

Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии

Сибирский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

L.M.Ogorodova, F.I.Petrovsky

Allergic rhinitis and concomitant asthma: mechanisms of interrelation and pharmacotherapeutic approaches

Summary

Allergic rhinitis (AR) frequently associates with asthma (BA) and affects course of the latter which is considered as evidence of the common pathogenic mechanism of these diseases. A national epidemiologic trial performed in Russian Federation has demonstrated that 67 % of children and 37 % of adults with severe BA suffer from AR.

Various theories explaining the combination of AR and BA and mechanisms of interrelation of these diseases are discussed in this article.

Treatment of upper airway allergic disease should be intended not only to control the disease symptoms but also to inhibit inflammation and its systemic manifestations. The most effective medications for therapy of AR are intranasal topic steroids. Their administration is the most reasonable due to their influence on all signs and symptoms of AR and on the pathogenic mechanisms underlying the upper airway allergic pathology.

Резюме

Аллергический ринит часто сопутствует бронхиальной астме (БА) и оказывает значительное негативное влияние на ее течение, что свидетельствует об общности патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний, а также о возможной взаимосвязи клинических проявлений и патофизиологии аллергического воспаления слизистой верхних и нижних дыхательных путей. При сопутствующем аллергическом рините контроль астмы не возможен без адекватной терапии патологии верхних дыхательных путей. Наибольшим клиническим и противовоспалительным эффектом при аллергическом рините обладают интраназальные кортикостероиды, которые также имеют выраженные протективные свойства в отношении сопутствующей БА.

В развитых странах аллергический ринит входит в число 5 наиболее распространенных хронических заболеваний и сопровождается значительным негативным влиянием на повседневную активность, посещение работы / школы и качество жизни [1–3]. Поскольку аллергический ринит не приводит к жизнеугрожающим состояниям и не требует стационарного лечения, многие врачи относятся к этому заболеванию как к тривиальной патологии, которая может контролироваться самими пациентами при свободной продаже антигистаминных препаратов второго поколения [4]. В связи с этим, значительная часть больных не получает адекватной терапии или не получает лечения вовсе, несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов (93 %), обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики, имеют среднетяжелое / тяжелое течение заболевания (согласно классификации, предложенной в *ARIA*) [5, 3]. Обсуждая актуальность проблемы аллергического ринита, нельзя забывать, что данное патологическое состояние часто сопутствует БА и оказывает значительное негативное влияние на ее течение [6, 7]. При таком сочетании терапия аллергического воспаления слизистой носа является обязательным компонентом успешного лечения астмы [6]. В данной статье описаны механизмы взаимосвязи этих патологических состояний, а также терапевтические подходы, способные снизить выра-

женность симптомов назальной аллергии и, тем самым, проявления БА.

Механизмы взаимосвязи аллергического ринита и астмы

Согласно данным эпидемиологических исследований астма и аллергический ринит часто сопутствуют друг другу. Было установлено, что симптомы назальной аллергии отмечаются у 28–78 % пациентов с астмой, притом, что распространенность аллергического ринита в популяции значительно меньше (10–40 %) [8–10]. Более того, в исследовании, проведенном с использованием стандартизированного вопросника, было показано, что распространенность симптомов ринита при БА составляет 95 % [11]. С другой стороны, известно, что около 38 % больных аллергическим ринитом страдают астмой, что значительно больше распространенности этого заболевания в популяции в целом (3–5 %) [6, 10]. Таким образом, практически все больные астмой имеют проявления аллергической патологии слизистой верхних дыхательных путей.

Сочетание аллергического ринита и БА указывает на общность патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний, а также на возможную взаимосвязь клинических проявлений и патофизиологии аллергического воспаления слизис-

той верхних и нижних дыхательных путей. Существует несколько возможных теорий, объясняющих сочетание аллергического ринита и БА.

"Один респираторный тракт — одно заболевание". Симптомы обоих заболеваний провоцируются аэроаллергенами, гистологические изменения в слизистой также являются схожими: хроническое эозинофильное воспаление с пролиферацией лимфоцитов, плазматических и тучных клеток, сопровождающееся отеком [6]. Эта теория предполагает, что аллергический ринит и астма не являются отдельными заболеваниями и представляют собой проявления глобального аллергического поражения респираторного тракта, которые часто сочетаются и усугубляют течение друг друга.

Назо-бронхиальный рефлекс. Прямым доказательством существования назо-бронхиального рефлекса является продемонстрированное влияние раздражения слизистой верхних дыхательных путей (частицами кварца и холодным воздухом) на проходимость бронхов [12–14]. Схожие результаты были получены при аппликации гистамина на слизистую носа с последующей оценкой изменения бронхиальной реактивности к метахолину [6]. Скорость увеличения бронхиального сопротивления и бронхиальной реактивности, а также то, что эффекты частиц кварца и холодного воздуха удавалось блокировать атропином и ипратропиума бромидом позволяют предполагать, что во взаимосвязи БА и аллергического ринита определенную роль может играть назо-бронхиальный рефлекс, опосредуемый холинергическими нервами бронхов [12–14].

Постназальный drip-синдром. Пациенты с астмой часто жалуются, что стекающий по задней стенке глотки назальный секрет провоцирует кашель и свистящее дыхание [6]. Предполагается, что аспирация назального секрета может провоцировать симптомы БА [6].

Дыхание ртом при заложенном носе. Отек слизистой носа и гиперсекреция могут приводить к преимущественному дыханию ртом. Было показано, что дыхание ртом, вызванное заложенностью носа, ассоциировано с более выраженной реакцией бронхов на физическую нагрузку, в то время как свободное носовое дыхание сопровождается значительно меньшей обструкцией [15]. Снижение симптоматики астмы при отсутствии заложенности носа может быть связано с лучшим увлажнением и согревом вдыхаемого воздуха, а также менее свободным попаданием в нижние дыхательные пути аэроаллергенов и поллютантов [16].

Системная абсорбция медиаторов воспаления. При аллергическом рините воспаление не ограничивается слизистой носа и является системным, поэтому симптомы назальной аллергии являются частой диагностической находкой при БА и синуситах [17]. Прямым подтверждением вовлеченности в патологический процесс при аллергическом рините слизистой бронхов являются воспалительные измене-

ния, такие как бронхиальная гиперреактивность, повышение экспрессии молекул адгезии и инфильтрация слизистой бронхов эозинофилами при назальной провокации аллергеном у пациентов, не имеющих БА [18, 19]. Для аллергического ринита характерно появление в периферической крови активированных Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, секретирующих такие цитокины как IL-1, TNF- α и IL-6 [20–22]. Эти цитокины, регулирующие острый воспалительный ответ, при аллергическом рините ответственны за такие системные проявления как слабость, утомляемость, когнитивные расстройства, а также артралгии и миалгии [23–25]. Эти симптомы часто являются ведущими жалобами и во многом определяют степень нарушения качества жизни (не даром историческое название аллергического ринита — сенная лихорадка, подчеркивает гриппоподобный характер симптомов) [26]. Кроме того, было показано, что уровень цистеиниловых лейкотриенов в конденсате выдыхаемого воздуха не отличается у пациентов с астмой и сопутствующим аллергическим ринитом и больных, имеющих только аллергический ринит, и превышает таковой у здоровых добровольцев [27]. Эти данные также свидетельствуют о воспалительных изменениях в бронхах при аллергическом рините.

Описанные механизмы взаимосвязи аллергической патологии верхних и нижних дыхательных путей предполагают, что неконтролируемый аллергический ринит может негативно влиять на течение астмы при сочетании этих заболеваний. Этому существует значительное количество доказательств. Так, было установлено, что при астме с сопутствующим симптомным ринитом пациенты используют значительно более высокие дозы ингаляционных кортикостероидов и чаще нуждаются в применении системных кортикостероидов в сравнении с больными, не имеющими ринита [28]. Более того, было показано, что аллергический ринит может быть ведущим триггером при легкой-среднетяжелой астме [29]. Согласно данным Национального эпидемиологического исследования, проведенного в РФ, у 67 % детей и 37 % взрослых с тяжелой БА имеется аллергический ринит [30, 31]. Сопутствующая патология верхних дыхательных путей у взрослых была связана с терапевтически резистентным течением астмы и фенотипом фатальной / околофатальной астмы. В детской популяции аллергический ринит был ассоциирован с более выраженной обструкцией бронхов, большей частотой ночных симптомов, обращений к врачу из-за нежелательных явлений, связанных с применением антиастматических препаратов и потребностью в быстродействующих бронхолитиках.

Подходы к фармакотерапии при аллергическом рините и сопутствующей БА

Основу фармакотерапии аллергического ринита составляют антигистаминные препараты (АГП),

деконгестанты, кромоны и интраназальные кортикостероиды (ИНКС), относительная активность которых представлена в таблице [32].

Применение деконгестантов ограничивается развитием медикаментозного ринита (местнодействующие препараты) и нежелательными явлениями (средства для приема внутрь) [1, 33, 32, 3]. Несмотря на высокую безопасность, терапия кромогликатом натрия не отличается существенной клинической эффективностью, а необходимость четырехкратного дозирования делает использование этого средства неудобным [1, 33, 32, 3]. Для лечения аллергического ринита также могут быть использованы антилейкотриеновые препараты, которые обладают схожей с кромогликатом натрия активностью в отношении назальных симптомов, но при этом они значительно эффективнее при БА [1, 32, 3]. Применение антилейкотриеновых препаратов ограничивается их высокой стоимостью. Основными средствами лечения аллергического ринита в настоящее время являются АГП (местнодействующие и системные) и ИНКС.

Существующие теории, объясняющие негативное влияние аллергического ринита на течение астмы, дают повод утверждать, что терапия аллергической патологии верхних дыхательных путей должна быть направлена не только на контроль симптомов заболевания, но также на угнетение активности воспаления и его системных проявлений. Воспалительная реакция при аллергическом рините состоит из двух фаз: острой, вызванной дегрануляцией тучных клеток и хронической, ведущую роль при которой играют эозинофилы [17]. Являясь средствами симптоматической терапии, АГП блокируют эффекты гистамина, выделяющегося из тучных клеток и базофилов в процессе их активации, и обладают лишь незначительным эффектом при хронической фазе [17]. Это объясняет результаты исследований, в которых было показано отсутствие воздействия АГП на активность воспаления и установлена клиническая эффективность этих препаратов, сопоставимая с плацебо [20, 17].

Влияние АГП на течение астмы при сопутствующем аллергическом рините не однозначно: в ряде исследований было показано, что эти средства способны приводить к значительному улучшению

функции легких и снижению выраженности симптомов, однако *R.J.Adams et al.* [34] и другие [35, 36] продемонстрировали отсутствие эффекта АГП в отношении обращений за неотложной помощью. Способность блокаторов H1 гистаминовых рецепторов улучшать течение астмы при сопутствующем аллергическом рините сомнительна, во-первых, потому, что эти препараты практически неэффективны в отношении заложенности носа (за исключением ацеластина, применяемого местно), во-вторых, АГП не обладают достаточным противовоспалительным действием, способным подавлять системное воспаление.

Наибольшим клиническим и противовоспалительным эффектом при аллергическом рините обладают ИНКС, которые также имеют выраженные протективные свойства в отношении сопутствующих заболеваний [6, 33]. Было установлено, что в отличие от антигистаминных средств, ИНКС значительно снижают риск обращения за неотложной помощью из-за астмы при ее сочетании с аллергическим ринитом [34]. У пациентов с сезонными проявлениями респираторной аллергии, терапия ИНКС приводила к уменьшению выраженности симптомов астмы в периоды пыления амброзии [37]. При сочетании сезонного аллергического ринита и легкой астмы назначение ИНКС перед сезоном цветения сопровождалось предотвращением повышения бронхиальной гиперреактивности [38]. Кроме того, положительное влияние терапии ИНКС на симптомы БА и бронхиальную реактивность было показано при сопутствующем круглогодичном рините [39, 40]. Эффективность терапии ИНКС может быть очень значительной: установлено, что у ряда пациентов с легкой и среднетяжелой астмой и сопутствующим аллергическим ринитом применение интраназального беклометазона может приводить к контролю симптомов обоих заболеваний [29].

Также были получены доказательства непосредственного влияния ИНКС на процессы воспаления в бронхиальном дереве. Установлено, что применение интраназального флутиказона пропионата сопровождается значительным снижением уровня цистеиниловых лейкотриенов в дыхательном конденсате больных при сочетании аллергического ринита и БА до значе-

Таблица
Влияние препаратов, применяемых для лечения аллергического ринита, на назальные симптомы

Препарат	Симптомы аллергического ринита			
	Чихание	Зуд	Заложенность носа	Ринорея
Системные антигистаминные препараты	++	+++	±	++
Местнодействующие антигистаминные препараты (ацеластин)	++	++	+	++
Интраназальные кортикостероиды	+++	+++	+++	+++
Деконгестанты для приема внутрь	-	-	+	-
Местнодействующие деконгестанты	-	-	++++	-
Антилейкотриеновые препараты	+	+	+	+
Кромогликат натрия	+	+	+	+

Примечание: - отсутствие эффекта, ± сомнительный эффект, + умеренный эффект, ++ хороший эффект, +++ очень хороший эффект, ++++ превосходный эффект.

ний, полученных у здоровых добровольцев [27]. Несмотря на то, что в большинстве клеток кортикостероиды не обладают прямым эффектом на синтез лейкотриенов за счет общего угнетения активности воспаления эти препараты снижают продукцию метаболитов арахидоновой кислоты, которые не только играют определенную роль в повышении сосудистой проницаемости и гиперсекреции слизи, но также являются самыми мощными эндогенными бронхоконстрикторами [17, 27]. Возможным механизмом такого опосредованного влияния может быть уменьшение стимуляции костного мозга цитокинами при угнетении воспаления в слизистой носа. Было показано, что интраназальный флутиказона пропионат снижает количество эозинофилов в периферической крови, что в свою очередь может сопровождаться уменьшением активности эозинофильного воспаления в бронхах [41].

Оценка распределения ИНКС (при использовании беклометазона, содержащего радиоактивную метку) показала, что не более 2 % препарата достигает нижних дыхательных путей [40]. Принимая во внимание практически полное отсутствие системной активности ИНКС, можно сделать вывод, что эти средства обеспечивают улучшение течения астмы благодаря своей активности в отношении воспаления и симптомов аллергического ринита.

В сравнении с другими препаратами значительным преимуществом ИНКС также является возможность использования один раз в день (будесонид, мометазон и флутиказона пропионат) и в режиме "по требованию" [42, 32]. Современные ИНКС, такие как флутиказона пропионат, отличаются низкой биодоступностью, не оказывают эффекта на синтез кортизола надпочечниками, а при их назначении не требуется изменение доз ингаляционных кортикостероидов и других препаратов, применяемых по поводу астмы [1, 32]. Кроме того, проведенные исследования безопасности длительного применения ИНКС (1–2 года) не продемонстрировали негативного эффекта флутиказона пропионата, мометазона, триамцинолона ацетонида и будесонида на линейный рост детей [32]. Данных о сравнительной эффективности ИНКС не много, однако, обобщая результаты ряда исследований, можно сделать вывод, что в ряду "современных" препаратов — мометазона фуората, будесонида и флутиказона пропионата, последний может обладать определенными преимуществами [43–45].

Кроме фармакотерапии в лечении аллергического ринита и астмы с успехом используется специфическая иммунотерапия аллергенами (СИТА), эффективность которой доказана во многих адекватно спланированных клинических исследованиях [1]. Этот подход позволяет значительно снизить тяжесть проявлений аллергических заболеваний дыхательных путей, объем фармакотерапии и существенно улучшить качество жизни [1]. Кроме того, возможно, СИТА способна оказывать протективный эффект в от-

ношении расширения спектра сенсibilизации. В рамках нерандомизированного исследования было показано, что почти у половины детей (10 из 22) с БА, имеющих моновалентную сенсibilизацию к клещу домашней пыли, проведение СИТА предотвращает развитие сенсibilизации к новым аллергенам в течение 3 лет наблюдения, в то время как у всех больных (22 из 22), не получавших этой терапии, спектр сенсibilизации расширился [46]. Практическая интерпретация этих результатов ограничивается несовершенным дизайном и незначительным количеством включенных пациентов. Преимуществом СИТА также является способность этого терапевтического подхода предотвращать или, по крайней мере, задерживать появление клинических симптомов астмы у детей с аллергическим ринитом, что было подтверждено в двух контролируемых клинических исследованиях [47, 48]. Таким образом, при отсутствии противопоказаний, назначение СИТА должно рассматриваться при первых проявлениях аллергического ринита, когда существует потенциальная возможность повлиять на естественное течение атопического воспаления дыхательных путей.

Для лечения аллергического ринита широко используются разнообразные народные средства и нетрадиционные подходы, такие как препараты на основе растений, гомеопатия, акупунктура, рефлексотерапия, бальнеотерапия и т. д. В отличие от фармакотерапевтических средств и СИТА, эти подходы / средства не изучались вообще или изучены плохо, при этом большинство исследований не имели адекватной методологии [1]. Результаты немногочисленных исследований, проведенных с использованием технологий контроля, противоречивы [1].

Выбирая препарат для лечения аллергического ринита, необходимо также иметь в виду, что в значительном количестве случаев этому заболеванию, равно как астме, могут сопутствовать хронический синусит, полипы слизистой носа и аденоидно-синуситная гипертрофия [1, 6, 3, 49]. В отличие от АГП и кромогликата натрия, ИНКС эффективны при всех этих состояниях [1, 6, 3, 49]. Более того, было показано, что при сопутствующей хроническому риносинуситу БА, неконтролируемой при использовании высоких доз ингаляционных кортикостероидов, применение в комплексной терапии интраназального флутиказона пропионата приводит к значительному улучшению симптомов и функции легких [50]. Положительные клинические и функциональные изменения сопровождались снижением количества клеток воспаления в слизистой носа и уровня интерлейкина-4 в назальных смывах. Полученный эффект сохранялся спустя месяц от начала терапии: из 18 включенных в исследование пациентов у 8 течение астмы было охарактеризовано как интермиттирующее, а у 10 — как легкое.

Таким образом, аллергический ринит — это распространенное патологическое состояние, часто встречающееся при БА и существенно отягочающее ее

течение. Согласно руководству *GINA*, целью терапии астмы является достижение и поддержание контроля заболевания [51]. В недавно проведенном исследовании *GOAL* было установлено, что контроль астмы, соответствующий определению *GINA*, достижим у подавляющего большинства пациентов и характеризуется близким к нормальному качеством жизни, минимальными симптомами и практически полным отсутствием обострений [52]. Очевидно, что при сопутствующем аллергическом рините контроль астмы не возможен без адекватной терапии патологии верхних дыхательных путей. Среди препаратов, используемых для лечения аллергического ринита, самыми эффективными средствами являются ИНКС, применение которых является наиболее оправданным благодаря их воздействию на все симптомы заболевания, а также на патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи аллергической патологии верхних и нижних дыхательных путей.

Литература

1. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on Asthma: ARIA workshop report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: S147–S334.
2. Fineman S.M. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 2–7.
3. Prenner B.M., Schenkel E. Allergic Rhinitis: Treatment based on patient profiles. *Am. J. Med.* 2006; 119: 230–237.
4. Fireman P. Treatment of allergic rhinitis: effect on occupation productivity and work force costs. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 63–67.
5. Bousquet J., Neukirch F., Bousquet P.J. et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 158–162.
6. Corren J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis, and nasal polyps. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2000; 20: XXX.
7. Crystal-Peters J. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 57–62.
8. D'Alonzo G.E. Scope and impact of allergic rhinitis. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2002; 102: S2–S6.
9. Salib R.J., Drake-Lee A., Howarth P.H. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2003; 28: 291–303.
10. Sly R.M. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82: 233.
11. Kapsali T., Horowitz E., Diemer F. et al. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: S138.
12. Fontanari P., Burnet H., Zattara-Harmann M.C. et al. Changes in airway resistance induced by nasal inhibitor of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 1739.
13. Kaufman J., Chen J., Wright G.W. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 101: 768.
14. Kaufman J., Wright G.W. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 100: 626.
15. Shturman-Ellstein R., Zeballos R.J., Buckley J.M. et al. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 65.
16. Griffin M.P., McFadden E.R., Ingram R.H. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 69: 354.
17. Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1021–1031.
18. 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.
19. Corren J., Adinoff A.D., Buchmeier A.D. et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 250.
20. Bensch G.W., Nelson H.S., Borish L.C. Evaluation of cytokines in nasal secretions after nasal antigen challenge: lack of influence of antihistamines. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 457–462.
21. Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E. et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 2051–2057.
22. Togias A., Bieneman A., Bloom D. et al. Changes in blood leukocyte cytokine expression following repeated nasal allergen provocation: evidence for systemic manifestations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (suppl.): S2362.
23. Hamilos D.L., Leung D.Y., Wood R. et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 537–544.
24. Kremer B., Den Hartog H.M., Jolles J. Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being; *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1310–1315.
25. Marshall P.S., O'Hara C., Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 403–410.
26. Cuffel B., Wamboldt M., Borish L.C. et al. Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. *Psychosomatics.* 1999; 40: 491–496.
27. Failla M., Biondi G., Provvidenza Pistorio M. et al. Intranasal steroid reduces exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36 (3): 325–330.
28. Halpern M., Richner R., Togias A. et al. Allergic rhinitis may increase asthma costs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: A860.
29. Stelmach R., Nunes M.P.T., Ribeiro M. et al. Effect of Treating Allergic Rhinitis With Corticosteroids in Patients With Mild-to-Moderate Persistent Asthma. *Chest.* 2005; 128: 3140–3147.
30. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. и др. Тяжелая бронхиальная астма у детей: результаты многоцентрового национального исследования "НАБАТ". *Аллергол.* 2004 (2): 3–9.
31. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. *Тер. арх.* 2005 (3): 12–20.

32. *Lai L., Casale T.B., Stokes J.* Pediatric Allergic Rhinitis: Treatment. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2005; 25: 283–299.
33. *Dyckewicz M.S., Fineman S., Skoner D.P. et al.* Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 478–518.
34. *Adams R.J., Fuhlbrigge A.L., Finkelstein J.A. et al.* Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 636–642.
35. *Corren J., Harris A., Aaronson D. et al.* Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 781–788.
36. *Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R. et al.* Cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma: Prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 923.
37. *Welsh P.W., Stricker E.W., Chu–Pin C. et al.* Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 125.
38. *Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G.* Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 611–618.
39. *Henriksen J.W., Wenzel A.* Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 1014.
40. *Watson W.T.A., Becker A.B., Simons FER.* Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: Effect on lower airway responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 97.
41. *Foresi A., Pelucchi A., Gherson G. et al.* Once daily intranasal fluticasone propionate (200 µg) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 274–282.
42. *Kaszuba S.M., Baroody F.M., deTineo M. et al.* Superiority of an Intranasal Corticosteroid Compared With an Oral Antihistamine in the As-Needed Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2581–2587.
43. *Kivisaari E., Baker R.C., Price M.J.* Comparison of once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray with once daily budesonide reservoir powder device in patients with perennial rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (6): 855–863.
44. *Tai C.J., Wang P.C.* Comparisons of two intranasal corticosteroid preparations in treating allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129 (5): 518–525.
45. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Nasonex / Mometasone Furoate Medical Review, Part 2. 1997 [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Режим доступа: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/97/020762ap_Nasonex_medrP2.pdf
46. *Des-Roches A., Paradis L., Menardo J-L. et al.* Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 450 — 453.
47. *Johnstone D.E.* Immunotherapy in children: past, present, and future. (Part I). *Ann. Allergy.* 1981; 46: 1–7.
48. *Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A., et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (2): 251–256.
49. *Smart B.A., Slavin R.G.* Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2005; 25: 67–82.
50. *Tosca M.A., Cosentino C., Pallestrini E. et al.* Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (1): 71–78.
51. Global Initiative for Asthma Workshop Report 2004 [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://www.ginasthma.com/>
52. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bousquet et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844.

Поступила 26.04.06

© Огородова Л.М., Петровский Ф.И.

УДК [616.211-002-056.3-06:616.248]-085.23