



Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит

Н.М. Ненашева

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, характеризующееся высокой частотой сопутствующих болезней и коморбидных состояний. Зачастую именно наличие сопровождающего заболевания приводит к утяжелению и неконтролируемому течению БА. Первенство по частоте ассоциации с БА принадлежит риниту, и прежде всего аллергическому риниту (АР). И хотя этот факт хорошо известен, он по-прежнему недооценивается и врачами, и пациентами. Цель статьи – продемонстрировать влияние АР на БА и рассмотреть современные возможности терапии АР, что особенно важно в свете приближающегося сезона поллинозиса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит.

Влияние аллергического ринита на контроль бронхиальной астмы

В контролируемых клинических исследованиях продемонстрировано, что контроль бронхиальной астмы (БА) достижим у большинства пациентов, вместе с тем в реальной клинической практике по крайней мере у половины пациентов с БА отмечаются персистирующие симптомы [1–4]. Основные причины отсутствия контроля БА изучались в нескольких клинических исследованиях [5, 6]. Полученные результаты и данные, основанные на клиническом опыте, представлены в табл. 1.

Каждый из перечисленных факторов заслуживает отдельного обсуждения, и в дальнейшем в нашей рубрике, посвященной БА, мы постараемся уделить внимание большинству из них. Однако патология носа встречается у больных БА наиболее часто, и роль неконтролируемого ринита как фактора, препятствующего достижению контроля БА, активно исследуется.

Аллергический ринит (АР) одно из наиболее распространенных заболеваний человека, встречающееся практически во всех странах мира и поражающее от 15 до 40% лиц всех возрастов [7]. Вместе с тем следует помнить, что существуют и другие формы хронического ринита, а у части пациентов могут иметь место признаки и АР, и неаллергического ринита (рис. 1) [8].

Существует много различных видов неаллергических/неинфекционных ринитов:

- гормональный;
- медикаментозный;
- неаллергический эозинофильный;
- индуцированный пищей;
- ирритантный;
- атрофический;
- эмоциональный;
- идиопатический.

Отсутствие стандартизованных методов диагностики указанных видов ринита зачастую приводит к тому, что истинная причина заболевания

Таблица 1. Факторы, препятствующие достижению контроля БА

Клинические факторы	<ul style="list-style-type: none"> • Сопутствующие заболевания (аллергический ринит, риносинусит, хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, психологические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и др.) • Продолжающийся контакт с аллергеном и/или триггером (клевс домашней пыли, домашние животные, табачный дым, профессиональные аллергены и др.) • Фенотип тяжелой БА, неконтролируемой на максимальной терапии • Генетические факторы (полиморфизм генов β_2-адренорецепторов, глюкокортикоидных рецепторов, рецепторов цистеиниловых лейкотриенов) и др.
Факторы, зависящие от пациента	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая приверженность лечению • Неправильная техника ингаляции • Вредные привычки
Факторы, зависящие от врача	<ul style="list-style-type: none"> • Неправильный диагноз • Неадекватная оценка контроля БА • Неадекватная фармакотерапия

Наталья Михайловна Ненашева – профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.



остаётся неизвестной, а диагноз идиопатического или вазомоторного ринита является наиболее частым.

Как правило, диагноз неаллергического/неинфекционного ринита выставляется исходя из отрицательных результатов специфического аллергологического обследования, однако за последнее десятилетие в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у существенной части таких пациентов регистрируется положительный результат назального провокационного теста с аллергеном клеща домашней пыли, пыльцы злаковых трав и оливы, и в некоторых исследованиях была выявлена локальная (назальная) продукция специфических IgE-антител у таких пациентов [9–12]. Стало быть, речь идет о наличии **локального АР** у категории больных, у которых заболевание ранее расценивалось как вазомоторный/идиопатический ринит. У этих пациентов кожные пробы с аллергенами отрицательные и отсутствуют специфические IgE-антитела в сыворотке. Указанный феномен получил название “энтопии”. Результаты проспективного исследования, продолжающегося в настоящее время, свидетельствуют о том, что это скорее отдельный фенотип АР, а не транзиторная форма классического АР [13]. Причем этот фенотип довольно распространен и встречается, по данным авторов исследования, у 25,7% больных с симптомами хронического ринита и более чем у 47% пациентов с диагнозом неаллергического ринита. Локальный АР, так же как и классический АР, часто ассоциирован с БА. По результатам исследований, распространенность АР у взрослых больных БА варьирует от 24 до 94%, а длительность заболевания составляет от 50 до 100% по отношению к продолжительности жизни [7]. Частота ассоциации аллергической БА с АР составляет >80%. Аллергический ринит является независимым фактором риска развития БА, увеличивающим шанс заболеть БА более чем в 3 раза (рис. 2) [14].

Аллергический ринит и аллергическая БА имеют одинаковые этиологические факторы, и аллергическое воспаление в слизистой носа и воспаление в слизистой нижних дыхательных путей также имеют больше сходных черт, чем различий. Концепция единства дыхательных путей основывается на анатомической связи носа и легких, общности дыхательного эпителия, наличии назобронхиального рефлекса, что в конечном счете обуславливает одинаковые патофизиологические изменения в слизистой носа и бронхов после провокации специфическим аллергеном [15, 16]. Нарушение функций верхних дыхательных путей при АР, прежде всего дыха-



Рис. 1. Виды хронического ринита [8].

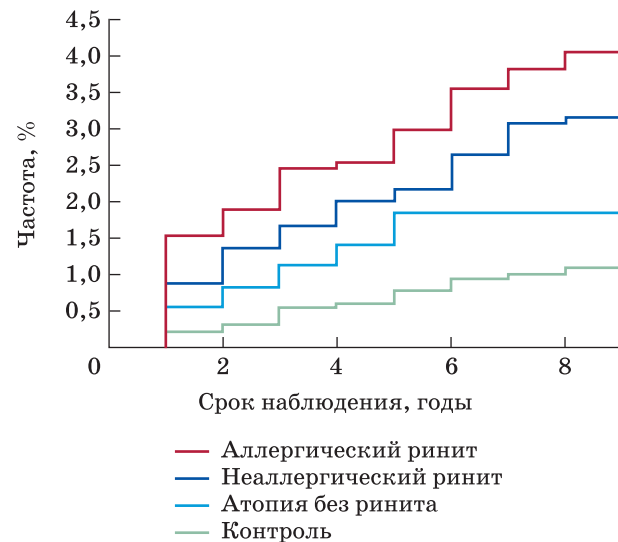


Рис. 2. Частота развития БА у пациентов с АР, неаллергическим ринитом, атопией без АР и у здоровых субъектов контрольной группы [14].

тельной и защитной, неизбежно приводит к нарушению функций нижних дыхательных путей, а блокада носового дыхания способствует увеличению контакта нижних дыхательных путей с сухим холодным воздухом и аллергенами. Поэтому закономерно, что при наличии симптомов АР у пациентов, страдающих БА, увеличивается частота приступов БА, незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной помощью, госпитализаций и повышается потребность в глюкокортикостероидах (ГКС) (рис. 3) [17]. В исследовании, проведенном в Великобритании, было выявлено, что у больных БА в сочетании с ринитом БА имела неконтролируемое течение в 4–5 раз чаще, чем у пациентов с изолированной БА [18].

В относительно недавнем исследовании, проведенном среди детей и подростков, страдающих персистирующей БА и получающих ингаляционные ГКС (ИГКС), было продемонстрировано, что контроль БА, оцениваемый с помощью вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ), был значимо хуже,

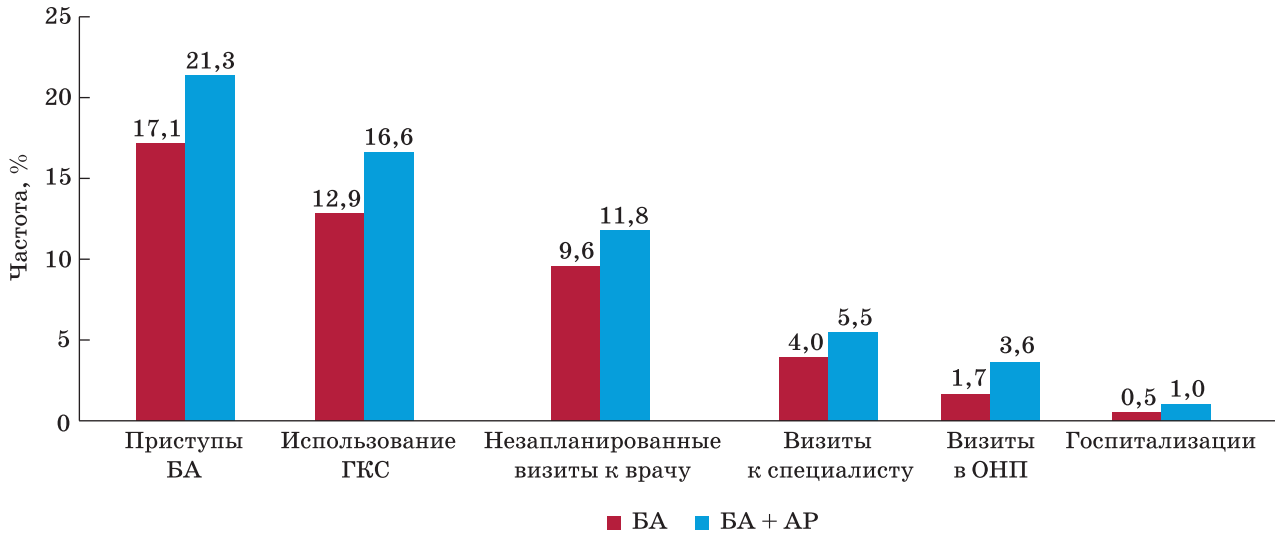


Рис. 3. Частота приступов БА и обращений за неотложной помощью у больных БА и у пациентов с сочетанием БА и АР [17]. ОНП – отделение неотложной помощи.

а уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе значительно выше у пациентов, страдающих помимо БА аллергическим ринитом [19].

Безусловно, степень влияния АР на контроль БА зависит от тяжести и длительности ринита. Наибольшее негативное влияние оказывает среднетяжелый/тяжелый персистирующий АР (рис. 4).

Возможности достижения контроля БА с помощью эффективной терапии АР

В настоящее время существуют хорошо известные стратегии отдельного лечения БА и АР, основанные на принципах доказательной меди-

цины. Вместе с тем стратегия и оптимальные терапевтические возможности лечения сопутствующих БА и ринита не до конца ясны [20]. Возможно ли применять ту же тактику лечения, те же фармакологические препараты в тех же дозах и режимах, как при терапии отдельных заболеваний или же требуется модификация стратегии лечения? Для ответа на этот вопрос необходимо проведение крупномасштабных контролируемых клинических исследований.

Основные принципы терапии БА и АР едины и заключаются в следующем:

- предотвращение контакта с аллергенами и триггерами;
- фармакотерапия;
- специфическая иммунотерапия (если возможно);
- обучение пациента.

В недавно опубликованной основополагающей статье Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), посвященной ринитам у детей, представлен алгоритм терапии АР, который вполне применим и у взрослых пациентов (рис. 5) [21].

Итак, препаратами первого выбора у пациентов с легкими симптомами сезонного и круглогодичного АР как интермиттирующего, так и персистирующего течения являются **антигистаминные препараты (АГП)**. В табл. 2 представлена классификация АГП, их химическое и оригинальное торговое наименование.

Антигистаминные препараты эффективны в лечении АР, однако их эффективность при БА дискуссионна. Между тем гистамин является основным медиатором немедленной и замедленной

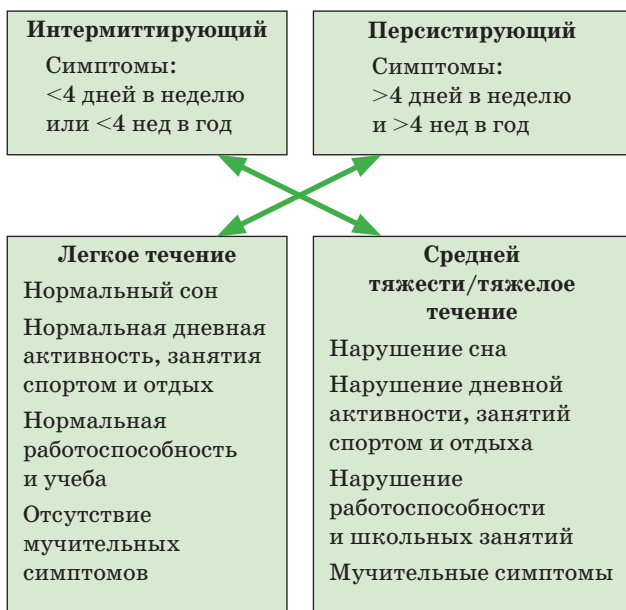


Рис. 4. Классификация АР (ARIA, 2001, 2008).



Рис. 5. Терапия АР. 1, 2, 3 – терапия в зависимости от тяжести симптомов АР. * Пероральные антигистаминные препараты могут лучше переноситься, но топические имеют более быстрый эффект. ** Пересмотреть диагноз, если заболевание не контролируется в течение 1–2 нед. ИнГКС – интраназальные ГКС.

аллергических реакций и опосредует патофизиологические изменения при АР и БА. Недавнее открытие H_4 -гистаминовых рецепторов, расположенных в том числе на иммунокомпетентных клетках, подтверждает плейотропный эффект гистамина в воспалительных и иммунных реакциях. Антигистаминные препараты I поколения (АГП I) имеют целый ряд нежелательных побочных эффектов, обусловленных их низкой специфичностью к H_1 -гистаминовым рецепторам (сухость слизистых, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.), короткой продолжительностью действия (требуется 2–4-кратное применение), липофильностью и высоким прохождением через гематоэнцефалический барьер (выраженное седативное действие), развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта). Поэтому АГП I противопоказаны при сопутствующей БА.

Антигистаминные препараты II поколения (АГП II) лишены недостатков своих предшественников и поэтому могут применяться у больных АР и сопутствующей БА. В недавний обзор, посвященный эффективности АГП II при АР и сопутствующей БА, было включено 14 плацебо-контролируемых или двойных слепых исследований этих препаратов, проведенных в период с 1995 по 2010 г. [22]. Показано, что применение АГП II не только приводит к редукции симптомов АР, но и значительно уменьшает симптомы БА (свистящее дыхание и хрипы, кашель, заложенность в груди) и сокращает потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА). Так, например, при применении дезлоратадина у больных с сезонным АР и легкой БА наблюдалось существенное уменьшение астматических

симптомов и снижение потребности в КДБА по сравнению с показателями группы плацебо уже в первые дни лечения [23]. В другом исследовании отмечалось уменьшение тяжести симптомов БА в результате применения дезлоратадина для лечения АР, причем субанализ показал, что более выраженный эффект имел место у больных с более тяжелыми астматическими симптомами [24]. Отмечено существенное снижение потребности в КДБА уже в первые 2 дня применения дезлоратадина. Похожие результаты наблюдались в исследованиях, посвященных эффективности цетиризина и левоцетиризина у больных АР и сопутствующей БА [22].

Таким образом, применение пероральных АГП II является эффективной стратегией терапии АР и оказывает положительное влияние на сопутствующую БА, проявляющееся в уменьшении астматических симптомов и снижении потребности в бронхолитических препаратах.

Существование системной связи между АР и БА обуславливает рациональность применения

Таблица 2. Антигистаминные препараты (классификация, химическое и оригинальное торговое наименование)

Седативные (I поколения)	Неседативные (II поколения)
Дифенгидрамин (димедрол)	Лоратадин (кларитин)
Клемастин (тавегил)	Цетиризин (зиртек)
Прометазин (пипольфен)	Фексофенадин (телфаст)
Мехитазин (прималан)	Эбастин (кестин)
Хлоропирамин (супрастин)	Дезлоратадин (эриус)
Диметинден (фенистил)	Левоцетиризин (ксисал)
Гидроксизин (атаракс)	Рупатадина фумарат (рупафин)
Ципрогептадин (перитол)	
Хифенадин (фенкарол)	Для местного применения
Сехифенадин (гистафен)	Азеластин (аллергодил)
	Олопатадин (опатанол)
	Левакабастин (тизин алерджи, визин алерджи)



единой системной терапии этих заболеваний. Среди фармакологических препаратов этому требованию наиболее полно удовлетворяют **антагонисты лейкотриеновых рецепторов**. Как известно, в основе БА и АР лежит аллергическое воспаление, в формировании которого помимо гистамина и цитокинов участвуют цистеиниловые лейкотриены (цис-ЛТ: ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄ и ЛТВ₄). Эти липидные медиаторы, образующиеся из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы, являются мощными провоспалительными медиаторами, вызывающими бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи и нарушение ее клиренса, усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз эффективнее гистамина, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза. Большинство фармакологических эффектов цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и АР, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов, служащих антагонистами цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является довольно давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у взрослых и детей. Монтелукаст – наиболее часто применяемый в Европе, в том числе в нашей стране, и в Северной Америке препарат из этой группы, тогда как пранлукаст используется преимущественно в Японии и других странах Азии. Зафирлукаст был первым препаратом-антагонистом цис-ЛТ₁-рецепторов, зарегистрированным в европейских странах, в том числе в России. Его редкое применение в настоящее время обусловлено необходимостью назначения дважды в день в отличие от монтелукаста, который применяется один раз в день, и возможным взаимодействием с пищей и другими лекарственными препаратами. В настоящее время в Российской Федерации единственным доступным препаратом этой группы является монтелукаст. Антагонисты ЛТ₁-рецепторов принимаются *per os* и, стало быть, оказывают системный эффект на аллергическое воспаление, что делает целесообразным их назначение при сочетании БА и АР.

Существует множество исследований, в которых доказана эффективность такой терапии у пациентов с АР и БА [7, 25]. В меж-

дународных рекомендациях ARIA 2010 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), составленных европейскими экспертами с позиции GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation system, www.gradeworkinggroup.org) – качества доказательств и силы рекомендаций и построенных в формате вопроса и ответа экспертов, в пункте 16 экспертами предлагается применение пероральных антилейкотриеновых препаратов (АЛП) у взрослых и детей с сезонным АР и у детей дошкольного возраста с персистирующим АР [25]. А на вопрос пункта 45, должны ли АЛП применяться для лечения БА у больных с АР и БА, эксперты отвечают, что у тех больных с АР и БА, которые предпочитают не применять или не могут применять ИГКС, и у детей, чьи родители не согласны применять ИГКС, предлагается применение пероральных АЛП для лечения БА. Однако здесь следует заметить, что АЛП по своей противоастматической активности, безусловно, уступают ИГКС. Поэтому монотерапия АЛП может быть рассмотрена только при легких проявлениях персистирующей БА. В случаях среднетяжелой и тяжелой БА с сопутствующим аллергическим ринитом АЛП применяются в качестве комбинированной терапии с ИГКС. Кроме того, их комбинация с интраназальными ГКС (ИнГКС) эффективна при тяжелых симптомах АР (см. рис. 5).

Таким образом, терапия АЛП (монтелукаст) у больных АР с сопутствующей БА приводит к лучшему контролю обоих заболеваний.

Интраназальные глюкокортикостероиды являются самыми эффективными препаратами в терапии АР. Они используются для лечения АР с 1973 г., когда появился первый препарат этой группы – беклометазона дипропионат. В настоящее время существует и доступно на отечественном фармацевтическом рынке довольно много молекул ИнГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуруат и флутиказона фуруат (табл. 3).

Высокая эффективность ИнГКС при АР обусловлена их выраженным противовоспалительным действием и эффективным влиянием на все этапы патогенеза болезни. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию ими медиаторов аллергии, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса в слизистой носа, ингибируют синтез простагландинов и ЛТ, подавляют экспрессию молекул адгезии. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистых желез, снижению чувствительности рецепторов слизи-



Таблица 3. Препараты ИнГКС

Химическое название	Торговое название	Режим дозирования		Разрешен к применению
		у взрослых	у детей	
Беклометазона дипропионат	Насобек Ринокленил	50–100 мкг в каждую ноздрию 2–4 раза в день	50 мкг в каждую ноздрию 2–4 раза в день	С 6 лет
Будесонид	Тафен назаль Бенарин	50–100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	50–100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	С 6 лет; бенарин с 18 лет
Флутиказона пропионат	Назарел	100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрию 1 раз в день	С 4 лет
Мометазона фураат	Назонекс	100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	С 2 лет
Флутиказона фураат	Авамис	55 мкг в каждую ноздрию 1 раз в день	27,5 мкг в каждую ноздрию 1 раз в день	С 2 лет

стой оболочки носа и прекращению ринореи и чихания, подавлению специфической и неспецифической назальной гиперреактивности.

Современные формы ИнГКС хорошо переносятся больными и могут использоваться в качестве базисной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АР без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой.

Интраназальные ГКС иногда вызывают местные побочные эффекты: сухость в носу, образование корочек, непродолжительные носовые кровотечения, но эти осложнения не опасны и чаще всего бывают связаны с неправильной техникой использования препарата, когда струю из пульверизатора направляют в сторону перегородки носа, а не на латеральную стенку полости носа.

Кроме того, следует соблюдать правило противоположной руки: инсуффляцию в правую ноздрию следует осуществлять левой рукой, а в левую – правой. Современные назальные ГКС практически лишены системного эффекта, что обусловлено их низкой системной биодоступностью, связанной с минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и практически полной трансформацией в неактивные метаболиты при первом пассаже через печень. У флутиказона пропионата биодоступность составляет 1–2%, у мометазона фураата – всего 0,1%, а флутиказона фураат в терапевтических дозах вообще не определяется в системном кровотоке. Стало быть, эти препараты могут длительно (в течение нескольких лет) использоваться в качестве базисной терапии персистирующего АР при очень незначительном риске развития системных побочных эффектов: угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедления роста у детей.

Логично предполагать, что лечение АР с помощью ИнГКС будет способствовать лучшему

контролю БА. В прошлом году был опубликован метаанализ, посвященный изучению влияния ИнГКС на исходы БА при АР [26]. В метаанализ было включено 18 исследований (2162 пациента – взрослых, подростков и детей), изучали влияние ИнГКС на функциональные показатели легких, бронхиальную гиперреактивность (БГР), симптомы БА, качество жизни, потребность в бронхолитических препаратах. Этот систематический обзор показал, что ИнГКС влияют на некоторые, но не на все проявления БА. Значимые улучшения в результате применения ИнГКС были отмечены для функциональных показателей легких – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, утренней пиковой скорости выдоха, БГР, общей шкалы симптомов БА и потребности в бронхолитических препаратах. Наиболее отчетливо положительное влияние ИнГКС наблюдалось в исследованиях, в которых пациенты не получали ИГКС по поводу БА, что позволяет предположить, что у пациентов с легкими симптомами БА и сопутствующими выраженными симптомами АР терапия ИнГКС может быть эффективной в отношении как АР, так и БА.

Таким образом, современные ИнГКС эффективно контролируют симптомы среднетяжелого и тяжелого АР и способствуют оптимизации контроля сопутствующей БА.

У многих пациентов, страдающих персистирующей БА, имеют место сезонные проявления АР, которые существенно влияют на течение БА и снижают качество жизни больных. Таким больным следует назначать АГП, или АЛП, или ИнГКС по крайней мере за 2 нед до ожидаемого сезона поллинозиса, что обусловлено наличием так называемого “минимального персистирующего воспаления”, развивающегося и персистирующего в слизистой носа в ответ на минимальный субклинический контакт с аллергеном [27]. Эффективность стратегии предсезонной профилактики



была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, и эта стратегия рекомендуется международным руководством ARIA [7].

Относительно недавно целесообразность стратегии предсезонной профилактики с помощью ИнГКС мометазона фууроата была продемонстрирована в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [28]. У пациентов, получавших интраназально мометазона фууроат за 3 нед до появления клинически значимой концентрации пыльцы японского кедра в воздухе, отмечалась меньшая выраженность симптомов поллиноза и не было обострений ринита и конъюнктивита в дни максимальной концентрации пыльцы по сравнению с больными, получавшими плацебо, и пациентами, начавшими лечение мометазоном с момента манифестации клинических симптомов. Отмену ИнГКС и других препаратов, применяемых для терапии сезонного АР (АГП, АЛП), целесообразно проводить спустя 2–4 нед после окончания сезона поллинииции. Эта рекомендация основывается, во-первых, на свидетельствах об имеющемся аллергическом воспалении в слизистой носа в течение этого времени, а во-вторых, на наличии другого феномена – эффекта прайминга, описанного J. T. Connell еще в 1968 г. и заключающегося, по сути, в формировании специфической и неспецифической назальной гиперреактивности в результате множественных повторных контактов с аллергеном и развития аллергического воспаления [29].

Безусловный приоритет в системной терапии АР и аллергической БА принадлежит аллерген-специфической иммунотерапии – методу, который модифицирует естественное течение заболевания и позволяет сократить потребность в фармакотерапии и снизить ее объем. Этот уникальный метод лечения аллергических заболеваний, имеющий свои показания и противопоказания, заслуживает отдельного обсуждения.

Заключение

- Более чем у 80% больных БА, особенно атопической, отмечаются симптомы АР, неконтролируемое течение которого усугубляет тяжесть астматических проявлений и препятствует достижению контроля БА.
- Выявление причины ринита следует включить в план обследования пациента с БА и симптомами хронического ринита.
- У существенной части пациентов с симптомами идиопатического ринита может иметь место локальный АР, патогенетическую основу которого составляет изолированная локальная (в слизистой носа) продукция специфических IgE к пыльцевым аллергенам и клещу.

- Терапия АР антигистаминными препаратами II поколения, АЛП (монтелукаст) и ИнГКС приводит к редукции симптомов не только ринита, но и БА, способствуя улучшению контроля БА и позволяя сократить потребность в бронхолитических препаратах.
- Легкие симптомы интермиттирующего и персистирующего АР можно успешно контролировать с помощью АГП и АЛП, а среднетяжелые/тяжелые симптомы АР – с помощью современных ИнГКС.
- У больных БА и сезонным АР следует проводить предсезонную профилактику, начиная лечение АГП II, АЛП или ИнГКС за 2 нед до начала сезона поллинииции, продолжать лечение весь период цветения “аллергенных” растений и рекомендовать отмену препаратов спустя 2 нед после окончания поллинииции.

Список литературы

1. Bateman E.D. et al.; GOAL Investigators Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. V. 170. № 8. P. 836.
2. The Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012 // <http://www.ginasthma.org>
3. Demoly P. et al. // *Eur. Respir. Rev.* 2010. V. 19. № 116. P. 150.
4. Архипов В.В., Прозорова В.К. // *Consilium Medicum.* 2012. № 11. С. 47.
5. Horne R. et al. // *BMC Pulm. Med.* 2007. V. 7. P. 8.
6. Haughney J. et al. // *Respir. Med.* 2008. V. 102. № 12. P. 1681.
7. Bousquet J. et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen // *Allergy.* 2008. V. 63. Suppl. 86. P. 8.
8. van Rijswijk J.B. et al. // *Allergy.* 2005. V. 60. № 12. P. 1471.
9. Rondon C. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 119. № 4. P. 899.
10. Rondon C. et al. // *Allergy.* 2008. V. 63. № 10. P. 1352.
11. Rondon C. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. V. 124. № 5. P. 1005.
12. Lopez S. et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. V. 40. № 7. P. 1007.
13. Rondon C. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.034>
14. Shaaban R. et al. // *Lancet.* 2008. V. 372. № 9643. P. 1049.
15. Braunstahl G.J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. № 5. P. 858.
16. Inal A. et al. // *Allergy.* 2008. V. 63. № 10. P. 1345.
17. Bousquet J. et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2005. V. 35. № 6. P. 723.
18. Clatworthy J. et al. // *Prim. Care Respir. J.* 2009. V. 18. № 4. P. 300.
19. de Groot E.P. et al. // *Thorax.* 2012. V. 67. № 7. P. 582.
20. Scadding G., Walker S. // *Prim. Care Respir. J.* 2012. V. 21. № 2. P. 222.
21. Roberts G. et al. // *Allergy.* 2013. V. 68. № 9. P. 1102.
22. Bachert C., Maspero J. // *J. Asthma.* 2011. V. 48. № 9. P. 965.
23. Baena-Cagnani C.E. // *Allergy.* 2001. V. 56. Suppl. 65. P. 21.
24. Baena-Cagnani C.E. et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003. V. 130. № 4. P. 307.
25. Brozek J. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. V. 126. № 3. P. 466.
26. Lohia S. et al. // *Allergy.* 2013. V. 68. № 5. P. 569.
27. Ricca V. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. V. 105. № 1. Pt. 1. P. 54.
28. Higaki T. et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. V. 109. № 6. P. 458.
29. Connell J.T. // *J. Allergy.* 1968. V. 41. № 3. P. 123.