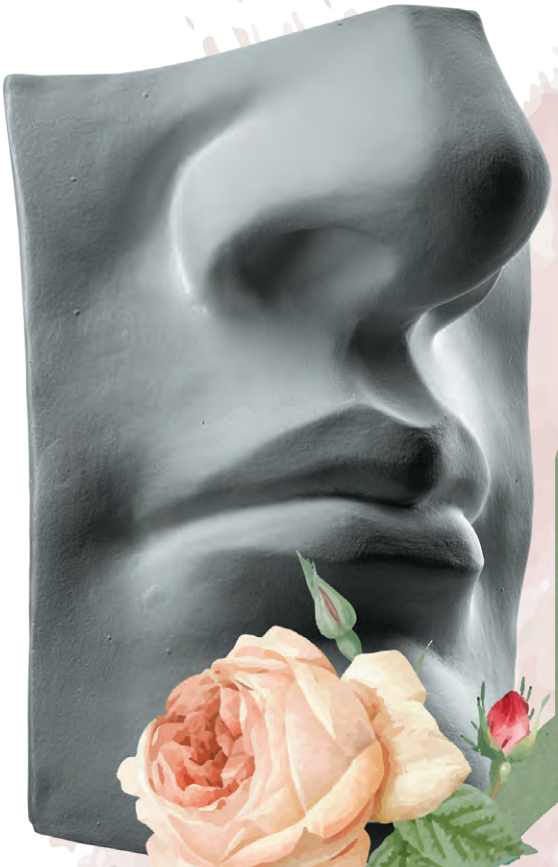
BCE ВМЕСТЕ







Автор:
Лаура Зелимхановна Болиева,
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
фармакологии с клинической фармакологией
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России,
г. Владикавказ

КОМОРБИДНОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа [1].

АР – одно из самых распространенных аллергических заболеваний в мире. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24%, при этом заболеваемость неуклонно растет [1, 2]. Высокая распространенность АР представляет не только медицинскую, но и медико-социальную проблему. АР существенно влияет на качество жизни, работоспособность, способность к обучению и является одной из самых частых причин обращения к врачу.

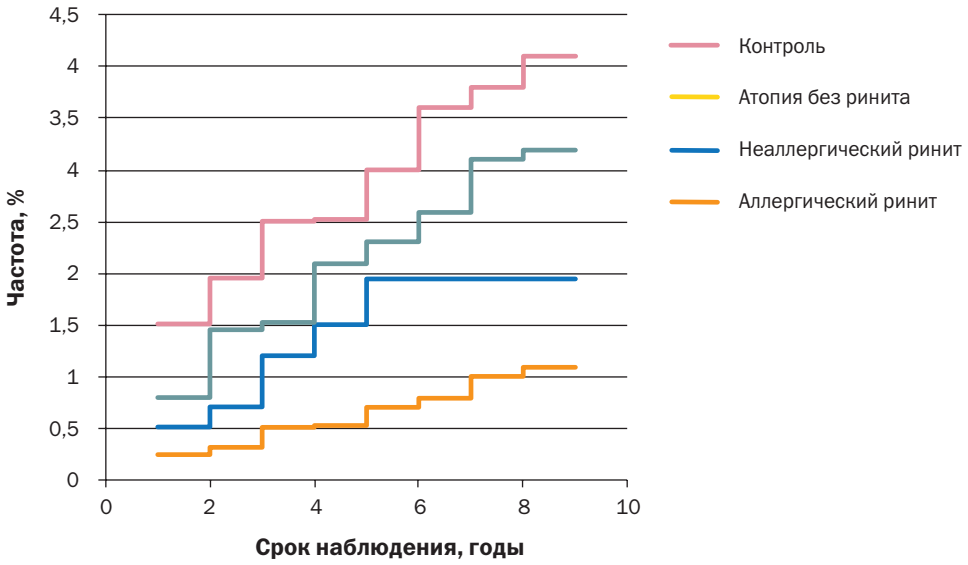
Клиническое значение проблемы АР в значительной степени обусловлено высоким индексом его коморбидности. Термин «коморбидность» используется для обозначения сосуществования двух и более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента. У больных АР с коморбидными заболеваниями часто возрастает тяжесть течения и снижается эффективность лечения как АР, так и сопутствующих заболеваний.

ДРУЖНЫЙ ДУЭТ

В структуре коморбидных состояний при АР доминирует бронхиальная астма (БА). Доказательствами тесной взаимосвязи и частой коморбидности АР и БА являются результаты большого числа эпидемиологических исследований, согласно которым у 30–40% больных АР диагностируется БА, а клинические проявления АР встречаются более чем у 55–85% больных БА. АР является независимым фактором риска развития БА: пациенты с АР в три раза чаще заболевают БА по сравнению с пациентами, не имеющими АР (рис. 1) [1, 3].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АР ПРЕДСТАВЛЯЕТ КАК МЕДИЦИНСКУЮ, ТАК И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНУЮ ПРОБЛЕМУ

Рис. 1. Частота развития БА у пациентов с АР, неаллергическим ринитом, атопией без АР и у здоровых лиц контрольной группы [3]



Факты, подтверждающие взаимосвязь АР и БА [1]:

- высокая частота встречаемости (в 15–60% случаев) БА и АР у одних и тех же пациентов;
- повышение реактивности бронхов к ацетилхолину и его производным и к причинно-значимому аллергену при проведении провокационных ингаляционных тестов, что отмечается у больных АР, протекающим без приступов удушья;
- в период обострения АР у больных отмечается снижение показателей проходимости бронхов;
- повышенное содержание аллерген-специфических IgE-антител в назальном смыве у больных БА, у которых нет клинических признаков АР;
- введение причинно-значимого аллергена и медиаторов воспаления в полость носа вызывает нарушение бронхиальной проходимости у больных, страдающих БА;
- у больных, длительно страдающих патологией носа и околоносовых пазух, нередко впоследствии развивается БА.

Важно, что АР часто диагностируют после постановки диагноза БА, что указывает на его позднюю диагностику. Действительно, согласно имеющимся данным, в России только 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после появления симптомов ринита, в трети случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет 2 года, и более чем у 50% пациентов до верификации этиологии АР проходит 3–4 года и более [4, 5]. В этой связи следует уделять особое внимание вопросам ранней диагностики АР, ориентировать врачей первичного звена и оториноларингологов в отношении своевременного направления пациентов с симптомами ринита к врачу аллергологу-иммунологу для проведения аллергологического обследования.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

Взаимосвязь АР и БА обусловлена морфофункциональным единством верхних и нижних отделов дыхательных путей, общностью патогенетических закономерностей формирования аллергического воспаления.

АР и БА относятся к так называемым атопическим аллергическим болезням. Под этим термином объединяют заболевания, характеризующиеся наследственной предрасположенностью к синтезу специфических IgE-антител. В возникновении клинических проявлений атопии решающее значение имеют возрастные особенности, которые получили название «атопический марш». Под «атопическим маршем» понимают естественное течение атопических заболеваний, характе-

ризующееся определенной последовательностью сенсибилизации и клинических симптомов от атопического дерматита до бронхиальной астмы. То есть, согласно этой концепции, атопический дерматит, аллергический ринит и конъюнктивит, атопическая бронхиальная астма – это не отдельные заболевания: они связаны между собой сложными, не до конца изученными этиопатогенетическими взаимоотношениями, которые сохраняются на протяжении всей жизни [6–8].

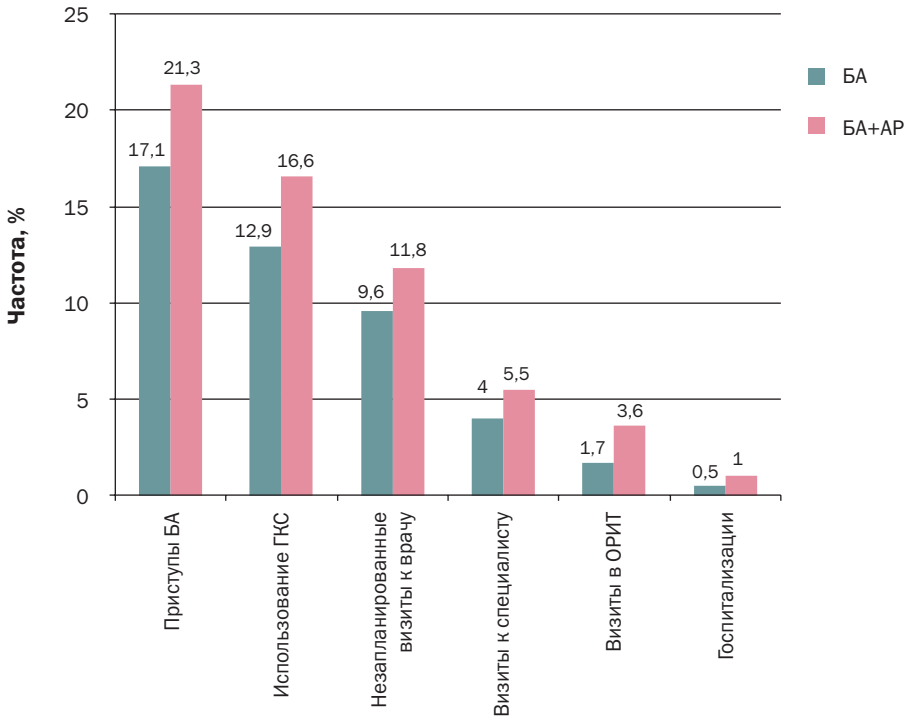
При АР и БА воспаление развивается по единому механизму с участием одних и тех же клеток (эозинофилы, тучные клетки, активированные Т-лимфоциты, дендритные клетки). Эти клетки взаимодействуют на местном и системном уровнях посредством одних и тех же провоспалительных медиаторов (гистамин, лейкотриены, хемокины, продуцируемые Th2 Т-лимфоцитами, и др.), формируя системное аллергическое воспаление. В ряде исследований было показано, что у пациентов с АР даже при отсутствии установленного диагноза БА имеет место умеренно выраженное эозинофильное воспаление слизистой бронхов, ремоделирование нижних дыхательных путей, бронхиальная гиперреактивность, усиление кашлевого рефлекса. Локальная аллерген-специфическая провокация как слизистой носа, так и бронхов приводит к генерализации аллергического воспаления. Через 24 часа после интраназальной провокации причинно-значимым пыльцевым аллергеном у пациентов с АР без БА отмечена статистически значимая миграция эозинофилов не только в слизистую оболочку носа, но и бронхов. Проведение бронхиальной провокации у пациентов с АР без БА приводит к увеличению количества эозинофилов и усилению экспрессии IL-5 в назальном эпителии через 24 часа после провокации. Пациенты с персистирующим АР имеют сниженные показатели функции внешнего дыхания, что является ранним признаком вовлечения в воспалительный процесс нижних дыхательных путей. Эти данные свидетельствуют, что персистирующее аллергическое воспаление в полости носа при продолжающейся антигенной стимуляции респираторного тракта может приводить к манифестации БА [9–14].

Важную роль в развитии и поддержании системного воспаления при АР и БА играет системный кровоток. В крови пациентов с атопическими заболеваниями после назального провокационного теста с аллергеном повышается содержание эозинофилов, провоспалительных медиаторов, IL-5. Локальное выделение провоспалительных медиаторов приводит к генерализованному системному ответу с вовлечением лимфоидной ткани и костного мозга. Экспозиция аллергенов активирует системный ответ, приводящий к повышению продукции костным мозгом клеток-предшественников эозинофилов, базофилов, тучных клеток, их дифференцировке и миграции в ткани-мишени [15–18].

ТЕРМИН «КОМОРБИДНОСТЬ» ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ СОСУЩЕСТВОВАНИЯ ДВУХ И БОЛЕЕ СИНДРОМОВ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ МЕЖДУ СОБОЙ ИЛИ СОВПАДАЮЩИХ ПО ВРЕМЕНИ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА

Другим важным фактором взаимосвязи АР и БА являются различные механизмы назобронхиального взаимодействия. Нос анатомически выполняет защитную функцию в отношении нижних дыхательных путей. Затруднение носового дыхания при АР облегчает поступление аэроаллергенов в нижние отделы респираторной системы, а вдыхание холодного воздуха через рот может провоцировать приступы обструкции у больных БА. Значимой проблемой является постназальный затек, который приводит к развитию кашля и рефлекторного бронхоспазма. Необходимо иметь в виду также возможность микроаспирации назального секрета. Обсуждается патогенетическая роль назобронхиального рефлекса, наличие которого подтверждается в ряде исследований. Так, показано, что у пациентов с БА, в отличие от здоровых, провокационный тест с вдыханием холодного воздуха через нос вызывает бронхоконстрикцию, а вдыхание теплого воздуха – бронходилатацию [19–23].

Рис. 2. Показатели контроля БА у пациентов с изолированной БА и БА в сочетании с АР



Исходя из вышеизложенного очевидно, что при наличии АР у пациентов с БА отмечается более тяжелое течение заболевания: увеличивается частота приступов БА, повышается потребность в бронхолитиках короткого действия и глюкокортикостероидах, количество визитов к врачу, обращений за неотложной помощью, госпитализаций (рис. 2). В одном из исследований было выявлено, что БА у больных с сочетанием АР и БА имела неконтролируемое течение в 4–5 раз чаще, чем у пациентов без сопутствующего АР. Эти данные подтверждаются результатами исследования, в котором у детей и подростков, страдающих персистирующей БА, контроль заболевания был статистически достоверно хуже в группе больных с сопутствующим АР. Безусловно, степень влияния АР на контроль БА зависит от тяжести и длительности ринита. Наибольшее негативное влияние оказывает среднетяжелый/тяжелый персистирующий АР [24–26].

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ АР И КОНТРОЛЬ БА

Основные принципы лечения БА и АР едины и включают следующие обязательные подходы:

- максимально возможное исключение контакта с аллергенами и триггерами;
- рациональная лекарственная терапия (системная и топическая);
- аллерген-специфическая иммунотерапия.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, в лечении как АР, так и БА реализуется ступенчатый подход, позволяющий увеличивать или уменьшать объем терапии в зависимости от степени тяжести заболевания и уровня контроля симптомов (табл. 1). Оценивая влияние лечения АР на контроль БА, в первую очередь следует рассмотреть лекарственные средства, которые входят в клинические рекомендации по лечению обоих заболеваний – это антилейкотриеновые препараты и омализумаб.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Применение антилейкотриеновых препаратов обосновано важной ролью цистеиновых лейкотриенов (ЛТ) в развитии аллергического воспаления при БА и АР. ЛТ являются провоспалительными медиаторами. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофи-

лах, базофилах, нейтрофилах, лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках, они повышают миграцию эозинофилов и других воспалительных клеток в очаг воспаления, вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекрецию слизи, повышают проницаемость кровеносных сосудов, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов. В отечественной практике с целью блокирования эффектов ЛТ применяется блокатор ЛТ-рецепторов монтелукаст. В ряде исследований доказана эффективность применения монтелукаста у пациентов с АР и БА. При его применении уменьшалась выраженность как назальных, так и бронхиальных симптомов, уменьшалась потребность в ингаляциях β2-агонистов короткого действия [27, 28]. В исследовании COMPACT в группе пациентов с АР и БА, получавших монтелукаст в комбинации с будесонидом, было достигнуто значимо более выраженное уменьшение бронхиальной обструкции, чем в группе пациентов, получавших удвоенную дозу будесонида [29].

Омализумаб. Омализумаб – гуманизированное моноклональное IgG1 каппа-антитело, комплементарное иммуноглобулину класса Е, ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы FcεRI, лимитирует степень высвобождения медиаторов аллергического ответа. Блокируя связь иммуноглобулина Е с его рецептором, препарат оказывает противоаллергическое, иммуносупрессивное и противовоспалительное действие. Омализумаб рекомендован как для лечения БА, так и тяжелого АР. В исследовании SOLAR у пациентов с сочетанной патологией – БА и АР, показано достоверное снижение количества обострений БА (20,6% против 30,1%, p=0,02), улучшение качества жизни согласно опросникам качества жизни при БА и АР (57,7% пациентов против 40,6%, p<0,001), снижение выраженности симптомов по шкале оценки симптомов астмы, ринита и по общей шкале симптомов БА/АР при применении омализумаба по сравнению с плацебо [30, 31].

Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов. Препаратами первого выбора у пациентов с легкими симптомами сезонного и круглогодичного АР как интермиттирующего, так и персистирующего течения являются антигистаминные препараты – блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов II поколения, или так называемые неседативные антигистаминные препараты: лоратадин, цетиризин, фексофенадин, эбастин, дезлоратадин, левоцетиризин, рупатадина фумарат, биластин. Предпочтительный выбор препаратов II поколения обусловлен целым рядом недостатков, присущих первому поколению антигистаминных средств. Так, препараты I поколения кроме Н1-гистаминовых рецепторов взаимодействуют также с альфа-адренорецепторами, М-холинорецепторами, серотониновыми рецепторами, что определяет целый ряд побочных эффектов (понижение артериального давления, сухость слизистых, нарушение мочеиспускания и др.). Кроме того, они имеют короткую продолжительность действия, оказывают выраженное седативное действие, вызывают привыкание. Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов II поколения лишены этих недостатков, имеют, наряду с доказанной эффективностью, высокий профиль безопасности и могут применяться пациентами с АР в течение длительного времени как средства базисной терапии. Что касается использования блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов при БА, то их роль в лечении данного заболевания не столь очевидна. Работы, в которых оценивалась бы эффективность этой группы препаратов у пациентов с АР в сочетании с БА, немногочисленны, однако их результаты заслуживают внимания. В опубликованных к настоящему времени результатах

ПРИ НАЛИЧИИ У ПАЦИЕНТА СОЧЕТАНИЯ АР И БА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОБХОДИМА ТЕРАПИЯ ОБОИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СООТВЕТСТВИИ С ТЯЖЕСТЬЮ КАЖДОГО ИЗ НИХ

Таблица 1. Ступенчатая терапия АР [1]

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
I ступень	II ступень	III ступень	IV ступень (лечение только специалистом)
Один из: • нсН1-АГ, • интраназальных АГ, • интраназальных кромонов, • АЛП	Один из: • ИНГКС (предпочтительно), • нсН1-АГ, • интраназальных АГ, • АЛП	Комбинация ИНГКС с одним или более из: • нсН1-АГ, • интраназальных АГ, • АЛП	• Рассмотреть терапию омализумабом тяжелого АР в сочетании с БА (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Деконгестанты (интраназальные/пероральные) коротким курсом Антихолинергетики			Пероральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

Примечания. нсН1-АГ – неседативные Н1-гистаминные препараты (пероральные); АЛП – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

ряда клинических исследований представлены данные о том, что применение блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов приводит к уменьшению выраженности симптомов, снижению потребности в бронхолитиках короткого действия, улучшает качество жизни этой категории пациентов [32, 33].

Интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), согласно клиническим рекомендациям, являются наиболее эффективными средствами лечения АР ввиду выраженного противовоспалительного действия и влияния на все звенья патогенеза заболевания. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлены интраназальные лекарственные формы мометазона фуроата, беклометазона дипропионата, будесонида, флутиказона фуроата и флутиказона пропионата. Препараты этой группы уменьшают отек слизистой и восстанавливают носовое дыхание, уменьшают секрецию, снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к аллергенам и триггерам, подавляют специфическую и неспецифическую назальную гиперреактивность. Важное значение имеет также высокий профиль безопасности препаратов ингаляционных ГКС – они практически лишены системных эффектов, не угнетают мукоцилиарный транспорт и не провоцируют развитие атрофии слизистой. Это позволяет применять их длительно в качестве базисной терапии АР. Конечно, влияние систематического применения интраназальных ГКС у пациентов с АР и БА на течение БА представляет огромный клинический интерес. В метаанализе Lohia S. и соавт. (2013) проанализировано влияние интраназальных ГКС на симптомы БА, функцию внешнего дыхания, бронхиальную гиперреактивность, качество жизни, потребность в бронхолитиках короткого действия. Статистически значимая положительная динамика показана для показателей функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, пиковая скорость выдоха), бронхиальной гиперреактивности, симптомов БА и потребности в короткодействующих бронхолитиках [34].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – основной метод патогенетического лечения связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении причинных аллергенов, что приводит к торможению аллерген-специфической реакции и угнетению тканевой гиперреактивности. Проведение АСИТ при АР приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов, уменьшению частоты и продолжительности обострений, снижению потребности в лекарственной терапии, позволяет предупредить расширение спектра аллергенов и трансформацию АР в БА [1, 35].

При БА, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, АСИТ рекомендуется к применению у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания при условии, что БА контролируется фармакотерапией [36, 37]. АСИТ аллергеном клеща домашней пыли рекомендуется в качестве дополнительного варианта терапии на ступени лечения БА 3 и 4 у взрослых пациентов с БА и аллергическим ринитом, сенсибилизированных к клещу домашней пыли, если они имеют обострения, несмотря на лечение ИГКС, и ОФВ1>70% от должного [36, 38–40].

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ) – ЕДИНСТВЕННЫЙ МЕТОД, СПОСОБНЫЙ МОДИФИЦИРОВАТЬ ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ АР И ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ БА

ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- АР и БА представляют собой частое сочетание в реальной клинической практике и наблюдаются в 15–60% случаев у одних и тех же пациентов.
- Неконтролируемое течение АР усугубляет тяжесть астматических проявлений и препятствует достижению контроля БА, ввиду чего необходима своевременная диагностика АР и его эффективная терапия.
- Терапия блокаторами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) у больных АР с сопутствующей БА приводит к лучшему контролю обоих заболеваний.
- Применение ингаляционных ГКС в лечении среднетяжелого и тяжелого АР позволяет эффективно контролировать симптомы АР и способствует лучшему контролю сопутствующей БА.
- Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов II поколения являются препаратами выбора для лечения аллергического ринита легкой степени тяжести. Их систематическое применение может оказывать положительное влияние на сопутствующую БА, что проявляется уменьшением симптомов БА и снижением потребности в бронхолитиках короткого действия.
- Омализумаб эффективен в лечении как атопической БА, так и АР, соответственно может быть рекомендован пациентам с сочетанной патологией.
- Аллерген-специфическая иммунотерапия как единственный метод, способный модифицировать естественное течение заболевания, является безусловно приоритетной для пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой при отсутствии противопоказаний к ее проведению. Необходимо повышать осведомленность врачей-терапевтов, оториноларингологов, пульмонологов об АСИТ, ориентировать их на своевременное направление пациента с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой к врачу аллергологу-иммунологу для проведения аллергологического обследования и АСИТ.

ВСЕ ВМЕСТЕ

1. Ильина Н. А., Курбачева О. М., Павлова К. С., Польнер С. А. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. РААКИ, 2018. – 23 с.
2. Терехова Е. П., Себекина О. В., Ненашева Н. М., Терехов Д. В. Современные методы диагностики и терапии аллергического ринита. Терапия. 2020;2:88–99.
3. Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet. 2008;372:1049–1057.
4. Ильина Н. И. Эпидемиология аллергического ринита. Российская ринология. 1999;1:23–24.
5. Шабанов Д. В., Федосеева В. Н. Современные аспекты терапии аллергического ринита. Медицинский совет. 2019;8:54–59.
6. Ильенкова Н. А., Степанова Л. В., Сергиенко Д. Ф. Ранние симптомы атопии как фактор реализации атопического марша на примере клинического случая. Лечащий врач. 2022;5–6(25):34–38.
7. Носуля Е. В., Ким И. А., Лучшева Ю. В., Изотова Г. Н. Коморбидность аллергического ринита – актуальность антигистаминной терапии в повседневной практике. Профилактическая медицина. 2019;22(4):124–128.
8. Иванова Н. А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет. 2014;6:54–58.
9. Bachert C., Vignola A. M., Gevaert P. et al. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:19–43.
10. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:8–14.
11. Undem B. J., McAlexander M., Hunter D. D. Neurobiology of the upper and lower airways. Allergy. 1999;54:81–93.
12. Braunstahl G. J. United Airways Concept. What Does it Teach Us about Systemic Inflammation in airways Disease? Proc Am Thorac Soc. 2009;6:652–654.
13. Jeffery P. K., Haahtela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. BMC, Pulm Med. 2006;6(1):5.
14. Rimmer J., Ruhno J. W. Rhinitis and asthma: united airway disease. Med J Aust. 2006;185:565–571.
15. Braunstahl G. J. The unified immune system: respiratory tract – nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:142–148.
16. Inman M. D. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:235–241.
17. McLane M.L., Nelson J. A., Lenner K. A. et al. Integrated response of the upper and lower respi-

ratory tract of asthmatic subjects to frigid air. J Appl Physiol.2000;88:1043–1050.
18. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy. 2004;34:891–896.
19. Ozcan M., Ortapamuk H., Naldoken S. et al. Pulmonary aspiration of nasal secretions in patients with chronic sinusitis and asthma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:1006–1009.
20. Griffin M.P., McFadden E.R. Jr., Ingram R.H. Jr. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. J Allergy Clin Immunol. 1982;69:354–359.
21. Assanasen P., Baroody F.M., Naureckas E. et al. The nasal passage of subjects with asthma has a decreased ability to warm and humidify inspired air. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1640–1646.
22. Braunstahl G.J., Overbeek S.E., Kleinjan A. et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:469–476.
23. Ciprandi G., Vizzaccaro A., Cirillo I. et al. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol. 2005; 136(3): 266–272.
24. Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. Clin. Exp. Allergy. 2005;35(6):728–732.
25. Clatworthy J., Price D., Ryan D. et al. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. Prim. Care Respir. J. 2009;18(4):300–305.
26. de Groot E.P., Nijkamp A., Duiverman E.J., Brand P.L.P. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. Thorax. 2012;67(7):582–587.
27. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.
28. Busse W.W., Casale T.B., Dykewicz M.S. et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:60–68.
29. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukaston lung function in asthma patientswith allergic rhinitis: analysis from the-COMPACT trial. Allergy. 2006;61:737–742.
30. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Allergy. 2008;63(86):8–160.
31. Vignola A.M., Humbert M., Bous-quet J. et al. Efficacy and tolera-bility of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy. 2004;59:709–717.
32. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma J. Asthma. 2011;48(9):965–973.
33. Baena-Cagnani C.E. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2001;56(65):21–27.
34. Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M. et al. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomesin allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy. 2013;68(5):569–580.
35. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. М.: ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА, 2014. – 126 с.
36. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. РРО, 2021. – 118 с.
37. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD001186.
38. Tao L., Shi B., Shi G., Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebocontrolled trials. Clin Respir J. 2014;8:192–205.
39. Virchow J.C., Backer V., Kuna P. et al. Efficacy of a house dust mite sublingualallergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. Jama. 2016;315:1715–1725.
40. Mosbech H., Deckelmann R., de Blay F. et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingualimmunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled cprticosteroid use while maintainingasthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:568–575.