

Н.А. ИВАНОВА, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

КОМОРБИДНОСТЬ

АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА), безусловно, являются взаимосвязанными заболеваниями. Понимание механизмов взаимосвязи может способствовать своевременной диагностике и повышению эффективности терапии как АР, так и БА при их сочетании.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, детский возраст

■ ПОНЯТИЕ КОМОРБИДНОСТИ

В 1921 г. немецкие педиатры М. Пфаундлер (Pfaundler M.) и Л. фон Зехт (von Seht L.), анализируя проблему полипатии (проявления у одного больного нескольких заболеваний одновременно), на основании информации о 30 тыс. историй болезней выдвинули концепцию синтропных и дистропных болезней, обозначив синтропией взаимную склонность двух болезненных состояний к совместному проявлению, а дистропией – «взаимное отталкивание» болезней [1]. Общими свойствами аллергических заболеваний являются, как правило, семейное накопление, что предполагает важность генетических факторов в их этиологии и патогенезе. Так, исследованием 2 270 детей в США установлено, что при наличии БА относительный риск любого второго АЗ варьирует от 1,8 до 4,8, при наличии АР – от 2,0 до 12,9 [2]. Сходные результаты получены в исследовании 3 916 пациентов во Франции. В этом исследовании было показано, что имеет место тенденция к более высокому риску проявления однотипных аллергических заболеваний: например, чаще сочетаются друг с другом заболевания с преимущественно кожной симптоматикой (атопический дерматит, контактный дерматит, крапивница) или заболевания, затрагивающие респираторный тракт (БА, АР, синусит, носовые полипы) [3]. Эти данные позволяют отнести аллергические заболевания к синтропиям, предполагая наличие как общих (синтропных) генов, видимо отвечающих за общие звенья патогенеза (предрасположенность к аллергиям вообще), так и генов, специфических для разных групп заболеваний, обеспечивающих «привязку» тенденции к аллергии к конкретному «шоковому органу» [4].

Аллергические заболевания могут последовательно сменять друг друга в онтогенезе. В типичных случаях у пациента с атопией с возрастом развивается спектр атопических заболеваний, определяемый как «атопический марш»: в первые годы жизни преобладают желудочно-кишечные и кожные симптомы, преимущественно вызываемые пищевыми аллергенами, позже развивается астма и ринит с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам [5, 6].

В настоящее время в англоязычной литературе для обозначения патогенетически и этиологически детерминированной возможности сочетания двух или более синдромов

или заболеваний у одного пациента используется термин коморбидность (от лат. *co* – приставка, *morbus* – болезнь). В соответствии с согласительным документом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии ЕААСI «ARIA» (*Allergic rhinitis and its impact on asthma* – Аллергический ринит и его влияние на астму) принята концепция «единая дыхательная система, единое заболевание» [7].

■ У пациента с атопией с возрастом развивается спектр атопических заболеваний, определяемый как «атопический марш»: в первые годы жизни преобладают желудочно-кишечные и кожные симптомы, преимущественно вызываемые пищевыми аллергенами, позже развивается астма и ринит с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам

Доказательствами взаимосвязи АР и БА служат прежде всего результаты многочисленных эпидемиологических исследований: 30–40% больных АР имеют БА [8], а клинические проявления АР встречаются более чем у 80% больных атопической БА [9]. Пациенты с АР в три раза чаще заболевают БА по сравнению с пациентами, не имеющими АР [10]. В более поздних исследованиях, которые включали в себя анкетирование, исследование функции легких, проведение провокационных тестов и кожных проб, подтверждено, что АР является фактором высокого риска развития БА у детей до 7 лет [11], подростков и взрослых пациентов [12, 13].

Более чем у 70% взрослых пациентов клинические проявления АР предшествуют манифестации БА [14]. У детей дошкольного возраста АР часто диагностируют после постановки диагноза БА, что, безусловно, указывает на позднюю диагностику АР.

■ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

АР и БА являются коморбидными заболеваниями, в основе которых лежит как морфофункциональная общность верхних и нижних дыхательных путей, так и системные механизмы развития хронического аллергического воспаления (табл. 1) [15].

Таблица 1. Возможные механизмы, связывающие верхние и нижние дыхательные пути [16]

Локальные факторы (респираторные)	Снижение защитной функции носа
	Нервно-сосудистая взаимосвязь между верхними и нижними дыхательными путями
	Аспирация назального секрета
	Аспирация медиаторов воспаления
	Изменение назальной продукции окиси азота
	Изменение паттерна дыхания
Системные факторы	Структурные изменения, связанные со строением (анатомией) или воспалением
	Активация продукции воспалительных клеток в костном мозге
	Активация эозинофилов, базофилов, тучных клеток, лимфоцитов воздействием аллергенов
	Локальный синтез медиаторов, индуцирующих системный эффект
	Активация врожденных (природных) стромальных и гематопозитических (кроветворных) эффекторных клеток (innate stromal and hemotopoetic effector cell)

Снижение барьерной функции носа приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки для ингаляционных аллергенов, вирусов. Затруднение носового дыхания и преимущественное дыхание через рот при АР облегчает поступление аэроаллергенов в нижние отделы респираторной системы. Холодный воздух при дыхании через рот может провоцировать приступы обструкции у больных БА. Гиперсекреция слизи вызывает постназальный затек, приводящий к возникновению кашля путем стимуляции фаринголарингиальных рецепторов. Кашель, вызванный постназальным затеком, приводит к гипервентиляции, гипокпнии и рефлекторному бронхоспазму у пациентов с БА [17].

Следует отметить, что при всей схожести верхних и нижних дыхательных путей имеются значимые различия в морфологическом строении слизистой и подслизистой оболочек носа и бронхов – местах реализации аллергического воспаления (табл. 2).

Слушивание эпителия более характерно для слизистой оболочки бронхов, в то время как метаплазия эпителия преобладает при АР. Утолщение базальной мембраны и отложение коллагена при участии миофибробластов (прогностически значимый признак ремоделирования) выражены у больных БА и существенно менее значимы при АР, хотя может иметь место небольшое утолщение ретикулярной базальной мембраны [19].

Поскольку слизистая оболочка полости носа богата сосудами, а нижние дыхательные пути имеют хорошо развитую перибронхиальную гладкую мускулатуру, острая обструкция полости носа в основном является результатом дилатации сосудов, в то время как бронхиальная обструкция преимущественно обусловлена спазмом гладкой мускулатуры бронхов.

Системный путь взаимосвязи верхних и нижних дыхательных путей включает в себя кровяное русло и костный

мозг [20]. Доказательством системности аллергического воспаления служат многочисленные исследования последних лет. Локальная аллерген-специфическая провокация как слизистой носа, так и бронхов приводит к генерализации аллергического воспаления. Через 24 ч после интраназальной провокации причинно-значимым пыльцевым аллергеном у пациентов с АР без БА отмечено статистически значимое привлечение эозинофилов не только в слизистую оболочку носа, но и в слизистую оболочку бронхов. Количество эозинофилов в слизистой оболочке носа коррелирует с локальной экспрессией ICAM-1, E-selectin и VCAM-1 [21]. Проведение сегментарной бронхиальной провокации у пациентов с АР без БА приводит к увеличению количества эозинофилов и усилению экспрессии IL5 в назальном эпителии через 24 ч после провокации [22]. Даже при отсутствии клинических проявлений острой фазы аллергической реакции (ринорея, зуд, чихание) интраназальный провокационный тест у детей и взрослых с АР усиливает признаки аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов. Данные исследования указывают на то, что текущее аллергическое воспаление в полости носа, продолжающаяся антигенная стимуляция респираторного тракта приводят к распространению и усилению аллергического воспаления и могут способствовать манифестации БА [13].

Костный мозг выполняет интегрирующую функцию в системном воспалении при АР и БА [23]. После попадания аллергенов в системный кровоток увеличивается концентрация IL5, что приводит к увеличению количества клеток – предшественников эозинофилов в костном мозге, усиливается миграция эозинофилов в ткани [24]. Таким образом, увеличение концентрации IL5 и стимуляция эозинопоэза после контакта с аллергеном являются важнейшими факторами системного вовлечения в воспалительный процесс всех отделов респираторной системы.

В ряде исследований показано, что пациенты с персистирующим АР имеют сниженные показатели ФВД, что является ранним признаком вовлечения в воспалительный процесс нижних дыхательных путей [25].

Таблица 2. Сходство и различия строения слизистой и подслизистой оболочки полости носа и бронхов [18]

Локализация	Характер изменений	Слизистая оболочка носа	Слизистая оболочка бронхов
Эпителий	Слушивание	от 0 до +	+++
	Метаплазия	от 0 до +	0
Базальная мембрана	Псевдоутолщение	от 0 до +	от ++ до +++
	Отложение коллагена	от 0 до +	от ++ до +++
Подслизистая оболочка	Эозинофилы	+++	+++
	Лимфоциты (CD4+)	От + до ++	От + до ++
	Сосудистая сеть	+++	+
	Гладкая мускулатура	0	++
	(Мιο)фибробласты	от 0 до +	от ++ до +++
	Тучные клетки	МС(ТС)**	МС(Т)*

*МС(Т) – триптаза позитивные тучные клетки; **МС(ТС) – триптаза/химаза позитивные тучные клетки.

■ ТЕРАПИЯ СОЧЕТАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

При наличии сочетания АР и БА для достижения оптимальной эффективности необходима комбинированная терапия обоих заболеваний в соответствии с тяжестью каждого из них. Даже если предположить, что терапия АР не уменьшает воспаление в бронхах, то нормализация дыхания через рот, снижение постназального затека могут облегчать течение БА.

Как и при любом аллергическом заболевании, основой терапии АР являются мероприятия, направленные на снижение или устранение контакта с причинным аллергеном. Однако при ингаляционной аллергии, играющей ведущую роль в этиологии аллергических респираторных заболеваний, эти мероприятия не могут полностью исключить провоцирующую роль аэроаллергенов. Фармакотерапия АР у детей зависит от характера течения заболевания (интермиттирующий или персистирующий) и степени тяжести (легкий, среднетяжелый/тяжелый). В базисной терапии легкого интермиттирующего АР у детей используют антигистаминные препараты системного и местного действия, препараты кромоглициевой кислоты, антилейкотриеновые препараты, блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, или антигистаминные препараты (АГП), являются одной из самых старых групп лекарственных препаратов, используемых для лечения АР уже более 80 лет. Для достижения основного фармакологического действия АГП первого поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, прометазин, мекгидролин, диметинден, ципрогептадин и др.) требуются высокие дозы, что приводит к увеличению частоты проявлений побочных свойств. Высокая частота развития нежелательных реакций (сонливость, головокружение, головная боль, нарушение координации движений и концентрации внимания, снижение артериального давления, учащение пульса, боли в желудке, запоры, тошнота, рвота, нарушение мочеиспускания, снижение остроты зрения, увеличение массы тела), формирование тахифилаксии, необходимость приема несколько раз в сутки существенно ограничивают использование антигистаминных препаратов 1-го поколения в педиатрической практике.

АГП 2-го поколения (акривастин, астемизол, азеластин, цетиризин, эбастин, лоратадин и др.) селективно ингибируют гистаминовые рецепторы, тормозят раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, сочетают в себе антигистаминную, противоаллергическую и противовоспалительную активность. Препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, не оказывают седативного действия и имеют более высокий профиль безопасности. Они не вызывают развития тахифилаксии, при длительном применении их терапевтическая активность не снижается, и потому не требуется смены лекарственного средства.

Особое место среди АГП 2-го поколения занимает цетиризин гидрохлорид, синтезированный в 1987 г. Он является метаболитом гидроксизина – представителя первого поколе-

ния пиперазиновых АГП. Для цетиризина гидрохлорида характерны высокая специфичность к H1-гистаминовым рецепторам, низкий уровень метаболизма и существование независимого от блокады H1-гистаминовых рецепторов действия на клетки, вовлеченные в процесс иммунного ответа. Цетиризин гидрохлорид обладает способностью тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, ингибировать активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, подавляя экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), замедлять агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов различными типами клеток под действием аллергенных и неаллергенных стимулов. Эффект снижения уровня лейкотриенов при применении цетиризина обусловлен уменьшением перемещения лейкотриен-продуцирующих клеток (эозинофилы, базофилы и макрофаги) к месту аллергического ответа. Цетиризин гидрохлорид проникает через гематоэнцефалический барьер в незначительной степени, не обладает выраженным седативным эффектом. Препарат не ингибирует систему цитохрома P-450 CYR3A4-оксигеназ смешанной функции, что уменьшает его метаболическое превращение в печени. Характерны низкий объем распределения (0,56 л/кг) и высокая способность проникновения в кожу. Цетиризин гидрохлорид обладает некоторыми свойствами, уникальными по отношению к другим антигистаминным препаратам. Для него характерен стероид-спаринговый эффект: при одновременном назначении цетиризина гидрохлорида и ингаляционных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой доза кортикостероидов может быть снижена или не повышаться, несмотря на контакт с аллергеном.

■ При наличии сочетания АР и БА для достижения оптимальной эффективности необходима комбинированная терапия обоих заболеваний в соответствии с тяжестью каждого из них

Исследования последних лет, направленные на создание еще более эффективных и безопасных ЛС, показали, что практически все белковые молекулы человеческого организма состоят из левовращающих аминокислот. То есть эволюционно сложилось, что рецепторы и система метаболизма приспособлены к приему левовращающих молекул. В настоящее время только 15% синтезированных ЛС производится на основе определенного лекарственного изомера, остальные же являются смесью двух и более форм, где терапевтическую функцию выполняет только одна. Подобные смеси (рацематы) часто оказываются недостаточно эффективными либо могут быть причиной значительного количества нежелательных побочных явлений. В начале XXI в. за открытие и изучение синтеза стереоизомеров (хиральных молекул) группе ученых из США и Японии была вручена Нобелевская премия в области химии. Возможность разделения рацемической смеси и синтеза определенных изомеров является революционным шагом в фармацевтике, т. к. позволяет сни-

зить дозу, а следовательно, и риск побочных эффектов любого фармацевтического препарата минимум в два раза.

Первым примером выделения левовращающего изомера как самостоятельного противоаллергического средства является левоцетиризин. Левоцетиризин – левовращающий оптический изомер цетиризина (активного метаболита гидроксизина). Действуя в дозировке 5 мг, он равноэффективен по меньшей мере 10 мг цетиризина, но при этом обладает более высоким профилем безопасности и уникальными фармакологическими свойствами:

- обеспечивает селективную и мощную блокаду H1-гистаминовых рецепторов;
- медленная диссоциация с H1-рецептором обеспечивает пролонгированное действие (до 32 ч) без риска передозировки (период полувыведения из плазмы 7 ч);
- самое короткое время (0,9 ч) достижения максимальной концентрации в плазме среди всех АГП последнего поколения: после приема однократной дозы у 50% больных выраженный эффект развивается спустя 12 мин, через 1 ч – у 95% больных;
- блокирует позднюю фазу аллергической реакции, понижает уровень лейкотриенов, ингибирует инфильтрацию эозинофилами, что дает эффект при купировании симптомов, возникающих на любой стадии аллергического процесса;
- являясь производным от активного метаболита, не взаимодействует с системой цитохрома P-450. Это дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами и применять у пациентов с заболеваниями печени;
- облегчает течение БА;
- не вызывает толерантности при длительном (до 18 мес.) приеме.

По данным С. Vachert, левоцетиризин в дозе 5 мг при лечении пациентов с персистирующим (круглогодичным) аллергическим ринитом продемонстрировал высокую эффективность в отношении всех симптомов данного заболевания, включая заложенность носа и глазные симптомы, при хорошей переносимости лечения.

Бесспорным преимуществом другого представителя АГП 2-го поколения лоратадина, метаболизирующегося двумя изоферментами системы цитохрома P-450, является отсутствие отрицательного влияния на деятельность сердца, свойственное некоторым представителям этой группы ЛС.

Дезлоратадин как активный метаболит лоратадина, хорошо известного селективного блокатора H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, обладает сходными фармакодинамическими свойствами, однако по активности превосходит лоратадин (в 2,54 раза) и другие препараты этой группы. В экспериментальных исследованиях антигистаминные средства располагались в следующем порядке по сродству к H1-гистаминовым рецепторам (по убыванию): дезлоратадин > хлорфенирамин > гидроксизин > мизоластин > терфенадин > цетиризин > эбастин > лоратадин > фексофенадин. In vitro дезлоратадин обладает значительно менее выраженным сродством к H2- и мускариновым рецепторам, чем к H1-рецепторам. Селективность препарата подтверждают и

результаты плацебо-контролируемых фармакологических и клинических исследований, в которых дезлоратадин не вызывал антихолинергических симптомов, таких как сухость во рту и нарушение зрения. Эффективность дезлоратадина в дозе 5 мг 1 раз в сутки у больных сезонным аллергическим ринитом подтверждена в 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

■ Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, или антигистаминные препараты (АГП), являются одной из самых старых групп лекарственных препаратов, используемых для лечения АР уже более 80 лет

При среднетяжелом/тяжелом персистирующем рините с преобладанием заложенности носа препаратами выбора являются интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС). При интраназальном применении ГКС в слизистой оболочке носа создается высокая концентрация лекарственного вещества, а риск развития системных нежелательных эффектов минимальный. Препараты этой группы эффективны в отношении всех симптомов АР: чихание, ринорея, зуд в носу, заложенность носа, глазные симптомы. Интраназальные ГКС хорошо переносятся, а их побочные эффекты по выраженности и частоте сопоставимы с плацебо. Лучшее всего переносятся препараты, обладающие низкой биодоступностью. Мометазона фураат обладает низкой системной биодоступностью (<0,1%), не влияет на уровень кортизола плазмы у детей при длительном лечении, не вызывает атрофии слизистой оболочки носа [27].

Центральное место среди средств симптоматического контроля БА занимают b2-агонисты, характеризующиеся выраженной бронхолитической активностью (и бронхопротективным действием) и минимальным числом нежелательных побочных явлений при их правильном использовании. Первым селективным b2-агонистом стал появившийся в 1970 г. сальбутамол, характеризовавшийся минимальной и клинически незначимой активностью в отношении a- и b1-рецепторов. Он по праву приобрел статус золотого стандарта в ряду b2-агонистов.

Лечение сочетания АР и БА интраназальными и ингаляционными ГКС улучшает течение БА у детей, приводит к снижению числа обращений за неотложной помощью и госпитализацией [28]. Отмечено снижение количества эозинофилов в мокроте при комбинированном лечении ГКС по сравнению с терапией только ингаляционными ГКС [29]. Лечение АР интраназальными ГКС уменьшало прирост ОФВ1 на сальбутамол у больных с сочетанием АР и БА [30]. Безусловно, лечение только интраназальными стероидами при сочетании заболеваний не оказывает должного влияния на течение БА и не должно быть использовано.

Поскольку АР является фактором риска развития БА у детей, внимание исследователей привлечено к возможности профилактики БА у детей с ринитом. Данные по эффективности фармакологических методов лечения АР (антигиста-

минные препараты, интраназальные ГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, анти-IL5) с целью профилактики БА у детей с АР пока недостаточно убедительные, и проводятся исследования для их подтверждения. Проведение АСИТ имеют положительные результаты по вторичной профилактике БА у детей с АР. После проведения трех курсов АСИТ у детей с пыльцевым АР БА диагностирована у 25% детей; в группе детей с АР, которые не получали данный метод лечения – в 45% случаев [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР является фактором риска развития БА. Понимание коморбидности АР и БА у детей имеет большое значение в

практической деятельности педиатров, аллергологов и оториноларингологов. Своевременная диагностика АР и адекватная его терапия может способствовать профилактике манифестации БА. У больных с персистирующим АР следует исключить астму на основании анамнеза, клинических проявлений и исследования ФВД с проведением ингаляционной фармакологической пробы с β_2 -агонистом короткого действия. У больных БА необходимо исключить наличие ринита на основании анамнеза, объективного обследования и лабораторных методов исследования. При наличии сочетания АР и БА необходимо проводить адекватную терапию в соответствии со степенью тяжести каждого заболевания, что улучшает прогноз аллергических заболеваний респираторного тракта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Pfaundler M, von Seht L. Weiteres uber Syntropie kindlicher Krankheitszustande. *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 1921, 30: 298-313.
2. Kapoor R, Chandrakala M, Hoffstad O et al. The prevalence of atopic triad in children with physician_confirmed atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 68-73.
3. Annes-Maesano I, Beyer A, Marmouz F et al. Concurrent allergic diseases, a cross sectional study in a French population. *Allergy*, 2006, 61: 390-391.
4. Фрейдлин М. Б., Пузырев В. П. Синтропические гены аллергических заболеваний. *Генетика*, 2010, 46 (2): 255-261.
5. Johansson SGO, Hourinehane JOB, Bousquet et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, 56: 813-824.
6. Gustaffson G, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow up to 7 years of age. *Allergy*, 2000, 55: 240-245.
7. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 2001, 108: 147-334.
8. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 1998, 351: 1225-1232.
9. Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link. *Am J Med Sci*, 2004, 327: 127-138.
10. Settupane RJ, Hagy GW, Settupane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergy rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.*, 1994, 15: 21-5.
11. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2004, 113: 86-93.
12. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2007, 120: 863-9.
13. Mascha K, Rochat, MD, Sabina Illi, PhD, Markus J, Ege, MD, Susanne Lau, MD, Thomas Keil, MD, MSc, Ulrich Wahn, MD, Erika von Mutius, MD, a and the Multicentre Allergy Study (MAS) group* Munich and Berlin, Germany Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 2010, Dec.: 1170-1175.
14. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2004, 113: 86-93.
15. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2004, 24: 19-43.
16. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.*, 2004, 113: S8-S14.
17. Udem BJ, McAlexander M, Hunter DD. Neurobiology of the upper and lower airways. *Allergy*, 1999, 54: 81-93.
18. Gert-Jan Braunstahl United Airways Concept. What Does it Teach Us about Systemic Inflammation in airways Disease? *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6: 652-654.
19. Jeffery PK, Haahtela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. *BMC, Pulm Med.*, 2006, Nov. 30, 6 (Suppl. 1): S5.
20. Rimmer J, Ruhno JW. 6: Rhinitis and asthma: united airway disease. *Med J Aust*, 2006, 185: 565-71.
21. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.*, 2001, 107: 469-476.
22. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 2051-2057.
23. Inman MD. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.*, 2000, 106: S235-S241.
24. Beeh KM, Beier J, Kommann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 475-82.
25. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A, et al. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchodilation testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2008, 101: 42-46.
26. Berkowitz et al. *Allergy Asthma Proc.*, 1999, 20: 167.
27. Minshall et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1998, 118: 648.
28. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms. *J Asthma*, 2008, 45: 754-7.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.