sécrétaires et mucoprotéines [22].

Immunité humorale et cellulaire

Les immunoglobulines G et A sont aussi des composants majeurs des sécrétions respiratoires. Les immunoglobulines G, dérivées des plasmocytes muqueux (25 %) et du plasma (75 %) sont retrouvées diffusément à travers la muqueuse avec une haute concentration près de la membrane basale [19]. Bien qu'elles ne constituent que 2 à 4 % des sécrétions totales, les IgG sont retrouvées en plus grande concentration dans les fluides interstitiaux. La perméabilité vasculaire accrue pendant les processus inflammatoires peut élever la concentration en IgG dans les sécrétions respiratoires jusqu'à 100 fois sa valeur normale.

Les molécules IgA dimères sont produites par les plasmocytes péri-glandulaires et transportées à travers les cellules épithéliales séreuses. Au cours de ce processus, les molécules IgA acquièrent une pièce sécrétatoire de glycoprotéine qui facilite le transport à travers des sécrétions et inhibe la protéolyse. Les IgA sécrétaires constituent approximativement 15 % des sécrétions respiratoires. Elles inhibent l'invasion bactérienne en liant les micro-organismes dans la lumière et bloquent l'accrochage des pathogènes à la muqueuse.

Les lymphocytes sont les éléments cellulaires majeurs dans les 200 µm immédiats sous l'épithélium rhinosinusien [16]. La plupart de ces cellules sont des lymphocytes T avec un immuno-phénotype «helper» (CD4⁺). Les lymphocytes cytotoxiques/supresseurs (CD8⁺) et les lymphocytes B sont minoritaires. Le ratio CD4: CD8 est de plus ou moins 2.5: 1. En l'absence d'une

inflammation active, la plupart de ces cellules sont en état quiescent et n'expriment pas les récepteurs à l'IL-2 (CD25).

Considérations mucociliaires

La couverture de mucus peut être divisée en deux couches [18]: une couche muqueuse (gel) et une couche plus profonde, séreuse et péri-ciliaire (sol). Le mucus superficiel attrape les particules inspirées et les transporte par le flux muco-ciliaire postérieurement vers le pharynx. La couche muqueuse flotte à une vitesse de 6 à 10 mm/min suite à l'activité coordonnée de l'activité ciliaire. La direction est innée et n'est pas modifiée par la chirurgie. Les sécrétions sont libérées dans le pharynx et dégluties. Par conséquent, dans des conditions de repos, la couche protectrice muqueuse doit être remplacée toutes les 10 à 20 minutes. Les cils battent dans la couche séreuse profonde. Ces fluides contiennent principalement certaines protéines aqueuses qui pourraient jouer un rôle important de défense de l'hôte.

L'activité sécrétatoire des glandes rhinosinusales est contrôlée d'abord par le système nerveux autonome et ensuite, par les neuropeptides libérés par les nerfs sensoriels. Le système sympathique jouerait un rôle mineur dans la régulation des sécrétions nasales, mais les médiateurs cholinergiques libérés par les neurones parasympathiques ont une influence dominante. Une stimulation parasympathique augmente la sécrétion de liquides riches en protéines glandulaires. La stimulation des nerfs cholinergiques peut substantiellement augmenter la concentration de lysozyme, lactoferrine et d'IgA sécrétaires dans les sécrétions respiratoires. Les neuropeptides comme la substance P (SP), le gastrin-related peptide (GRP), le calcitonin gene-related peptide (CGRP) et le vasoactive intestinal polypeptide (VIP) et le neuropeptide Y (NPY) sont libérés par les nerfs sensoriels (SP, GRP, CGRP), les nerfs parasympathiques (VIP) et orthosympathiques (NPY) dans la muqueuse nasale. La stimulation des récepteurs des neuropeptides glandulaires par ces substances ou d'autres augmente le volume des sécrétions par les acini sous-muqueux.

MICROBIOLOGIE

Approximativement 0,5 % des IVRS de l'adulte [10] et 5 à 10 % des IVRS [30] de l'enfant se compliquent de sinusites aiguës. Les micro-organismes pathogéniques associés aux rhino-sinusites sont les virus, les bactéries et les champignons.

Les virus

Les virus peuvent être cultivés à partir des sécrétions des cavités sinusiennes dans 15 à 20 % des cas parfois en compagnie de bactéries. Approximativement 50 à 60 % des rhumes chez l'adulte sont dus aux rhinovirus. Les rhinovirus sont suivis en incidence par les coronavirus et une variété d'autres agents viraux notamment l'*influenza A* et *B*, *adénovirus*, *parainfluenza*, *coxsackie* et autres. Bien que les rhinovirus puissent aussi causer des maladies chez les enfants, le virus respiratoire syncytial (RSV) et les virus *parainfluenzae* de type 1 à 3 y assument un rôle plus important que chez l'adulte.

Une infection peut commencer à partir d'un petit inoculum viral. A partir de l'exposition, les particules virales se lient aux antigènes de surface spécifiques de leurs cellules cibles. Dans 90 % des infections par rhinovirus, le lien est une molécule d'adhésion intercellulaire de type 1 (ICAM-1) sur la surface cellulaire [14]. Contrairement aux bactéries, cependant, la liaison est très spécifique tant au niveau de la cellule cible que de l'hôte. Après invasion cellulaire et réplication, la virémie peut survenir. L'infection peut rester localisée à la cellule-cible ou aux tissus lymphoïdes de la région.

Lors d'une infection à rhinovirus, ceux-ci peuvent être isolés à partir des sécrétions nasales chez 90 % des patients, dans 70 % des cas dans les frotis de gorge, dans 50 % dans la salive et dans 0 % des expectorations [26]. Dans une étude expérimentale où des volontaires en bonne santé avaient été inoculés par du rhinovirus, nous avons trouvé qu'un titre d'anticorps neutralisants spécifiques de 16 était protecteur contre les infections de la même espèce. Cependant, l'immunité ne dure pas longtemps. En effet, 9 à 12 mois après l'infection, les anticorps ont disparu du sérum et les réinfections par des germes de la même espèce redeviennent possibles [27].

Les changements observés au niveau sinusal par tomodensitométrie sont transitoires et ne semblent pas influencer les symptômes. L'implication la plus fréquente est celle du sinus maxillaire (80 %) suivie par celle de l'infundibulum ethmoïdal (70 %) et du sinus frontal (30 %) [15]. Nous avons inoculé chez 1 100 volontaires jeunes et en bonne santé sans antécédents de sinusites, d'otites moyennes ou d'allergies, des rhinovirus de type 2, 39 ou du virus de Hank. Aucun des sujets n'a développé de sinusite aiguë clinique! Le facteur du terrain doit donc aussi être tenu en compte.

Les bactéries

La microbiologie de la sinusite maxillaire aiguë est bien connue, parce que ce sinus est le plus fréquemment impliqué dans un processus aigu et que les spécimens représentatifs sont relativement faciles à obtenir. Il y a un solide consensus parmi les différents auteurs qui ont étudié la situation [28]. Dans une étude multicentrique européenne, une ponction du mur médian du sinus maxillaire pour aspiration intrasinusale a été réalisée [21]. En culture, aucune croissance n'a été observée dans 32,3 % tandis que le « trio infernal » (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *M. catarrhalis*) était cultivé chez 44,1 % des patients.

Dans la sinusite chronique, le trio infernal est aussi présent mais à un bien moindre niveau et une grande variété d'autres bactéries est trouvée [28]. Très souvent, plus d'une espèce bactérienne peut être trouvée. Cependant, il est difficile de comparer les résultats d'un auteur à un autre. La méthode de prélèvement a certainement une influence sur le résultat bactériologique mais d'autres facteurs jouent sûrement un rôle comme la sélection des patients (âge, durée et extension de la maladie, le traitement antibiotique préchirurgical, etc.), le site de culture (sinus maxillaire versus sinus ethmoïde), les méthodes et milieux de transport aussi bien que les techniques de culture, incluant le temps perdu entre le prélèvement de l'échantillon et la mise en place dans le milieu de culture.

La fréquence rapportée des anaérobies dans les échantillons de sinusite chronique s'étend entre 0 % [11] et 100 % [3]. Selon la littérature, les bactéries anaérobies les plus prévalentes sont les *Propionibacterium*, Bacteroïdes et *Peptococcus species*. Dans des sinus normaux, la pO₂ est à peu près de 17 %, diminue à 12 % dans la sinusite aiguë et atteint presque 0 % dans la sinusite maxillaire chronique [6]. Les sécrétions purulentes sont provoquées par un pO₂ bas et un bas potentiel d'oxydo-réduction, ce qui est un bon milieu de croissance pour les anaérobies. Mais, comme les organismes anaérobies sont aussi présents dans les sinus normaux, ils pourraient être considérés comme « colonisateurs normaux ».

A partir de ces découvertes bactériologiques dans la sinusite chronique, il peut être postulé que la sinusite chronique n'est pas, à la base, un processus infectieux mais serait plutôt causée par une obstruction ostiale, une stase de mucus et une activité ciliaire affectée dont résulte une surcroissance des germes colonisants.

Les champignons

L'incidence des sinusites fongiques a augmenté au cours de ces dernières années à la suite d'une meilleure reconnaissance et du nombre croissant de patients avec facteurs prédisposants. Quatre syndromes fongiques peuvent être différenciés au point de vue histologique :

1. *La sinusite fongique allergique* [8] : elle est identifiée par la présence de champignons non-invasifs dans une mucine riche en éosinophiles.

2. *Le mycôtome* : ces structures sont des «fungus balls» reposant dans la cavité sinuseuse. Ils ne sont pas associés à une invasion tissulaire ou une réaction inflammatoire, les traitements anti-fongiques n'étant pas fréquemment requis après exérèse endoscopique.

3. *La sinusite fongique indolente* [13] : les patients avec cette maladie ont une odeur fétide dans le nez, des croûtes nasales ou un exsudat de type beurre de noisette dans les cavités sinusoïdiennes. Bien que les biopsies montrent une réaction granulomateuse, il n'y a pas d'invasion profonde.

4. *La sinusite fongique invasive* [12, 20]. Cette affection survient le plus souvent chez les patients immunodéprimés et est souvent associée avec une granulocytopenie prolongée, par exemple, en cas de transplantation osseuse ou de leucémie aiguë, de corticothérapie chronique, ou acidose (diabétique ou rénale). L'invasion des murs sinusoïdiens peut être suivie de complications orbitaires, méningées ou du système nerveux central. Les plus fréquemment trouvés parmi les champignons chez les patients immunodéprimés sont *l'Aspergillus sp.*, *Rhizopus sp.*, *Candida albicans*, *Fusarium* and *Alternaria sp.* La haute morbidité et mortalité des infections fongiques invasives doivent réclamer en urgence tomodensitométrie ou IRM dès qu'une rhinite ou sinusite fongique est suspectée.

Pathophysiologie microbiologique de la sinusite

Alors que les sinus normaux sont stériles, de petits volumes d'air inspiré pourraient transporter de la flore normale nasale dans les sinus. Normalement, ces bactéries sont rapidement éliminées par la clearance muco-ciliaire.

Dans les infections virales, la muqueuse, tant du nez que des sinus, s'enflamme et devient œdématisée. Contrairement à celles du rhinovirus, les infections provoquées par les virus *influenza* et *parainfluenza* peuvent produire des ulcérations focales ou parfois même des nécroses muqueuses extensives et, en plus, des effets sur les voies respiratoires inférieures. L'œdème avec ou sans

nécrose tissulaire compromet le drainage ostioméatal et produit une stase des sécrétions sinusoïdiennes. Une malfunction complémentaire est la dysfonction ciliaire induite par l'infection. Un défaut des mécanismes muco-ciliaires normaux permet aux sécrétions sinusoïdiennes de s'accumuler et facilite le développement des bactéries au sein du sinus maxillaire. Comme la pression hydrostatique intrasinusoïde s'accroît, le débit sanguin local décline, la pression partielle en oxygène diminue et la pCO_2 sinusoïde augmente. Ces changements favorisent la croissance d'organismes comme *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Le nombre de colonies bactériennes développées à partir d'aspiration de sinus infectés de manière aiguë est au-delà de 10^5 /ml. En réponse aux métabolites et médiateurs libérés dans les tissus par les dégâts tissulaires, un exsudat se développe dans la cavité sinusoïde, contenant habituellement plus de 5 000 cellules polymorphonucléaires/ml. Comme les mécanismes de défense normaux se mettent en place, souvent aidés par une antibiothérapie judicieuse, le processus inflammatoire se réduit, l'œdème diminue, le mouvement mucociliaire coordonné reprend et la stagnation disparaît.

Dans certaines conditions, les épisodes répétés d'infection provoquent une hyperplasie épithéliale, une métaplasie épidermoïde, l'apparition d'un tissu conjonctif bien vascularisé, la formation de polype, des réactions périostées et une accumulation d'éosinophiles, de lymphocytes et de plasmocytes. En plus de ces contributions aux lésions primaires, ces changements altéreront plus tard le drainage. Un cercle vicieux s'est mis en place.

MÉCANISMES INCRIMINÉS DANS L'HYPERRÉACTIVITÉ DES VOIES AÉRIENNES AU COURS D'UNE INFECTION VIRALE (CONSIDÉRATIONS MICROBIOLOGIQUES)

Il a été démontré que la réponse immunitaire à un organisme passait par la différenciation du précurseur Th0 en Th1 avec sécrétion d'IFN- γ et d'IL-2. La réponse à un allergène dépendrait d'un groupe différent de lymphocytes T helper (Th2) avec une réponse cytokinique de type IL-4 et IL-5 [23]. Pourtant, la distinction clinique entre rhinite infectieuse et vasomotrice allergique ou autonome n'est pas toujours simple. Il existe de nombreuses situations hybrides dues à la superposition de ces deux entités ou à l'existence possible d'états intermédiaires. S'il est plus aisés de comprendre le développement de pathologies

infectieuses chez des patients allergiques, l'induction par des affections infectieuses de processus allergiques est plus obscure et les démonstrations significatives peu nombreuses. Par contre, les relations entre infections et hyperréactivité des voies respiratoires ont été étudiées à partir de l'observation des maladies obstructives induites par les virus. Ces phénomènes reposent sur une interaction complexe de nombreux éléments.

La production d'anticorps IgE spécifiques contre le virus

Welliver, en 1986, sur une série de 79 enfants hospitalisés avec infection par RSV documentée, a démontré que les hauts titres en IgE antiRSV étaient corrélés avec la haute concentration d'histamine dans les sécrétions nasales. Il décrit également que le degré d'hypoxie était plus grand chez les patients dont les concentrations en IgE spécifiques antiRSV étaient plus élevées dans les sécrétions nasales [32]. Il retrouva les mêmes observations avec les virus parainfluenzae [33]. Il semble donc que certains virus stimulent une réponse par anticorps spécifiques de type IgE et que le degré de cette réponse est corrélée au tableau clinique. Enfin, les IgE se lient aux mastocytes tissulaires et aux basophiles circulants. Certains auteurs dès lors, concluent qu'en cas de réexposition à l'antigène, une liaison aux IgE se produit et libère les médiateurs inflammatoires [34].

Augmentation des médiateurs libérés

Certains virus, surtout le RSV, mais aussi certaines bactéries comme *l'Haemophilus influenzae*, sont capables de provoquer une libération non-spécifique d'histamine ou de leucotriènes, notamment le LTC4 [29]. De plus, *in vitro*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* peuvent induire la sécrétion de l'histamine. Enfin, certaines bactéries Gram négatif peuvent provoquer une dégranulation mastocytaire non IgE dépendante et une libération d'histamine *in vitro* [7]. La libération de LTC4 par le RSV est plus marquée dans les bronchiolites par rapport aux IVRS et est significativement plus importante si l'infection à RSV induit la production d'IgE spécifique anti-RSV dans les sécrétions nasales [29]. Certains virus à tropisme respiratoire peuvent modifier les fonctions des basophiles, directement ou par l'intermédiaire de sécrétions leucocytaires comme l'interféron, et accroître leurs capacités à participer à la réaction inflammatoire [5].

La dysfonction bêta-adrénergique

La stimulation bêta-adrénergique relâche les muscles lisses respiratoires, diminue la réponse inflammatoire leucocytaire et inhibe la libération de médiateurs. Les virus respiratoires peuvent altérer la réaction bêta-adrénergique des leucocytes circulants et modifier la régulation de l'inflammation [4].

Les dommages de l'épithélium respiratoire

Les dommages épithéliaux et la rupture de la protection épithéliale exposent les fibres non-myélinisées C qui peuvent être irritées par les facteurs inflammatoires. De plus, l'épithélium endommagé peut libérer d'autres facteurs inflammatoires comme le LTB4, connu pour son chimiotactisme. Enfin, Jacoby démontre qu'une infection virale, par la destruction de l'épithélium, provoque une diminution de sécrétion d'encéphalinase qui, dans des conditions normales, dégrade les neurokinines bronchospastiques comme la substance P [17].

Les effets viraux sur la réponse immunitaire de type cellulaire

La plupart des rhinovirus, par leur fixation spécifique aux ICAM-1, empêcheraient l'amarrage correct entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T [2]. Les virus peuvent également, par leur interaction avec les lymphocytes, favoriser la libération de cytokines comme IFN-γ ou TNF, et par leur intermédiaire, augmenter l'expression des récepteurs de surface ICAM-1 pour les rhinovirus [25] et l'infiltration par les eosinophiles [31].

MÉCANISMES INCRIMINÉS DANS L'HYPERRÉACTIVITÉ DES VOIES AÉRIENNES INFÉRIEURES AU COURS D'UNE SINUSITE (CONSIDÉRATIONS PATHOLOGIQUES)

En dehors des considérations liées aux médiateurs, une des hypothèses le plus souvent émise est la production et l'aspiration silencieuse de matériel muco-purulent. Bardin et collaborateurs ont instillé un radionucléotide dans le sinus maxillaire chez 4 patients avec sinusite maxillaire et 9 patients avec sinusite et asthme. Après 24 heures, chez aucun de ces patients, le radionucléotide n'a été retrouvé au niveau des voies aériennes inférieures. Cette étude suggère donc que l'aspiration de sécrétions purulentes n'est pas un facteur majeur dans la coexistence de la sinusite et de l'asthme [1]. Une autre hypothèse serait l'activation d'un réflexe naso-

bronchial. Nolte et collaborateurs démontrent l'existence d'un tel réflexe chez les asthmatiques à partir d'une simple stimulation nasale par le froid. Comme les laryngectomisés avaient la même réponse au cours de cette expérience, la stimulation directe des bronches par le froid ne pouvait être incriminée. Par contre, Schumacher, dans une étude contrôlée par placebo, n'a pu confirmer cette hypothèse [24]. Une autre explication serait l'inhalation d'air non préalablement conditionné de manière satisfaisante au niveau nasal. McFadden a démontré que la combinaison d'air froid et d'hyperpnée était un stimulus potentiel de bronchoconstriction chez les asthmatiques [9].

CONCLUSION

L'épithélium respiratoire des fosses nasales et des sinus sert de première ligne de défense contre les agressions du milieu extérieur, qu'elles soient allergiques ou infectieuses. Les germes et mécanismes intervenant dans les pathologies infectieuses sont mieux connus mais les relations qu'ils entretiennent avec l'allergie restent plus obscures. Par contre, l'étude systématique des médiateurs au cours d'une infection peut apporter quelques clés nouvelles dans la compréhension de l'ensemble de la pathologie inflammatoire des muqueuses respiratoires.

RÉFÉRENCES

1. Bardin P.G., Van Heerden B.B., Joubert J.R. – Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 82-88.
2. Bierer B.E., Burakoff S.J. – T cell adhesion molecules. *FASEB J.*, 1988, 2, 2584-2590.
3. Brook I. – Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. *JAMA*, 1981, 246, 967-969.
4. Busse W.W., Anderson C.L., Dick E.C. – Reduced granulocytes response to isoproterenol, histamine, prostaglandin E after *in vitro* incubation with rhinovirus 16. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 122, 641-648.
5. Busse W.W., Swenson C.A., Borden E.C. *et al.* – The effect of influenza A virus on leukocyte histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 382-386.
6. Carenfelt C., Lundberg C., Nord C.E., Wretlind B. – Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to quality of the retained secretion. *Acta Otolaryngol.* (Stockh), 1978, 86, 298-302.
7. Church M.K., Norn S., Pao G.J.K., Holgate S.T. – Non-IgE dependent bacterial-induced histamine release from human lung and tonsillar mast cells. *Clin. Allergy*, 1987, 17, 341-353.
8. De Shazo R.D., Swain R.E. – Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 24-35.
9. Deal E.C., McFadden E.R., Ingram R.H. *et al.* – Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 121, 621-628.
10. Diaz I., Bamberger D.M. – Acute sinusitis. *Semin. Respir. Infect.*, 1995, 10, 14-20.
11. Doyle P.W., Woodham J.D. – Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 2396-2400.
12. Drakos P.E., Nagler A., Or R. *et al.* – Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1993, 12, 203-208.
13. Evans K.L. – Diagnosis and management of sinusitis. *Br. Med. J.*, 1994, 309, 1415-1422.
14. Greve J.M., Davis E., Meyer A.M. *et al.* – The major human rhinovirus receptors is ICAM-1. *Cell*, 1989, 56, 839-847.
15. Gwaltney J.M., Phillips C.D., Miller R.D. *et al.* – Computed tomographic study of the common cold. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 25-30.
16. Igarashi Y., Kaliner M.A., Hausfeld J.N. *et al.* – Quantification of resident inflammatory cells in the human nasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 1082-1093.
17. Jacoby D.B., Tamaoki J., Bornson D.B. *et al.* – Influenza infection causes airway hyperresponsiveness by decreasing enkephalinase. *J. Appl. Physiol.*, 1988, 64, 2653-2659.
18. Kaliner M.A. – Human nasal host defense and sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 424-430.
19. Meredith S.D., Raphael G.D., Baraniuk J.N. *et al.* – The pathogenesis of rhinitis. III. The control of IgG secretion. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 920-930.
20. Morrison V.A., Pomeroy C. – Upper respiratory tract infections in the immunocompromised host. *Semin. Respir. Infect.*, 1995, 10, 37-50.
21. Nord C.E. – Efficacy of penicillin treatment in purulent maxillary sinusitis. A European multicenter trial. *Infection*, 1988, 16, 209-214.
22. Raphael G.D., Baraniuk J.N., Kaliner M.A. – How the nose runs and why. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 457-467.
23. Romagnani S. – Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the «natural» immune response? *Immunol. Today* 1992, 13, 379-381.
24. Schumacher M.J., Cota K.A., Taussig L.M. – Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 30-35.
25. Staunton D.E., Merluzzi V.J., Rothlein R. *et al.* – A cell adhesion molecule ICAM-1 is the major surface receptor for rhinovirus. *Cell*, 1989, 56, 849-855.
26. Van Cauwenberge P. – Diagnosis of infectious rhinopathy. *Acta Oto-Rhino-Laryngol. (Belg.)*, 1979, 33, 607-614.
27. Van Cauwenberge P., Ectors E. – Antibodies against rhinoviruses. In: G. Mogi, J.E. Veldman, H. Kawauchi. *Immunobiology in Otorhinolaryngology. Progress of a decade*, pp. 539-542. Amsterdam, Kugler Publ., 1994.
28. Van Cauwenberge P., Vander Mijnsbrugge A.M., Ingels K.J.A.O. – The microbiology of acute and chronic sinusitis and otitis media. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.*, 1993, 250, S3-S6.
29. Volovitz B., Welliver R., De Castro G., Krystofir D., Ogra P.L. – The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus; role in obstruction airway disease. *Pediatr. Res.*, 1988, 24, 504-507.
30. Wald E.R. – Sinusitis in children. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 319-323.
31. Wegner C.D., Gundel R.H., Reilly P. *et al.* – Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science*, 1990, 247, 456-459.
32. Welliver R.C., Sun M., Rinaldo D. *et al.* – Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J. Pediatr.*, 1986, 109, 776-780.
33. Welliver R.C., Wong D.T., Sun M. *et al.* – Parainfluenzae virus bronchiolitis. Epidemiology and pathogenesis. *Am. J. Dis. Child.*, 1986, 140, 34-41.
34. Welliver R.C., Wong D.T., Sun M. *et al.* – The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 841-846.