

# Аллергический ринит у детей — согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-1-6-184>

УДК 616.211-002-056.3

Дата поступления: 06.09.2025

Дата принятия: 28.11.2025

Дата публикации: 03.03.2026



**Смолкин Ю. С.<sup>1,2</sup>, Масальский С. С.<sup>2</sup>, Барычева Л. Ю.<sup>3</sup>, Белых Н. А.<sup>4</sup>, Бочарова К. А.<sup>5</sup>, Емелина Ю. Н.<sup>6</sup>, Ермакова М. К.<sup>7</sup>, Камаев А. В.<sup>8</sup>, Камалтынова Е. М.<sup>9</sup>, Карпова Е. П.<sup>10</sup>, Ларькова И. А.<sup>11</sup>, Лепешкова Т. С.<sup>12</sup>, Макарова С. Г.<sup>13</sup>, Мигачёва Н. Б.<sup>14</sup>, Никонова Е. С.<sup>2</sup>, Прилуцкий А. С.<sup>15</sup>, Стежкина Е. В.<sup>4</sup>, Трусова О. В.<sup>8</sup>, Тулупов Д. А.<sup>10</sup>, Файзуллина Р. М.<sup>16</sup>, Хакимова Р. Ф.<sup>17</sup>, Чурюкина Э. В.<sup>18</sup>, Шахова Н. В.<sup>19</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Академия постдипломного образования, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, 141009, Московская область, г. о. Мытищи, г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Россия

<sup>6</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9», 620134, г. Екатеринбург, ул. Решетская, д. 51, Россия

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 426056, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Россия

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Россия

<sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, Россия

<sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Россия

<sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, Россия

<sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, д. 3, Россия

<sup>13</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Россия

<sup>14</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443056, г. Самара, ул. Самарская, д. 137, Россия

<sup>15</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16, Россия

## Для корреспонденции:

Сергей Сергеевич Масальский, к.м.н., доцент кафедры социальной педиатрии и поликлинического обучения «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

Адрес: 24А, строение 1, ул. Коминтерна, Мытищи, Московская обл., 141008, Россия.

E-mail: masalsky@live.com

## For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Social pediatrics and Polyclinic Education of "Research and Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region".

Address: 24A, Stroenie 1, Kominterna St., Mytishchi, Moscow Region, 141008, Russia.

E-mail: masalsky@live.com

- <sup>16</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Россия
  - <sup>17</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Россия
  - <sup>18</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344091, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия
  - <sup>19</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40, Россия
- Смолкин Юрий Соломонович** — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>; e-mail: [smolkin@alerg.ru](mailto:smolkin@alerg.ru).
- Масальский Сергей Сергеевич** — к. м. н., доцент кафедры социальной педиатрии и поликлинического обучения ГБУЗ МО НИКИ детства Минздрава Московской области; <https://orcid.org/0000-0002-2048-5709>; e-mail: [masalsky@live.com](mailto:masalsky@live.com).
- Барычева Людмила Юрьевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; e-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru).
- Белых Наталья Анатольевна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>; e-mail: [nbelyh68@mail.ru](mailto:nbelyh68@mail.ru).
- Бочарова Ксения Александровна** — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-5540-924X>; e-mail: [doctor.bocharova@mail.ru](mailto:doctor.bocharova@mail.ru).
- Емелина Юлия Николаевна** — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог ГАУЗ «Детская городская клиническая больница № 9» г. Екатеринбург; <https://orcid.org/0009-0005-3836-0428>; e-mail: [eyun75@mail.ru](mailto:eyun75@mail.ru).
- Ермакова Маргарита Кузьминична** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Камаев Андрей Вячеславович** — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>; e-mail: [andykkam@mail.ru](mailto:andykkam@mail.ru).
- Камалтынова Елена Михайловна** — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-2234-5355>; e-mail: [eleant21@yandex.ru](mailto:eleant21@yandex.ru).
- Карпова Елена Павловна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>.
- Ларькова Инна Анатольевна** — к. м. н., старший научный сотрудник отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>; e-mail: [inna\\_larkova@mail.ru](mailto:inna_larkova@mail.ru).
- Лепешкова Татьяна Сергеевна** — д. м. н., доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; e-mail: [levlpa@mail.ru](mailto:levlpa@mail.ru).
- Макарова Светлана Геннадиевна** — д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-3056-403>; e-mail: [sm27@yandex.ru](mailto:sm27@yandex.ru).
- Мигачёва Наталья Бегиевна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>; e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com).
- Никонова Екатерина Сергеевна** — врач аллерголог-иммунолог, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ МО «НИКИ детства» Минздрава Московской области, ORCID 0000-0002-8465-1980, e-mail: [zavallergo@nikid.ru](mailto:zavallergo@nikid.ru).
- Прилуцкий Александр Сергеевич** — д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>; e-mail: [aspr@mail.ru](mailto:aspr@mail.ru).
- Стежкина Елена Викторовна** — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>; e-mail: [polus1972@yandex.ru](mailto:polus1972@yandex.ru).
- Трусова Ольга Валерьевна** — к. м. н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. ак. М. В. Черноруцкого ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>; e-mail: [o-tru@mail.ru](mailto:o-tru@mail.ru).
- Тулупов Денис Андреевич** — к. м. н., доцент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-оториноларинголог ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова»; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>.
- Файзуллина Резеда Мансафовна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии и неонатологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>; e-mail: [fayzullina@yandex.ru](mailto:fayzullina@yandex.ru).
- Хакимова Резеда Фидаиловна** — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>; e-mail: [khakimova@yandex.ru](mailto:khakimova@yandex.ru).

**Чурюкина Элла Витальевна** — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>; e-mail: echuryukina@mail.ru.

**Шахова Наталья Викторовна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-7143-8259>; e-mail: natalia.shakhova@mail.ru.

#### Абстракт

**Введение.** Аллергический ринит (АР) является самым распространенным аллергическим заболеванием в мире, особенно в детской популяции. Широкая распространенность и значительное влияние на качество жизни делают проблему актуальной среди врачей. Существуют отличия в ранней диагностике, понимании патогенеза и оптимизации терапевтических подходов, особенно у детей младшего возраста.

**Цель.** Представить современный обзор и консенсусные рекомендации Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) по ведению пациентов с аллергическим ринитом, охватывающие патогенетические механизмы, факторы риска, клиническую картину, диагностику и терапию.

**Материалы и методы.** В работе проанализированы современные отечественные и международные исследования, включая данные метаанализов и клинических рекомендаций, а также собственные данные экспертов АДАИР.

**Результаты.** Эксперты рассматривают АР как смешанное иммунное воспаление, включающее классический IgE-зависимый путь (I тип), клеточные реакции (IV) и эпителиальное воспаление (V). Подчеркивается роль факторов риска: генетика, микробиом, воздействие поллютантов и аллергенов. Приведены данные о значительной распространенности АР, включая его недооценку у детей раннего возраста и пациентов с коморбидными состояниями (атопический дерматит, пищевая аллергия). Предложено уточненное, более практичное определение АР. Детально освещены алгоритмы ступенчатой фармакотерапии, включая обоснованное применение антигистаминных препаратов в качестве стартовых препаратов для детей раннего возраста и пациентов с легким АР, интраназальных глюкокортикостероидов как основных препаратов для терапии и фиксированных интраназальных комбинаций в качестве базисной терапии и терапии по требованию. Особое внимание уделено персонализированному подходу в зависимости от возраста (от 0 до 18 лет) и клинического фенотипа. Эксперты АДАИР подчеркивают роль аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) как единственного метода, модифицирующего течение заболевания, в отличие от фармакотерапии, позволяющей контролировать симптомы.

**Заключение.** Своевременная диагностика и адекватная, этапная терапия АР у детей позволяют достичь контроля симптомов, значительно улучшить качество жизни пациентов и при использовании АСИТ предотвратить прогрессирование заболевания (включая развитие бронхиальной астмы). Представленный согласительный документ призван помочь практикующим врачам в принятии обоснованных клинических решений.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, дети, диагностика, терапия, антигистаминные препараты, интраназальные кортикостероиды, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)

#### Конфликт интересов

Некоторые авторы настоящего документа имеют сотрудничество с фармацевтическими компаниями — производителями лекарственных препаратов, применяемых для лечения аллергического ринита (включая антигистаминные средства, топические кортикостероиды, комбинированные препараты и аллергены для АСИТ). Это сотрудничество выражается в получении гонораров за консультационные услуги, участие в научно-образовательных мероприятиях, а также в виде грантов на проведение исследований. Однако все решения, касающиеся клинических рекомендаций, алгоритмов диагностики и терапии, а также окончательный текст документа были разработаны независимо, на основе анализа актуальной научной литературы и клинического опыта авторов. Ни одно из коммерческих взаимодействий не оказало влияния на выбор препаратов, дозировок, показаний или интерпретацию данных. Авторы заявляют, что их профессиональные суждения и выводы остаются объективными и свободными от внешнего давления.

**Для цитирования:** Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Барычева Л.Ю., Белых Н.А., Бочарова К.А., Емелина Ю.Н., Ермакова М.К., Камаев А.В., Камалтынова Е.М., Карпова Е.П., Ларькова И.А., Лепешкова Т.С., Макарова С.Г., Мигачёва Н.Б., Никонова Е.С., Прилуцкий А.С., Стежкина Е.В., Трусова О.В., Тулупов Д.А., Файзуллина Р.М., Хакимова Р.Ф., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В. Аллергический ринит у детей — согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (1): 6–184. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-1-6-184>

## Allergic rhinitis in children — a consensus document of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-1-6-184>

Дата поступления: 06.09.2025

Дата принятия: 28.11.2025

Дата публикации: 03.03.2026

**Smolkin Yu. S.<sup>1,2</sup>, Masalskiy S. S.<sup>2</sup>, Barycheva L. Yu.<sup>3</sup>, Belykh N. A.<sup>4</sup>, Bocharova K. A.<sup>5</sup>, Emelina Yu. N.<sup>6</sup>, Ermakova M. K.<sup>7</sup>, Kamaev A. V.<sup>8</sup>, Kamaltynova E. M.<sup>9</sup>, Karpova E. P.<sup>10</sup>, Larkova I. A.<sup>11</sup>, Lepeshkova T. S.<sup>12</sup>, Makarova S. G.<sup>13</sup>, Migacheva N. B.<sup>14</sup>, Nikonova E. S.<sup>2</sup>, Prilutskiy A. S.<sup>15</sup>,**

**Stezhkina E. V.<sup>4</sup>, Trusova O. V.<sup>8</sup>, Tulupov D. A.<sup>10</sup>, Fayzullina R. M.<sup>16</sup>, Khakimova R. F.<sup>17</sup>, Churyukina E. V.<sup>18</sup>, Shakhova N. V.<sup>19</sup>**

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe highway, Moscow, 125371, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Research and Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region”, 24A, Stroenie 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141008, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 310 Mira st., Stavropol, 355017, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltynaya st., Ryazan, 390026, Russia

<sup>5</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, 85 Pobedy st., Belgorod, 308015, Russia

<sup>6</sup> State Autonomous Healthcare Institution of Sverdlovsk Region “Children’s State Clinical Hospital No. 9”, 51 Reshetskaya st., Yekaterinburg, 620134, Russia

<sup>7</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 281 Kommunarov st., Izhevsk, 426056, Russia

<sup>8</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “First Pavlov State Medical University of St. Petersburg” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6-8 L’va Tolstogo st., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>9</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, Building 2, Russia

<sup>10</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1 Barrikadnaya st., build. 1, Moscow, 125993, Russia

<sup>11</sup> Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, 2/14 Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

<sup>12</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Repina st., Yekaterinburg, 620028, Russia

<sup>13</sup> Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Lomonosovskiy av., build. 1, Moscow, 119991, Russia

<sup>14</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 137 Samarskaya st., Samara, 443056, Russia

<sup>15</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Donetsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 16 Ilyicha av., Donetsk, 283003, Russia

<sup>16</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia

<sup>17</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 49 Butlerov st., Kazan, 420012, Russia

<sup>18</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344091, Russia

<sup>19</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Altai State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40 Lenin av., Barnaul, 656038, Russia

**Yuri S. Smolkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology of Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>; e-mail: [smolkin@alerg.ru](mailto:smolkin@alerg.ru).

**Sergey S. Masalskiy** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Social pediatrics and Polyclinic Education of “Research and Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region”; <https://orcid.org/0000-0002-2048-5709>; e-mail: [masalsky@live.com](mailto:masalsky@live.com).

**Lyudmila Yu. Barycheva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; e-mail: [for\\_lyudmila@inbox.ru](mailto:for_lyudmila@inbox.ru).

**Natalya A. Belykh** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics with a course in Pediatrics, Ryazan State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>; e-mail: [nbelyh68@mail.ru](mailto:nbelyh68@mail.ru).

**Ksenia A. Bocharova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Microbiology, Virology and Clinical Immunology, Belgorod State National Research University; <https://orcid.org/0000-0001-5540-924X>; e-mail: [doctor.bocharova@mail.ru](mailto:doctor.bocharova@mail.ru).

**Yulia N. Emelina** — Cand. Sci. (Med.), allergist-immunologist, Children’s State Clinical Hospital No. 9, Yekaterinburg; <https://orcid.org/0009-0005-3836-0428>; e-mail: [eyun75@mail.ru](mailto:eyun75@mail.ru).

**Margarita K. Ermakova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Izhevsk State Medical University.

**Andrey V. Kamaev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>; e-mail: [andykka@mail.ru](mailto:andykka@mail.ru).

**Elena M. Kamaltynova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children’s Diseases of the Medical Faculty; <https://orcid.org/0000-0002-2234-5355>; e-mail: [eleant21@yandex.ru](mailto:eleant21@yandex.ru).

**Elena P. Karpova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>.

**Inna A. Larkova** — Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of Allergy Department, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>; e-mail: [inna\\_larkova@mail.ru](mailto:inna_larkova@mail.ru).

**Tatiana S. Lepeshkova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; e-mail: [levlpa@mail.ru](mailto:levlpa@mail.ru).

**Svetlana G. Makarova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Science, Professor of the Department of Pediatrics and Public Health, National Medical Research Center for Children's Health; <http://orcid.org/0000-0002-3056-403>; e-mail: [sm27@yandex.ru](mailto:sm27@yandex.ru).

**Natalia B. Migacheva** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Pediatrics, Samara State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>; e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com).

**Ekaterina S. Nikonova** — allergist-immunologist, research fellow at the department of hereditary and metabolic diseases at the Research Clinical Institute of Childhood, ORCID 0000-0002-8465-1980, e-mail: [zavallergo@nikid.ru](mailto:zavallergo@nikid.ru).

**Alexander S. Prilutskiy** — Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Donetsk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>; e-mail: [aspr@mail.ru](mailto:aspr@mail.ru).

**Elena V. Stezhkina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with a course in Pediatrics, Ryazan State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>; e-mail: [polus1972@yandex.ru](mailto:polus1972@yandex.ru).

**Olga V. Trusova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M. V. Chernorutsky, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>; e-mail: [o-tru@mail.ru](mailto:o-tru@mail.ru).

**Denis A. Tulupov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Otorhinolaryngologist, Filatov Children's City Clinical Hospital; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>.

**Rezeda M. Fayzullina** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics and Neonatology IDPO, Bashkir State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>; e-mail: [fayzullina@yandex.ru](mailto:fayzullina@yandex.ru).

**Rezeda F. Khakimova** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>; e-mail: [khakimova@yandex.ru](mailto:khakimova@yandex.ru).

**Ella V. Churyukina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Research Department, Rostov State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>; e-mail: [echuryukina@mail.ru](mailto:echuryukina@mail.ru).

**Natalya V. Shakhova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-7143-8259>; e-mail: [natalia.shakhova@mail.ru](mailto:natalia.shakhova@mail.ru).

## Abstract

**Background.** Allergic rhinitis (AR) is the most prevalent allergic disease globally, particularly within the pediatric population. Its high prevalence and substantial impact on quality of life render it a pressing clinical concern. Notable challenges persist in early diagnosis, comprehension of pathogenetic mechanisms, and optimization of therapeutic strategies, especially in young children.

**Objective.** To present a contemporary review and consensus recommendations from the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR) on the management of pediatric AR, encompassing pathogenetic mechanisms, risk factors, clinical presentation, diagnostic approaches, and therapeutic modalities.

**Materials and Methods.** This work synthesizes current national and international research, including data from meta-analyses and clinical guidelines, alongside original expert contributions from APAIR members.

**Results.** Experts conceptualize AR as a mixed immune-inflammatory disorder involving the classical IgE-dependent pathway (Type I), cellular responses (Type IV), and epithelial dysfunction (Type V). The significance of risk factors, including genetics, microbiome composition, pollutant exposure, and allergen contact, is underscored. Data on the substantial prevalence of AR are presented, highlighting its underdiagnosis in young children and patients with comorbid conditions such as atopic dermatitis and food allergy. A refined, more clinically applicable definition of AR is proposed. Algorithms for stepwise pharmacotherapy are thoroughly detailed, including the evidence-based use of antihistamines as initial therapy for young children and patients with mild AR, intranasal corticosteroids as the cornerstone of treatment, and fixed intranasal combinations for both baseline and on-demand therapy. A personalized approach based on age (0–18 years) and clinical phenotype is emphasized. APAIR experts underscore the role of allergen-specific immunotherapy (AIT) as the only disease-modifying intervention, in contrast to pharmacotherapy, which primarily provides symptomatic control.

**Conclusion.** Timely diagnosis and appropriate, stepwise therapy for AR in children facilitate symptom control and significantly improve patients' quality of life. Furthermore, the incorporation of AIT can prevent disease progression, including the development of bronchial asthma. This consensus document aims to assist clinicians in making evidence-based clinical decisions.

**Keywords:** allergic rhinitis, children, diagnosis, therapy, antihistamines, intranasal corticosteroids, allergen-specific immunotherapy (AIT)

## Conflict of Interest

Some of the authors of this document have collaboration with pharmaceutical companies that manufacture drugs used in the treatment of allergic rhinitis (including antihistamines, topical corticosteroids, fixed dose combinations, and allergens for AIT). This collaboration includes receiving honoraria for consultancy, participation in scientific and educational events, as well as research grants. However, all decisions regarding clinical recommendations, diagnostic and therapeutic algorithms, and the final text of the document were made independently, based on the analysis of current scientific literature and the authors' clinical experience. No commercial

relationship has influenced the selection of specific drugs, dosages, indications, or data interpretation. The authors declare that their professional judgments and conclusions remain objective and free from external pressure.

**For citation:** Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Barycheva L.Yu., Belykh N.A., Bocharova K.A., Emelina Yu.N., Ermakova M.K., Kamaev A.V., Kamaltynova E.M., Karpova E.P., Larkova I.A., Lepeshkova T.S., Makarova S.G., Migacheva N.B., Nikonova E.S., Prilutskiy A.S., Stezhkina E.V., Trusova O.V., Tulupov D.A., Fayzullina R.M., Khakimova R.F., Churyukina E.V., Shakhova N.V. Allergic rhinitis in children — a consensus document of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2026; 24 (1): 6–184. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-1-6-184>

### Список сокращений/List of abbreviations:

|                                          |                                                                                                                   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>sIgE:</b>                             | специфические IgE                                                                                                 |
| <b>ARIA:</b>                             | Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму                           |
| <b>EAACI:</b>                            | European Academy of Allergy and Clinical Immunology — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии |
| <b>FcεRI:</b>                            | высокоаффинный Fc-рецептор иммуноглобулина E                                                                      |
| <b>FDA:</b>                              | Food and Drug Administration — Агентство по контролю качества лекарственных средств и продуктов США               |
| <b>IgE:</b>                              | иммуноглобулины класса E                                                                                          |
| <b>MS (medical score):</b>               | средний суммарный балл потребности в медикаментах                                                                 |
| <b>TNSS (Total nasal symptom score):</b> | средний суммарный балл назальных симптомов                                                                        |
| <b>TNSS + MS:</b>                        | скорректированный балл назальных симптомов с учетом потребности в медикаментах                                    |
| <b>REM (rapid eye movement):</b>         | фаза быстрого сна                                                                                                 |
| <b>T2:</b>                               | T-лимфоциты хелперы 2-го типа                                                                                     |
| <b>АГ:</b>                               | антигистаминные средства (R06: Антигистаминные средства системного действия)                                      |
| <b>АД:</b>                               | артериальное давление                                                                                             |
| <b>АЗ:</b>                               | аллергические заболевания                                                                                         |
| <b>АК:</b>                               | аллергический конъюнктивит                                                                                        |
| <b>АЛР:</b>                              | антагонисты лейкотриеновых рецепторов (блокаторы лейкотриеновых рецепторов)                                       |
| <b>АПФ:</b>                              | ангиотензин-превращающий фермент                                                                                  |
| <b>АР:</b>                               | аллергический ринит                                                                                               |
| <b>АСИТ:</b>                             | аллерген-специфическая иммунотерапия                                                                              |
| <b>АТХ:</b>                              | анатомо-терапевтическо-химическая классификация, международная система классификации лекарственных средств        |
| <b>БА:</b>                               | бронхиальная астма                                                                                                |
| <b>ВАШ:</b>                              | визуальная аналоговая шкала                                                                                       |
| <b>ИЛ:</b>                               | интерлейкин                                                                                                       |
| <b>ИНГКС:</b>                            | интраназальные глюкокортикостероиды (кортикостероиды для местного, назального применения)                         |
| <b>КАР:</b>                              | круглогодичный аллергический ринит                                                                                |
| <b>КР:</b>                               | клинические рекомендации                                                                                          |
| <b>КТ:</b>                               | компьютерная томография                                                                                           |
| <b>МКБ-10:</b>                           | Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем                             |

|               |                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>НАР:</b>   | неаллергический ринит                                        |
| <b>НПВП:</b>  | нестероидные противовоспалительные препараты                 |
| <b>Н1-АГ:</b> | антигистаминные средства системного действия                 |
| <b>НЯ:</b>    | нежелательные явления                                        |
| <b>ОАР:</b>   | оральный аллергический синдром                               |
| <b>ОФВ1:</b>  | объем форсированного выдоха за 1-ю секунду                   |
| <b>ПКИТ:</b>  | подкожная иммунотерапия                                      |
| <b>ПСВ:</b>   | пиковая скорость выдоха                                      |
| <b>РААКИ:</b> | Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов |
| <b>РКИ:</b>   | рандомизированные клинические исследования                   |
| <b>САР:</b>   | сезонный аллергический ринит                                 |
| <b>СЛИТ:</b>  | сублингвальная иммунотерапия                                 |
| <b>УДД:</b>   | шкала оценки уровней достоверности доказательств             |
| <b>УУР:</b>   | шкала оценки уровней убедительности рекомендаций             |
| <b>ФЖЁЛ:</b>  | форсированная жизненная емкость легких                       |
| <b>ЧСС:</b>   | частота сердечных сокращений                                 |

## ВВЕДЕНИЕ И ЗАДАЧИ ДОКУМЕНТА

Аллергический ринит — самое распространенное аллергическое заболевание в мире. Это связано с особенностями развития аллергической гиперчувствительности с вовлечением в патологический процесс барьерных тканей. Через носовые ходы в легкие поступает до 12 000 литров воздуха в сутки. Поступающая воздушная смесь содержит органические и минеральные частицы, которые задерживаются в синоназальных полостях и при определенных условиях могут вызывать патологический процесс. Нарушение поллютантами барьерных свойств эпителия носа связывают с активным проникновением чужеродных белковых антигенов пыльцы, клещей, эпителия животных и пищи. Эти факторы при нарушении проницаемости эпителия и способности барьерных тканей к усиленному неспецифическому иммунному ответу, усугубляется наследуемыми мутациями в гене FLG (филаггрин). В случае соответствующей предрасположенности антигены распознаются неверно, что приводит к формированию патологического иммунного ответа с гиперпродукцией специфических IgE-антител.

Как известно, иммунная система призвана сохранять антигенное равновесие в организме. Причины неверного распознавания безобидных белков и появления респираторной аллергии все еще дискутабельны, но нарастание частоты встречаемости аллергических заболеваний и значительные социэкономические потери делают проблему

особенно актуальной для практического здравоохранения.

В отличие от клинических рекомендаций и стандартов, представляющих из себя краткие выводы, изложенные на основании исследований, в данной работе эксперты АДАИР хотели бы представить широкое понимание проблемы аллергического ринита, которое позволит как аллергологам-иммунологам, так и педиатрам получить полное представление о причинах, патогенезе, клинических проявлениях, диагнозе и дифференциальном диагнозе и, конечно, современных алгоритмах обоснованных терапевтических воздействий, позволяющих достичь максимально возможного положительного эффекта, ощутимо повышающего качество жизни пациентов, страдающих этим распространенным заболеванием. В работе будут более широко раскрыты механизмы возникновения и формирования патологического процесса, произведен анализ факторов, которые влияют на возникновение и исходы заболевания, предложены способы управления релевантными триггерами. Авторы хотели бы представить способы воздействия на аллергическое воспаление с учетом индивидуальных особенностей пациента и предложить врачу современные рекомендации по модификации заболевания, максимально препятствующей прогрессированию аллергии.

*Коллектив авторов АДАИР*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Определение АДАИР: «Аллергический ринит — вызванное внешним антигеном специфическое IgE-ассоциированное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, проявляющееся изменчивым по выраженности и превалированию набором основных симптомов в виде заложенности носа, прозрачного отделяемого из носа, чихания и зуда конъюнктив».**

В связи с постоянным использованием понятия аллергический ринит далее везде в данном документе мы используем сокращение АР.

Отечественные клинические рекомендации определяют АР как «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. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА)» [1].

Определение уже указывает на патогенетические механизмы заболевания и ограничивает АР рамками IgE-опосредованных реакций, что сразу исключает иные механизмы возникновения иммунного воспаления. Современная классификация относит к аллергическим заболеваниям все заболевания, ассоциированные с иммунным воспалением в ответ на внешние антигены и в том числе независимые от IgE [2]. Большинство нозологий, такие как бронхиальная астма (далее БА), атопический дерматит (далее АтД) и, в частности, АР являются смешанными и сочетают в себе обязательное вовлечение многих клеток — эозинофилов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов. Некоторые из списка заболеваний описаны в их фенотипических и эндотипических вариантах, связанных с определенными вариантами воспаления и преобладанием одного из типов иммунного ответа, что повлияло на фармакологические подходы, необходимость элиминации триггера и эффективность специфической иммунотерапии. Примером могут служить эозинофильная и аспириновая БА, аллергическая и аутоиммунная крапивницы, вну-

тренний и внешний тип АтД. В понятии «аллергический ринит» остались только IgE-зависимые реакции — как облигатного признака данной нозологии. Эозинофильный ринит, ринит, связанный с НПВС и т. д., в рамках заболевания АР рассматриваются только в плане их дифференциально-диагностического значения.

Авторы документа считают, что определение, принятое в РФ, несколько избыточно и требует уточнения в соответствии с международной практикой, поскольку использованная дефиниция вступает в противоречие с существованием интермиттирующих форм АР, когда жалобы не ежедневные и возникают в течение короткого времени.

Отечественное определение ограничивает длительность проявлений (признаков) и требует наличия не менее 2 ежедневных симптомов, требует подсчета суммарного времени в сутки (в течение часа). За время работы эксперты документа могут отметить мало случаев, когда пациенты поминутно уточняют длительность симптомов в течение дня. Неясно для пациента и специалиста, когда заканчиваются симптомы — после купирования зуда в носу и ринореи или остаточная заложенность может быть рассмотрена в качестве значимой жалобы и позволяет считать, что симптомы продолжают более 1 часа? Например, аллергический ринит с сенсibilизацией к животным и возникающий при эпизодическом контакте, не может быть определен как ежедневный. Симптомы, сообщаемые пациентами при АР, могут быть короткие, например назальный зуд и ринорея в течение нескольких минут. Чихание после элиминации триггера редко продолжается непрерывно более часа, тем не менее диагноз АР будет выставлен. По мнению экспертов АДАИР, эти уточнения в определении избыточны. Подобный подход неизбежно приводит к формальному отношению к определению, когда у части пациентов с АР не будут выполняться требуемые для диагноза критерии, а диагноз все равно выставляется в связи с его очевидностью.

Определения, приведенные в руководствах международных и отечественных профильных обществ, отличаются от клинических рекомендаций. Российский документ РАДАР приводит менее строгое определение, адаптированное из МКБ-10 [3].

«Аллергический ринит — хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное воздействием различных аллергенов

и проявляющееся комплексом симптомов в виде ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носовой полости. АР нередко протекает с синуситом, аденоидитом, другими заболеваниями верхних дыхательных путей и другими аллергическими заболеваниями, такими как конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма». Подобными определениями пользуются создатели документа ARIA и ICAR [4, 5].

Недавно принятая международная классификация 11-го пересмотра приводит определение, излишне подробно раскрывающее механизм возникновения АР, но не определяющее всех симптомов. В тексте не определяются формальные сроки возникновения и длительность персистирования симптомов.

**МКБ-11: «Аллергический ринит — это воспаление слизистой оболочки полости носа, вызванное аллергенами, к которым больной был sensibilized ранее. Патогенез аллергического ринита заключается в аллергической реакции I типа в слизистой оболочке полости носа. Вдыхаемые антигены, контактируя с sensibilized слизистой оболочкой полости носа, связываются с антителами IgE тучных клеток, которые высвобождают химические медиаторы, такие как гистамин и лейкотриены. На это реагируют терминальные сенсорные нейроны и сосуды, приводя к чиханию, насморку и заложенности носа (немедленная фаза). В поздней фазе реакции различные химические медиаторы продуцируются тучными клетками, цитокины — Th2-клетками и тучными клетками, хемокины — эпителиальными клетками, эндотелием кровеносных сосудов, фиброцитами. Данные медиаторы вызывают инфильтрацию слизистой оболочки полости носа клетками воспаления разных типов. Основным фактором отека и гиперреактивности слизистой оболочки среди них являются активированные эозинофилы»** [6]. Определение полное, но неприменимое в практической работе.

**Заключение.** Общим во всех указанных случаях является указание на иммунный характер воспаления и на исключительную роль IgE-реакций немедленного типа. Симптоматика ринита зна-

чительно зависит от триггера, главные симптомы указываются в каждом из определений, но они могут встречаться в разных соотношениях в зависимости от стадии заболевания.

Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России поддерживает определение ВОЗ, действующее в соответствии с международными и отечественными гайдлайнами. Необходимо добиваться унификации и использовать наиболее четкое определение заболевания. Нам кажется важным, подчеркнуть в определении ключевые симптомы, которые являются определяющими при проведении исследований, выявляющих АР в популяции и способные характеризовать тяжесть состояния пациента [7]. Поясним, что коморбидность с другими атопическими заболеваниями, связанными общими механизмами гиперчувствительности, является вполне очевидной, но не обязательной и этот факт не требует отражения в определении. IgE-ассоциированное воспаление всегда специфично и возникает у предварительно sensibilized пациентов. IgE-реакция закономерно предполагает и реакции поздней фазы клеточных взаимодействий, характеризующиеся эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой респираторного тракта и образованием клеток памяти, однако в определении эти факты приводить несколько избыточно.

Нижеприведенное определение разработано и обсуждено экспертами АДАИР, близко к определению ARIA [8] и рекомендовано для использования в рутинной практике и рассмотрения для внесения в отечественные клинические рекомендации.

**«Аллергический ринит — вызванное внешним антигеном специфическое IgE-ассоциированное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, проявляющееся изменчивым по выраженности и превалированию набором основных симптомов в виде заложенности носа, зуда в носу, прозрачного отделяемого из носа, чихания и зуда конъюнктив».**

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

### Ключевые положения:

- Согласно Номенклатуре аллергических заболеваний ЕААСИ (2023) аллергический ринит отнесен к смешанному типу иммуно-опосредованных нозологий. В механизме воспаления при АР участвуют несколько типов иммунопатологических реакций: IgE-зависимый (I тип), клеточный (IVa и IVb) и эпителио-зависимый (V тип).
- При разных клинических вариантах АР может наблюдаться преобладание одного из типов реакций, что влияет на клиническую симптоматику и выбор терапии.
- В развитии АР реализуются генетически детерминированные механизмы нарушения распознавания антигена с последующим вовлечением Т2-клеток, что может проявиться клинически в любом возрасте.
- Нарушение барьерных свойств эпителия носа в результате его повреждения, приводящее к неспецифическому воспалению, является важным фактором развития заболевания.
- Поллютанты, вирусы и аллергены могут повреждать слизистую носа и быть триггерами АР.
- Внутренние факторы, такие как ожирение, способны оказывать влияние на течение заболевания.

В соответствии с определением аллергического ринита, принятым современными международными и российскими согласительными документами, патогенетической основой заболевания является IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки полости носа, развивающееся в результате воздействия аллергенов [9]. Данный тип реакции, согласно используемой в течение многих лет классификации P. Gell и R. Coombs [10], представляет собой I тип гиперчувствительности (реакция немедленного типа, анафилактическая реакция «антиген — IgE»). Активация тучной клетки опосредована специфическим распознаванием антигена иммуноглобулиновым рецептором на поверхности тучной клетки, образовавшимся в результате адаптивного иммунного ответа. Последующий каскад реакций и вовлечение в процесс других иммунных клеток потребовали уточнения.

Современная классификация и номенклатура аллергических реакций была расширена ЕААСИ в 2023 году. Роль I типа реакции (sIgE) в патогенезе АР была сохранена. Дополнительно в современной классификации подчеркивается, что АР и аллергическая БА одновременно относятся к IVb типу клеточных реакций с участием эозинофилов, ILC2, Т2-лимфоцитов и других факторов. В 2023 году впервые АР отнесен и к нововведенному V типу неспецифического аллергического воспаления, возникающему при первичном повреждении эпителия [11].

Результаты современных исследований в области изучения патогенеза АР значительно расширили представления о механизмах его развития, продемонстрировали доказательства участия в процессах формирования воспаления слизистой оболочки носа не только гуморальных, но и клеточных (адаптивных и врожденных) иммунологических факторов. Подобно бронхиальной астме, аллергический ринит может иметь многообразные эндотипы, связанные с преобладанием одного из патогенетических механизмов, что должно учитываться при выборе тактики терапии [12].

### КЛАССИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ АР

Общепринятая модель АР связана с первичным формированием у генетически предрасположенного к атопической аллергии человека сенсibilизации при контакте с потенциальным аллергеном. Не полностью ясно, почему сенсibilизация может развиваться в любом возрасте, непонятны причины моно- и полисенсibilизации, разная скорость прогрессирования заболевания.

Ранее было аксиомой, что иммунный ответ у пациента начинается с поглощения аллергена дендритными клетками, которые в процессе переработки антигена мигрируют в региональный лимфатический узел и презентуют антигенный пептид наивным лимфоцитам (Т0), что приводит к их активации и дифференцировке в лимфоциты Т2-типа. Экспрессия CD40L на мембране Т2-лимфоцитов обеспечивает переключение В-лимфоцитов на синтез специфических IgE-антител. Одновременно активированные Т2-лимфоциты синтезируют цитокины, среди которых ключевыми являются IL-4, IL-5 и IL-13. Известно, что IL-4 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, способствует переключению синтеза тяжелых цепей IgM на

IgE, увеличению экспрессии тучными клетками рецепторов для IgE [13]. IL-5, в свою очередь, является хемотаксическим фактором для эозинофилов и способствует их выживаемости в тканях, ингибируя апоптоз [14]. Под влиянием IL-13 происходит продукция хемотаксических факторов эотаксина-1 и эотаксина-3 эпителиальными клетками, и, таким образом, цитокины 2-го типа поддерживают развитие эозинофильного воспаления в слизистой оболочке полости носа. Важно отметить, что в случае нарушения регуляции активности эозинофилов под влиянием не аллергенных триггеров воспаление в полости носа может развиваться без специфического аллергена [15].

Активация В-лимфоцитов приводит к их дифференцировке в плазматические клетки, синтезирующие аллерген-специфические IgE-антитела, которые имеют способность связываться с высоко-аффинными FcεRI-рецепторами на мембране тучных клеток. Этот процесс лежит в основе развития сенсibilизации и не проявляется клиническими симптомами (латентная или субклиническая сенсibilизация), однако сопровождается образованием Т- и В-клеток памяти [16].

При повторном контакте сенсibilизированного организма с релевантным аллергеном происходит связывание фиксированных на поверхности тучных клеток специфических IgE-антител с аллергеном. Реакция запускает процесс каскадной дегрануляции тучных клеток и высвобождение не только предсуществующих биологически активных веществ, таких как гистамин, тромбоксан, протеазы, но и вновь синтезированных медиаторов — лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>), простагландина D<sub>2</sub>. Эффекторные свойства перечисленных биологически активных веществ взаимно потенцируются, так как обладают во многом сходным типом влияния на процесс воспаления, вызывая такие явления, как вазодилатация, повышение проницаемости сосудистой стенки, привлечение в очаг воспаления иммунокомпетентных клеток, в первую очередь эозинофилов, нарушение выделения назального секрета, активация нервных окончаний, что способствуют развитию аллергического воспаления и клинических проявлений АР [2].

## НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Представленная классическая модель формирования АР не может рассматриваться вне морфологии органа и его функции. Барьерные свойства

слизистых обеспечивают способность к восстановлению и сохранению целостности эпителия, а слизистая верхних дыхательных путей выполняет функцию первой линии, препятствующей проникновению различных внешних агентов во внутреннюю среду организма. Функции эпителия не ограничиваются его механическими свойствами [17]. Барьерная функция слизистой оболочки полости носа реализуется как через физико-химические механизмы (рН, вязкий секрет, изгнание ресничками патогенов), так и с помощью иммунологической защиты. Современное понимание роли эпителиального барьера в развитии аллергического воспаления при АР выходит далеко за пределы механической теории. Эпителий рассматривается в качестве первой неспецифической самостоятельной иммунологической линии защиты. Появляется все больше данных, описывающих участие поллютантов в формировании мукозального дефекта при АР, который приводит к активации разнообразных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета и развитию так называемого смешанного воспаления.

В одном из недавних исследований функции базальных клеток назального эпителия продемонстрировано, что при АР происходит изменение их популяции с доминированием клеток, обладающих провоспалительным фенотипом, и снижением количества потенциально защитных подтипов, обеспечивающих целостность эпителия слизистой оболочки носа и адекватную реализацию его барьерной функции [18].

Механизмы врожденного иммунитета традиционно обеспечивают защиту от устойчивых паттернов микробных антигенов (PAMPs-патоген ассоциированные молекулярные паттерны), а также клетки способны отвечать иммунными стимулами на механическое повреждение через систему DAMPs (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями). В последние годы уточнено, что эпителий и макрофаги являются мощными индукторами адаптивного иммунитета. После неспецифических повреждений поллютантами или физическими факторами эпителия происходит синтез TSLP (тимический стромальный лимфопоедин), хемокинов и других медиаторов, что вызывает пролиферацию Т-клеток. Одновременно воздействие аллергенов на эпителий слизистой носа приводит к сходным реакциям высвобождения основных аларминов: IL-25, IL-33 и TSLP [19],

которые активируют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки), способные продуцировать, аналогично Т2-лимфоцитам, цитокины 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13), и этот процесс поддерживает иммунные реакции 2-го типа [20]. Это важный аспект в понимании механизмов возникновения новой сенсибилизации и ответа на терапию при уже случившейся аллергии. Антигистаминные препараты, очевидно, не способны предотвращать возникновение новых IgE-ассоциированных реакций, т. к. они лишь блокируют гистаминовые рецепторы при уже сформированных специфических иммуноглобулиновых рецепторах. Перспективное использование аллерген-специфической иммунотерапии для модификации течения заболевания, уменьшения тяжести и прогрессирования показано в метаанализах исследований в последние годы [21]. Теперь мы понимаем, что повреждение эпителия слизистой носа и нарушение механизмов регуляции врожденного иммунитета способно поддерживать аллергическое воспаление. Современные данные о более частом развитии аллергических заболеваний у жителей городов поддерживают предположение о повреждающем действии поллютантов, разрушении эпителиального барьера и более легком проникновении аллергена [22].

Интересно, что сами аллергены могут напрямую повреждать слизистые. Способность некоторых аллергенов к особенно сильному повреждению эпителия слизистых описана в литературе, как, например, аллергены с ферментативной активностью в ограниченном количестве аллергенных источников: клещах домашней пыли, тараканах, грибах, пыльце, фруктах и пчелином яде [23]. Механизмы повреждения могут быть различными. Известный пример мажорных аллергенов клещей рода *Dermatophagoides* показывает, что аллергены 1-й группы клещей домашней пыли (Der p/f 1) обладают облигатной протеазной активностью и нарушают эпителиальный барьер, что считается дополнительным фактором патогенности [24]. Напротив, Der p (f) 2 активируют рецепторы распознавания образов (паттерн-распознающие рецепторы) и облегчая передачу сигнала между клетками, активируют дополнительные макрофаги и ILC2 и тем самым поддерживают аномальное распознавание антигенов клещей. Часть протеаз воздействуют на систему свертывания крови. Расщепление фибриногена самими протеазами-аллергенами или тромбином, активированным этими протеазами-аллергенами,

вызывает аллергические реакции посредством активации Toll-подобного рецептора-4 (TLR4). Сериновые протеазы в составе аллергенов (Der p 3) вызывают активацию протеаза-активируемого рецептора 2 (PAR2), что запускает каскад реакции и высвобождение алармина IL-33, а также его расщепление до высокоактивного состояния. Протеазные аллергены непосредственно активируют ноцицептивные нейроны через систему рецепторов нейронов ваниллоидного типа 1 (TRPV1+), которые способствуют миграции и сохранению Т2-зависимых дендритных клеток в органе.

Некоторые пылевые аллергены после взаимодействия с микрочастицами атмосферного воздуха высвобождают высокоактивные липидные медиаторы (цистиновые протеазы фруктов и пыльцы), что ведет к усилению абсорбции пыльцы на слизистой дыхательных путей [25]. Пектацтилазы амброзии способны активировать фосфолипазы 1-й системы PLC $\gamma$ /p70S6K/JNK, в ходе активации которой наблюдается усиление продукции IL4, IL5, IL13.

Высвобождаемые клетками поврежденного эпителия цитокины обеспечивают локальное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом и являются ключевыми регуляторными факторами, вовлеченными в механизмы развития Т2-воспаления в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей [26].

Регуляция иммунного ответа и формирование толерантности осуществляется благодаря синтезу Т-регуляторными (Treg) клетками супрессорных цитокинов [27]. Показано нарушение супрессорной способности регуляторных клеток у пациентов с аллергическими заболеваниями, а их функциональный дефект, сопровождающийся снижением синтеза IL-10 и TGF- $\beta$ , является одним из факторов, способствующих развитию и хронизации воспаления при АР. Более того, установлено участие Treg-клеток в сохранении плотности контактов эпителиальных клеток и целостности слизистых оболочек полости носа. Недостаточная функция Treg-клеток приводит к снижению продукции структурных белков плотных контактов слизистой (зонулин и клаудин), усилению проницаемости для эозинофилов и лимфоцитов [28].

Новые данные получены в отношении значительного вклада фолликулярных Т-лимфоцитов, В-регуляторных (Breg) и тканевых Т-клеток памяти в модуляцию адаптивного иммунного ответа при АР и формирование аллергического воспаления.

ния [29, 30]. Установлено снижение количества Breg клеток у пациентов с АР и повышение их содержания после проведения аллерген-специфической иммунотерапии на фоне формирования иммунологической толерантности [31]. Активно обсуждается роль поляризации макрофагов в развитии воспаления с преобладанием М1-типа клеток при различных аллергических заболеваниях, в том числе при АР, а также факторы, влияющие на этот процесс [32]. Воздействие на макрофагальные рецепторы miR146a-5p/TRAF6/NF- $\kappa$ B может быть новой терапевтической мишенью для селективных препаратов и таргетной биологической терапии аллергических заболеваний [33].

Получены интересные данные о значении запрограммированной гибели эпителиальных клеток слизистой полости носа (апоптоз, пироптоз и аутофагия) в развитии АР, однако эти явления требуют дальнейшего изучения для понимания патогенеза АР [34].

Результаты современных исследований демонстрируют гетерогенность клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие аллергического воспаления при АР. Новые методы исследований предоставляют возможности для лучшего понимания патогенеза АР и персонализации терапии у конкретного пациента. Новые методы диагностики открывают возможности для выделения различных фенотипов и эндотипов заболевания и разработки прецизионных методов лечения, ориентированных на механизмы воспаления.

## ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Экспертами АДАИР получены данные, что изменение синтеза ряда цитокинов в ходе метаболических изменений играет важную роль в развитии хронического воспаления [35]. Мигачева Н. Б. рассматривает этот процесс с точки зрения влияния лептинов на иммуногенез Т-лимфоцитов, смещающее баланс в сторону Т17-ответа. Сформированный смешанный эндотип воспаления характеризуется ограниченным ответом на терапевтические воздействия стероидами [36]. Как правило, пациенты, страдающие ожирением, получают большие дозы топических ГКС для достижения контроля и страдают более тяжелыми формами заболевания [37]. У детей с аллергическим ринитом и избыточной массой тела / ожирением уровень лептина был выше по сравнению с детьми, имеющими аллергический ринит и нормальную массу тела [38].

Жировая ткань синтезирует адипокины и цитокины, необходимые для модуляции обмена веществ и способные оказывать влияние на иммунную систему [39]. Секретируемый жировой тканью лептин поддерживает иммунный ответ Т1- и Т17-типа, участвует в усилении регуляции врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) и активности В-лимфоцитов [40]. Хроническое воспаление дыхательных путей, связанное с лептинами и ожирением, характеризуется низким содержанием эозинофилов, оксида азота и не связано с IgE-воспалением.

Не вполне ясно взаимное влияние лептинового и аллергического типов воспаления. Недавние исследования показали, что экспрессия лептина может увеличиваться при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма и аллергический ринит) и связана с тяжестью и контролем заболевания [41]. В исследовании Hsueh K. C. было показано, что лептин может усиливать воспаление, а также способствовать формированию тяжелого персистирующего аллергического ринита. Адипонектин был ниже, чем в контрольной группе и показывал отрицательную корреляцию со степенью тяжести, эозинофильным катионным белком [42]. В то же время Erel F. в одномоментном исследовании установил достоверную разницу уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом по сравнению со здоровым контролем [43]. В проспективном исследовании было установлено, что уровни лептина в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в период обострения симптомов [44].

Вероятно, патогенез аллергического ринита у пациентов с ожирением связан с высокой экспрессией лептина, а активация ILC2, опосредованная лептином, может усугублять воспалительный процесс [45].

Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя сигнальный путь NF $\kappa$ B [46]. В исследовании Hsueh K. C. было установлено, что у детей 4–10 лет с впервые выявленным аллергическим ринитом уровень адипонектина в сыворотке был ниже, по сравнению со здоровым контролем, и положительно коррелировал с тяжестью заболевания. При этом уровень адипонектина не коррелировал с уровнем IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 и общего IgE [41]. Резюмируя эти данные, можно констатировать, что коморбидные патологические процессы способны оказать значительное влияние на течение и патогенез АР, а также на эффективность терапевтических воздействий.

## ФАКТОРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

1. АР имеет генетическую предрасположенность, максимальное значение имеют гены, ответственные за сенсибилизацию и распознавание аллергена.
2. Метилирование ДНК в течении жизни приводит к появлению новых случаев АР.
3. Способ родоразрешения и вскармливание оказывают неоднозначное влияние на риски возникновения аллергических заболеваний. Вероятно, грудное вскармливание уменьшает количество случаев АР.
4. Адекватное введение прикормов снижает риски пищевой аллергии и, вероятно, последующего АР.
5. Влияние питания и обеспеченность микроэлементами может влиять на иммунный ответ. Достаточные доказательства накоплены для протективной роли витамина D.
6. Проживание в городах, поллютанты, табак и перенесенные респираторные вирусные инфекции (RV, RSV, SARS COV2) увеличивают риски аллергии.
7. Микробиом пациентов с АР имеет отличия от здоровых людей, разрабатываются методы коррекции микробиоты кишечника для терапии и профилактики АР.
8. Дебют АР часто наблюдается при контакте с большим количеством аллергена, например в периоды (годы) с высокой концентрацией пыльцы в воздухе.
9. Проживание в условиях постоянной экспозиции аллергена уменьшает симптомы АР, но повышает риски прогрессирования — присоединения новой сенсибилизации и трансформации в астму.

## ГЕНЕТИКА

Основная причина возникновения аллергических заболеваний (в том числе АР) не определена. Вероятно, можно говорить о мультифакторном происхождении аллергических болезней. Прослеживаются наследственные предпосылки формирования IgE-ассоциированного иммунного ответа на антигены, но реализация генетических факторов и локализация воспаления в органе-мишени зависит от морфологических особенностей строения барьерных тканей и ор-

ганов, средовых факторов и внешних влияний (вирусов, бактерий).

Генетическая предрасположенность прослеживается у пациентов с АР многими авторами, но ни один из генов не является абсолютным предиктором развития аллергии и АР [47, 48]. Определены молекулы рецептора комплекса гистосовместимости, сильно влияющие на развитие патологии, но наличие дефекта в гене не обязательно приводит к развитию симптоматики. При целиакии HLA DQ2/DQ8 встречается более, чем у 90 % пациентов, но существует примерно в 10–20 раз больше здоровых носителей дефектного DQ [49].

По результатам крупного исследования в Европе (n = 212 120) генетическая наследуемость по шкале АР составляет не менее 7,8 % (при условии 10 % распространенности заболевания). При АР определяется 41 locus HLA, связанный с аллергическим заболеванием, но ни один из них не мог достигнуть популяционного эффекта. Наибольшая связь и общие гены были обнаружены между АР и склонностью к сенсибилизации, но меньше — с астмой и дерматитом [50].

В настоящее время в геноме обнаружено около 160 участков, влияющих на развитие аллергических болезней органов дыхания (АР и БА). Генетическая предрасположенность реализуется через достаточно большой перечень патогенетических механизмов: повышение проницаемости эпителия респираторного тракта, изменение свойств антигенпрезентирующих клеток и направленности дифференцировки Т-лимфоцитов, дисрегуляция синтеза цитокинов, а также через изменение гуморального ответа с преобладанием синтеза иммуноглобулинов класса E (IgE) и функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), контролирующих гиперактивацию иммунной системы [51, 52]. При АтД часто наблюдается сочетание клинических проявлений и дефекта в гене FLG (филаггрина). Мутации филаггрина увеличивают риски АР и БА, но связь слабее, чем с АтД, и реализация генетической предрасположенности происходит при взаимодействии организма с аллергенами и факторами окружающей среды [53].

Ненаследственным эпигенетическим механизмом роста распространенности аллергических болезней органов дыхания является повышение метилирования ДНК под влиянием факторов окружающей среды [54].

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ВСКАРМЛИВАНИЕ

В качестве возможных факторов риска развития аллергических болезней органов дыхания, действующих в перинатальный период, предполагались условно неблагоприятные условия, которые, по мнению исследователей, могли оказать негативное влияние на вынашивание и формирование организма в перинатальный период. К ним отнесли молодой возраст матери, порядковый номер рождения ребенка в семье, роды в период пыления, курение матери во время беременности, преждевременные роды, оперативное родоразрешение, недоношенность, окружность головки при рождении, перинатальная асфиксия, замедленное развитие ребенка, длительность грудного вскармливания и др. [55, 56].

Результаты большинства исследований свидетельствуют об отсутствии связи между сроком гестации, массой тела при рождении и риском развития АР в детском возрасте [57]. Высокий вес при рождении был связан с более высоким риском развития пищевой аллергии и дерматита, но не АР, как на первом году, так и в течение наблюдения [58].

Влияние продолжительности грудного вскармливания на развитие АР и БА остается дискуссионным до настоящего времени [59]. Существуют исследования показывающие разнонаправленные результаты влияния характера вскармливания и разных способов родоразрешения на формирование АР у детей. Han D. (2019) установил снижение риска развития заболевания при вагинальном разрешении и продолжительности грудного вскармливания  $\geq 12$  месяцев на 54 % в сравнении с оперативным родоразрешением и длительностью грудного вскармливания  $< 6$  месяцев [60]. В отдельных исследованиях не было получено данных о влиянии характера вскармливания на развитие аллергического ринита [61] или были получены результаты, свидетельствующие о повышении риска формирования аллергического заболевания на фоне естественного вскармливания [62].

Были проведены метаанализы исследований. Hoang M. P. (2022) получил доказательства протективного действия грудного вскармливания в отношении АР, развившегося до 18 лет [63]. Метаанализ 2024 года Ding Y. (68 исследований и  $n = 772,142$ ) поддерживает протективный эф-

фект исключительно грудного вскармливания продолжительностью более 6 месяцев для развития АР и отмечает снижение риска до 0,88, однако риски пищевой аллергии, согласно этой работе, повышаются более значительно, до 1,69 [64].

Раннее введение прикорма было связано с умеренным положительным влиянием в отношении развития пищевой аллергии, данных по влиянию на развитие ринита и астмы недостаточно [65]. Эксперты АДАИР поддерживают мнение о естественном родоразрешении, грудном вскармливании продолжительностью более 6 мес. и необходимостью адекватного введения прикормов, начиная с возраста 4 месяцев в соответствии с международными гайдлайнами ESPAGAN [66].

## МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ВИТАМИНЫ

Опубликованы результаты исследований о влиянии  $\beta$ -каротина, витаминов А, D, Е, цинка, меди, селена и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на формирование АР и БА у детей, результаты которых довольно противоречивы [67, 68]. В исследовании уровня пуповинной крови у младенцев была обнаружена статистически значимая связь между концентрацией Zn, Cu, Se и витаминов А, Е и D и распространенностью пищевой аллергии, аллергического ринита и атопического дерматита [69]. Похожие данные были получены той же рабочей группой в Польше при определении микроэлементов у детей школьного возраста [70].

Витамин А, согласно метаанализу Hu J. 2023, не показал позитивного влияния на ринит и астму у детей, более того, его высокое потребление во время беременности оказалось одним из факторов риска возникновения аллергических заболеваний [71].

Результаты метаанализа Kim Y. (2016) показали, что дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска развития АР в детском возрасте [72]. При этом в метаанализе Wei Z. (2016) не было получено данных о влиянии уровня витамина D на риск формирования ринита и астмы у детей [73]. Профилактическая роль витамина D при его использовании во время беременности и в течение жизни остается неопределенным [74]. Исследования, показывающие позитивный эффект от субплиментации гидроксиколекальциферола, в настоящее время накапливают статистическую мощность, и, вероятно, мы увидим скоро метаанализы, уточняющее целесообразность назначения витамина D. Подобные исследования содержат риск ошибки,

поскольку в популяции наблюдается пищевой синергизм в отношении других микроэлементов и пациенты, следящие за здоровьем и употребляющие витамины, склонны употреблять более здоровую и разнообразную пищу, чем остальные.

## МИКРОБИОМ

Предполагается связь между изменениями микробиома человека и развитием аллергической патологии. Позитивное влияние раннего контакта с бактериями помогает иммунной системе адекватно развиваться. Микробное разнообразие в жилых помещениях, где проживали дети раннего возраста показывало снижение риска развития аллергического ринита у них в будущем [75]. Были выявлены различия в микробиоме кишечника у пациентов с АР и здоровыми респондентами. У респондентов с высоким потреблением ретинола и высоким содержанием *Prevotella* в фекалиях вероятность АР была в 25 раз ниже [76]. Отмечены значимые различия микробиоты у пациентов с атопическим дерматитом, хронической крапивницей и аллергическим ринитом, что указывает на существование осей «кишечник — кожа» и «кишечник — нос» [77]. Вероятно, изменения микробиоты слизистых могут динамически изменяться в периоды обострения и ремиссии. В период цветения причинно-значимых растений у пациентов с обострением САР выявлено повышение количества микробиоты носа и отмечена положительная корреляция между бактериальным разнообразием в среднем носовом ходе и количеством эозинофилов в назальном секрете [78]. Разрабатываются терапевтические методы лечения АР с помощью изменения состава микробиоты. Исследования показали уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни при использовании пробиотиков для кишечника в комплексной терапии пациентов с АР [79]. Введение в терапию смеси *L. acidophilus* PBS066, *L. rhamnosus* LRH020, *B. breve* BB077 и *B. longum* subsp. *longum* BLG240 приводило к 8-й неделе к клиническому улучшению симптомов, а также к изменениям в соотношении микробиоты в фекалиях, не относящихся к лакто- и бифидобактериям: наблюдалось повышение уровня родов *Prevotella* и *Dorea*, которые могут быть негативно связаны с аллергическими заболеваниями, и *Fusicatenibacter*, с описанными противовоспалительными свойствами. Напротив, в группе плацебо возрастали *Bacteroides* и *Ruminococcaceae* [80].

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи между снижением микробного разнообразия и отдельных видов микроорганизмов и риском возникновения АР и других аллергических болезней. Пробиотики могут быть одной из стратегий длительного лечения и профилактики аллергических болезней.

## ГЕНДЕРНЫЕ ФАКТОРЫ

Большинство исследований, опубликованных в последние годы, продемонстрировали большую распространенность аллергии в детском возрасте у лиц мужского пола [81]. Было отмечено повышение риска коморбидного течения БА и АР у мальчиков по сравнению с девочками [82]. Эта тенденция сохраняется до пубертатного периода, в дальнейшем, по данным, полученным на разных когортах (Манчестер, Соединенное Королевство; Тюмень и Уфа, РФ), отмечается повышение распространенности АЗ органов дыхания у женщин, что, по-видимому, связано с влиянием половых гормонов [83, 84, 85].

## СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОБРАЗ ЖИЗНИ

Социально-экономический статус — косвенный интегративный показатель воздействия различных факторов: количество братьев и сестер, жилищные условия, характер питания и медицинской помощи. От места проживания и ранней социализации зависит количество вирусных инфекций, экспозиция аллергенов и табака и др. Существуют противоречивые данные о связи между социально-экономическим статусом и аллергическими болезнями органов дыхания. Было показано, что более высокий уровень дохода связан с большим количеством АР в популяции, уровень астмы показывает разнонаправленные значения [86]. В экономически развитых странах люди проводят большую часть своего времени в помещениях, что ведет к увеличению времени контакта с бытовыми аллергенами (клещи домашней пыли, домашние животные, плесень и т.д.) и загрязняющими факторами внутри помещений, обеднению микробиоты [87, 88]. Было продемонстрировано, что урбанизация, высокий уровень оксида азота, проживание вблизи дорог с интенсивным движением, повышенная влажность в жилых помещениях, низкая температура во время беременности и высокая температура в окружении

ребенка в течение первого года жизни, наличие видимой плесени и запаха плесени, ремонт, покупка новой мебели, использование газовых плит, увлажнителей воздуха и воздухоочистителей, сжигание спиралей от насекомых и благовоний — являются факторами, повышающими риск развития астмы и АР, а частая уборка помещений и сушка постельного белья на солнце — протективными факторами в отношении респираторной аллергии [89, 90].

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Микробное разнообразие кишечника, некоторые штаммы в окружающей среде снижают риск аллергии. Аллергические болезни связаны с Т2-воспалением, сопровождающимся выработкой провоспалительных цитокинов, в то время как при бактериальных заболеваниях эти цитокины должны компенсаторно угнетаться. Существует гипотеза о положительном влиянии бактериальных заболеваний на возникновение аллергии. Отмечается, что проживание с сиблингами и повторные респираторные инфекции в семьях с большим количеством детей могут снизить риск развития респираторной аллергии в последующие периоды жизни [91].

Следует отметить, что влияние вирусов на развитие аллергии, вероятно, негативное. Инфицирование респираторно-синцитиальным, риновирусом, коронавирусом вызывает долгосрочное повреждение эпителия и нарушает функционирование барьера слизистой дыхательной системы, облегчая проникновение аллергена. У пациентов с имеющимся аллергическим ринитом стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов и вирус-специфических IgE сопровождается появлением или усилением назальных симптомов и более долгим их разрешением [92].

## ВОЗДЕЙСТВИЕ ТАБАЧНОГО ДЫМА

Табачный дым действует на слизистую оболочку полости носа и других отделов дыхательных путей, угнетая мукоцилиарный транспорт, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, активируя иммунный ответ по Т2-типу и увеличивая синтез IgE, что может способствовать развитию болезней органов дыхания [93]. Пассивное курение демонстрирует неблагоприятное влияние, увеличивая риск развития АР в детском возрасте [94, 95]. Воздействие табачного дыма было связано с увеличением риска сенсибилизации: в части

наблюдений у детей обнаруживались повышенные уровни общего и специфических IgE в сыворотке крови, положительные результаты прик-тестов [96, 97], однако в некоторых исследованиях эта связь не прослеживалась [98]. В исследовании с участием почти 15 000 европейских подростков была описана статистически значимая связь между активным курением и наличием тяжелого аллергического риноконъюнктивита [99]. Подтверждено, что курение сигарет является важным независимым фактором риска развития новых случаев астмы у пациентов с аллергическим ринитом [100].

## КОНТАКТ С АЛЛЕРГЕНАМИ

Ранняя экспозиция аллергенов в высокой концентрации является триггерным фактором для последующего развития аллергических заболеваний органов дыхания [101]. Риски зависят от вида аллергена.

Считается, что пищевые аллергены редко являются причиной возникновения изолированных назальных симптомов без сопутствующих проявлений со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта у детей [102]. В более старшем возрасте в понятие пищевой аллергии включает оральный аллергический синдром, развивающийся у 40–60 % пациентов с сезонным АР вследствие сходства аллергенов пыльцы и фруктов. Для перекрестных реакций на белок PR-10 (семейства березовые, букоцветные) развитие назальных симптомов не характерно, т. к. аллерген является нестойким и разрушается в ЖКТ, хотя некоторые пациенты описывают специфические жалобы со стороны носа при употреблении косточковых фруктов [103]. Неясно, помогает ли раннее употребление, например, яблок в профилактике сенсибилизации к семейству букоцветных.

Этиологическим фактором развития поллинозов является пыльца ветроопыляемых растений, имеющая диаметр частиц в диапазоне от 20 до 50 мкм, что обеспечивает возможность ее проникновения в верхние и нижние дыхательные пути с последующим развитием IgE-опосредованного воспаления. Зарегистрировано около 200 видов растений, способных вызывать развитие респираторной пыльцевой аллергии [104, 105]. В средней полосе России выделяют три периода цветения: весенний (апрель-май) — обусловлен пылением букоцветных деревьев; летний (июнь-июль) —

связан пылью мятликовых трав; летне-осенний (август-октябрь) — связан с цветением сорных трав из разных семейств [106]. Изменение климатических факторов (температура, скорость ветра, влажность, грозы, пустынная пыль и т. д.), а также увеличение концентрации углекислого газа и других атмосферных загрязнителей влияют на продолжительность периода палинации, количество пыльцы в воздухе, повышение аллергенности пыльцы за счет фрагментирования пыльцевых зерен и адсорбции солей тяжелых металлов, что, в свою очередь, приводит к росту распространенности и тяжести сезонных обострений АР и БА [107]. Изучение таксономического состава, концентрации пыльцевых зерен и спор грибов в воздушном бассейне, анализ продолжительности и интенсивности палинации растений с целью создания календарей пыления аллергенных растений и спороношения грибов для различных территорий позволит дифференцированно проводить терапию обострения АР и БА, выбирать адекватную терапию (в том числе АСИТ) и улучшить качество жизни пациентов [108, 109].

Основными круглогодичными аллергенами в настоящее время в европейской части РФ, вероятно, являются клещи домашней пыли и утероглобин кошек. Домашняя пыль имеет сложный состав и различное соотношение множества компонентов: натуральные и искусственные волокна предметов домашней утвари и одежды, слущенный эпителий человека и животных, клещи домашней пыли и т. д. Членистоногие являются важной частью аллергенов домашней пыли. Преобладающими видами клещей, встречающихся в жилищах, являются *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Euroglyphus maynei* (семейство Pyroglyphidae, «пироглифидные клещи»), а также так называемые клещи хранения, такие как *Glycyphagus Domesticus*, *Tyrophagus putrescentiae* и *Acarus siro* (семейства Glycyphaginae и Acaridae). Клещи домашней пыли (КДП) способны размножаться при комнатной температуре и относительной влажности  $\leq 55\%$ . Клещи хранения требуют более высокого уровня влажности ( $>80\%$ ) [110]. Встречаемость клещей хранения в РФ невысокая, а тропические клещи рода *Blomia* встречаются еще реже. Распространенность и разнообразие клещей в составе домашней пыли зависят от климатических факторов и типа жилища. В Европе и Рос-

сии наиболее распространены *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Доказано, что проживание в условиях высокой экспозиции клещей домашней пыли при отягощенной наследственности вызывает развитие ранней сенсibilизации и является наиболее частой причиной аллергических болезней органов дыхания [111, 112].

Грибковые аллергены распространяются с воздухом и определяются повсеместно, образование спор усиливается в условиях высокой влажности и при высоких температурах, что объясняет сезонные обострения аллергических заболеваний грибковой этиологии. На сегодняшний день известно около 1 миллиона различных видов грибов, но, несмотря на это, эпидемиологические исследования и коммерческие панели для определения IgE у пациентов содержат диагностикумы для определения сенсibilизации к плесени 4 родов: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* и *Cladosporium*, обнаруживаемых в воздушном бассейне по всему миру [113, 114]. Проживание, учебная или профессиональная деятельность в зданиях с высокой концентрацией спор плесени связано с риском аллергических заболеваний [115]. Активная вегетация плесени сопряжена с выделением микотоксинов, способных изменять иммунный ответ и вызывать токсическое действие и раздражение слизистых, имитирующее аллергические заболевания [116].

Аллергены домашних животных в большом количестве скапливаются в домашней пыли, мягкой мебели, а также в помещениях, где нет домашних животных (ясли, школы, детские сады, больницы, общественный транспорт). До трети пациентов с аллергией на животных никогда не содержали дома питомцев [117, 118]. Результат воздействия аллергенов животных зависит от биологической активности аллергена, длительности и интенсивности воздействия, а также наличия отягощенного аллергоанамнеза [119]. В работе Custovic A. (2011) показано, что наибольший риск сенсibilизации к животным наблюдался при средних концентрациях аллергена Fel d 1, в группах с низким и высоким уровнем экспозиции риски АР были достоверно меньше [120].

Содержание животных с рождения незначительно влияет на частоту возникновения аллергического ринита. Неверно считать, что проживание в контакте с аллергеном в раннем возрасте профилактирует заболевание. АР и сенсibilизация к аэ-

роаллергенам возникает в любом возрасте и может расширяться в достаточно сжатые сроки. Опубликованные результаты исследований, направленных на изучение влияния раннего контакта с домашними животными, достаточно противоречивы [121]. Некоторое количество исследований демонстрируют повышение риска развития БА и АР в детском возрасте вследствие контакта с кошками, собаками, грызунами и тараканами в первые годы жизни [122, 123], другие свидетельствуют о протективном эффекте [124, 125].

Контакт с сельскохозяйственными животными был ассоциирован с снижением риска развития аллергических болезней органов дыхания, в том числе при одновременном проживании с кошками и собаками [126]. Наличие сенсибилизации к аллергенам кошки и собаки повышало риск сенсибилизации к другим животным, однако возможно необходимо учитывать кроссреактивность липокалинов и утероглобинов кошек и собак с лошадыми и грызунами. Существует спрендинг-эффект — при длительном стаже заболевания и сенсибилизации развивается первоначальная аллергия на основное животное, а в дальнейшем наблюдается вовлечение разных групп аллергенов с перекрестными свойствами. Например, в начале наблюдается аллергия только на кошку (утероглобин Fel d 1), через время добавляется липокалин Fel d 4 — общий гомолог для собак (Can f 6) и ло-

шадей (Equ c 1) [127]. Трудно, используя экстракты и поперечные одномоментные исследования, сделать заключение о том, возникает ли новая сенсибилизация к другим животным или это кросс-реактивность с аллергеном первого контактного животного.

Метаанализ Qiu Y. (2024) показал, что распространенность аллергического ринита в семьях, где происходит постоянный контакт с животными, — высокая. Совокупная распространенность астмы у детей, контактировавших с домашними животными, составила 19,0%, а совокупная распространенность аллергического ринита у детей — 25,5%. Кошки были более частым аллергенным источником, чем собаки. Распространенность астмы у детей младше 10 лет составила, по данным Qiu Y. Y., 26,3%, а у подростков — 17,1%. Аллергический ринит у детей до 10 лет наблюдался в 46% (!), а у подростков — в 8,6% (!) случаев [128].

**Заключение.** Ранняя экспозиция аллергенов в высокой концентрации увеличивает риск их проникновения через эпителиальный барьер, особенно при его повреждении вирусами и поллютантами. Географические особенности сенсибилизации связаны с концентрацией пылевых аллергенов, характерных для данной местности, а высокая концентрация клещей пыли и аллергенов животных повышает риски развития респираторной аллергии.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

1. АР самое распространенное аллергическое заболевание.
2. Существует недооценка симптомов АР у детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией.
3. Пациенты с легкими и эпизодическими формами не обращаются за медицинской помощью.
4. С возрастом симптомы АР могут угасать и вновь появляться.
5. Экономические расходы на терапию АР составляют значительную сумму по причине высокой распространенности заболевания, пропусков работы и вероятности трансформации в бронхиальную астму, коморбидности с ЛОР-заболеваниями.

АР является самым частым IgE-зависимым аллергическим заболеванием. Этот факт признается большинством международных гайдлайнов. Эпидемиологические исследования демонстрируют рост распространенности АР в течение последних трех десятилетий в развитых странах мира [5]. АР страдает до 40 % мирового населения, 23–30 % населения Европы и 12–30 % населения США [129]. На эпидемиологические исследования сильно влияют способы постановки диагноза, методики выявления пациентов и выбор исследуемой когорты. До трети населения испытывают симптомы аллергического ринита непостоянно в течение жизни и с разной интенсивностью симптомов, что позволяет объяснить почему пациенты по-разному оцениваются в популяционных исследованиях. Значительная часть больных имеет эпизодические и легкие интермиттирующие формы АР. В этой когорте симптомы купируются самостоятельно после элиминации аллергена или с использованием безрецептурных лекарственных средств. Пациенты с легкими формами редко обращаются за медицинской помощью.

Способ оценки и постановки диагноза достоверно влияют на частоту встречаемости патологии: традиционно при использовании самооценки пациента и неспецифических жалоб (заложенность носа, чихания и т. д.) можно получить завышенные результаты. Исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что при использовании опросников сим-

птомы АР имеют 35 % населения, но верифицировано врачом было менее половины случаев [130].

В педиатрии ситуация усложняется тем, что опросники для детей до 12 лет при изучении распространенности аллергических заболеваний заполняются родителями, что увеличивает субъективную составляющую таких исследований и снижает точность восприятия симптомов. Для следующей возрастной когорты (подростки 12–17 лет) характерно недостаточно адекватное восприятие своего заболевания и недооценка тяжести симптомов [131, 132]. Основные опросники для выявления АР в популяции сознательно ограничивают анамнез последними 12 месяцами для более точного восприятия пациентами или их родителями специфических жалоб, но может привести к недооценке числа пациентов с интермиттирующим ринитом.

До недавнего времени АР у детей до 3 лет не рассматривался большинством специалистов, а самое крупное исследование (ISAAC) содержит опросники и определяет АР в возрастной когорте 5–6 лет. Только небольшое количество исследований посвящено выявлению АР в младшей возрастной группе, а опросники для этого возраста были валидизированы только в последние годы [133].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ

Основной объем эпидемиологических наблюдений, посвященных педиатрическому АР, был выполнен на популяции детей школьного возраста. Эпидемиологические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о стабильно высоких показателях распространенности АР среди детей разных стран мира, самым масштабным из которых стало исследование ISAAC, изучавшее представленность аллергических заболеваний (дерматит, ринит, астма) на педиатрических когортах 6–7 и 13–14 лет.

Первая фаза ISAAC продемонстрировала широкое колебание распространенности АР в разных странах мира и в разные возрастные периоды [134]. Вопреки мнению, что АР — заболевание стран с высоким социальноэкономическим уровнем, АР в относительно небогатых регионах также может демонстрировать высокую распространенность: если в Великобритании это 20 % популяции [135], то среди городского населения в Бразилии — до 50 % [136]. Самые низкие показатели распространенности АР зафиксированы в странах Центральной и Южной Азии, Восточной Европы.

Среди школьников 6–7 лет высокие показатели распространенности обнаружены в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Австралия, Гонконг, Новая Зеландия, Южная Корея, Тайвань, Таиланд) и странах Южной Америки (Аргентина, Бразилия, Коста-Рика, Чили).

В 13–14-летнем возрасте высокие показатели распространенности отмечены в Индии, Австралии, Финляндии, Франции, Испании, Мальте, Канаде, Великобритании, Бразилии, Гонконге, Нигерии, Перу и США. Анализ распространенности АР в двух возрастных группах выявил более высокие показатели среди детей 13–14 лет.

Согласно данным, полученным в исследовательских центрах России, принявших участие в изучении распространенности АР по международной программе ISAAC, распространенность АР в Томской области среди детей 7–8 лет составила 21,9%, среди детей 13–14 лет — 34,2% [137], в Ставропольском крае — 24,0% среди детей 7–8 лет, 41,1% среди детей 13–14 лет [138], в Краснодарском крае — 25,4% среди детей 7–8 лет и 40,3% среди детей 13–14 лет [7], в Агинском автономном округе Бурятии — 10,2% среди детей 12–14 лет [139].

Третья фаза ISAAC показала средний показатель распространенности АР 20,7% среди детей 6–7 лет и 33,2% среди детей 13–14 лет [133]. В большинстве исследовательских центрах зафиксирован рост распространенности симптомов заболевания в обеих возрастных группах. Так, 80% центров продемонстрировали повышение распространенности АР в группе детей 6–7 лет и 70% центров — среди детей 13–14 лет. Повышение распространенности АР в обеих возрастных группах отмечено в странах Латинской Америки и Азиатско-Тихоокеанском регионе, среди детей 6–7 лет — в странах Западной Европы и Океании, среди детей 13–14 лет — в странах Африки, Восточной Европы и Индии.

Одновременно с ISAAC целый ряд других эпидемиологических исследований демонстрировали рост распространенности симптомов АР в педиатрической когорте. E. von Mutius и соавт. зафиксировали рост распространенности АР среди детей восточной Германии с 2,3% в 1991–1992 годах до 5,1% в 1995–1996 годах. [140].

По данным популяционного исследования, среди подростков Швеции 13% респондентов имеют симптомы АР и лишь 69% из них имеют верифицированный врачом диагноз [141]. По данным исследования, проведенного в центральных и южных регионах Ки-

тая, общая распространенность АР среди детей 10–17 лет — 19,4%. Прослеживается тенденция к росту встречаемости заболевания пропорционально возрасту: среди детей 10–12 лет распространенность — 15,8%, у детей 13–14 лет — 17,0%, у детей 15–17 лет — 18,0% [142]. Эпидемиологическое исследование АР среди учеников младших классов Тайваня демонстрирует еще более высокую распространенность заболевания — 22,4% [143]. S. Chinratanaipisit и соавт., анализируя временные тенденции распространенности АР среди детей Бангкока (Таиланд), установили небольшое повышение распространенности заболевания в период 2003–2017 годов. Среди детей 6–7 лет АР встречался у 13,4% в 2003-м и 15,0% — в 2017–2018 годах. Напротив, у подростков (13–14 лет) наблюдалось снижение распространенности АР: 23,9% в 2003-м по сравнению с 17,5% — в 2017–2018 годах. [144]. В 2018 году опубликованы результаты международного исследования, в котором приняли участие 70 врачей членов Итальянского общества ринологии из 70 стран Азии, Европы, Америки и Африки. Анкетный опрос специалистов продемонстрировал значительное колебание распространенности АР среди детей и взрослых в зависимости от регионов проживания — от 15 до 25% [145].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СРЕДИ ДОШКОЛЬНИКОВ

Иммунная система детей активно развивается в первые четыре года жизни. Наибольшая первичная заболеваемость аллергическими болезнями у наследственно предрасположенных детей наблюдается в этот период, когда часто манифестируют пищевая аллергия, атопический дерматит, педиатрическая астма. Причина этого — преобладание выраженного IL4-ассоциированного ответа на антиген с вовлечением Т2-клеток, что приводит к этапному появлению симптомов (атопический марш) [146]. Известная коморбидность аллергических заболеваний очевидна и доказана, но этапность вовлечений органов в аллергическое воспаление индивидуальна [147]. Последовательность марша зависит от генетических факторов, состояния барьерных тканей, эпигенетического влияния и разности механизмов возникновения симптомов.

Существует диспропорциональность в возрасте возникновения заболевания. Принято считать, что ринит манифестирует и является самым частым аллергическим заболеванием в дошкольном возрасте, а в период от рождения до 2 лет встречается редко

Таблица 1. Результаты опубликованных исследований распространенности АР у детей дошкольного возраста, изученной с помощью опросника ISAAC (составлено авторами)

Table 1. Results of published studies on the prevalence of AR in preschool children using the ISAAC questionnaire (compiled by the authors)

| Автор            | Страна | Год  | Возраст, л. | Распространенность, % |
|------------------|--------|------|-------------|-----------------------|
| Kong и соавт.    | Китай  | 2006 | 3–6         | 10,8                  |
| Shimojo и соавт. | Япония | 2015 | 3–6         | 50,7                  |
| Okada и соавт.   | Япония | 2016 | 3–6         | 17,8                  |
| Bolat и соавт.   | Турция | 2016 | 3–5         | 3,6                   |
| Huang и соавт.   | Китай  | 2015 | 3–4         | 7,6                   |
| Yoon и соавт.    | Корея  | 2017 | 3–7         | 17,3                  |
| Асманов и соавт  | Россия | 2016 | 4           | 7,4                   |

[148]. Самой частой патологией у детей первых лет жизни является атопический дерматит — неаллергическое заболевание, которое тем не менее часто сочетается с пищевой аллергией (ПА). Связь между атопическим дерматитом и ПА не является очевидной и наблюдается гипердиагностика в отношении пищевой аллергии у детей. В зависимости от степени тяжести ПА встречается при атопическом дерматите в диапазоне от 30 до 80 % наблюдений. В нашей практике в г. Москве мы наблюдали примерную частоту сочетания этих заболеваний у детей от рождения до двухлетнего возраста до 50 % [149].

Кожные формы аллергии являются более манифестными, чем симптомы со стороны верхних дыхательных путей. Явления атопической экземы замечаются родителями в первую очередь. Дети первого года жизни не могут предъявлять активных жалоб на зуд в носу или затруднение носового дыхания, родители обращаются со среднетяжелыми манифестными формами ринита. Легкий персистирующий ринит, проявляющийся в виде назальной обструкции, будет тревожить родителей преимущественно в случае эпизодов нарушения ночного дыхания. Повторяющиеся назальные симптомы дифференцировать с воспалением вследствие респираторной вирусной инфекции у детей затруднительно. Выявление АР в раннем возрасте требует активного сбора анамнеза и выявления тревожных признаков: постоянной обструкции носовых ходов, зуда, чихания, ринореи и конъюнктивита.

В 2022 году для выявления ринита у детей в возрасте 0–3 года была адаптирована анкета из исследования ISAAC. Опросник получил название Young Children Allergic Rhinitis Questionnaire, YCAR-Q (Опросник для детей младшего возраста, посвященный аллергическому риниту). В анкету были включены высокоспецифичные симптомы АР, связанные с гистаминовыми реакциями, такие как зуд в носу и глазах, чихание и менее чувстви-

тельные жалобы на ночную заложенность, не связанную с простудой и положительный семейный анамнез. Список вопросов переведен на русский язык авторами документа и цитируется ниже. Вопросы анкетирования YCAR-Q очевидны и направлены на выяснение наличия типичных симптомов аллергического ринита. Валидизация опросника прошла в Китае, и он был рекомендован для диагностики АР в младшей возрастной группе [150].

*Валидизированные вопросы для выявления ринита. Опросник YCAR-Q. (по Xiao X. 2022):*

1. Была ли у вашего ребенка заложенность носа, помимо простуды или гриппа?
2. Был ли у вашего ребенка зуд в носу, НЕЗАВИСИМО от простуды или гриппа (например, потирание носа, многократное сморкание)?
3. Было ли у вашего ребенка чихание, НЕЗАВИСИМО от простуды или гриппа?
4. Было ли у вашего ребенка ротовое дыхание во время сна, НЕЗАВИСИМО от простуды или гриппа?
5. Был ли у вашего ребенка зуд в глазах (например, чесывание глаз, нарушение моргания)?
6. Есть ли у кого-нибудь из родителей или братьев или сестер астма, экзема или аллергический ринит?

*Положительный ответ — 1 балл, отрицательный — 0 баллов. До 3 баллов риск аллергического ринита признается низким, более 4 баллов — высоким.*

Авторы теста приводят специфичность как равную 76,58 % и чувствительность — 68,29 %. Подобные значения для младшей возрастной группы можно признать удовлетворительными. Отметим, что по нашему опыту родители пациентов испытывают затруднения с формулировками «помимо простуды», т. к. неясны границы и соотношения между АР и затяжным поствирусным ринитом.

Авторы данного документа провели собственное исследование распространенности ринитоподобных симптомов у детей в РФ, имеющих аллергические заболевания. У детей до 18 лет с аллергическими заболеваниями АР был установлен ранее у трети пациентов, по данным опросника, ринитоподобные симптомы встречались в 2 раза чаще. Примерное совпадение выставленного диагноза и обнаруженного АР по анкете наблюдалось только в группе детей с бронхиальной астмой, где традиционно высокая настороженность в отношении сочетанных респираторных нарушений со стороны как нижних, так и верхних дыхательных путей. Среди пациентов с дерматитом симптомы, характерные для АР, были установлены у 72,11 %, притом что этот диагноз ранее выставлялся только 33,67 %.

В группе от рождения до трех лет симптомы АР, по данным тестирования YCAR-Q, наблюдались у 58,9 %, ранее только у 15,9 %. Более 4 баллов по шкале опросника YCAR-Q обнаружили 63,1 % респондентов с дерматитом, но ринит ранее установлен только у 17,7 %. В группе пищевой аллергии до 3 лет ситуация похожая: АР в этой группе был ранее установлен в 18,9 % случаев, напротив, YCAR-Q+ обнаружили в 3 раза больше пациентов (63,5 %). Родители отмечали ранний дебют жалоб со стороны носа: длительные симптомы отмечали до года — 22,64 %; в 2–3 года — 38,76 % опрошенных родителей с аллергическими заболеваниями. Подобное исследование нельзя экстраполировать на генеральную популяцию, но оно наглядно показывает, что даже в группах риска диагноз АР часто не выставляется или замещается (поглощается) диагнозом, отражающим более манифестные проявления со стороны легких или кожи. Наши данные показывают, что существует глобальная недооценка наличия назальных симптомов у пациентов младшего возраста, особенно с экземой и ПА [151].

Международные стандартизированные эпидемиологические исследования распространенности АР среди дошкольников не проводились. В подавляющем большинстве эпидемиологических исследований распространенность АР среди детского населения изучается с помощью опросников в когортах, привязанных к географическому региону, а диагноз выставляется на основании субъективных данных — положительных ответов родителей. Такая методика сбора информации не требует больших финансовых затрат, однако не может объективно отражать истинную распространенность заболевания в изучаемой

популяции по причине ограниченной чувствительности опросников. Немногочисленные зарубежные исследования распространенности АР среди детей раннего возраста демонстрируют значительные колебания показателей между разными странами.

В большинстве исследований в качестве инструмента для оценки распространенности симптомов АР у дошкольников использовался опросник ISAAC, что позволяет сравнить показатели между разными странами. Согласно данным этих исследований, распространенность симптомов АР среди детей дошкольного возраста варьирует от 7,4 до 50,7 %. В Китае распространенность симптомов АР у детей дошкольного возраста составила 42,5 % [152], в Турции — 13,4 % [153], в Японии — 17,8 % на островах и до 50,7 % в мегаполисе [155].

В России проведены ряд исследований распространенности симптомов АР среди дошкольников с помощью опросника ISAAC. В зависимости от региона были получены следующие результаты. По данным Асманова А. И. (2016), в г. Москве частота АР составила 5,2 % среди детей 3 лет и 7,4 % среди детей 4 лет [156]. В Алтайском крае в исследовании Шаховой Н. В. приняли участие дети 3–6 лет, посещающие дошкольные образовательные учреждения в 5 крупных городах. С целью получения объективных данных после скринингового этапа (опросник ISAAC для опекунов) диагноз АР верифицировался врачами-исследователями на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2008) [4]. Распространенность АР среди детей 3–6 лет Алтайского края составляет 10,6 %. Распространенность АР среди мальчиков 3–6 лет выше по сравнению с аналогичным показателем среди девочек — 12,4 и 8,4 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Половина детей с АР в возрасте 3–6 лет не имеют установленного диагноза и не получают терапию. Частота недиагностированного аллергического ринита среди детей 3–6 лет составила 52,0 % [157].

Эпидемиологическое исследование АР среди детей 3–6 лет с аналогичным дизайном и методикой сбора информации (скрининг опросником ISAAC и верификация по ARIA врачом) проведено в Китае (г. Ухань). Результаты китайских коллег оказались аналогичны результатам Шаховой Н. В. — распространенность АР среди городских детей 3–6 лет составила 10,8 %, распространенность АР среди мальчиков оказалась выше по сравнению с девочками — 13,0 % и 7,7 % соответственно ( $p < 0,05$ ) [158].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности АР среди детей и тенденции к росту болезненности. В настоящее время наблюдается недостаточная осведомленность о способах диагностики АР у детей в возрасте до трех лет. Наличие назальных симптомов у пациентов с atopической экземой и пищевой аллергией может внести коррективы в схему лечения основного заболевания.

Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России рекомендует активно использовать вопросы о наличии симптомов АР у детей, уделять особое внимание детям с коморбидными заболеваниями, такими как atopический дерматит, пищевая аллергия, рецидивирующая обструкция.

### ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ

Руководства сходятся во мнении о том, что АР представляет собой распространенную проблему в детском и подростковом возрасте. АР страдает около 40 % мирового населения, 23–30 % населения Европы и 12–30 % населения США [159]. Эпидемиологические исследования демонстрируют рост распространенности АР в течение последних трех десятилетий в развитых странах мира [160]. В главе, посвященной распространенности ринита, подробно разбирается частота встречаемости заболевания. В данном разделе авторы хотели подчеркнуть прямые и косвенные потери для экономики. АР негативно влияет на физическое, социальное и психологическое благополучие, вследствие этого расчет бремени заболевания может быть на основании пропущенных дней, затраченных средств на медикаменты и с учетом потерь связанных с необходимостью работать в период плохого самочувствия. Расчеты в статьях основаны часто на разных формулах оценки и трудно сравнимы. АР способен делать более тяжелым течение интеркуррентных и коморбидных заболеваний, известно, что пациенты с АР и астмой чаще используют антибиотики и госпитализируются по поводу пневмонии [161].

Правительства и общественность сталкиваются с огромными прямыми и косвенными издержками, которые оказывают серьезное воздействие на экономику в связи с расходами на здравоохранение, потерей производительности и невыходом пациентов на работу. В странах Европейского союза прямые затраты на детей и подростков с АР и аллергической БА варьируют от 400 до 856 долларов в год, косвенные затраты достигают 3400 долларов в год [162].

Прямые расходы на лечение аллергического риноконъюнктивита (как основного диагноза) в США в 1996 году составили 1,9 миллиарда долларов с тенденцией к удорожанию лечения каждые 3 года. К 2003 году расходы составили 3,4 миллиарда долларов США, из которых 46,6 % пришлось на рецептурные препараты. В странах Европейского союза прямые затраты на детей и подростков с АР и аллергической БА варьируют от 400 до 856 долларов в год, косвенные затраты достигают 3400 долларов в год. Расходы отличаются в зависимости от способа оценки и страны. Так, в Швеции расходы составили 210 евро/год, в Испании — 551 евро/год; во Франции от 266 до 375 евро, в Турции — 79 долларов, в Корее — 55 долларов [163].

Персистирующее воспаление слизистой носа приводит к ее повышенной проницаемости для аллергенов и наличию длительно существующего пула иммунных клеток с Т2-поляризацией иммунного ответа, что будет способствовать расширению сенситизации. Аллергический ринит связан с повышенной заболеваемостью респираторными инфекциями и более длительным их течением [164]. Существует связь аллергии и гипертрофии и хронического воспаления лимфоэпителиальной ткани глоточной миндалины, которая приводит к их росту и рецидивам после удаления [165]. Пациенты с аллергическим ринитом имеют повышенную предрасположенность к сопутствующим заболеваниям и развитию осложнений, которые могут влиять на состояние и повышать стоимость медицинской помощи [166].

Активная диагностика и лечение аллергического ринита важно по нескольким причинам: от улучшения качества жизни до профилактики прогрессирования ринита в астму. Аллергический ринит ассоциирован со снижением качества жизни особенно у пациентов, игнорирующих терапию заболевания [167]. Аллергический ринит может влиять на сезонную миграцию, принуждая выезжать семью на периоды цветения, ограничивать выбор профессии и местожительства. Аллергический ринит коморбидно связан с развитием обструктивных осложнений со стороны ЛОР-органов (риносинусит, отит) [168]. Контроль АР позволяет избежать этих осложнений и уменьшить бремя заболевания как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом [169]. Превентивные методики лечения ринита с помощью лечебных аллергенов позволяют замедлить присоединение новых сенситизаций и в детском возрасте снизить количество рецидивов бронхиальной астмы.

## КОМОРБИДНОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

1. АР связан может сочетаться с аллергическим конъюнктивитом, аллергическим фенотипом бронхиальной астмы, атопическим дерматитом, обусловленным атопической сенсibilизацией, может также иметь в основе пищевую аллергическую сенсibilизацию. Последовательность развития и сменяемости этих состояний не признается строгой и обязательной.
2. У детей АР может сопровождаться хроническим аденоидитом, средним отитом; у взрослых — хроническим и острым риносинуситами, и у всех возрастных групп — обструктивным апноэ сна.
3. Существует много данных о связи АР с ментальными, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными и другими заболеваниями, но влияние лечения АР на риски возникновения этих видов заболеваний пока неясны.
4. Полисенсibilизация к пыльцевым аллергенам (содержащим белки PR-10, профилины, такие группы протеинов, как LTP, TLP) при сезонном аллергическом рините (САР) приводят к перекрестным аллергическим реакциям на фрукты и латекс.

Взаимное влияние заболеваний на их прогрессирование описано в классической медицинской литературе. Тесная связь Т2-ассоциированных заболеваний известна под названием «атопический марш», но коморбидность АР не ограничивается аллергическими болезнями. Коморбидность (от *лат.* со- «вместе» + *morbus* «болезнь, недуг») — сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени. Единый патогенетический механизм дает возможность модификации общего патологического процесса воздействием на общие механизмы их развития. Касательно аллергических и других Т2-зависимых заболеваний это, в первую очередь, цитокины и различные группы рецепторов. Яркой демонстрацией синергического эффекта влияния на развитие коморбидных аллергических заболеваний может служить единовременное положительное влияние аллерген-специфической

иммунотерапии (АСИТ) на сочетание АР и атопической БА. Совпадение двух и более заболеваний во времени требует от практикующего врача учета особенностей и возможного взаимного влияния. Коморбидность заболеваний дополнительно связана как с наследственностью (генетические факторы), так и с влиянием среды (эпигенетические факторы) в течение жизни. Образ жизни, социальные и экологические триггеры могут оказывать значительное влияние на характер течения и частоту встречаемости аллергического ринита. Эпигенетические механизмы повреждения (метилирования ДНК) приобретают большое значение в развитии ненаследуемых ошибок иммунитета, и в этом принимают участие такие процессы, как усиление метилирования в сезон цветения при САР отдельных генов, участвующих в оксидативном стрессе, активизация MARK сигнальных путей (митоген-активируемые протеинкиназы, контролирующие транскрипцию генов, метаболизм и подвижность клеток, апоптоз и другие клеточные процессы) и некоторых Toll-подобных рецепторов.

Эпидемический рост аллергических заболеваний с середины XX века представляет серьезную проблему для глобального здравоохранения. АР является самым распространенным аллергическим заболеванием и закономерно совпадает со значительным количеством хронических состояний, встречающихся в популяции, особенно у взрослых пациентов [170].

Для аллергического ринита нам кажется важным рассмотреть 3 большие группы коморбидностей:

1. Заболевания, объединенные общим патогенетическим механизмом. Это различные классические аллергические IgE-ассоциированные болезни: атопическая астма, атопический дерматит, пищевая анафилаксия, острая аллергическая крапивница.
2. Болезни, влияющие на течение АР, модифицирующие иммунный ответ и усугубляющие воспаление полости носа, например ожирение.
3. Непрямые осложнения аллергического ринита, активное течение которых усугубляет заболевание или вызывает длительное нарушение здоровья: аденоидиты, нарушения сна и ментальной деятельности, изменения зубов.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для аллергических заболеваний в настоящее время наиболее популярны гипотезы дефицита белков в барьерных тканях, облегчающих проникновение в организм аллергенов [171], а также гипотеза неадекватного распознавания аллергена и срыва иммунной толерантности в детском возрасте [172].

Раннее выявление коморбидных состояний позволяет своевременно начать лечение сопутствующих заболеваний, помочь предотвратить их развитие или уменьшить их тяжесть, проводя максимально эффективное лечение АР. В целом понимание коморбидности является важным аспектом ведения пациентов с АР, чтобы достичь наилучших результатов лечения и улучшить состояние здоровья пациентов. Вышеупомянутое исследование основных акторов этого документа, продемонстрировавшее тотальную недооценку ринитоподобных симптомов в группах атопического дерматита и пищевой аллергии, еще раз продемонстрировало тесную связь АР и других атопических заболеваний, что на сегодняшний день представляется очевидным. Отличаются лишь сроки дебютов и частоты проявления заболеваний в популяциях. АР может быть рассмотрен как локальное проявление системного Т2-воспаления. Закономерно, что сенсibilизированные аллергеном в полости носа клетки могут мигрировать и вызывать территориально отдаленные проявления заболевания других органов-мишеней. Иммуноглобулин, синтезируемый плазматическими клетками памяти, определяется в сыворотке в системном кровотоке. Случаи локального аллергического ринита (ЛАР) хорошо известны, но встречаются значительно реже по сравнению с традиционными формами [173].

Взаимосвязь АР с АтД продемонстрирована большим количеством научных работ. Метаанализ исследований, выполненных на базе опросника ISAAC и посвященных оценке распространенности и взаимосвязи аллергических заболеваний, показал, что у детей с АтД относительный риск развития АР и БА составляет 4,24 (95 % ДИ: 3,75–4,79), а у детей с АР риск развития АтД и БА — 6,20 (95 % ДИ: 5,30–7,27) [174]. По данным отечественных исследователей, дети с АтД в возрасте 3–6 лет в 39,5 % случаев имеют коморбидный АР, а дети с АтД в возрасте 1–3 лет АР имеют в 37,5 % случаев [175, 176]. Многие источники, как и наши собственные данные, полученные в рамках иссле-

дования АДАИР, показывают коморбидность дерматита и ринита до 70 % [151].

Silverberg J. I. и Simpson E. L. демонстрируют следующие данные: в США 37 % детей с средне-тяжелым и тяжелым АтД имеют коморбидные аллергические заболевания, из них АР — у 18,5 % детей, АК — у 11,9 % детей, БА — у 10,7 % детей [177]. При этом тяжесть АтД сильно ассоциирована с распространенностью АР среди пациентов с экземой [178].

### Аллергический конъюнктивит (АК)

Коморбидность АК и АР очень важна для дифференциальной диагностики ринита. Сочетание зуда в глазах и слезотечения с назальными симптомами резко повышает вероятность аллергической этиологии процесса.

Популяционные эпидемиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи АК и АР. МКБ-10 и 11 выделяют АК в отдельную нозологическую группу (H10.1 и 9A60.02 соответственно). Существует подход, когда глазные симптомы включаются в симптоматику АР в составе общей клинической картины и диагноз АК отдельно не выставляется. По данным эпидемиологического исследования Strachan D. P. и др., продемонстрирована высокая частота ассоциации симптомов АР и АК. Так, в исследовании из 965 пациентов с АК в 88,4 % случаев АК был ассоциирован с симптомами АР и лишь у 4 % пациентов симптомы АК были изолированы. Показано, что тяжесть и длительность АК коррелировала с тяжестью и длительностью АР [179]. Сезонный аллергический ринит практически всегда сопровождается явлениями конъюнктивита, при круглогодичных АР с триггером в виде домашней пыли симптомы со стороны глаз реже беспокоят пациента по сравнению с сезонными проявлениями [180]. При тяжелом АтД в сочетании с АР или без него, при подавлении IL4 дупилумабом, у пациентов почти в 10 % случаев развиваются конъюнктивиты, связанные с реакциями Th17 [181]. Аутоиммунные, аутовоспалительные реакции конъюнктивы, синдром сухого глаза имеют отличный от IgE-реакций механизм возникновения, но в эпидемиологических исследованиях может учитываться и искажать данные о коморбидности АР, дерматита и конъюнктивита.

У детей одним из основных источников данных об ассоциации АР и АК является международное

исследование ISAAC, в ходе 1-й фазы которого симптомы АК зафиксированы у 33–50 % детей с АР в зависимости от региона [182]. В ходе 3-й фазы ISAAC, проведенной через 5–10 лет с целью установления временных тенденций, зафиксировано увеличение распространенности симптомов АК. Средняя распространенность АК среди подростков-участников программы ISAAC составила 14,6 % [183]. По данным международной организации «Глобальная сеть астмы» (Global Asthma Network, GAN), распространенность текущего АК остается стабильной и незначительно изменилась по сравнению с фазой 3 ISAAC среди детей младшего возраста (–0,44 %) и подростков (–1,32 %) [184].

### Бронхиальная астма

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) — наиболее распространенные хронические заболевания респираторного тракта. Взаимосвязь между АР и БА подтверждается многочисленными исследованиями и признана научным сообществом. В 1997 году Grossman J. описал концепцию «одни дыхательные пути — одна болезнь» [185], основанную на патофизиологической роли лейкотриенов в воспалении верхних и нижних дыхательных путей. По современным представлениям, АР и БА относят к Т2-ассоциированным заболеваниям, эпителий слизистых носа и бронхов имеет единое происхождение, после повреждения в нем формируются сходные хемокины. В реализации воспаления единых дыхательных путей принимают участие цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, синтезируемые Т2-лимфоцитами, а также врожденными лимфоидными клетками 2-го порядка, эозинофилами, базофилами и тучными клетками, представленными в слизистой носа и бронхов.

Общие механизмы формирования симптомов приводят к единому воспалению респираторного тракта, поэтому медиаторы, обнаруживаемые в слизистой полости носа и бронхов, являются единой терапевтической мишенью при назначении лечения. Универсальный эффект в отношении назальных и бронхиальных симптомов при использовании кортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов и моноклональных антител против IgE, IL-4, 5, 13 поддерживает гипотезу о едином патогенетическом механизме АР и БА [186]. Единый патогенез аллергического ринита и атопической бронхиальной

астмы подтверждается и тем фактом, что неатопическая астма, занимающая до 30 % астмы взрослых, не связана с аллергическим ринитом.

Доказательствами взаимосвязи АР и БА служат результаты многочисленных эпидемиологических исследований (самым крупным из которых остается ISAAC), согласно которым 30–40 % больных АР имеют БА [187], притом что клинические проявления АР встречаются более чем у 80 % больных атопической БА [188]. Эти данные подтверждаются результатами современных популяционных исследований — распространенность АР среди пациентов с аллергической БА варьирует от 20,3 % в Африке до 93,5 % в Европе [189, 190]. По данным опубликованного в 2019 году метаанализа, распространенность АР в Китае среди пациентов с БА колеблется от 26,6 % до 54,0 % в зависимости от возраста и фенотипа заболевания [191].

По данным эпидемиологических исследований, у 30 % детей с АР формируется БА, что послужило поводом отнести АР к независимым факторам риска развития БА [192]. Долгий повторный контакт с аллергеном и длительное сохранение аллергического воспаления у полисенситизированных пациентов повышает риски астмы. Показано, что персистирующий АР ассоциирован с более высоким риском развития БА по сравнению с интермиттирующим [193].

Раннее начало аллергического ринита говорит о большей вероятности формирования атопического марша. АР является значимым фактором риска развития БА у взрослых, а исследование Wright A. L. в детской популяции продемонстрировало повышение риска развития БА в 11 раз в случае, если АР был диагностирован в первые 6 лет жизни [194].

АР и БА имеют пересекающиеся факторы риска. Сенситизация к ингаляционным аллергенам ассоциируется с назальной и бронхиальной гиперреактивностью, предполагается, что тип ингаляционного аллергена имеет меньшее значение. Более вероятна роль длительности экспозиции аллергена и его количества. Региональные особенности сенситизации при астме и рините поддерживают эту гипотезу. Одинаковые пыльцевые аллергены деревьев, трав и сорных растений в зависимости от географии имеют разную концентрацию, что прослеживается в изменении паттернов сенситизации [195].

Общие для АР и БА генетические полиморфизмы объясняют коморбидную связь между этими заболеваниями [15]. Генетические нарушения экспрессии структурных белков барьерных тканей, уменьшение плотности контактов между клетками эпителия дыхательных путей и сходные средовые воздействия (экстремальный климат, загрязнители воздуха, такие как сажа, оксиды углерода и азота) являются общими факторами риска развития и одновременно триггерами АР и БА. Разрушение эпителиального барьера под их воздействием вызывает неспецифическое воспаление, облегчая проникновение антигенов в подслизистое пространство к иммунным клеткам [196]. Неорганические аллергены могут вызывать специфический иммунный ответ. У детей подобные реакции встречаются редко, но коморбидность профессионального ринита и профессиональной БА, ассоциированных с гаптенами, описана в позиционных статьях ЕААСИ [197]. Увеличение частоты встречаемости ринита и астмы в промышленных городах, при высокой концентрации поллютантов, после задымления при пожарах описана и признается международным сообществом [198].

В 1997 году проведен метаанализ исследований, рассматривающих влияние антигистаминных препаратов на течение БА. Для исключения субъективности при оценке контроля, использовались только объективные критерии: потребление КДБА, изменение ОФВ<sub>1</sub> и вечерняя пиковая скорость выдоха. Было статистически показано незначимое изменение этих показателей после приема антигистаминных [199].

Монтелукаст натрия для лечения педиатрической астмы и аллергического ринита превосходит плацебо, обеспечивает положительное влияние на все симптомы ринита и астмы и рекомендован в качестве дополнительной терапии в случае коморбидности. Следует отметить, что в отношении астмы, особенно для ночных симптомов, действует слабее по сравнению с ингаляционными кортикостероидами [200]. В GINA 2025 года монтелукаст натрия не указан на 1-й и 2-й ступенях терапии БА в качестве альтернативной терапии. Фиксированная комбинация левоцетиризина + монтелукаст натрия, доступная с 15 лет для педиатрической популяции (сочетание отдельных субстанций допустимо с двухлетнего возраста), показывала лучшие результаты в отно-

шении купирования симптомов АР, чем монтелукаст натрия, но при оценке контроля и легочной функции не превосходила монтелукаст натрия в виде монотерапии [201]. В 2003 году проведен Кокрейновский метаанализ 14 небольших исследований ( $n = 477$ ), целью которого было проведение систематического обзора эффективности ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (интраназальных ГКС) на исходы БА у пациентов с коморбидным АР. Авторы не выявили статистически значимого положительного влияния интраназальных ГКС на течение астмы, но у пациентов фиксировалось небольшое позитивное улучшение легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>) и контроля заболевания [202]. Учитывая взаимосвязь между АР и астмой, можно предположить, что уменьшение воспаления в верхних дыхательных путях с помощью интраназальных глюкокортикостероидов может улучшить состояние при астме.

В 2013 году было накоплено большое количество данных, проанализировавших 18 исследований с участием 2162 пациентов. Исходы лечения астмы включали показатели функции легких, реактивность бронхов, оценку симптомов, качество жизни, связанное с астмой, и использование препаратов экстренной помощи. В группе использования спрея с ингГКС, наблюдалось значительное улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> ( $SMD = 0,31$ ), бронхопровокационного теста ( $SMD = 0,46$ ), показателей симптомов астмы ( $SMD = -0,42$ ; 9) и использование препаратов экстренной помощи ( $SMD = -0,29$ ). Однако добавление спрея с интраназальными кортикостероидами к ингаляционным кортикостероидам не привело к значительным изменениям в течении астмы [203]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить роль лечения аллергического ринита на контроль астмы. Интересным представляется изучение комбинированной терапии на уровень назального и бронхиального воспаления для пациентов, страдающих как астмой, так и аллергическим ринитом.

**Заключение.** АР и БА являются взаимосвязанными заболеваниями по механизмам возникновения, генетическим полиморфизмам и факторам среды, вызывающим заболевание. Наличие у пациента АР является значимым фактором риска развития аллергического фенотипа БА.

## Пищевая аллергия

АР и пищевая аллергия (ПА) могут развиваться по единому IgE-опосредованному механизму. Гиперчувствительность к аллергенам пищи может быть коморбидным сопутствующим состоянием или этиологическим триггером АР. Пищевая аллергия является собирательным термином и включает в себя несколько морфологически несвязанных нозологий. Клинические формы ПА могут быть ассоциированные с sIgE (крапивница, анафилаксия), смешанные (астма, эзофагит) и протекающие без sIgE (энтеропатия и проктоколит). При изучении коморбидности ПА необходимо уточнять нозологическую форму, механизм аллергического заболевания, связанного с пищей, как именно был установлен диагноз ПА (анамнез, обследование, пробное кормление). Специфические антитела в крови свидетельствуют лишь о сенсибилизации, но без симптомов заболевания не являются доказательством заболевания. Степень выраженности IgE — реакций может быть различной, а значения обнаруженных отклонений с помощью лабораторного обследования или по данным, получаемым от пациентов, могут оказаться клинически не значимыми после проведения оральной пищевой пробы [204].

Показано, что ПА является мощным драйвером Т2-воспаления. Проведено несколько перекрестных исследований и ретроспективных анализов на больших выборках, свидетельствующих о том, что возникновение АР независимо связано с пищевой аллергией. Проанализировав более 8000 семей, Alm et al. обнаружили сильную независимую связь между развитием пищевой аллергии и АР (ОШ 10,21), между повторными эпизодами хрипов (ОШ 3,3), атопической экземы (ОШ 2,72) и ринитом родителей (ОШ 2,21). Очевидно, что ПА оказывает наибольшее влияние на развитие атопических заболеваний, по данным этого исследования [205]. Отдельный анализ более 300 000 детей, проведенный Hill et al., обнаружил, что диагноз ПА тесно связан с развитием АР, хотя отношения шансов было значительно ниже, чем в упомянутой аналитической работе Alm et al. (ОШ 2,72; 95% ДИ 2,45–3,03) [206].

Наиболее очевидный клинический фенотип коморбидности ПА и АР — это развитие пищевой аллергии у взрослых. Первичным заболеванием является АР, и сенсибилизация начинается с аэроаллергенов. ПА появляется вторично после

возникновения перекрестной чувствительности к антигенам пыльцы и клещей [207]. Степень выраженности ПА вариабельна (от орального аллергического синдрома до анафилаксии) и зависит от характеристик кроссреактивных белковых групп и реактивности организма пациента в целом.

Сенсибилизация к пищевым аллергенам может быть независимой причиной жалоб на симптомы со стороны носа и глаз. Коморбидность АР и ПА в подобных случаях выглядит абсолютной, так как АР выступает именно как клиническое проявление ПА. Оральное употребление аллергена, кроме развития толерантности, одновременно вызывает синтез IgE и на начальных этапах при недостатке блокирующих антител и регулирующих цитокинов способно усилить явления АР. В практике встречаются случаи АР, вызванного вдыханием протеинов пищевых аллергенов при приготовлении пищи (пары). Пациенты с анафилаксией описывают интермиттирующие симптомы АР при эпизодическом контакте с запахом при приготовлении рыбы, куриных яиц [208]. У взрослых пациентов известны профессиональные АР, связанные с пищей, например «астма пекарей». Триггером является  $\alpha$ -трипсин пшеничной муки, попадающий в домашнюю пыль или непосредственно вдыхаемый работником [209].

Длительное употребление релевантного для развития симптомов заболевания пищевого аллергена, как принято считать, редко встречается у взрослых. Оценка вероятности развития АР ринита у ребенка с умеренной сенсибилизацией к пищевому аллергену в период установления толерантности и расширения диеты важная, хотя и не простая задача для практической и научной работы. Крупных исследований распространенности АР с пищевым триггером у детей мало, а информации недостаточно для обоснованных выводов. Пациенты могут связывать свои жалобы с употреблением определенного продукта. В одном из немногочисленных двойных слепых исследований только 9% детей с аллергией на молоко показали достоверные назальные симптомы после введения продукта [210]. Хроническое употребление продукта гипотетически может поддерживать персистирующее течение назального воспаления и ухудшать течение АР и аденоидита. У детей с аденоидитом из Китая была выявлена IgE-сенсибилизация в 66% случаев, причем треть (!) пациентов с позитивными sIgE имели аллергию на молоко [211].

Известно, что раннее введение продуктов оказывает протективное действие в отношении ПА, что подтверждено данными исследований и позиционными работами экспертных сообществ [212, 213]. В настоящее время неясно насколько ранняя интервенция продуктов может оказать защитное воздействие на развитие АР в будущем. Сообщается о доказательствах — от низкой до очень низкой достоверности, что раннее введение рыбы в рацион в возрасте до 6–12 месяцев может быть связано со снижением АР в возрасте до 14 лет [199]. В настоящее время готовится метаанализ, посвященный влиянию интервенции пищи на формирование респираторной аллергии и АР [214]. На момент написания работы существует заключение сотрудников отдела систематического обзора данных о питании (NESR) в рамках проекта Министерства сельского хозяйства США и Министерства здравоохранения и социальных служб «Беременность и роды». Эксперты этого сообщества не смогли найти достаточных оснований, чтобы говорить о профилактическом действии сроков введения прикорма на АР [215].

Использование гидролизированных смесей в группах риска по аллергии не влияло на формирование ринита, астмы и дерматита в когорте TRIGR [216], однако в долгосрочном исследовании GINI были получены позитивные результаты в отношении снижения риска развития этих заболеваний [217].

### Оральный аллергический синдром (ОАС)

Оральный аллергический синдром (ОАС) представляет собой проявление IgE-опосредованных аллергических реакций в виде поражения слизистой оболочки рта и глотки при употреблении в пищу сырых фруктов, овощей, орехов, бобовых. АР и аллергия на пыльцу выступают в роли первичного заболевания и основного сенсibilизанта, а пищевая гиперчувствительность в этой ситуации вторична по частоте и выраженности проявлений.

По литературным данным, от 20 до 70 % людей с сезонным АР испытывают пищевую аллергию и 45 % пациентов до 18 лет с сезонным АР сообщают о симптомах ОАС [218]. По данным мультицентрового исследования, проведенного в 4 городах Италии, из 1360 детей в возрасте 4–18 лет с сезонным АР у 325 (23,9 %) присутствуют симптомы ОАС [219]. В обзоре Carlson и соавт. (2018) сообщается, что распространенность ОАС коле-

блется от 4,7 до более чем 20 % среди детей и от 13 до 58 % — среди взрослых, причем распространенность широко варьирует в зависимости от географического региона [220].

Клинические симптомы заключаются в ощущении жжения, покалывания в области губ, неба, языка, также в этой области могут наблюдаться небольшая отечность и покраснение [221]. В отдельных случаях указанные симптомы могут сопровождаться проявлением ринита и (или) конъюнктивита. В основе данного симптомокомплекса лежит IgE-опосредованная аллергическая реакция на слизистую рта, возникающая у пациентов, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам путем перекрестного реагирования. Аллергены растительного происхождения (овощи, фрукты, орехи, бобовые) содержат белки, эволюционно связанные между семействами растений либо выполняющие сходную функцию одноименных ферментов. Как правило, у родственных видов наблюдается сходство аминокислотных последовательностей и пространственной молекулярной конфигурации белков. При достаточном уровне гомологии ( $\approx 70\%$ ) возможно связывание со специфическим рецептором и реализация биологического эффекта клетки [222].

В случае пыльцевой сенсibilизации sIgE, выработавшиеся против пыльцевых аллергенов, адсорбируются на поверхности тучных клеток. Фрукты, овощи и семена содержат консервативные эпитопы, сходные по структуре с пыльцой. Наблюдается положительная связь между стажем заболевания, уровнем sIgE, частотой и силой клинических проявлений.

Коморбидность АР и орального аллергического синдрома зависит от типа аллергии. Максимальная распространенность наблюдается для высококонсервативных белков PR-10 (Bet v 1 — подобные). В этом случае после развития клинически явной аллергии к пыльце деревьев семейства букоцветных пациент начинает предъявлять жалобы на широкий список плодов деревьев семейства розоцветных (персики, яблоки, вишня, черешня и др.) и к некоторым сырым овощам (сельдерей, картофель). Из-за высокой гомологии основного или «мажорного» пыльцевого аллергена жалобы наблюдаются у значительной части пациентов [223]. Кроме того, при сенсibilизации к деревьям не исключены и поливалентные перекрестные пищевые реакции

[224]. При развитии аллергии на пыльцу злаков ОАС чаще связан с профилинами — минорными аллергенами растений, но частота встречаемости этих симптомов гораздо ниже, и развиваются они в более позднем возрасте. Для сорных трав оральные реакции могут быть связаны с пектатлиазами, дефенсинами и липотранспортными протеинами (LTP), частота развития перекрестных реакций будет значительно отличаться в зависимости от растения, вызвавшего поллиноз, и пищевых привычек пациента [225]. Интересно, что более длительная продолжительность симптомов сезонного АР была связана с большей вероятностью развития ОАС, что может быть объяснено тем, что оральный синдром более характерен для пациентов с большим стажем, высокими sIgE и поливалентной сенсibilизацией к нескольким группам пыльцевых аллергенов.

### Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ)

Сочетание эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у детей с АР не является редкостью. В нескольких исследованиях изучалась распространенность АР и сенсibilизации к ингаляционным аллергенам у пациентов с ЭоЭ. По мнению авторов настоящего документа, ЭоЭ имеет несколько клинических фенотипов. Изолированный эозинофильный фенотип ЭоЭ без IgE-сенсibilизации по очевидным причинам может быть связан с полипозным риносинуситом и неаллергической эозинофильной астмой [226]. Напротив, если ЭоЭ связан с сезонной аллергией, оральным аллергическим синдромом и имеет периоды обострения, связанные с цветением, то АР будет встречаться при таком фенотипе в подавляющем большинстве случаев. В некоторых популяционных исследованиях показано, что от 50 до 75 % детей и взрослых с ЭоЭ имеют АР [227]. При IgE-позитивном фенотипе ЭоЭ продемонстрированы сезонные колебания эозинофилии слизистой пищевода, коррелирующие с симптомами верхних дыхательных путей и эозинофилией крови [228]. Некоторые авторы демонстрируют сезонные пики клинической манифестации ЭоЭ весной и летом [229]. Напротив, существуют сообщения о более интенсивной эозинофилии пищевода в биоптатах в зимнее время года [230].

Аналогично развитию аллергического эзофагита на фоне орального аллергического синдрома при употреблении растительной пищи представ-

лены описания случаев (в том числе в клинической практике авторов) развития ЭоЭ на фоне сублингвальной АСИТ [231]. Напротив, при успешной АСИТ клещами домашней пыли зафиксировано разрешение эозинофилии пищевода [232]. Подкожные методы введения аллергена являются более безопасными при проведении иммунотерапии у пациентов с вовлеченными в процесс аллергического воспаления слизистой пищевода и других слизистых [233].

**Закключение:** данные, позволяющие предположить потенциальную связь между АР, сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам и аллергическим фенотипом ЭоЭ представлены пока в ограниченном объеме и требуют получения результатов новых доказательных исследований.

### Атопический дерматит

АтД и АР являются наиболее распространенными аллергическими заболеваниями, взаимосвязь между которыми продемонстрирована большим количеством научных работ. Эти нозологические формы во многом связаны общим патогенезом, в основе которого лежит Т2-воспаление и специфические иммунные реакции. Метаанализ исследований, выполненных на базе опросника ISAAC и посвященных оценке распространенности и взаимосвязи аллергических заболеваний, показал повышение взаимного риска коморбидности этих заболеваний. У детей с АтД относительный риск развития АР и БА составляет 4,24 (95 % ДИ: 3,75–4,79), а у детей с АР риск развития АтД и БА — 6,20 (95 % ДИ: 5,30–7,27) [234].

По данным отечественных исследователей, дети с АтД в возрасте 3–6 лет в 39,5 % случаев имеют коморбидный АР, а дети с АтД в возрасте 1–3 лет имеют АР в 37,5 % случаев [235]. Аналогичные данные демонстрируют зарубежные исследователи — 37 % детей с АтД имеют коморбидные аллергические заболевания, из них АР у 18,5 % детей, АК — у 11,9 % детей, БА — у 10,7 % детей [236]. При этом тяжесть АтД ассоциирована с распространенностью АР среди пациентов с экземой [237]. Феномен объясняется тем, что на определенном этапе тяжесть дерматита зависит от аллергической сенсibilизации. Вполне естественно, что хроническое воспаление естественных барьеров (кожа, слизистая носа и глаза) сочетаются у пациентов с дефектами белка филагрина (FLG) [238].

## НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Гипертрофия аденоидов

Рост лимфоидной ткани носовой полости связан с затяжным воспалением. Вирусные инфекции в сочетании с аллергическими триггерами способны коморбидно усиливать воспаление и способствовать как дебюту аллергических заболеваний, так и усилению аллергического воспаления. АР — один из важных факторов риска формирования и развития аденоидита. Значительная часть опубликованных исследований демонстрирует ассоциацию гипертрофии аденоидов и АР. Zhu и соавт. зафиксировали повышенное количество эозинофилов и маркеров Т2-воспаления в аденоидной ткани детей с АР и гипертрофией аденоидов в сравнении с детьми, у которых наблюдалась гипертрофия аденоидов без признаков АР [239]. Отечественные эксперты отмечают, что рецидивы гипертрофии лимфоидной ткани и хронического аденоидита наблюдаются под действием факторов, которые вызывают первичный процесс, и роль аллергического воспаления при этом очень велика [240]. В исследовании Evcimik и соавт. зафиксирована с высокой степенью достоверности большая распространенность гипертрофии аденоидов среди детей с АР (12,4%) по сравнению с детьми, не страдающими этим заболеванием (3%) [241]. Аналогичный результат продемонстрировали Dogru и соавт. — гипертрофия аденоидов диагностирована у 21,2% детей с АР [242].

Modrynksi и Zawisza сообщили, что у детей с аллергией на пыльцу березы наблюдалось сезонное увеличение аденоидов чаще, чем в контрольной группе, но степень гипертрофии уменьшалась после окончания сезона пыления [243], а это означает, что рост аденоидов происходит быстрее при контакте с аллергенами. Sadeghi-Shabestari и соавт. продемонстрировали высокую частоту положительных прик-тестов к пищевым аллергенам и латексу среди пациентов с гипертрофией аденоидов (более 70%) по сравнению с контрольной группой — 10% ( $p = 0,04$ ) [244]. Cassano и соавт. сообщили, что АР встречался у 20% пациентов с аденоидитом, и более половины из этих детей имели III степень гипертрофии аденоидов [245]. В другом небольшом исследовании ( $n = 82$ ) Кагаса и соавт. обнаружили положительную прямо пропорциональную связь с размером миндалин, но не аденоидов. Авторы показали, что дети

с сенсibilизацией к 2–3 аллергенам чаще имеют небольшую степень гипертрофии, а 3–4-я степень гипертрофии чаще встречается у неаллергиков [246]. Тем не менее опубликованный в 2021 г. систематический обзор исследований подтвердил наличие ассоциации между АР и гипертрофией аденоидов и сочетанной адено-тонзиллярной гипертрофией, но не изолированной гипертрофией миндалин [247].

### Средний отит

Связь между средним отитом и аллергией является предметом эпидемиологических исследований. Нарушение динамики прохождения воздуха через носовые ходы и носовые пазухи способствуют их микробной колонизации и нарушению мукоцилиарного клиренса. Тропность эпителия пациента с аллергией к вирусам выше за счет доказанного эффекта активации рецепторов адгезии (молекулами адгезии ICAM-1). У пациента с АР вирусные агенты провоцируют более выраженное и длительное воспаление за счет присоединения к традиционным провоспалительным цитокинам «аллергических» медиаторов — IL4, IL5, CL17 [248]. Функциональная обструкция и персистирующее аллергическое воспаление создает предпосылки для присоединения осложнений ЛОР-органов, а также осложнений со стороны нижних дыхательных путей [249]. При среднем отите евстахиева труба у пациентов с АР может терять свою проходимость по причине вязкого слизистого отделяемого, отека или механической обтурации гипертрофированной аденоидной тканью. Несколько исследований демонстрируют возможность развития в среднем ухе локальной IgE-опосредованной воспалительной реакции без признаков системной аллергии. Продemonстрировано повышение содержания эозинофильного катионного белка, ИЛ-4, ИЛ-15, эозинофилов и тучных клеток в выпотах при среднем отите у детей с атопией по сравнению с детьми, у которых отит был диагностирован, а признаков атопии не наблюдалось [250, 251]. Органическая или функциональная обструкция полости среднего уха в случае вирусной инфекции создает условия для активизации условно-патогенной флоры и нагнаивания содержимого ушной полости.

Зуд и явления заложенности уха часто сопровождают аллергию на пыльцу, но не входят в критерии диагноза АР. При использовании суб-

лингвальных аллергенов в ходе сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) часто отмечаются симптомы зуда ушей. Содружественная реакция слизистых, реализуемая одновременно через общие нервные чувствительные пучки и через общие иммунологические цитокиновые реакции, позволяет уверенно говорить о связи АР и воспаления слизистой среднего уха. По имеющимся данным, распространенность аллергии среди пациентов со средним отитом показана не во всех исследованиях: приводятся работы, где коморбидность не доказана [252, 253] и где она была статистически незначимой [254, 255]. Недавно проведенный метаанализ показал, что АР и в целом атопические заболевания являются факторами риска развития среднего отита. Cheng X. (2016) проанализировал 7 исследований, распространенность АР и атопии среди пациентов со средним отитом во всех когортах статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,00001$  и  $p < 0,003$  соответственно) [256]. В терапии острого отита противоаллергические препараты не используются. Два Кохрейновских обзора продемонстрировали неэффективность антигистаминных препаратов, комбинации антигистаминных и противоотечных средств и интраназальных ГКС в разрешении среднего отита. В краткосрочной перспективе были получены данные о положительном действии пероральных стероидов в отношении уменьшения симптомов острого экссудативного отита, но целесообразность применения системных ГКС должна оцениваться индивидуально [257, 258]. Вероятно, низкая эффективность топических ГКС и антигистаминных при лечении связана с сильным фактором бактериального воспаления и слабым проникновением топического стероида в очаг в среднем ухе. Антигистаминные практически не обладают противоотечным действием в случаях неаллергического происхождения экссудативного воспаления. Получены ограниченные доказательства эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с персистирующим АР и с торпидным хроническим средним отитом с выпотом. Пациентам провели АСИТ клещами домашней пыли, аллергенами спор плесневых грибов и аллергенами животных, после чего у 85% пациентов наблюдалось разрешение заболевания с исчезновением выпота, в то время как в контрольной группе выпот сохранялся [259]. Профилактическое положительное влияние АСИТ на

частоту рецидивов заболеваний ЛОР органов и на средний отит было показано в систематическом обзоре 2 исследований [260].

**Заключение.** К настоящему времени есть данные, позволяющие предположить взаимосвязь между атопическими заболеваниями, АР и средним отитом. Отсутствуют сильные доказательства необходимости включения противоаллергических препаратов в терапию отита. Аллерген-специфическая иммунотерапия может оказать положительное влияние в отношении хронического экссудативного отита, связанного с аллергическим воспалением.

### Хронический риносинусит (ХРС)

Атопия подразумевает генетические дефекты эпителиального барьера и предрасположенность к Т2-воспалению. Наличие этих факторов у пациента будет потенциально влиять на состояние слизистой и облегчать пенетрацию вирусов и микробную колонизацию слизистых. Учитывая, что пациенты с АР чаще болеют ОРВИ, можно ожидать, что количество синуситов тоже будет выше. Есть данные, что наличие АР может являться предиктором более длительного течения острого риносинусита и фактором хронизации заболевания [261].

По данным национальных баз данных в США для пациентов 0–20 лет, ХРС был диагностирован у 2,1% (5,6 млн визитов в год), острый синусит 0,6% из обратившихся к специалисту, причем в группе 15–20 лет частота ХРС была в 2,8 раза больше, чем у остальных детей. В той же работе упоминается, что АР установлен у 2,6% когорты [262].

Информация о взаимосвязи АР с ХРС до настоящего времени противоречива, что связано с немногочисленными исследованиями этого вопроса и неоднозначными данными, полученными в разных когортах. В обзоре Уилсон и соавт. (2014) приведены 9 исследований, в которых проанализирована взаимосвязь АР и ХРС без полипов. В 4 из 9 работ зафиксирована ассоциация между АР и ХРС, в то время как в 5 других такой ассоциации не обнаружено [263].

Рассматривается возможная взаимосвязь АР с полипозным риносинуситом (ПРС). В основе патогенеза ПРС лежит Т2-тип иммунного воспаления. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при АР сходны (тканевой отек, клеточная эозинофильная инфиль-

трация) [264]. Десять исследований, приведенных в обзоре Уилсон и соавт. подтверждают наличие связи АР с ПРС, а десять — не подтверждают или демонстрируют неоднозначные данные [257]. Несмотря на недостаточные доказательства обязательной коморбидности АР с полипами носа, в национальных клинических рекомендациях предусмотрена консультация детей с ХРС с полипами врачом аллергологом-иммунологом. Мы полагаем, что АР и полипозный риносинусит являются отдельными нозологическими формами, имеющими разный патогенез и пусковой фактор, однако реализуемые эффекты обеспечиваются сходными цитокинами. Специфическое IgE-воспаление у большинства пациентов не приводит к образованию полипов в синусах, однако препараты, используемые при терапии этих заболеваний (стероиды, анти-IL4, анти-IL5, анти-IgE), могут использоваться для лечения коморбидных заболеваний. Более подробно этот вопрос будет рассмотрен в соответствующей главе.

### Синдром обструктивного апноэ во сне

АР негативно влияет на сон и является фактором риска развития обструктивного апноэ во сне (СОАС) [265].

В метаанализе 2018 года показано, что у детей с СОАС аллергический ринит встречается в 45 % случаев, у взрослых в 35 %. Риск АР в педиатрической популяции с различными обструктивными нарушениями сна выше примерно в 2 раза [266].

В настоящее время признается, что в патогенезе СОАС принимают участие два связанных между собой явления: механическое ограничение воздушного потока, приводящее к гипоксии мозга и одновременно воздействие цитокинов аллергического воспаления на нейроны головного мозга. Назальная обструкция, развивающаяся у 90 % пациентов с АР, оказывает наибольшее влияние на качество сна, что связано с усилением обструкции носа ночью с наибольшей выраженностью в утренние часы [267, 268].

Воспалительные цитокины, образующиеся при АР, могут непосредственно участвовать в нарушении сна, вызывать чувство усталости, создавать вегетативную дисфункцию [269]. Гистаминовые рецепторы в головном мозге участвуют в регуляции цикла «сон — бодрствование» вызывать возбуждение, а цистениловые лейкотриены вносят свой вклад в нарушение сна [270, 271]. Избы-

ток гистамина приводит к бессоннице, цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 уменьшают латентность начала сна, затрудняя процесс засыпания, увеличивают время до наступления быстрого сна [272, 273]. У пациентов с СОАС наблюдается повышенное количество цитокинов TNF, ИЛ-1 и ИЛ-6, что еще больше усугубляет симптомы АР и потенцирует тяжесть СОАС [274]. Известно, что расстройство сна в выраженной степени влияет на настроение, когнитивные функции, иммунную и эндокринную системы, поэтому СОАС ассоциируется с поведенческими проблемами у детей, а нарушение дыхания во сне может негативно влиять на развитие мозга, ухудшать психомоторные и когнитивные функции, а также способствовать гиперактивности [275, 276].

Терапия нарушений сна при АР улучшает качество сна, уменьшает дневную сонливость и в конечном счете значительно повышает качество жизни [277]. Продemonстрировано улучшение качества жизни при лечении пациентов с АР назальными ГКС, особенно при умеренной и тяжелой назальной обструкции [278]. Зафиксировано значительное улучшение показателей сна после проведения аллерген-иммунотерапии клещами домашней пыли у пациентов с АР [279].

### Ожирение

Существуют исследования, указывающие на то, что избыток жировой ткани играет важную роль в развитии аллергического ринита [280]. В мире наблюдается стремительный рост числа людей с избыточной массой тела и ожирением, являющимся фактором риска хронических неинфекционных заболеваний — сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени, а также бронхиальной астмы [281]. Ожирение характеризуется гипертрофией белой жировой ткани и нарушением метаболической активности адипоцитов, что приводит к хроническому системному воспалению слабой степени, в том числе и у детей [282]. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы выделяет у взрослых особый фенотип неаллергической БА с ожирением, при которой АР обычно не встречается и воспаление поддерживается лейкотриенами и лептинами [283]. Вопрос о коморбидности не решен окончательно, очевидно, существуют различные эндотипы воспаления. В детском возрасте подоб-

ные механизмы встречаются реже, но имеются данные о коморбидности АР и ожирения — увеличения индекса массы тела (ИМТ). Рассматривая концепцию единых дыхательных путей, Мигачева Н. Б. обоснованно рассматривает теорию связи АР с хроническим воспалением, опосредованным жировой тканью [284]. По данным Храмовой Р. Н., назальная и бронхиальная проводимости у детей, имеющих одновременно ожирение, АР и БА, хуже, чем у детей с нормальным ИМТ [285].

Адиipoциты секретируют определенные «гормоны жировой ткани» — адипокины разнонаправленной активности. Изменение уровня адипокинов может приводить к сдвигу иммунного ответа в сторону Т2-типа, что увеличивает риск развития аллергических заболеваний. Патогенетические механизмы влияния лептина и адипонектина были рассмотрены в разделах, посвященных патогенезу АР. Избыток жировой массы тела связан с возникновением хронического вялотекущего воспаления. Различные цитокины и адипокины, синтезируемые жировой тканью, способны оказывать влияние на иммунную систему и опосредуют взаимосвязь между аллергическим ринитом и ожирением. У пациентов с аллергическим ринитом и избытком жировой массы тела отмечается дисбаланс цитокинов (IL-33, IL-1 $\beta$ ) и адипокинов (лептин, ось лептин/ILC2, адипонектин). Существует гипотеза о влиянии качества потребленных продуктов на формирование и течение аллергических заболеваний. В нескольких исследованиях была выявлена положительная связь между возникновением аллергического ринита и употреблением пищи с высоким содержанием насыщенных жиров, простых углеводов и гиперлипидемией [286].

Масальский С. С. показал высокую встречаемость ожирения у пациентов с сезонной пыльцевой аллергической астмой и ринитом на Юге РФ [287]. Сенситизация у пациентов с ожирением в Смоленской области, по данным Бекезина В. В., была преимущественно связана с клещами домашней пыли [288].

Ретроспективное исследование 49 694 детей в возрасте 2–18 лет показало частое сочетание АР и ожирения [289]. Противоречивые результаты получены в Японии. Эпидемиологическое исследование среди школьников (n = 50 086)

показало отрицательную связь ожирения и АР [290]; в США детей ожирение было даже связано со снижением риска АР [291]. Тем не менее, по данным метаанализа 30 исследований, высокий ИМТ ассоциирован с риском развития АР у детей, но не у взрослых [274]. У детей 3–10 лет выявлена положительная ассоциация между избыточной массой тела / ожирением и повышенным риском аллергических заболеваний (АР, БА) в сравнении с детьми, имеющими нормальную массу тела [292].

Современные клинические рекомендации не содержат данных об особенностях клиники АР у детей с ожирением. В отечественном одноментном исследовании было показано, что у детей 7–10 лет с избыточной массой тела / ожирением отмечалась ранняя манифестация АР (до 3 лет) с преобладанием симптома зуда носа в качестве основного проявления АР. Избыток жировой массы тела (по данным биоимпедансометрии) являлся предиктором персистирующего течения АР у детей младшего школьного возраста. [293]. В исследовании В. В. Бекезина показано, что у детей 4–8 лет с высоким ИМТ аллергический ринит в 2,64 раза чаще обусловлен моносенситизацией к аэроаллергенам клещей домашней пыли по сравнению с детьми, имеющими нормальный ИМТ, тогда как у детей с нормальной массой тела в 2,05 раза чаще регистрируется полисенситизация [294].

В настоящее время не разработаны принципы терапии АР у детей с ожирением, а лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями и международным консенсусом. Перспективным подходом может быть использование ингибиторов лейкотриеновых рецепторов, которые показали свою эффективность при неаллергической БА, связанной с ожирением [295]. Авторам не удалось найти крупных клинических исследований, посвященных терапевтическим вмешательствам при АР и ожирении в детской практике.

**Заключение:** несмотря на то что исследования по изучению причинно-следственной связи ожирения и АР носят противоречивый характер, большая часть их результатов демонстрирует наиболее вероятную связь АР с ожирением в детском возрасте.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Ключевые симптомы АР: насморк (ринит с серозным отделяемым), заложенность, чихание, зуд в носу, покраснение и зуд глаз, слезотечение. Дополнительно могут встречаться зуд в глотке и мягком небе, зуд и заложенность ушей, кашель, отеки век, изменение цвета век, появление складок и морщинок, эритема около носа, «аллергический салют», жалобы, связанные с коморбидными заболеваниями (БА, АтД).
- Симптомы АР связаны с воспалительными изменениями слизистой, раздражением чувствительных ветвей тройничного нерва, при выраженном воспалении возможен набор симптомов по типу «сенной лихорадки» или «пыльцевой интоксикации», сопровождающихся головной болью, болями в животе, расстройством стула, нарушением сна.
- У детей раннего возраста симптоматика сопровождается беспокойством, нарушением сна и аппетита, характерен кашель вследствие назального затека.
- Дети в дошкольном возрасте имеют четкую клиническую картину АР, дополнительно после повторных респираторных вирусных заболеваний отмечается длительная заложенность носа, имитирующая круглоглазый ринит.
- Длительная заложенность носа может привести к нарушениям лицевого скелета («аденоидное лицо»), изменениям роста и строения зубного ряда.

## ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

АР является самым распространенным аллергическим заболеванием, и симптомы поражения носа встречаются в популяции очень часто: в среднем до 20 % населения имеют признаки АР. Широкая распространенность, множественные триггеры обострений у пациентов различного возраста, коморбидность с другими аллергическими болезнями влияют на характер и выраженность клинических проявлений. Существуют основные симптомы, патогенетически связанные с механизмами аллергического воспаления носа. Они присутствуют у большинства пациентов, усиливаются после контакта со специфическим триггером и об-

ратимы на фоне противоаллергической терапии. В противном случае диагноз «аллергический ринит» должен быть поставлен под сомнение, даже несмотря на имеющуюся IgE-сенситизацию.

Симптомы АР не являются строго патогномичными и могут присутствовать при других заболеваниях верхних дыхательных путей, поэтому диагноз этого заболевания является клиническим. Практический подход к диагностике АР складывается из оценки рисков развития патологии в анамнезе и наличия клинических проявлений IgE-зависимого воспаления.

Оценочные шкалы тяжести АР в основном предлагают измерять 4 основных назальных и 2 дополнительных глазных симптома [7]. Эксперты АДАИР предлагают ориентироваться на эти симптомы при постановке диагноза и рассмотреть ряд второстепенных проявлений, подтверждающих выводы.

Ключевые симптомы АР — это насморк (ринит с серозным отделяемым, ринорея), заложенность носа, чихание, зуд в носу, покраснение и зуд глаз, слезотечение. Дополнительно могут встречаться зуд в глотке и мягком небе, зуд и заложенность ушей, кашель, отеки век, изменение цвета век, появление складок и морщинок, эритема около носа, «аллергический салют» — характерные движения почесывания носа ладонью руки снизу-вверх, жалобы, связанные с коморбидными заболеваниями (БА, АтД).

Каждый из этих симптомов может присутствовать непостоянно или вообще не встречаться у конкретного пациента, что не отменяет диагноз. Все симптомы АР связаны с особенностями воспаления и должны интерпретироваться специалистом для выбора персонализированной тактики терапии. Симптомы, связанные с выбросом гистамина и IgE-зависимыми реакциями, эффективно подавляются соответствующими H1-блокаторами; напротив, если в симптоматике преобладают жалобы, вызванные клеточными неспецифическими механизмами, препаратом первого выбора будут исключительно стероиды.

### Чихание и зуд

Назальный зуд — ощущение раздражения слизистой носа, приводящее к чиханию. Патофизиология чихания при АР представляет собой сложный каскад последовательности иммунологических реакций, завершающихся раздражением окончания нервных волокон, что вызывает рефлекторный

толчковый непроизвольный выдох через нос, направленный на удаление раздражающих веществ из дыхательных путей. Рефлекторный процесс самого чихания начинается с раздражения рецепторов в носу, посылающих сигналы в мозг, который координирует сокращение мышц грудной клетки и диафрагмы, создавая мощный поток воздуха, способствующий удалению патогенов и аллергенов. В основе эффекта — дегрануляция тучных клеток и базофилов, приводящие к высвобождению медиаторов воспаления, включая гистамин, лейкотриены и простагландины. Воздействие медиаторов на ткани включает расширение сосудов, повышение их проницаемости и стимуляцию сенсорных нервных волокон [296]. Последнее особенно важно для понимания механизма чихания.

Слизистая носа содержит множество нервных волокон, часть из которых являются сенсорными, другие относятся к симпатической и парасимпатической нервной системе. Подобно кожному зуду, рецепторы нервного волокна могут быть чувствительными к гистамину или, напротив, только к нейромедиаторам и регуляторным пептидам. Сенсорные волокна воспринимают запахи, температуру, боль и т. д. Их раздражение специфическим триггером тоже может привести к возбуждению рефлекторной дуги, выбросу нейропептидов и появлению рефлекса чихания [297]. Примером служит чихание на свет, на резкие запахи без иммунологического механизма.

Зуд и чихание возникают вследствие активации терминалов афферентных волокон тройничного нерва (V пара) в слизистой оболочке носа. Эти ноцицептивные волокна преимущественно представлены двумя основными типами: тонкими миелинизированными волокнами типа A $\delta$ , обеспечивающими острое восприятие с быстрой адаптацией и активирующимися исключительно в период непосредственного раздражения, и немиелинизированными волокнами типа C, характеризующимися замедленной адаптацией и передающими продолжительные, трудно локализуемые ощущения тупого жжения, сохраняющиеся дольше острого болевого восприятия [298].

При аллергическом воспалении эпителиальные клетки слизистой носа вырабатывают цитокины, которые неизбежно раздражают чувствительные нервные окончания, что приводит к появлению «вазомоторных» жалоб при АР — реакциях на неспецифические раздражители в виде гиперреак-

тивности слизистой оболочки, что также приводит к чиханию [299]. В итоге часть симптомов при аллергическом рините может не зависеть собственно от аллергии, а быть связана с нейрогенными пептидергическими реакциями с участием нейропептидов, таких как нейрокинин А, субстанция Р. По разным причинам терапия АР не предусматривает воздействий на эти медиаторы. В простых случаях блокада гистаминовых рецепторов уменьшает симптомы, но хронические вазомоторные жалобы часто беспокоят пациента в течение длительного времени.

### Ринорея

Симптом, связанный с увеличением секреции слизи в полости носа. Классическая ринорея при АР связана с увеличением проницаемости сосудов под действием медиаторов воспаления, прежде всего гистамина; с изменением характера продукции секрета и с действием регуляторных пептидов. Слизистая носа, состоящая из реснитчатого эпителия с включением клеток — продуцентов слизи, обеспечивает постоянное выделение секрета, что приводит к очищению слизистой. Регуляция синтеза слизи бокаловидными клетками зависит от активности холинергической вегетативной нервной системы. В частности, показана роль субстанции Р в формировании ринореи, наблюдаемой после активации соответствующих сенсорных нервов [300].

### Заложенность носа

Отек слизистой носа, ощущаемый как симптом заложенности, является одним из основных признаков воспаления. АР характеризуется вовлечением быстрых гистамин-связанных механизмов, при которых отек связан в первую очередь с повышением проницаемости капилляров, выходом жидкости в межклеточное пространство, как указано выше. Гидростатическое давление в капиллярной сети и посткапиллярных венах превосходит величину коллоидно-осмотического давления плазмы крови, что обуславливает фильтрационное перемещение жидкой фракции крови через стенки микрососудов и формирование интерстициального отека воспалительного характера [301].

Гистамин после дегрануляции тучной клетки существует в межклеточном пространстве от 30 до 60 минут. В течение этого времени он соединяется со специфическими рецепторами, а избыток разрушается ферментом гистаминазой (диами-

нооксидазой). Далее отек поддерживается за счет пролонгации аллергического воспаления в его так называемой поздней фазе, наблюдается клеточная инфильтрация и вовлечение медиаторов и хемокинов. Накопление хемокиновых молекул обеспечивает движение иммунокомпетентных клеток за счет позитивного хемотаксиса. К настоящему моменту установлено наличие более 50 различных хемокинов человеческого организма и порядка 18 специфических мембранных рецепторных структур. Медиаторы индуцируют мобилизацию нейтрофильных гранулоцитов и Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов и базофилов. Данный механизм определяет адресную миграцию эффекторных клеток иммунной системы к зонам повреждения эндотелиального барьера. В последующем происходит локальное высвобождение множества биологически активных веществ-медиаторов, включая брадикинин, тахикинин, различные группы цитокинов и эйкозаноидов. При АР цитокины активируют NO-синтазу, увеличивая синтез оксида азота в эпителиальных клетках. Этот процесс поддерживает вазодилатацию и образование отека. По-видимому, после стимуляции цитокинами NO-синтаза принимает участие в воспалении при АР через повышение выработки NO. Экспериментально установлено, что воздействие липополисахаридов усиливает экспрессию индуцированной NO-синтазы. Исследования пока не подтвердили увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы при инфекционном рините. Метаанализ 18 исследований Dahlan A. F. (2024) показал: у пациентов с АР уровень назального NO был значительно выше, чем у пациентов без АР, а также не было выявлено существенной разницы между с неаллергическим ринитом и здоровой контрольной группой [302].

Аналогично другим симптомам нейрогенное воспаление присутствует в патогенезе заложенности носа, а его нейропептидные механизмы описаны для этого симптома.

### Глазные симптомы

Гиперемия конъюнктив один из симптомов АР, отличающий его от вазомоторных реакций. Аллергическое воспаление глаз — острый и ясный признак, возникающий после контакта с аллергеном. Для аллергического конъюнктивита характерны: отек конъюнктивы, гиперемия, наличие экссудата. Конъюнктивальная оболочка глазного яблока становится полупрозрачной, утолщается и приобретает синеватый оттенок. Часто наблю-

даются явления хемоза и дерматоблефарита, сопровождающиеся гиперемией, отеком и лихенизацией сначала верхнего, а затем нижнего века. Типично сочетание поражения глаз и носа, в то время как изолированный острый конъюнктивит без ринита чаще является инфекционным за исключением случаев прямого попадания аллергена исключительно в один глаз (с руки и т. п.). И все же аллергические симптомы поражения глаз преимущественно носят двусторонний характер. Консенсус ARIA — EAACI — GAL2EN поддерживает мнение, что именно глазные симптомы, особенно зуд и покраснение без боли, отличает инфекционный ринит (включая ОРВИ и COVID) от аллергического риноконъюнктивита [303].

Существует 2 ведущих взаимосвязанных механизма возникновения симптомов: IgE-ассоциированная дегрануляция тучных клеток с гистаминолиберацией и назоокулярный рефлекс. Последний возникает из-за нейропатического возбуждения назоокулярного нерва и проведения сигнала от слизистой носа к глазу. Чувствительность конъюнктивы обеспечивается ветвями глазного нерва, слизистой носа — верхнечелюстного нерва, оба относятся к тройничному нерву и проходят через крылонебный узел. Слезотечение регулируется автономной нервной системой, включая симпатические и парасимпатические волокна крылонебного узла. Гистамин способен взаимодействовать с чувствительными путями слизистой носа усиливает парасимпатическое влияние, вызывая заложенность носа, ринорею, слезотечение и гиперемию глаз [304]. В поздней фазе аллергического воспаления антигистаминные препараты локального действия для глаз не влияли на симптомы, связанные с назоокулярным рефлексом, в то время как добавление к терапии интраназального флутиказона купировало жалобы [305]. Аналогичные эффекты были получены для мометазона, беклометазона и других глюкокортикостероидных препаратов [306]. Подробнее терапия рассматривается в соответствующем разделе.

### Дополнительные симптомы

К важным симптомам АР относят ряд клинических проявлений, наличие и степень выраженности которых не учитывается при определении тяжести ринита, но их наличие характерно для аллергии и поддерживает диагноз. Типичными симптомами АР являются першение в глотке и на

мягком небе, зуд и заложенность в ушах, кашель, отеки век, изменение цвета кожи век, появление складок и морщинок, эритема кожи вокруг носа, «аллергический салют», другие сопутствующие жалобы при коморбидных БА и АтД. Нередко отмечается зуд в глотке, зуд мягкого неба, зуд в ушах. Механизмы раздражения слизистой глотки, полости среднего уха являются аналогичными патогенезу зуда носа. Прямое попадание аллергена на слизистую полости рта возможно при вдыхании ртом высоких концентраций аллергена и наблюдается преимущественно при эпизодическом контакте с аллергеном (пиковый сезон, редкий контакт с животным) либо формируется рефлекторно через общие афферентные нервные волокна при воспалении носа. По понятным причинам в полость среднего уха пыльца не попадает, но зуд в ушах отмечается пациентами с АР достаточно часто. Неаллергический механизм возникновения зуда в рту и ушах связан с активацией сенсорных ветвей тройничного нерва и нейропептидного воспаления. Остро возникший зуд в глотке может свидетельствовать о недавнем контакте с аллергеном, что позволяет предположить причинно-значимый вдыхаемый триггер. Зуд мягкого неба может возникать во время еды. Дискомфорт во рту часто возникает при употреблении свежих овощей и фруктов, что связано с наличием в растительной пище общих антигенных детерминант с пыльцой. Аллергенные группы при оральном синдроме обычно нестабильны, разрушаются при нагревании и отличаются у пациентов в зависимости от вида сенсибилизации [307]. Зуд во рту у пациентов, связанный с мажорными аллергенами PR-10 (пыльца букоцветных) и Ole-подобными белками (масличные) развивается уже в первые годы заболевания, — напротив, профилиновые и гиберелиновые минорные эпитопы, встречаемые при аллергии на пыльцу злаков и сорных трав, наблюдаются на более поздних сроках развития заболевания. Синдромы «латекс — фрукты», LTP-синдром, «клещ — кровать» могут вызывать респираторные симптомы, но чаще проявляются крапивницей и анафилаксией [308]. Употребление перекрестных триггеров в сезон цветения может усиливать назоокулярные симптомы вследствие выброса гистамина (IgE-специфические реакции).

В 2020 году эпидемия COVID-19 сделала *аносмию* патогномичным симптомом инфицирования коронавирусной инфекцией. Известно, что

хронический полипозный риносинусит крайне часто сопровождается снижением восприятия запахов. Нарушение обоняния описано при АР примерно у четверти пациентов [309]. Дисфункция никогда не достигает полной потери восприятия запахов, скорее при АР отмечается *гипосмия* и умеренные нарушения вкуса. При нарастании степени тяжести АР доля пациентов с гипосмией увеличивается до 84 % при аппаратном измерении, доля самосообщаемой гипосмии была примерно на 20 % меньше [310]. Роль воспаления в развитии гипосмии подтверждается терапевтическими подходами — кортикостероиды у пациентов с АР оказывали положительное действие на симптом уже через 4 недели использования в низких дозах, причем мометазон и флутиказон одинаково эффективны [311].

«Аллергические синяки» («фонари аллергии») — симптом, заключающийся в появлении отека нижних век и параорбитальной области и их окрашивания в темный или синий цвет. Симптом появляется из-за венозного застоя в системе вен носа. Отечная слизистая способствует нарушению микроциркуляции.

*Кашель при аллергическом рините.* Одним из симптомов АР у детей является кашель. Кашель — рефлекторный акт интенсивного спазматического выдоха через рот с возможным выделением мокроты. Кашель — один из основных симптомов воспаления бронхиального дерева и характерен для коморбидной с АР аллергической БА. Концепция «единых дыхательных путей» подразумевает общее воспаление респираторного тракта. Значительная часть пациентов с АР при спирометрическом исследовании с функциональным тестированием в сезон показывают вариабельность проходимости бронхов [312]. Одновременно существует кашель при АР без вовлечения бронхов. Раздражение рецепторов чувствительных нервных волокон задней стенки носоглотки, приводит к ощущению першения и кашлю [313]. Кашель носит сложный характер и может запускаться возбуждением кашлевых рецепторов носоглотки нейропептидами и медиаторами после непосредственного вдыхания ингаляционного аллергена и попадания его в глотку или рефлекторно при воспалении слизистой носа [314].

*Постназальный синдром.* Обычно под термином понимают состояние, возникающее при заднем рините, аденоидите и связанное с длительным ощущением дискомфорта в глотке из-за стекания

слизи по задней стенке глотки, особенно в ночное время. Характерно сглатывание мокроты, отхождение сгустка после нескольких кашлевых толчков, сочетание кашля и заложенности носа вязким содержимым.

**Заложенность ушей.** Симптом, возникающий при значительной заложенности носа, отеке евстахиевой трубы и полости среднего уха с попаданием туда жидкого секрета. Симптом может возникать на высоте жалоб при сезонном АР либо быть связанным с длительным отеком при круглогодичных жалобах в сочетании с аденоидитом и особенностями развития полости носа [315].

**Хронический кашель** (более 4 недель у детей) требует дифференциальной диагностики с дебютом БА, но может возникать из-за кашлевого синдрома при АР. В отличие от астмы, где кашель связан с гиперреактивностью, физической активностью, носит приступообразный характер, при АР он поверхностный, однообразный и менее регулярный.

**Заключение.** Учитывая высокую вероятность развития БА при АР, эксперты АДАИР предлагают обследовать всех пациентов с АР, сопровождающимся длительным или рецидивирующим кашлем, на предмет исключения аллергической БА.

## СИМПТОМЫ АР В ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

### Дети 0–2 лет

До года АР чаще проявляется изолированно, сопровождаясь заложенностью носа, водянистой ринореей, чиханием. Сочетание АР с БА в этой возрастной группе встречается редко и не является характерным в отличие от дошкольников. Понятие «атопический марш» в настоящее время не рассматривается как единственная траектория развития atopических заболеваний, последовательность возникновения «дерматит — ринит — астма» не является строгой. Коморбидность atopических заболеваний неоспорима, но младенческий период — это время дебюта аллергической патологии. Термин «атопический марш» объединяет заболевания с общим Т2-воспалением, возникающие в результате сложных и еще не изученных взаимодействий между генетическими, экологическими и эпигенетическими факторами [316]. Эксперты АДАИР предполагают коморбидность АР в этом возрасте с пищевой аллергией и ассоциацию назальных и кожных симптомов,

но это не является обязательным, однако появление пищевой аллергии в течение 6 месяцев после рождения предсказывало риски персистирования средне-тяжелой формы АР [317].

АР у детей первого года жизни — достаточно редкое, но, к сожалению, вполне возможное состояние, которое сложно диагностировать из-за неспецифичности симптомов и их схожести с другими видами нарушения носового дыхания у детей, особенно с вирусным ринитом. Это важная позиция, которую до сих пор отрицают многие представители медицинского сообщества, даже работающие с пациентами раннего возраста. Заблуждением будет считать, что аэросенсибилизация не встречается у детей первого года жизни. К 2 годам примерно половина пациентов с пищевой аллергией и АтД имели гиперчувствительность к аэроаллергенам [318] и обычно в этом возрасте АР протекает под маской рецидивирующих респираторных инфекций. У младенцев симптомы АР и обычной простуды объединяет ринорея с серозным отделяемым, чихание. Ринорея у младенцев чаще представлена прозрачными, водянистыми выделениями. На зуд в носу и глазах младенцы жалоб предъявить, конечно, не могут, выражая свое состояние постоянным беспокойством, плохо распознаваемым родителями и медицинским персоналом. Симптомы могут быть острыми и яркими при контакте с аллергеном. Авторы документа наблюдали клинические случаи ранней сенсibilизации к животным и растениям в 2–3 месяца жизни.

**Классические симптомы.** Назальная обструкция также является одним из наиболее частых и заметных признаков АР у младенцев. Заложенность носа при АР встречается при аденоидите или неаллергическом рините, может быть постоянной или появляться при контакте с аллергеном, усиливаться ночью. Она может приводить к затруднению кормления (грудного или из бутылочки), пробуждениям ночью, к выраженному беспокойству. Характерным симптомом является приступообразное чихание, особенно после контакта с предполагаемым аллергеном. Симптомы зуда в носу у младенцев проявляются в потирании носа ручками, ерзании головой. В следствии незрелой координации ребенок может растирать область лица, а не носа. Общее самочувствие ребенка при легких формах обычно не нарушено. При среднетяжелых симптомах пациент становится беспокойным и раздражительным из-за затрудненного дыхания, плохого сна и дис-

комфорта. Заложенность носа часто мешает младенцам спать спокойно, вызывая частые пробуждения. Физиологически у детей более узкие носовые проходы, склонные к отеку, поэтому у детей с АР со значительной назальной обструкцией могут наблюдаться шумное дыхание, храп, снижение обоняния, что отражается в отказе от еды, недомогание и нарушение ночного сна [319]. Ночная заложенность носа более характерна при длительной экспозиции бытовых аллергенов, в то время как заложенность без зуда и ринореи требует дифференциального диагноза с врожденными состояниями и пороками носоглотки. Слизистая пациентов с аллергией более реактивна, и длительная заложенность может быть вызвана затяжным воспалением после вирусной респираторной инфекции, но это характерно и для детей без сенсibilизации.

Одним из симптомов АР у детей раннего возраста является кашель без нарушения функции бронхов. Кашель, характерный для пациентов раннего возраста, связан с раздражением рецепторов глотки и стеканием отделяемого из носа. Дети в раннем возрасте, конечно, не локализуют симптомы и не могут предъявлять прямых жалоб на першение в горле. Это, как правило, нетяжелый поверхностный кашель, который не бывает мучительным и не приводит к одышке.

Общие симптомы нарушения состояния ребенка раннего возраста при АР из-за заложенности носа выражаются в раздражительности, плаксивости, нарушении вскармливания — ребенок может прерываться во время кормления, что может привести к недостаточному набору веса. Однако значительные нарушения питания и роста ребенка не характерны при АР.

### Дети 2–6 лет

Аллергический ринит у детей в возрасте от 2 до 6 лет имеет свои особенности, отличающие его от проявлений в иные возрастные периоды. В возрасте старше 2 лет симптомы становятся клинически очерченными. Характерно сочетание АР и аллергической БА. Симптоматика ближе к классической картине, но все еще могут быть неспецифические жалобы, дети не полностью осознают свое тело, не локализуют зуд и боль, незрелая речевая функция не позволяет описать жалобы. «Поствирусный» ринит, имеющий в основе персистирующее избыточное воспаление, приводит к хроническому отеку, большей проницаемости слизистой

для вирусов и повторным ОРВИ. Порочный круг «вирус — аллергия» является актуальным в дошкольный период ранней социализации и начала посещения детских дошкольных учреждений.

Заложенность носа (назальная обструкция) остается одним из доминирующих симптомов. Характерным симптомом является также преимущественно ротовое дыхание. Дневная заложенность может долго оставаться незамеченной, напротив, ночное нарушение дыхания тревожит родителей ребенка, как и создает дискомфорт для него самого. Затрудненное носовое дыхание приводит к плохому сну, частым пробуждениям, храпу. Ребенок может просыпаться усталым, а недостаток сна и постоянный дискомфорт делают ребенка капризным, раздражительным. Из-за плохого самочувствия такие дети хуже развиваются. Постоянная заложенность носа, особенно ночью, приводит к хронической гипоксии, нарушению цикла сменяемости фаз сна, обструктивному апноэ сна и впоследствии к нарушениям ментального развития и обучения [320]. Ухудшается общее самочувствие, хроническая заложенность носа и плохой сон способствуют развитию гиперактивности, ошибочно принимаемой за синдром дефицита внимания. Наблюдается сонливость и утомляемость в дневное время, раздражительность, депрессия, проблемы с вниманием, обучаемостью и памятью, ассоциированные с ночной гипоксией [321]. Аллергический ринит может сочетаться с хроническим аденоидитом, что приводит к торпидным к терапии длительным жалобам. Из-за постоянной заложенности носа ребенок вынужден дышать ртом, что может приводить к сухости во рту и развитию кариеса [322]. Меняется тембр голоса и появляется гнусавость из-за нарушения воздушности синусов, отека полости носа. В долгосрочной перспективе длительное ротовое дыхание влияет на формирование прикуса и ведет к нарушениям формирования лицевого скелета [323].

При визуальном осмотре кожи характерно появление кругов под глазами. Формируется «аллергическое лицо» (аденоидный тип) — удлинение лица вследствие открытого рта, заложенный нос, темные круги под глазами, сухость кожи век, складка носа, потертость кожи под носом. Дополнительно часто обращают на себя внимание потрескавшиеся губы, гипертрофированная слизистая оболочка десен, вытянутое лицо, неправильный прикус с высоким стоянием верхнего неба, изменение голоса [324].

У детей могут быть явления дерматита на лице, складки Денни — Моргана на веках, покраснение и потертости крыльев носа, преддверия носа, трещины кожи из-за ринореи и растирания отделяемого. При пальпации возможно увеличение передних шейных лимфатических узлов [325]. В этом возрасте АР ринит часто возникает после пищевой аллергии, сосуществует с АтД и БА. Хроническое воспаление и отек слизистой носа могут нарушать функцию евстахиевой трубы, что увеличивает риск рецидивирующих не гнойных отитов.

В возрасте 2 лет может наблюдаться первый яркий дебют сезонного АР. Почти у половины пациентов в США по результатам опроса симптомокомплекс АР полностью развивается уже к 6 годам [326]. При эпизодическом контакте с аллергеном высокой концентрации ведущими жалобами являются ринорея и зуд носа и глаз. Выделения из носа чаще всего прозрачные, водянистые, обильные. Могут быть эпизодическими или постоянными в течение сезона. Приступообразное чихание отмечается при выходе на улицу в период палинации релевантной пыльцы, утром после сна — при аллергии на домашнюю пыль или при контакте с аллергеном с другими ингаляционными аллергенами (пыльца, эпителий животных). Дети возрасте 2–6 лет более осознанно могут воспринимать зуд: потирают глаза и нос рукой, что иногда приводит к формированию последствий «аллергического салюта» (движения рукой вверх вдоль кончика носа) — характерной поперечной складки на переносице. Предъявляются жалобы на зуд в ушах, горле. Характерные глазные симптомы в сочетании с назальными: покраснение глаз, слезотечение, зуд. Дети могут тереть глаза постоянно, — ребенок не осознает, что расчесывание ему вредит. Характерны для дошкольного возраста самоповреждение кожи и слизистых, контаминация условно-патогенной флорой с грязных рук, острые отеки конъюнктивы при попадании пищевого аллергена и пыльцы с пальцев на слизистые при потирании носа и глаз.

Хронический кашель в возрасте 2–6 лет может быть связан с постназальным затеком (стеканием слизи по задней стенке глотки), особенно в ночное время. Одновременно в этот период дебютирует БА. В педиатрической практике выделяют аллергический, вирусный и смешанный фенотипы астмы. Общие симптомы поражения верхних дыхательных путей характерны для ринита, аст-

мы и инфекций. Для некоторых пациентов с АР характерно наличие признаков, напоминающие «простуду»: частые, рецидивирующие эпизоды кашля и заложенности носа, которые родители могут ошибочно принимать за ОРВИ, но которые не сопровождаются повышением температуры или быстро проходят после устранения контакта с аллергеном. Кашель при АР дневной в виде поперхивания, зуда глотки, стремления откашляться. Влажный кашель, усиливающийся ночью, при АР может быть связан с постназальным затеком слизи. Важно дифференцировать его от астматического кашля. Для астмы характерен сухой приступный множественный кашель в середине ночи и в утренние часы, часто с пробуждениями, аускультативно с жестким дыханием, удлинением выдоха и, опционально, сухими хрипами. В отличие от бронхогенного кашля, постназальный затек проявляется единичным (1–3 толчка) влажным кашлем, заканчивающимся сглатыванием или, реже, сплевыванием слизи. При аускультации пугильное или жесткое дыхание, хрипов обычно нет или они немногочисленные, проводные, влажные.

Сенсибилизация в раннем возрасте имеет свои особенности, так как с ростом ребенка снижается роль пищевых аллергенов, дети приобретают толерантность к пище в школе при условии нетяжелых реакций. А вот перечень релевантных аэроаллергенов, чувствительность к которым может развиваться, зависит от места проживания. В некоторых регионах мира дети по-прежнему развивают гиперчувствительность к круглогодичным аллергенам, чаще всего это бытовые (пылевые клещи, тараканы, плесень), в то время как в других — доминирует пыльца разных климатически типичных для зоны растений (деревьев, злаковых и сорных трав). Сенсибилизация к животным является практически повсеместной. С возрастом сенсибилизация к ингаляционным аллергенам значительно увеличивается, нарастают концентрации sIgE, увеличивается диаметр кожных проб и расширяется список значимых аэроаллергенов. Частота реактивности IgE к пищевым аллергенам (молоко и яичный белок) снижается с возрастом [327].

### Дети 6–12 лет

Основными клиническими особенностями проявлений АР в возрасте 6–12 лет является классическая «тетрада»: заложенность носа (назальная обструкция), ринорея (выделения из носа), чиха-

ние и зуд в носу. Заложенность носа — наиболее тяжелый симптом, максимально влияющий на сон и качество жизни. В отличие от зуда и ринореи антигистаминные препараты менее эффективны для купирования этого состояния, поэтому симптоматика сохраняется на протяжении долгого времени. Дети могут не осознавать назальную обструкцию, активно не жаловаться. Тест с попеременным дыханием обеими половинами носа позволяет уточнить степень нарушений. Обструкция может быть постоянной или прерывистой. Аналогично другим возрастным группам заложенность усиливается ночью, приводя к затрудненному дыханию, вынужденно открытому рту, храпу. Для хронического ринита характерен слизистый плотный секрет, для интермиттирующего — водянистое, серозное отделяемое.

Чихание приступообразное, особенно по утрам или при контакте с аллергеном. Зуд в носу ощущается в конкретных зонах. Дети описывают симптом четко, иногда зуд в носу сопровождается дискомфортом в глотке, поперхиванием. Дети школьного возраста часто активно трут нос, в то время как «аллергический салют» для них менее характерен. Дети этой возрастной группы уже умеют пользоваться гигиеническими салфетками, высмаркиваются или, напротив, постоянно втягивают носовой секрет с характерным звуком. Из-за хронической заложенности носа часто формируется гнусавость голоса.

Глазные симптомы (аллергический конъюнктивит) сопутствуют риниту часто, проявляясь зудом, покраснением глаз, слезотечением, отеком век. Может присутствовать светобоязнь (фотофобия). Характерный зуд в горле, ушах, на мягком небе, а стекание отделяемого может приводить к навязчивому кашлю, который усиливается в горизонтальном положении (постназальный затек).

**Общие симптомы.** Затрудненное дыхание и ринорея приводят к бессоннице, ночным пробуждениям, беспокойному сну, храпу. Недостаток сна и постоянный дискомфорт вызывают хроническую усталость, сонливость днем, раздражительность, снижение концентрации внимания, что может негативно сказываться на успеваемости в школе. Некоторых пациентов могут беспокоить гипоксические головные боли. Тяжелый персистирующий ринит может сопровождаться снижением обоняния, но до полной аносмии дело не доходит.

Характерно наличие аллергических кругов под глазами, может формироваться «аллергическое

лицо» или «аденоидное лицо», поскольку хроническое ротовое дыхание может влиять на формирование лицевого скелета, приводя к удлинению лица, высокому небу, смещению прикуса.

**Коморбидность.** Наблюдается классическое сочетание аллергической БА и АР. Повышается риск развития хронических и рецидивирующих синуситов, отитов. Назальные полипы у детей встречаются редко, их сочетание с АР в этот возрастной период не характерно.

**Сенсибилизация.** Одинаково часто триггерами могут быть сезонные аллергенные факторы (пыльца деревьев (весна), злаковых трав (лето), сорных трав (конец лета-осень)) в зависимости от региона. Наружная плесень вызывает сезонные обострения, и в этом возрасте могут иметь место реакции на круглогодичные аллергены (клещи домашней пыли, шерсть домашних животных). «Профессиональные», школьные аллергены — факторы (как причина АР) описываются крайне редко. Релевантность этих триггеров трудно доказать, т. к. они вызывают обострения через не-IgE-опосредованные механизмы или являются гаптенами, тем не менее активное использование средств уборки помещений и другой бытовой химии в школе и дома повышало риски АР и сходных с АР симптомов [328].

### Дети 12–18 лет

В этой возрастной группе детей основные назальные симптомы уже представлены в полной мере. Классическая картина АР часто наблюдается в сочетании с БА. В старшем школьном возрасте снижается количество простудных заболеваний, — следовательно, уменьшается длительность связанных с избыточным воспалением жалоб в период восстановления после ОРВИ и «немотивированная» зимняя и осенняя заложенность носа у пациентов с сезонными проявлениями аллергии. Особенностью симптоматики у подростков с АР являются четко очерченные жалобы, которые выявляются только при активном опросе. Несмотря на сознательность и высокое развитие речи, ряд особенностей этого возрастного периода (застенчивость, давление авторитета родителей на приеме у врача) модифицирует предъявляемые жалобы. На формирование внутренней картины болезни оказывает влияние хотя и достаточно еще короткий, но определенный жизненный опыт, характер перенесенных заболеваний: отношение родителей и болезни членов семьи, собственные недавно пе-

ренесенные переживания и заболевания, атмосфера тревоги и беспокойства в семье. По собственному опыту экспертов АДАИР незначительная часть детей 12–18 лет способны самостоятельно осознать важность лечения, особенно это касается аллерген-специфической иммунотерапии.

Особенности эмоционального реагирования оказывают сильное влияние на характер жалоб. Выделяют несколько типов реагирования на заболевания и формирования внутренней картины болезни:

- а. Гипонозогностический — недооценка симптомов, чрезмерно позитивные ожидания от лечения. Подростки не склонны предъявлять много жалоб, значительная часть пациентов может быть эмоционально закрыта. При использовании тестов-опросников подростки показывали лучшие результаты по сравнению с младшими детьми в сравнимых по тяжести группах пациентов с АР и астмой [329].
- б. Гипернозогностический — преувеличение тяжести заболевания и неверие в успех излечения. У подростков с тревожными, истероидными чертами личности формируются преобладающие негативные эмоции, мотивации и направленность интересов. Эти дети могут аггравировать симптомы, усиливать и эмоционально окрашивать свое состояние, что приводит к полипрагмазии,

т.к. оценки по визуальным аналоговым шкалам и опросникам будут выше в этой группе [330].

- с. Нормонозогностический (гармоничный) — реальная оценка болезни и прогноза, стремление активно содействовать успеху лечения. Это реалистичный, взвешенный тип, оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни.

Влияние медицинского персонала, доброжелательность, понятные объяснения и снижение болезненности медицинских манипуляций положительно влияют на восприятие симптомов. Для коррекции восприятия заболевания у подростков рекомендуется обучать правильному отношению к болезни и здоровью.

**Заключение.** В подростковом возрасте АР сопровождался меньшим количеством симптомов, но большим количеством сопутствующих заболеваний (БА, АК и АтД), чем в других возрастных группах. АР может сочетаться с инфекционным ринитом, воспалением, возникающим при вдыхании табачного дыма или при гастроэзофагеальном рефлюксе, полипами в полости носа. Хронические симптомы могут вызывать у подростков чувство стеснения, раздражительности, влиять на самооценку и социальную активность.

## ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

### Ключевые положения:

1. Диагноз АР является клиническим. Анамнез и жалобы на характерные симптомы поддерживают диагноз. Заложенность, чихание, зуд в носу и глазах наиболее характерны для АР.
2. Клинический осмотр и цвет слизистой отделено не могут использоваться для уверенной диагностики.
3. Эндоскопическое исследование носа при АР не является обязательным. При стойких персистирующих симптомах назальной обструкции риноскопия целесообразна для исключения анатомических аномалий и является вспомогательным методом, позволяя уточнить состояние аденоидной ткани, глоточных миндалин, синусов.
4. Риноцитограмма при АР показывает низкую чувствительность, эозинофилия наблюдается при высокой экспозиции релевантных аллергенов и зависит от техники (глубины) забора материала.
5. При АР обычно определяется повышение специфических IgE к аэроаллергенам или положительные кожные пробы. Контакт с аллергеном должен вызывать специфические симптомы.
6. Назальный провокационный тест при диагностике АР используется в сомнительных случаях.

### АНАМНЕЗ И ЖАЛОБЫ

Диагностические подходы к постановке диагноза «аллергический ринит» складываются из анамнестических данных, клинической картины и подтверждения сенсibilизации. Клинические проявления АР являются результатом сложного каскада иммунологических реакций и биохимических событий [331]. Аллергический ринит диагностируется на основании детального анамнеза, осмотра пациента и методов обследования, подтверждающих диагноз.

Диагностика АР в педиатрической популяции может быть затруднена, что связано с ограничениями в сборе анамнеза и визуализации результатов исследований. На заложенность носа при ее незначительной выраженности

в дебюте заболевания обычно внимания родители не обращают, а наиболее характерной жалобой, замечаемой родителями, является ринорея и назальный зуд. У детей раннего возраста даже врач аллерголог-иммунолог нередко ошибочно воздерживается от проведения кожных проб и обследования на sIgE, эндоскопического исследования и компьютерной томографии. Клиническое подозрение на АР основывается на таких симптомах, как зуд, чихание, ринорея и конъюнктивит, которые возникают в течение нескольких минут после воздействия аллергена и продолжаются 1–2 часа. Поздними симптомами являются заложенность носа с отеком стенок, гипосмия, гиперреактивность слизистой и выделения из носа [332, 333].

Нос функционально связан с околоносовыми (назальными) пазухами, органами зрения, средним ухом, глоткой, гортанью и нижними дыхательными путями. Помимо перечисленных клинических симптомов у детей с АР могут быть конъюнктивит, хронический кашель, дыхание через рот, гнусавая речь, храп, зуд во рту и горле и (или) боль в ушах при изменении давления, головная боль, дневная усталость. У детей раннего возраста могут наблюдаться: задержка речевого развития, плохая концентрация внимания, храп и ночные апноэ, нарушение сна, раздражительность [334]. Жалобы или активно выявленные симптомы позволяют перейти к следующей стадии — подтверждению клинического диагноза.

АР является IgE-зависимой реакцией, следовательно, симптомы связаны с контактом с аллергеном и развиваются в течение часов. При сборе анамнеза врач аллерголог-иммунолог должен указать, где и когда возникают симптомы, их триггеры и лечебные мероприятия, которые приносят облегчение.

Диагноз поддерживают сопутствующие аллергические и неаллергические заболевания, коморбидно связанные с АР: атопическая БА, АтД, пищевая сенсibilизация, проявляющаяся крапивницей или анафилаксией, гипертрофия аденоидов, рецидивирующий средний отит, нарушение слуха, сна, расстройства речи, проблемы с поведением. Высокая частота респираторных инфекций (простудных заболеваний) в детстве может косвенно свидетельствовать о том, что АР своевременно не диагностирован или проигнорирован. АР может имитировать простудные заболевания

или облегчать их возникновение в следствие повышения проницаемости слизистой носа для вирусов и бактерий [335].

Педиатры должны знать о других редких клинических состояниях, имитирующих хронический ринит (иммунодефицит, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия). Симптомы, позволяющие предполагать другой диагноз или осложнение АР: выраженная заложенность носа, лицевая боль; односторонние симптомы; слизисто-гнойная ринорея; ринит с рождения у детей раннего возраста; полипы; носовые кровотечения; потеря обоняния; ринит, резистентный к терапии [336].

**Пример чек-листа сбора анамнеза при подозрении на АР:**

- Возраст
- Длительность симптомов и их частота
- Характер симптомов (сезонные, круглогодичные, многолетние с сезонными обострениями, спорадические)
- Триггеры, вызывающие назальные симптомы (пыльца трав, деревьев, плесень, домашняя пыль, домашние животные)
- Факторы внешней среды, вызывающее симптомы дома / в школе (табак, химические вещества, резкие запахи)
- Сопутствующие заболевания (конъюнктивит, астма, апноэ, храп, дыхание через рот, синдром оральной аллергии, ухудшение слуха)
- Инфекции уха, носа, носовых пазух (текущие или перенесенные)
- Лекарства или другие меры, облегчающие или усугубляющие симптомы
- Влияние ринита на повседневную деятельность, успеваемость в школе, досуг, сон
- Семейный анамнез атопии
- Предыдущий анамнез аллергических тестов (кожные пробы, специфический сывороточный IgE)
- Предварительные данные КТ, эндоскопии или других диагностических исследований
- Предыдущий хирургический анамнез (парацинотомия, аденоидэктомия, тонзиллэктомия, хирургия носовых пазух, турбинопластика)
- Атипичные симптомы или признаки, противоречащие диагнозу

## ОСМОТР И СИМПТОМЫ

Клинический осмотр рекомендован экспертами как один из способов диагностики АР. Осмотр позволяет объективизировать жалобы и симптомы, дает возможность заподозрить АР и исключить альтернативный диагноз особенно в случае обструктивной патологии полости носа. Осмотр обладает минимальной нагрузкой на здравоохранение, не приносит значимого вреда, но без лабораторного подтверждения характеризуется высоким риском диагностической ошибки, т. к. патогномичных признаков АР нет. Объективный осмотр в сочетании с анамнезом повышает точность диагностики, хотя в отдельности имеет невысокий уровень доказательности [337].

Объективный осмотр должен включать общий осмотр, а также оценку состояния кожи, ушей, носа, полости рта, шеи, грудной клетки, аускультацию легких [338]. Ранее рекомендовалось измерение роста для детей, находящихся на постоянной или длительной терапии назальными стероидами. Эта позиция пересмотрена, в виду того что метаанализ с участием 10 тыс. детей доказал, что ингГКС не влияли на уровень кортизола плазмы и линейный рост [339]. Наиболее типичные визуальные симптомы подробно рассматриваются в соответствующей главе, а здесь приводится их перечень [340].

- «Аллергические тени», «фонари аллергии» — подглазничный отек и потемнение кожи вследствие подкожной венодилатации в результате нарушенного носового дыхания.
- Линии Денни — Моргана — морщины или складки под нижними веками из-за коморбидного дерматита век.
- «Аллергический салют» — характерный жест для больных АР. Пациенты потирают кончик носа ладонью снизу вверх с целью уменьшения зуда и облегчения носового дыхания.
- Поперечная носовая складка в результате многократного трения и поднятия кончика носа рукой («аллергический салют» см. выше). Появляется не ранее чем через 2 года после начала заболевания.
- «Аллергическое лицо» наблюдается у детей с ранним началом АР. Дыхание ртом приводит к нарушению развития лицевого отдела черепа. Формируется готическое

небо, удлиненная плоская верхняя челюсть, недоразвитый подбородок, неправильный прикус.

- Другие неспецифические симптомы: географический язык (хорошо очерченные белесые пятна на поверхности языка), редко — складчатый язык; гипертрофированные лимфоидные фолликулы задней стенки глотки по типу «булыжной мостовой»; постназальный затек слизи при осмотре ротоглотки [341].

#### *Осмотр носа (основные позиции).*

Прямая риноскопия позволяет увидеть классические проявления в виде отека слизистой оболочки; застойной гиперемии или цианотичности слизистой. При сезонном АР (САР) — обильное водянистое слизистое отделяемое во всех отделах полости носа и носоглотки, возможное увеличение объема носовых раковин и глоточной миндалины.

Осмотр уха (отоскопия) может демонстрировать втянутую барабанную перепонку и наличие транссудата.

Эндоскопическое исследование носа при АР не является обязательным. При стойких персистирующих симптомах назальной обструкции риноскопия целесообразна для исключения анатомических аномалий; неаллергических хронических риносинуситов с полипами или без них; оценки проходимость полостей носа, определения размера аденоидных разрастаний.

## **РИНОЭНДОСКОПИЯ**

Использование оториноларингологом диагностической оптики для осмотра полости носа является одной из составляющих современного оториноларингологического осмотра. Осмотр полости носа и носоглотки ребенка с использованием эндоскопической оптики — это не автономная диагностическая процедура, а лишь один из компонентов диагностического алгоритма [342].

#### *Принципы*

Основная цель эндоскопического исследования — это визуализация и оценка состояния структур полости носа и носоглотки пациента: слизистой оболочки, пространства носовых ходов, области хоан и носоглотки, анатомических особенностей нижней и средней носовой раковины, перегородки носа, глоточной миндалины, трубного валика. При этом у детей, которым

раннее не была проведена синусотомия, невозможно осмотреть не только околоносовые пазухи, но и в большинстве случаев состояние естественных соустьев околоносовых пазух. За счет гиперреактивности слизистой у пациентов с АР и хроническими ринитами нередко отмечаются выраженные приступы чихания и развитие сильного отека слизистой оболочки полости носа вследствие касания эндоскопом структур полости носа, что крайне затрудняет дальнейшее проведение исследования.

При проведении эндоскопического исследования в условиях поликлиники или консультативного кабинета возможны определенные трудности с детьми дошкольного возраста и эмоционально лабильными подростками. Применение для исследования ригидных эндоскопов повышает негативное восприятие ребенком (особенно в дошкольном возрасте) данной процедуры. Также необходимо отметить, что проведение эндоскопического исследования без сохранения изображения исследуемых областей значительно снижает объективность предоставляемой информации для пациента с учетом возможных последующих консультаций у других врачей [343, 344].

#### *Визуально наблюдаемые признаки*

К изменениям в полости носа и носоглотке ребенка при АР традиционно относят: отек слизистой оболочки, сопровождающийся застойной гиперемией или цианотичностью слизистой, обильное водянистое слизистое отделяемое во всех отделах полости носа и носоглотке, увеличение объема носовых раковин и глоточной миндалины. Данные изменения не являются обязательными и патогномичными. Так, у отдельно взятых пациентов с АР может существенно отличаться выраженность отека слизистой оболочки структур полости носа, количество и характер отделяемого.

При этом подобные изменения характерны и для других хронических заболеваний полости носа, таких как хронический риносинусит и отдельные формы неаллергических неинфекционных ринитов [258, 345]. Отдельную трудность для интерпретации риноскопической картины представляют пациенты со смешанными фенотипами ринитов, самым частым примером которой является сочетание инфекционного и аллергического ринита [346].

С учетом вышеперечисленных особенностей можно констатировать крайне низкую специфичность результатов риноэндоскопического исследования у детей в качестве метода непосредственной диагностики АР. Существующие в России и за рубежом согласительные документы по ведению пациентов с АР рассматривают риноэндоскопию в качестве вспомогательного метода при необходимости дифференциальной диагностики у пациентов со стойкой назальной обструкцией на фоне адекватной медикаментозной терапии АР [347].

Именно симптом стойкой заложенности носа у пациентов с АР наиболее часто позволяет заподозрить наличие в качестве сопутствующей патологии различные клинически значимые изменения в полости носа и носоглотке: искривление носовой перегородки, назальные полипы, гипертрофия аденоидов, костная гипертрофия нижних носовых раковин, парадоксальные изгибы нижних и средних носовых раковин, буллезные изменения средней носовой раковины, доброкачественные и злокачественные новообразования полости носа и носоглотки, а также рассмотреть вопрос о необходимости планового оперативного лечения [3].

Решение о проведении риноэндоскопического исследования врач-оториноларинголог принимает с учетом технических возможностей рабочего места, реакции пациента на проведение передней риноскопии с помощью носового зеркала, анемизации слизистой полости носа и согласия родителей ребенка на проведение данного метода диагностики. Во многих случаях при отсутствии жалоб и данных об структурных аномалиях достаточно проведения передней риноскопии. При невозможности проведения риноэндоскопического исследования или сложностях интерпретации его результатов в дифференциальной диагностике с иными состояниями, обычно принимается решение в пользу проведения компьютерной томографии [348].

## РИНОЦИТОГРАММА

Цитологическое исследование — простой, неинвазивный и доступный метод оценки воспалительных изменений, развивающихся в слизистой оболочке при хронических заболеваниях носа и носовых пазух [349].

В рамках дифференциальной диагностики определение содержания эозинофилов в периферической крови и назальном секрете может быть

полезным дополнением в диагностике АР. Короткоживущие эозинофилы коррелируют с обострением аллергического заболевания и повышаются при контакте с аллергеном. По данным Файзулиной Р. (2020), при персистирующем рините эозинофилия крови  $>5\%$  выявлена у трети пациентов, а в назальном секрете — в  $2/3$  случаев при активном аллергическом процессе. При сезонных обострениях эозинофилия  $>5\%$  в ОАК встречалась у  $60\%$ , а в назальном секрете — у  $67,7\%$  детей. При инфекционном рините эти показатели редко превышали норму (в ОАК — у  $18\%$ , в назальном секрете — у  $5\%$  детей) [350]. За исключением эозинофильного ринита, при остальных формах хронического насморка эозинофилия назального секрета  $>10\%$  практически не встречается. Проведение риноцитограммы при проведении дифференциальной диагностики АР и инфекционного ринита (ИР) у детей является доступным и легко воспроизводимым методом [351].

Главной проблемой для широкого использования данного метода остается отсутствие стандартизации забора материала, что влияет на воспроизводимость результатов [352]. Некоторые авторы предлагают взятие материала с помощью назального лаважа, другие — с использованием предварительно взвешенных синусовых тампонов или полосок фильтровальной бумаги [353, 354], с помощью прямой аспирации при помощи микроотсасывателя, методом браш-биопсии [355], скарификационной биопсии [356] или назального мазка [357].

Назальный мазок — наиболее простой метод забора материала, используемый главным образом у детей. Мазок берется из каждого носового хода при помощи орофарингеальной палочки-тампона (стерильные зонды с ватным наконечником), смоченные в  $0,9\%$  растворе NaCl. Образцы забираются на участке между носовой перегородкой и нижней носовой раковиной (со средней порции медиального края нижней носовой раковины) поступательно-вращательными движениями и наносятся на 2 предметных стекла. Забор материала проводят без предварительного высмаркивания и промывания носовых ходов. Установлено, что у детей назальный мазок в  $29\%$  случаев не мог обеспечить качественный материал для исследования, а соскоб со слизистой показывал вдвое меньше ошибочных результатов. При правильно произведенном взятии материала эозинофилы об-

наруживались примерно в равных количествах по сравнению с соскобами [358].

Литературные данные свидетельствуют о предпочтительности окрашивания по методу Май-Грюнвальда — Гимзы. После высыхания препарата на воздухе проводят его фиксацию в эозине метиленовым синем по Май-Грюнвальду 1 минуту, затем промывают и окрашивают по Романовскому-Гимзе в течение 3–5 минут. Микроскопию проводят под иммерсией при увеличении (окуляр 7, объектив 90) [359]. Рекомендуется просматривать не менее 50 полей. Образец можно считать адекватным, если количество клеток при просмотре 50 полей составляет не менее 200 [360].

Производится подсчет клеток эпителия и лейкоцитов с процентным определением нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов. Микрофлора оценивается по морфологии (кокки, палочки) и по количеству (единичные, небольшое, большое, значительное количество, покрывают сплошь все поля зрения). Для АР характерно присутствие в мазке эозинофилов. Руководство выделяет для гранулоцитов (нейтрофилов и эозинофилов) 4 градации увеличения количества клеток в мазке: единичные <1%; единичные в нескольких полях или единичные скопления — 1–5%; умеренные количества или скопления 5–15%; большие скопления — 15–20%; покрывают поля зрения >20%.

Эозинофилия слизистой, кроме АР, характерна для эозинофильного неаллергического ринита (NARES); полипозного риносинусита; аллергического грибкового риносинусита (аспергилеза); локального АР.

Согласительные документы указывают на возможные различия в показателе эозинофилии назального секрета в зависимости от формы и тяжести АР. Более высокий уровень назальной эозинофилии отмечают в периоды обострения процесса и у пациентов с поливалентной сенсibilизацией к респираторным аллергенам. Отрицательный результат риноцитограммы тем не менее не противоречит диагнозу.

## КОЖНЫЕ ПРОБЫ У ДЕТЕЙ

Кожные пробы — общепризнанный стандарт аллергологической диагностики для выявления аллергии немедленного типа [361]. Кожные пробы — доступный метод диагностики, обладающий высокой чувствительностью. Принцип метода основан на внесении аллергена в кожу, где происхо-

дит связь с sIgE, фиксированным на поверхности тучных клеток. После дегрануляции тучных клеток освобождается гистамин и другие медиаторы. Это сопровождается появлением волдыря и венчика гиперемии, которые могут быть измерены. Размер волдыря коррелирует с силой клинических проявлений. По способу нанесения предпочтительно использовать прик-тестирование с точечным проколом кожи глубиной около 1 мм. Скарификация более травматична и может привести к ложноположительным результатам [362]. Кожный прик-тест (КПТ) — процедура минимально инвазивная, дает быстрый и наглядный результат. Внутрикожные пробы в РФ широко не используются, они менее безопасны, чем прик-тест, и требуют разведений аллергена в 10 и более раз. КПТ показаны всем пациентам с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом) при отсутствии противопоказаний для первичного обследования *in vivo* [363].

Информативность (чувствительность и специфичность) КПТ превышает информативность исследования sIgE сыворотки крови. КПТ рассматриваются как первая линия аллергологических методов обследования. Согласно КР 261, при наличии противопоказаний к постановке КПТ, сомнительных результатах КПТ, расхождении данных анамнеза с результатами кожного тестирования — для выявления причинно-значимых аллергенов определяют уровни sIgE.

## Организация проведения КПТ

КПТ выполняет профессиональный работник (медсестра, врач аллергологического кабинета), имеющий специальную подготовку. Пробы проводят в условиях специализированного аллергологического кабинета, дневного стационара и стационара, оснащенного согласно требованиям (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям», приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю „аллергология и иммунология“»).

## Возрастные ограничения проведения КПТ

В нашей стране проведение кожных проб разрешено с 12-месячного возраста согласно инструкции, прилагаемой к диагностическим аллергенам

Таблица 2. **Временные и постоянные противопоказания к постановке кожных проб (составлено авторами)**  
 Table 2. **Temporary and permanent contraindications to skin prick test (compiled by the authors)**

| Противопоказание                                                       | Комментарии                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Обострение аллергического заболевания                                  | Временное противопоказание                                                                      |
| Острое интеркуррентное заболевание                                     | Временное противопоказание                                                                      |
| Неконтролируемая БА                                                    | Временное противопоказание                                                                      |
| Тяжелая БА                                                             | Относительное противопоказание                                                                  |
| Поражение кожи                                                         | Обострение атопического дерматита, крапивница, дермографизм и др.<br>Временные противопоказания |
| Туберкулез, ревматизм, аутоиммунные, нервные и психические заболевания | В период обострения.<br>Временное противопоказание                                              |
| Хронические заболевания различных органов и систем                     | В стадии декомпенсации                                                                          |
| Анафилактический шок при кожных пробах в анамнезе                      | Постоянное противопоказание                                                                     |
| Подозрение на крайне высокую степень сенсибилизации                    | Определяется индивидуально, по анамнезу                                                         |
| Беременность, период лактации                                          | Относительное противопоказание                                                                  |
| Злокачественные новообразования                                        | Постоянное противопоказание                                                                     |
| Первичные иммунодефицитные состояния                                   | Постоянное противопоказание                                                                     |
| Прием бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента  | Риск неэффективности адреналина в случае анафилаксии                                            |
| Эпилепсия                                                              | Не регламентировано в руководствах                                                              |
| Мастоцитоз                                                             | Не регламентировано в руководствах                                                              |

компании «Микроген», утвержденной Минздравом РФ. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, пробы могут использоваться в более раннем возрасте (с 6 месяцев, по одним источникам, и далее без ограничений, по другим). КР 264\_2 (2024) не устанавливает прямых ограничений на кожное тестирование, указывая, что возраст менее 5 лет может повлиять на результаты. В соответствии с международными стандартами,

КПТ можно проводить без ограничений по возрасту, в том числе у младенцев, что подтверждено в позиционной статье WAO, посвященной безопасности процедур в аллергологии (Kowalsky, 2019). При этом необходимо взвешивать риск и пользу тестирования, оговорить процедуру тестирования с родителями ребенка, обеспечить спокойное поведение ребенка для корректного выполнения проб.

Таблица 3. **Влияние лекарственных препаратов на результаты кожных проб (приводится по Bousquet J., 2012) [361]**

Table 3. **The effect of drugs on the results of skin tests (according to Bousquet J., 2012) [361]**

| Группа препаратов                                                                                                      | Влияние на результат | Минимальный срок отмены |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Антигистаминные препараты I поколения (в т. ч. гидроксизин, а также комплексные средства «от простуды», от укачивания) | +++                  | 2 дня                   |
| Антигистаминные препараты II поколения                                                                                 | +++                  | 7 дней                  |
| Кетотифен                                                                                                              | +++                  | 5 дней                  |
| Интраназальные антигистаминные препараты                                                                               | -                    | -                       |
| H2-гистаминоблокаторы                                                                                                  | ?                    | ?                       |
| Топические ГКС в месте постановки проб                                                                                 | +                    | 7 дней                  |
| ГКС ингаляционные, интраназальные                                                                                      | -                    | -                       |
| Топические ингибиторы кальциневрина в месте постановки проб                                                            | +                    | 7 дней                  |
| Омализумаб                                                                                                             | ++                   | Более 4 недель          |
| Антилейкотриеновые препараты                                                                                           | -                    | -                       |
| Бета-агонисты короткого и длительного действия (в т. ч. сальбутамол, сальметерол)                                      | -                    | -                       |
| Системные стероиды, курс 3–5 дней                                                                                      | +                    | 7 дней                  |
| Отдельные анксиолитики, антидепрессанты (например, имипрамин, фенотиазины)                                             | +...+++              | До 21 дня               |

### Противопоказания к проведению КПТ

Это ситуации, когда невозможна постановка или интерпретация проб, либо у пациента есть признаки повышенного риска нежелательных явлений.

### Подготовка пациента к проведению КПТ

Результат КПТ могут исказить антигистаминные препараты, а также препараты, применяемые для лечения неаллергических заболеваний (анксиолитики, антидепрессанты, средства от укачивания, топические наружные препараты).

### КПТ после вакцинаций / туберкулинодиагностики

Согласно листку-вкладышу к диагностическим аллергенам, КПТ можно проводить:

- Через 1 неделю после туберкулиновой пробы;
- Через 2 недели после применения инактивированных вакцин;
- Через 4 недели после применения живых вакцин;
- Через 8–12 недель после применения вакцины БЦЖ.

Не вполне ясен источник, на который опирается листок-вкладыш, в отношении влияния вакцин на размер волдыря при тестировании. Вероятно, рекомендации связаны с особенностями регистрации побочных явлений после вакцинации, когда возникновение аномальных реакций в сроки после вакцинации могут быть связаны именно с иммунопрофилактикой. В общем случае не рекомендуется проводить манипуляции в один день с вакцинацией и желателно выполнить КПТ до введения иммунобиологических препаратов.

### Набор аллергенов для проб

Для КПТ применяются стандартизированные серийные аллергены пыльцы растений, разных видов (серий) домашней пыли, аллергены клещей домашней пыли (КДП), эпидермальные аллергены шерсти животных, пера птиц, пищевые аллергены. Объем обследования определяется жалобами и анамнезом пациента. Также существует понятие «минимально необходимого» набора аллергенов для диагностики, который в большинстве случаев позволяет решить задачи обследования у жителей определенного региона и у детей в определенные возрастные периоды. Для Европы предложен спи-

сок для обязательного первичного тестирования: орешник (*Corylus avellana*), ольха (*Alnus incana*), береза (*Betula alba*), платан (*Platanus vulgaris*), кипарис (*Cupressus sempervirens*), смесь злаков (*Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Festuca pratensis*, *Helictotrichon pretense*), олива (*Olea europaea*), полынь (*Artemisia vulgaris*), амброзия (*Ambrosia artemisiifolia*), *Alternaria alternata (tenuis)*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, постеница (*Parietaria*), кошка, собака, клещи домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, таракан (*Blatella germanica*) [364].

Список должен корректироваться с учетом региональных особенностей климата и возраста ребенка. В типичном случае в средней полосе России мы предлагаем примерный перечень для первичного тестирования, доступный в РФ, то есть диагностические наборы аллергенов производства компании «Микроген»: клещи домашней пыли *D. pteronyssinus et farinae*, эпителий кошки и собаки, смесь пыльцы деревьев, пыльца ясеня, смесь пыльцы луговых трав, пыльца полыни, амброзии, лебеды. Аллергены спор плесневых грибов, тараканов в РФ пока не представлены.

### Сезонные ограничения постановки КПТ

Если у пациента есть симптоматика пыльцевой аллергии, КПТ с пыльцевыми аллергенами не следует проводить в сезон цветения соответствующих растений. Пробы с иными аллергенами можно выполнить при условии полной или частичной (достаточной) ремиссии аллергического заболевания и после достаточного перерыва (описано выше) в приеме препаратов, блокирующих гистаминные рецепторы (в первую очередь антигистаминных препаратов). Важно подчеркнуть, что КПТ с аллергенами клещей домашней пыли и эпителия животных безопасно выполняют независимо от сезона при наличии у пациента соответствующих жалоб или при сомнительных реакциях, когда врач аллерголог-иммунолог на основании истории болезни склоняется к предположению о наличии гиперчувствительности к эпителию животных.

### Техника постановки проб

КПТ традиционно проводится в области ладонной поверхности предплечий или на коже спины у детей до 4–5-летнего возраста, что удобнее для ребенка, его родителей и медицинского персонала.

Обрабатывают кожу 70 % раствором спирта с целью очищения, дезинфицирования и частичного обезжиривания поверхности кожи, однако делать это надо аккуратно, не стараясь сильно обезжирить кожу, так как капельки наносимого на кожу экстракта аллергена во время тестирования растекаются и, при выраженной реакции на определенный экстракт, могут вызвать излишне сильную разлитую реакцию кожи, что нежелательно.

После высыхания кожи проводят аккуратную разметку будущих проб (с помощью маркера или шариковой ручки). Аллергены размещают на расстоянии минимум 2 см друг от друга, во избежание смешивания зон реакции. Зона постановки проб должна ограничиваться ладонной поверхностью предплечья, начинаться в 2–3 см от зоны низкой реактивности (высокой плотности) кожи в области запястья, и заканчиваться в 2–3 см от локтевого сгиба. Постановку проб начинают с оценки реактивности кожи.

1. Наносят капли тест-контрольной жидкости (негативный или отрицательный контроль) и 0,1 %-й р-р гистамина дигидрохлорида (позитивный или положительный контроль), выполняют укол ланцетом, погружая его в кожу в месте нанесенных капель под небольшим углом без усилий и оценивают результат в период от 3 до 5 минут. Появление типичной реакции в месте нанесения раствора гистамина (зуд, покраснение, жжение, нарастание волдыря) позволяет начать постановку проб с аллергенами при условии отсутствия реакции в месте нанесения тест-контрольной жидкости.
2. При проведении прик-теста последовательно в отмеченные маркером или ручкой точки наносят по 1 капле каждого тестируемого аллергена и прокалывают кожу иглой (ланцетом для прик-теста) или скарификатором, проходя через каплю экстракта аллергена, нарушают целостность поверхностных слоев кожи, обеспечивая проникновение иглы не более чем на 1 мм. При правильной технике проведения прик-теста на поверхности кожи никогда не появляются капельки крови. Для постановки скарификационной пробы отдельным скарификатором проводят через каждую каплю поверхностную царапину (две параллельные

царапины по старой технике постановки проб) длиной 4–5 мм.

Кожа при проведении проб должна прокалываться или скарифицироваться поверхностно, затрагивая только эпидермис и не достигая собственно дермы, что может привести к ложноположительным результатам. Существует методика снятия капель с кожи через несколько минут после начала тестирования и противоположная практика — оставления аллергена до конца тестирования. При сильной и острой реакции капли рекомендуются снять при первых признаках реакции. В любом случае кожу промакивают (но не протирают продольным движением!) досуха легким нажатием ватного шарика, причем для каждой капли аллергена берут новый ватный шарик.

#### Оценка результатов кожного тестирования

Оценка результатов проводится в срок от 5 до 20 минут, в среднем традиционно — через 15 минут. Срок оценки зависит от возраста пациента, выраженности отдельных реакций в месте прик-теста или скарификации на конкретные экстракты, степени чувствительности кожи пациента. Размеры позитивного и негативного контролей, которые первоначально до постановки проб с экстрактами аллергенов оценивают уже через 3–5 минут для решения о возможности и целесообразности продолжения тестирования, оценивают повторно для сравнения с результатами реакции на экстракты аллергенов. Отрицательный контроль не должен быть положительным — границей является волдырь размером менее 3 мм. Волдырь более 3 мм оценивается как положительная реакция. Проба с гистамином рассматривается как положительная также при размере волдыря 3 и более мм. При получении отрицательного результата контроля и положительного результата гистамина приступают к оценке проб с аллергенами. Максимальные размеры волдыря отмечают в течение 15–20 минут после постановки проб. Положительный прик-тест с экстрактами аллергенов также имеет минимальный диаметр волдыря  $\geq 3$  мм.

При оценке скарификационных проб измеряют максимальную поперечную ширину полученного волдыря. В дополнение к этому возможна полуколичественная интервальная оценка (от отрицательной до гиперэргической). Приведем данные для прик-тестов из инструкции по применению

экстрактов аллергенов для диагностики компании «Микроген»:

- [ — ] 0 мм — отрицательная,
- [ ± ] гиперемия и папула до 2 мм — сомнительная,
- [ + ] 2–3 мм — папула и гиперемия — слабоположительная,
- [ ++ ] 4–10 мм — положительная,
- [ +++ ] 11–15 мм — резко положительная,
- [ ++++ ] >15 мм — очень резко выраженная (гиперэргическая проба) [365].

### **Требования по безопасности. Наблюдение после проб**

КПТ — безопасная процедура с минимальным дискомфортом для пациента. Нежелательные явления возникают редко при нарушении техники тестирования, наличии неучтенных противопоказаний, тестировании с аэроаллергенами, при использовании одновременно большого числа экстрактов для проведения проб. Для обеспечения высокой безопасности постановки КПТ необходимо соблюдать все указанные выше правила выполнения тестирования. Наблюдение за пациентом проводится не менее чем в течение 30 минут после завершения тестирования.

### **Надежность КПТ**

КПТ с экстрактами ингаляционных аллергенов имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность в связи с частым наличием латентной сенсibilизации, однако в случае наличия типичных жалоб, положительные кожные пробы подтверждают АР в 95 % случаев. Напротив, при тестировании субъектов без специфических жалоб, характерных для АР до 30 % пациентов показывают положительные результаты кожного тестирования при отсутствии клинических проявлений [366]. Следует учитывать, что у обследуемых молодых людей с положительными тестами, но без клинических проявлений, риск обнаружить аллергическое заболевание через 3 года примерно в 10 раз выше, чем у лиц с отрицательными результатами тестирования [367].

### **Причины ложноотрицательных результатов**

К возможным причинам ложноотрицательных результатов кожного тестирования можно отнести:

— низкое качество экстракта аллергена, несоблюдение условий хранения и сроков годности;

— прием препаратов, искажающих результат КПТ;

— несформированная или низкая реактивность кожи (дети 1-го года жизни и взрослые старше 65–70 лет), некоторые инфекционные, неврологические, эндокринные и другие заболевания (в частности, почечная недостаточность, онкологические заболевания), период рефрактерности после острой аллергической реакции, эпизода крапивницы, как результат хронического или острого воздействия лучей ультрафиолетового спектра (UVB);

— неправильная техника постановки проб (недостаточное воздействие на поверхностный слой эпидермиса; неиспользование положительного и отрицательного контроля);

— исключительно локальная выработка антител класса IgE у пациента в слизистой оболочке носа при АР, без системной сенсibilизации (локальный АР).

### **Причины ложноположительных результатов**

К возможным причинам ложноположительных результатов кожного тестирования можно отнести:

— загрязнение аллергена субстанциями, способными вызвать реакцию раздражения или аллергическую реакцию на другие вещества;

— неправильная техника постановки проб;

— уртикарный дермографизм (одно из противопоказаний к проведению кожного тестирования, не учтенное исследователем), ирритантная реакция (особенно при проведении прик-теста, то есть теста с натуральным продуктом), неспецифическая реакция от близко расположенного волдыря соседнего аллергена, как результат случайного смешивания с аллергенами, способными вызвать положительную реакцию при нанесении или при стирании их с кожи.

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ**

### **Ключевые положения**

Для первичной диагностики АР необходимо проводить определение специфических IgE к определенному перечню аллергенов, характерных для данного региона.

Определение общего IgE является вспомогательным и не может использоваться для диагностического скрининга аллергии, но полезен для

оценки применимости мультиплексных методов определения специфических IgE и серологической диагностики (tIgE >20–30 МЕ/мл) и расчету дозы для анти-IgE-терапии моноклональными антителами.

Динамическое исследование специфических (sIgE) и общего (tIgE) должно быть рассмотрено через значительные промежутки времени (3–5 лет) или при наличии новых симптомов АР. После успешной АСИТ уровень определяемых sIgE может уменьшаться.

### Общий IgE (tIgE)

Иммуноглобулины Е вызывают аллергические реакции I типа и имеют важное значение для диагностики аллергии. В определении АР подчеркивается роль IgE в развитии специфического воспаления слизистой носа. Проявления АР являются результатом высвобождения медиаторов воспаления из базофилов и тучных клеток после связывания IgE, рецептора FcεR1 и аллергена. Каскад дегрануляции медиаторов и гистамина связан с взаимодействием аллергенов с фиксированными специфическими антителами IgE на мембране клетки, но уровень свободно циркулирующих IgE антител сыворотки строго не связан с симптомами АР.

Определение tIgE и sIgE при диагностике АР имеет основное значение для определения сенситизации, но не тяжести заболевания. Существует слабая зависимость развития серьезных аллергических реакций немедленного типа от величины содержания в крови tIgE. Однако пациенты с высокими значениями tIgE, как правило, являются полисенсибилизированными и чаще обнаруживают сочетанные симптомы конъюнктивита и более высокие показатели симптомов по ВАШ [368]. Следует учитывать, что повышение tIgE наблюдается при паразитозах, миеломной болезни, аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитах, некоторых инфекциях, укусах насекомых, опухолях и т. д.

IgE обнаруживаются в различных биологических жидкостях, в том числе в назальном секрете при классическом АР не менее чем в 70 % случаев [369]. При локальном АР IgE могут не обнаруживаться в сыворотке крови, но выявляться на поверхности слизистой носа, а также на поверхности базофилов крови (ВАТ — тест активации базофилов). Данный феномен подтверждает ключевое место IgE в патогенезе любого фенотипа АР [370].

Для разных возрастных групп пациентов в разных популяциях были установлены неодинаковые пороговые значения уровней tIgE, свидетельствующих о риске аллергии. Пороговые значения варьируют от 50 до 150 МЕ/мл [371]. Взрослые и дети с аллергическим ринитом имеют более высокие концентрации tIgE в сравнении с лицами, не имеющими атопической иммунной реактивности. Примерно половина пациентов с АР и БА имеют концентрации общего IgE, превышающие уровни более чем на 2 стандартных отклонения от нормальных возрастных значений данного показателя, но не менее четверти имеют нормальные значения tIgE [372]. Часть исследований свидетельствует об увеличении tIgE у пациентов с АР по сравнению с ринитом неаллергическим. Увеличение показателей tIgE выше 100–150 МЕ/мл рекомендуется рассматривать в качестве предиктора и биомаркера АР [373]. Другие исследования не подтверждают связь между АР и уровнем tIgE или говорят о его ограниченной клинической и диагностической ценности [374].

В реальной практике это делает неприменимым tIgE для скрининговой диагностики аллергии. Требуется определять sIgE к конкретному аллергену для подтверждения гиперчувствительности. Высокие уровни общего IgE полезны в качестве предикторов будущего аллергического заболевания [375]. Повышенный уровень tIgE ассоциирован с риском развития клинически явных симптомов. При обследовании пациентов с сенситизацией без симптомов пациенты с более высокими tIgE через 2 года после обследования чаще обнаруживали клинически значимые симптомы (чувствительность 46,3 %; специфичность 85,3 %). Нарастание tIgE в динамике может предсказать присоединение новой сенситизации, персистенцию заболевания и развитие дополнительных симптомов болезни и др. [376].

Значимость определения tIgE уступает значимости использования единых смесей специфических IgE, актуальных для региона и возраста. Смесью sIgE «Phadiatop», разработанная для Европы, показывает большую актуальность в диагностике аллергической сенситизации при АР и БА по сравнению с tIgE [377]. Концентрации tIgE полезны для оценки возможностей серологической диагностики. Известно, что при значениях tIgE <20 преимущественно обладают высокочувствительные методы над специфичными.

Например, кожные пробы показывают лучшие результаты, чем серологические методы, при низких уровнях IgE. Использование методов молекулярной диагностики при низких концентрациях IgE может показать ложноотрицательные результаты вследствие малого объема исследуемого материала [378].

Показано, что соотношение tIgE/sIgE полезно для оценки эффективности АСИТ, что закреплено в позиционных документах ЕААСI [379]. В работе авторов показано, что в случае моносенсибилизации к концу курса терапии наблюдается тренд на снижение tIgE и sIgE [380, 381].

Авторы документа считают, что использование tIgE для диагностики наличия атопии имеет слабую ценность, особенно у пациентов младшего возраста с моносенсибилизацией и небольшим стажем заболевания. Повышение значений tIgE не всегда свидетельствует о наличии клинически выраженной аллергии.

### Специфические IgE

Определения специфических IgE-антител сыворотки или адсорбированных на поверхности базофилов и тучных клеток применяется для установления релевантных аллергенов. Перечень предлагаемых для диагностики аллергенов постоянно растет и включает более 700 моноаллергенов и смесей аллергенов. Множество аллергенов получены из родственных источников одного семейства растений или животных и имеют значительную гомологию. Одновременно особенности распознавания вариативной частью антитела конкретного эпитопа аллергена в некоторых редких случаях показывают, что возможна моносенсибилизация к одному из близкородственных аллергенов за счет сенсибилизации к уникальному концевому эпитопу молекулы. Подходы к выбору перечня и количества исследуемых IgE отличаются в различных регионах.

Существующие методы определения sIgE основаны на принципе взаимодействия антиген-антитело, однако они различаются методами связывания аллергена, обнаружения сигналов, необходимым объемом образца, типом количественного определения sIgE и степенью автоматизации [382]. Свободные IgE обнаруживают в сыворотке путем связывания антитела на твердой фазе, адсорбированные sIgE определяют методом нанесения аллергена на кожу или слизистые (кожные про-

бы, назальный и конъюнктивальный тест). При определении sIgE *in vitro* можно использовать одноплексный анализ, который определяет sIgE для одного конкретного аллергена или источника аллергена или мультиплексный анализ, который одновременно оценивает sIgE против группы аллергенов. В основе метода лежит специфическая реакция антиген-антитело. Наиболее распространенным методом выявления специфических IgE (sIgE) к аллергенам является твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и его модификация, использующая иммунофлуоресценцию, а также иммунофорез.

К сожалению, не существует пороговых уровней sIgE, достоверно определяющих наличие уровня сенсибилизации, определяющего обязательность клинических проявлений аллергических заболеваний. В общем случае при повышении уровня sIgE растет вероятность клинических проявлений, но критический уровень подвержен значительным колебаниям. Рекомендуются определение sIgE при подозрении на АР, что позволяет в значительной мере увеличить точность диагностики и лечения пациента по сравнению с определением только Phadiatop и tIgE [383]. sIgE, равно как и кожные пробы, долго остаются положительными в период ремиссии. Клинические проявления могут быть ограничены коротким периодом, но уровни иммуноглобулина Е могут быть высокими в течение нескольких лет. Повышенные sIgE свидетельствуют о сенсибилизации, симптомы которой могут не проявляться при естественных уровнях аллергена или появляться при его пиковой концентрации, поэтому необходимо анамнестически или провокационно уточнять значимость изменений по результатам лабораторного исследования.

Динамика развития сенсибилизации свидетельствует о том, что через несколько лет, начиная от дебюта заболевания, большинство пациентов с АР, имеют sIgE к нескольким аллергенам. Выявление четырех или более положительных тестов sIgE (из 14 распространенных аллергенов) или сумма sIgE выше 34 IU/ml к данным аллергенам имеют 75% вероятности выявления лиц с аллергическими заболеваниями [384].

Определение sIgE-антител проводится в настоящее время с использованием тест-систем, позволяющих определять в 1 пробе антитела к одному аллергену, к смеси аллергенов или с помощью

мультиплексного анализа к фиксированному большому списку аллергенов.

Мультиаллергенные скрининги включают тестирование на 10–15 и более аллергенов. Данный сценарий применяется в случае первичного обследования пациента для оценки общего аллергологического статуса и сенсибилизации. Как правило, скрининги стоят дешевле определения большого числа отдельных аллергенов, но, в зависимости от методики определения, чувствительность и специфичность в отношении отдельных аллергенов может различаться. В общем случае при расхождении клинической картины, данных анамнеза и результатов первичного скрининга пациенту показано дообследование. Скрининговое исследование (плесень, региональная пыльца, кошка, клещ) дает положительный результат у 95 % пациентов, имеющих положительный результат при тестировании широкого спектра отдельных аллергенов [385].

Результаты, полученные при моноплексных исследованиях, всегда являются количественными. Эти методы требуют относительно большего объема сыворотки на тест (40–50 мкл сыворотки на аллерген), но способны связать большее количество антител sIgE из сыворотки и обеспечить большую чувствительность теста, особенно в детской практике. Не сравнивая диагностические возможности различных тест-систем, авторы считают необходимым отметить, что качественная детекция sIgE зависит не только от технических параметров окрашивания и детекции сигнала, но и от качества адсорбированного на носителе аллергического диагностикума. Существуют определенные проблемы с неравномерным содержанием белковых фракций в аллергенах у разных производителей, что приводит к различной чувствительности методов. Часть производителей используют международные единицы — МЕ/мл, некоторые кЕдА/мл (kU/мл), встречаются собственные единицы производителя. Обычно использование шкалы от 0 до 100 единиц и следующих неравномерных уровней гиперчувствительности (<0,35 у.е./мл — определяются как клинически не значимый (класс 0); значения 0,36–0,5 — очень низкий (класс 0–1); 0,51–1,0 — низкий (класс 1); 1,1–5,0 — средний (класс 2); 5,1–25 — высокий (класс 3); 25,1–75 — очень высокий (класс 4); >75 — исключительно высокий (класс 5)). Как правило, использование различных тест-систем приводит к несовпадению

уровней сенсибилизации при сравнении тестов различных производителей [386].

В последние несколько лет с дальнейшим развитием молекулярной диагностики появилась возможность проводить моноплексные анализы с использованием отдельных молекул аллергенов (т. е. не только с аллергенными экстрактами), что повышает чувствительность, специфичность и точность диагностики [387]. Использование целых экстрактов аллергенов и молекулярных компонентов имеет свои плюсы и минусы. Чувствительность мультиплексных анализов в целом ниже, чем традиционных моноплексных ИФА, однако специфичность выше. Если сравнивать моноаллергены, то рекомбинантные аллергены могут показать более высокий результат, чем натуральный экстракт. Использование мультиплексных диагностических систем с большим количеством рекомбинантных аллергенов позволяет исключить случаи перекрестной сенсибилизации и часто обнаружить сенсибилизацию к нетипичным для данного возраста и региона аллергенам, что повышает ценность такого диагностического подхода [388].

### Компонент-разделенная (молекулярная) аллергодиагностика

В конце 90-х годов были разработаны новые подходы в аллергодиагностике — молекулярная, компонент-специфическая или компонентная диагностика. Вместо экстрактов аллергенов в ней используют отдельные аллергенные молекулы — индивидуальные белки, алергокомпоненты. Алергокомпоненты могут быть выделены из природного источника (нативные молекулы) или биотехнологически произведенных рекомбинантных белков. Молекулярная аллергодиагностика позволяет более точно определять профиль и паттерны сенсибилизации, находить главные причинно-значимые аллергены и перекрестнореагирующие молекулы, а также молекулы, ассоциированные с высоким риском развития острых реакций.

Многокомпонентная молекулярная диагностика аллергии основана на определении концентрации специфических IgE для множества различных экстрактов и компонентов аллергенов в одном носителе («аллергочип»), благодаря которому стало возможно определять в одной пробе большой перечень IgE-антител. Мультиплексный подход в диагностике аллергии основан на использовании аллергенов в фиксированной панели. Очи-

щенные натуральные или рекомбинантные аллергокомпоненты иммобилизованы на твердой фазе — платформе биочипа, с ними связываются специфические антитела сыворотки пациента. После короткой отмывки образца аллерген-связанные антитела детектируют с помощью вторичных флуоресцентно-связанных антител. Доступный ряд панелей аллергенов (ISAC, ALEX), содержащих 100–300 наименований, требует небольшого объема сыворотки крови сравнимого с объемом для одного исследования ИФА. Диагностическая модель стала возможна благодаря использованию технологий обнаружения сигнала высокочувствительными методами учета результатов. Результаты теста измеряют с помощью сканера биочипов и программного обеспечения.

Особенно ценны такие определения при диагностике полисенситизированных пациентов, поскольку мультиплексы сочетают широкий охват перечня аллергенов и избавлены от ложных реакций, связанных с паналлергенными молекулами.

Технологически «аллергочип» производится ограниченным кругом производителей, перечень включенных в него аллергенов фиксированный. Возможность одновременного тестирования десятков аллергенов позволила создать единый универсальный диагностический «чип» для всех стран. Список определяемых позиций отличается у разных производителей, он постоянно дополняется и совершенствуется на основании научных исследований.

Молекулярная диагностика решает 4 ключевые задачи:

1. Дифференцировка между истинной и перекрестной реактивностью.
2. Оценка риска системных реакций при пищевой аллергии.
3. Выбор оптимальных кандидатов для АСИТ.
4. Определение прогноза заболевания на основании сенситизации.

Последний пункт не является очевидным и требует пояснения. Данные показывают, что особенности сенситизации и проявления аллергических реакций зависят от клинического течения и характера аллергена. Большое количество IgE-антител к отдельным аллергенным молекулам было ассоциировано с особенностями течения ринита и астмы. Например, сенситизация к главному аллергену кошки Fel d 1 определяет реакцию на это животное,

но появление молекулы Fel d 7 сразу расширяет реакцию на собак. Реакции к Der p 5 и Der p 21 наблюдаются чаще у больных аллергической БА, чем у пациентов с АР [389]. Пациенты с астмой имели IgE-реактивность к большему числу компонентов аллергенов домашней пыли, чем пациенты только с ринитом. Интересно, что частота обнаружений sIgE к молекулам домашней пыли не зависела от возраста пациентов [390].

Молекулярные аллергокомпоненты могут тестироваться с помощью одноплексного и мультиплексного анализа. Ценность одноплексных анализов заключается в том, что они являются количественными, высокоавтоматизированными (с возможностью дозирования как экстрактов, так и молекул в одном тестовом сеансе) и экономически эффективными, если проводятся по надежному диагностическому алгоритму. С другой стороны, сенситизация к некоторым аллергенам может быть пропущена или недооценена.

Мультиплексные анализы дают более широкое представление о профиле сенситизации пациента. К нему прибегают, когда необходимо протестировать более 12–13 молекул (что имеет как клиническое, так и экономическое преимущество) или при определении у детей из-за небольшого требуемого для исследования количества необходимой сыворотки, содержащей повышенные концентрации IgE.

Наиболее популярной на сегодняшний день является платформа ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher, Швеция). Компоненты аллергена иммобилизованы на платформе в трех экземплярах, образец сыворотки пациента наносится пипеткой на каждый реакционный участок (на один чип доступно четыре реакционных участка), и после инкубации и промывки для обнаружения IgE наносится антитело, меченное флуоресцентной меткой. После инкубации, промывки и сушки микрочип сканируется при помощи лазерного сканера. Изображение обрабатывается с помощью анализатора микрочипов (MIA), и результаты теста сообщаются в полуколичественных единицах измерения. Результаты теста определяются полуколичественно в стандартизированных единицах ISAC Standardized Units (ISU) в диапазоне 0–100 баллов и разделены на четыре различные категории: значения <0,3 ISU-E определяются как отрицательные; значения от 0,3 до 1 ISU-E — низкий; значения от 1 до 15 ISU-E — умеренно высокий и значения >15,0 ISU-E — очень высокие.

ImmunoCAP ISAC содержит 112 специфических и перекрестно реактивных компонентов аллергенов, включая маркеры риска пищевой аллергии, специфические маркеры пыльцы, клещей, животных, плесневых грибов, ракообразных и ядов насекомых, а также маркеры сенсибилизации к перекрестно реактивным карбогидратным детерминантам (CCDs).

В состав теста включены аллергокомпоненты из различных белковых групп с разными свойствами и способностью вызывать аллергическую реакцию. Метод может дать представление о полной картине профиля сенсибилизации пациента, а также информацию о специфической и перекрестно реактивной сенсибилизации и помогает с отбором пациентов для АСИТ. Ограничение метода — ISAC является полуколичественным и менее чувствительным, чем одноплексный метод, используемый при низком содержании специфических IgE.

Вторая модель мультиплексного анализа — Allergy Explorer-ALEX (Macro-ArrayDX Вена, Австрия). Преимуществом перед ImmunoCAP ISAC является количественное определение концентрации аллергенов. Набор содержит 300 наименований (120 экстрактов аллергенов и 180 молекулярных компонентов). Преимуществами метода является способность ингибирования CCD — кросс-реактивных углеводных компонентов, встречающихся у полисенситизированных пациентов [391]. Принципы метода являются аналогичными методу ISAAC, и в этой методике распознается интенсивность цветовой реакции для каждого пятна аллергена, которая измеряется камерой устройства. Программное обеспечение оцифровывает изображения и готовит отчет, в котором перечислены аллергены и компоненты и их оценка в kUA/L в диапазоне 0–50 kUA/L. Измеренные значения разделены на пять категорий сенсибилизации: значения <0,3 kUA/L определяются как отрицательные; 0,3–1 kUA/L — низкий уровень; 1–5 kUA/L — средний уровень; 5–15 kUA/L — высокий уровень; более 15 kUA/L — очень высокий уровень.

Моноплексная стратегия диагностики включает осмотр аллерголога, анализ профиля «фенотип пациента», кожные пробы и (или) sIgE к ограниченному списку наиболее часто встречающихся или подозреваемых для конкретного пациента sIgE. На основании результатов аллерголог решает, сколько и какие компоненты протестировать, чтобы получить более точную картину профиля сенсибилизации.

Мультиплексная стратегия диагностики — пациента обследуют с применением большого числа реагентов, выполняя сразу компонент-разделенную аллергодиагностику. Подход имеет преимущества у полисенситизированных пациентов с высокими уровнями IgE, где чувствительность имеет значение второстепенное. Недостатком метода является возможность получения ложноотрицательных результатов у пациентов с низкими IgE в начальный период заболевания. Он может быть экономически неэффективен у пациентов с моносенсибилизацией.

### Тест активации базофилов

Данный тест может выступать аналогом провокационных проб при подозрении на анафилактические реакции и очень полезен при диагностике локального АР. Тест активации базофилов (БАТ — Basophil activation test) позволяет оценить функциональную активность sIgE, его способность вызывать активацию базофила.

Принцип метода:

В состоянии покоя маркер активации базофила CD203c низко экспрессируется на мембране, а маркер CD63 — присутствует только внутри клеточных гранул и не определяется. После добавления аллергена и его взаимодействия с иммуноглобулинами E — молекулы CD63 и CD203c экспрессируются на клеточной поверхности и могут быть обнаружены мечеными АТ с помощью точной цитометрии.

Показана высокая чувствительность и специфичность (БАТ) при АР, обусловленном сенсибилизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам [392]. В исследованиях соавторов данного документа выявлено увеличение показателей БАТ после инкубации с амброзией у пациентов с ринитом и астмой. Значения БАТ коррелировали с титром sIgE к мажорному Amb a 1 [393] и показывали динамическое уменьшение после курса успешной АСИТ [394]. Существуют данные, что БАТ может быть более чувствительным, чем кожные пробы и sIgE при диагностике локального АР (ЛАР). В исследовании Gomez E. 8 из 16 пациентов с ЛАР показали положительный результат БАТ с аллергеном *D. pteronyssinus*. Ринит был доказан положительным назальным провокационным тестом и отрицательными результатами прик-теста и определения sIgE к клещам пыли [395].

### sIgE назального секрета

Выявление диагностически значимых уровней sIgE-антител в слизи, выделяемой из носа, не используется широко в реальной практике. При ЛАР методика может использоваться для доказательства релевантности аллергена [396]. Диагностика ЛАР основана на результатах назальных провокационных тестов, сочетания анамнеза и клинической картины, определения sIgE в назальном секрете при отсутствии положительных результатов кожных проб и специфических IgE в сыворотке крови. В детской практике признается, что ЛАР может быть начальной формой классического серопозитивного АР. У взрослых пациентов с большим стажем заболевания ЛАР остается стабильным долгие годы [397]. Разработка высокочувствительного метода определения sIgE позволила выявить в Донбассе больного (ребенок 3 лет) данной формой ринита, сочетанного с аллергической БА, на основании наличия диагностически значимых уровней sIgE к экстрактам аллергенов домашней пыли и клещам в назальном секрете и мокроте при отсутствии их в ротовой жидкости и сыворотке крови. Диагноз был выставлен в связи с наличием четкой связи обострений ринита и астмы с аллергенами домашней пыли и обнаружением низких концентраций sIgE в мокроте, назальном секрете [398]. В последние годы в нескольких публикациях подчеркивалась важность рассмотрения ЛАР в качестве основной позиции дифференциального диагноза в педиатрии, а также важность оценки состояния органа-мишени с помощью назальных провокационных тестов для исключения или подтверждения диагноза у детей с типичными симптомами АР и отрицательными результатами КПК и (или) sIgE [399].

### НАЗАЛЬНЫЙ ПРОВОКАЦИОННЫЙ ТЕСТ

Назальный провокационный тест (НПТ) — простой, безопасный и недорогой метод диагностики АР. Основная цель назального провокационного теста установить наличие и силу клинического ответа на аллерген, к которому выявлена сенсibilизация и подтвердить связь с триггером.

Попадание аллергена на слизистую оболочку носа вызывает немедленную иммунную реакцию первого типа и основные симптомы ринита: чихание, зуд, заложенность носа и выделения из носа, а также глазные симптомы. Процесс может происходить в естественных условиях, тогда данные

о связи с триггером получают при сборе анамнеза. Симптомы воспроизводятся при повторении специфического воздействия, развиваются в течение 1–2 часов после контакта с аллергеном и не требуют дополнительного подтверждения.

В сомнительных случаях реакция может быть смоделирована искусственно. При поиске триггера возникает необходимость различать сенсibilизацию и клинически значимую аллергию. Нередкими являются ситуации малоинформативного анамнеза, такие как: скудные постоянные жалобы при отсутствии каких-либо взаимосвязей при аллергии к клещам и животным; невозможность точно вспомнить даты обострения при пылевой аллергии. Эндоназальная провокационная проба с аллергеном позволяет непосредственно и убедительно проверить реакцию слизистой оболочки носа на подозреваемый аллерген в контролируемых условиях и подтвердить классический и локальный типы АР [400].

Клинические рекомендации КР МЗ определяют необходимость проведения НПТ с аллергенами у взрослых пациентов с АР:

1. Для уточнения диагноза при возникновении расхождений между данными анамнеза и результатами других методов диагностики;
2. При множественной сенсibilизации к различным аллергенам;
3. При необходимости выбора клинически значимого аллергена для проведения АСИТ.

ЕААСИ в позиционной статье определяет более широкий список показаний и противопоказаний к проведению НПТ. Приводим список с незначительными дополнениями и уточнениями.

Показания к НПТ:

1. Прямая диагностика ринита (проба подтверждает заболевание носа и пазух);
2. Персистирующий и интермиттирующий классический АР;
3. Локальный АР;
4. Профессиональный АР;
5. Непрямая диагностика (установление значимости триггера для других аллергических заболеваний):
  - системных реакций,
  - глазных симптомов,
  - пищевой аллергии;
6. Мониторинг АСИТ и выбор аллергена для терапии.

При хронических ринитах и блефароконъюнктивитах наблюдается неспецифическое воспаление слизистых, провокационное тестирование в условиях спонтанной ремиссии или умеренного обострения может уточнить диагноз.

При пищевой аллергии, анафилаксии ведутся поисковые работы по замене орального провокационного кормления более безопасными методами — назальным и конъюнктивальным тестами с пищевыми аллергенами [401]. Предлагается выполнять НПТ не только для выбора значимого аллергена для АСИТ, но и по окончании 3–5-летнего цикла терапии — для установления ее эффективности и необходимости продления курса лечения.

После отмены препаратов базовой терапии АР приблизительно у трети пациентов ухудшается течение АР. К проведению эндоназальной провокационной пробы (ЭПП) допускают пациентов, имеющих легкие признаки текущего АР (незначительное затруднение носового дыхания за счет отека слизистой оболочки носа, незначительное слизистое отделяемое).

Возможные ложноположительные результаты могут быть связаны с внешними и внутренними факторами. Наиболее частые ошибки представлены ниже, в основе которых чаще всего неспецифическая реактивность слизистой носа.

1. Изменения в носовом цикле,
2. Влияние лекарственных препаратов,
3. Фальсификация температуры веществ,
4. Недавнее воздействие аллергена или загрязнений,
5. Отсутствие адаптации к микроклимату помещения,
6. Недостаточный контроль назальной реактивности,
7. Реакции на примеси или консерванты аллергенов,
8. Неправильный pH или осмолярность экстрактов,
9. Неверная подача тестовых растворов.

Ложноотрицательные результаты могут быть получены, когда нос изначально «блокирован» лекарствами или заболеваниями или реакция на введение аллергена замаскирована текущими симптомами.

Причины ложноотрицательных результатов:

1. Физическая нагрузка перед исследованием,
2. Наличие полипов носа,
3. Несоблюдение периода выведения лекарств,
4. Неподходящие условия окружающей среды,
5. Неправильное хранение или использование тестовых реагентов,
6. Нарушение техники подачи тестового раствора,

Таблица 4. Противопоказания к назальному провокационному тесту и препараты, влияющие на результат (приводится по Gauvreau G. 2022)

Table 4. Contraindications to the nasal provocation test and drugs that affect the results (based on Gauvreau G. 2022)

| Противопоказания к назальному провокационному тесту                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Абсолютные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Относительные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анафилаксия на тестируемый аллерген</li> <li>2. Острое воспаление носа и пазух</li> <li>3. Неконтролируемое или тяжелое течение астмы</li> <li>4. Декомпенсация хронических заболеваний</li> <li>5. Иммунодепрессивная терапия</li> <li>6. Беременность</li> </ol>                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст до 5 лет (в КР 261 рекомендовано для взрослых)</li> <li>2. Нестандартизированные экстракты</li> </ol> <p><b>Временные противопоказания</b> (в скобках время, перед НПТ)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Острые заболевания (4 нед.)</li> <li>2. Вакцинация (1 нед.)</li> <li>3. Операция на полости носа или пазухах (6–8 нед.)</li> <li>4. Употребление алкоголя или табака (1–2 дня)</li> <li>5. Сезонное цветение (4 нед.)</li> </ol> |
| Препараты, влияющие на результаты НПТ (в скобках сроки отмены)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Антигистаминные системные (7 дней)<br>Антилейкотриеновые препараты (3 нед.)<br>Антигистаминные интраназальные (4–5 дней)<br>Топические кромоны (2–3 нед.)<br>Топические ГКС (2–3 дня)<br>Системные ГКС (2–3 нед.)<br>Трициклические антидепрессанты (2–3 нед.)<br>Биологическая терапия (неясно — 6 мес. для бронхиального провокационного теста) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

7. Заниженная концентрация аллергенов,
8. Выраженный начальный насморк.

НПТ или ЭПП высоко безопасный метод для клинической практики [402]. К местным нежелательным явлениям на фоне проведения НПТ относятся избыточно выраженные заложенность носа и ринорея. Системных реакций при проведении теста не описано, что упоминается в консенсусе ЕААСI и WAO. При анализе 11 499 тестов, проведенных у 518 детей и 5830 взрослых, в том числе у больных БА, были зарегистрированы лишь 4 локальных нежелательных явления с полным разрешением симптоматики в течение 30 минут. Хорошая переносимость пробы отмечена в 99,97 % случаев [403].

В отечественном исследовании по безопасности НПТ с аллергенами клещей домашней пыли у детей с АР и (или) с БА в 128 случаях положительного результата НПТ не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, системных реакций, бронхоспазма и случаев потребности в терапии выше стандартной после проведения теста. В 1 случае у пациента в возрасте 13 лет возникла осиплость голоса на введение аллергена в разведении 10 в степени  $-2$  (1:100), через 2 минуты после постановки турунды, смоченной раствором аллергена. Реакция купирована цетиризином в течение 25 минут после приема. У всех пациентов реакции на аллерген полностью разрешились в течение 30 минут наблюдения после пробы [404].

Для корректной оценки результатов проб *in vivo* очень важен учет всех возможных противопоказаний, методика дозирования аллергена, способ измерения симптомов и условия организации безопасности. Системные реакции и экзантемы крайне редки. Основные опасения вызывает риск бронхиальной обструкции при проведении НПТ. Риск бронхоспазма может появиться при нарушении техники введения аллергена (если аллерген попадет в носоглотку и далее в дыхательные пути) либо при превышении дозы аллергена. Таким образом, наиболее безопасны такие методы введения аллергена в нос, которые не дают риска распространения аллергена за пределы слизистой полости носа. Следует избегать методик, связанных с использованием небулайзера, недозированного спрея, многократного закапывания неизмеряемых объемов аллергена через нос.

### *Выбор пациента*

Пациент должен удовлетворять списку показаний и противопоказаний к тестированию. Возраст 5 лет выбран как пороговый для возможности получения адекватной обратной связи. В РФ возрастные ограничения прописаны нечетко. Важно, чтобы врач и пациент понимали необходимость и важность процедуры. Перед проведением провокационных тестов с аллергеном необходимо тщательно обследовать полость носа и оценить ее функциональное состояние, чтобы исключить влияние заболеваний, затрудняющих правильную интерпретацию результатов тестирования. При подозрении на полипозные или анатомические изменения рекомендовано провести осмотр у ЛОР врача и (или) лучевые и эндоскопические методы диагностики. Предыдущие контакты с аллергенами могут влиять на состояние носа. Назальные пробы с сезонными аллергенами выполняют спустя четыре недели после завершения цветения. Пробы с круглогодичными аллергенами возможны лишь при легких персистирующих симптомах. Постоянная тяжелая заложенность носа не позволит получить клиническую разницу после проведения НПТ.

### *Выбор аллергенов для пробы*

Для проведения НПТ используют стандартизированные препараты. На момент написания этой работы в РФ доступны лечебно-диагностические аллергены для внутрикожного и подкожного введения, накожного скарификационного нанесения и проведения прик-теста. Возможность использования их для интраназального введения в инструкции не прописана. Необходимость в проведении НПТ закреплена в клинических рекомендациях МЗ РФ, но методика и выбор аллергенов для НПТ в документации не уточняется.

Аллергены выпускаются промышленностью РФ в виде готовых растворов 10 000 PNU/ml. Производители могут выпускать аллергены в виде лиофилизатов, разводимых водой непосредственно перед использованием (из-за быстрого снижения концентрации при длительном хранении в разведенном состоянии). Растворы должны быть изотоническими, нейтральными по pH. Аллергены «Микроген», согласно паспорту качества, имеют pH = 6,5–7,3. Перед применением проверяют срок годности всех компонентов. Растворы, хранящиеся при температуре +4 °C, предварительно доводят до комнатной температуры во избежание

раздражения слизистых оболочек. Концентрация аллергенов для интраназальных тестов меньше, чем для прик-теста и скарификационных проб. Четких руководств для титрования аллергена производителями не представлено.

Основываясь на работах Трусовой О. В. и Proud D. [405], мы рекомендуем использовать разведения 1:100 (100 PNU/ml) и 1:10 (1000 PNU/ml). Есть данные, что можно применять растворы с большим разведением, до 10 PNU/мл (1:1000), для пациентов с высокими уровнями сенсибилизации и нестабильной астмой [406].

В реальной практике при диагностике ЛАР необходимо использовать стартовую концентрацию аллергена, равную 100 PNU/мл. При выборе аллергенов для АСИТ WAO предлагает сначала использовать концентрацию аллергена, которая дает размер папулы в прик-тесте 3 мм [407]. При отрицательном результате тестирования с разведенным аллергеном в качестве максимальной можно брать концентрацию, применяющуюся в кожных пробах.

#### *Методика проведения пробы*

Методики проведения НПТ могут различаться в практике аллергологов в различных странах мира. Позиционный документ ЕААСИ по проведению НПП (ЭПП) в рутинной практике опубликован 2018 году [408]. Последующий обзор 2023 года по методам провокационных тестов в аллергологии уточнил некоторые моменты, связанные с показаниями и техникой тестирования [409].

Тест лучше проводить утром, исключив раздражение слизистой оболочки (табачный дым, острая пища, кофе) и повышенные нагрузки для уменьшения влияния вазомоторных симптомов. Тест проводится в стандартных комфортных условиях помещения. Пациент должен иметь достаточно времени, чтобы адаптироваться к внутреннему климату, температуре и влажности клиники, чтобы уменьшить неспецифическую гиперреактивность слизистой. Авторы считают, что это время должно быть не менее 15 минут, но может быть скорректировано в зависимости от особенностей пациента. Необходимо стремиться к созданию стандартных стабильных условий тестирования. Рекомендованные параметры температуры и влажности помещения: температура  $20 \pm 1,5$  °C, влажность 40–60%. Важно избегать загрязнения кабинета посторонними веществами (аллергены, гистамин, лекарственные препараты с выраженным запахом). Тест проводит-

ся персоналом (врачами и медицинскими сестрами), владеющими методикой НПТ и прошедшими обучение по оказанию неотложной помощи. Медицинский персонал, участвующий в лечении аллергии, обязан уметь распознавать и лечить острые аллергические состояния. Для борьбы с симптомами тяжелой аллергии должны быть доступны антигистаминные препараты, кортикостероиды, короткодействующие  $\beta$ -2-агонисты, адреналин, назальные деконгестанты. Рекомендовано наличие спирометра и аппарата кислородотерапии, желателен доступ к отделению интенсивной терапии в течение пол часа. Подробные алгоритмы действий представлены в руководствах по лечению анафилаксии.

Европейская рабочая группа по НПТ советует использовать метод двухстороннего распыления для интраназального введения аллергенов. Самым простым и надежным устройством для НПТ признан распылитель с помпой, дозирующий 0,05 мл раствора. Техника введения направлена на покрытие слизистой оболочки нижней и средней части носа тестируемым аллергеном. Вводят 0,1 мл двумя впрыскиваниями (по 0,05 мл на впрыскивание) в каждую ноздрю: одно в нижний носовой ход и одно по направлению к средней носовой раковине. Следует избегать распыления в направлении носовой перегородки, чтобы предотвратить механическое раздражение. Необходимо сделать глубокий вдох перед нанесением аллергена, задержать дыхание во время распыления и глубоко выдохнуть после него для предотвращения проникновения аэрозоля в нижние дыхательные пути через носоглотку и уменьшения побочных эффектов.

В России отсутствуют коммерчески доступные аллергены для НПТ в форме спрея, и в этой ситуации приемлемо применение турунды, смоченной раствором аллергена. Турунда обеспечивает строго локальный контакт слизистой полости носа с аллергеном, что повышает безопасность НПТ. Объем жидкости для смачивания составил 0,2 мл аллергена в необходимой концентрации.

#### *Оценка НПТ*

Возможно использование шкалы симптомов ринита до и после теста, измерения назальной проходимости аппаратно, взятие назального мазка/лаважа, оксида азота выдыхаемого воздуха и т. д. Субъективные и объективные оценки состояния носа демонстрируют в исследованиях разные

типы взаимосвязей. Объективные показатели не позволяют оценить ощущения пациентов. АР является клиническим диагнозом, в определении заболевания нет измеряемых критериев нарушений носового дыхания.

Субъективные изменения (жалобы и симптомы) могут быть связаны с эффектом плацебо, с неспецифическим раздражением нервных окончаний, с физиологическим циклом. Назальная обструкция без зуда требует комплексной оценки, включающей как минимум один субъективный и один объективный параметр. Клинические симптомы считаются важнейшим критерием эффективности аллергопробы. Полуколичественные методики (количество чиханий, объем носовых выделений) также приемлемы в исследованиях, однако они менее удобны и надежны в реальной практике.

Шкалы для оценки симптомов.

1. Любой симптом можно оценить по шкале Лайкерта: 0 = нет, 1 = легкая, 2 = умеренная или 3 = тяжелая, maximum = 3 балла.
2. Шкалы TNSS шкала Лайкерта для 4 симптомов (max = 12 баллов): ринорея, заложенность носа, чихание и зуд в носу. Возможно добавление глазных симптомов, что должно оговариваться предварительно. НПТ ↑↑ ≥ 5 баллов, НПТ ↑ ≥ 3 балла.
3. ВАШ оценивает любые симптомы по шкале в 100 мм (степени нарушений изначально: легкая 0–30 мм; умеренная 31–70 мм; и тяжелая 71–100 мм). НПТ ↑↑ — 55 мм, НПТ ↑ — 25 мм.

Объективные измерения будут недоступны для большинства аллергокабинетов. В настоящее время в России не зарегистрированы пикфлоуметры вдоха, ограничена доступность оборудования для оценки проходимости полости носа (акустическая ринометрия, риноманометрия).

Акустическая ринометрия — неинвазивный метод диагностики, основанный на принципе эхолота. Прибор генерирует акустический сигнал (частотой от 150 до 10 000 Гц), который направляется в полость носа. Звук отражается от стенок носовых ходов, и эти отражения фиксируются датчиками. Компьютерная программа обрабатывает данные и строит график, отображающий площадь свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой. CSA-2 — это параметр, который используется

в акустической ринометрии (АР) для оценки проходимости носовых ходов. Он отражает минимальную площадь поперечного сечения полости носа на определенном участке.

Приводим данные для специализированных учреждений для риноманометрии как опорные точки для измерений и понимания динамики изменений показателей. В основном проба является несомненной при изменении на 40 % от исходного и положительной — на 20 %.

Проходимость носа объективно оценивают с помощью следующих методов:

- PNIF — пиковая скорость носового вдоха (зависит от усилия пациента и работы легких), НПТ ↑↑ — снижение потока ≥ 40 %, НПТ ↑ — ≥ 20 %.
- AcRh акустическая ринометрия (быстрая, стандартизированная процедура), НПТ ↑↑ — снижение CSA-2 на ≥ 40 %; НПТ ↑ — уменьшение объема на 2–6 см<sup>3</sup>; ≥ 27 % с обеих сторон.
- AAR активная передняя риноманометрия (высокочувствительная техника, международный стандарт) или 4-фазная риноманометрия. НПТ ↑↑ — снижение потока ≥ 40 %, НПТ ↑ — ≥ 20 % при 150 кПа.

Рекомендовано оценивать НПТ суммарно, используя объективные и субъективные параметры. Для положительного НПТ характерно сильное изменение одного из параметров или одновременное умеренное изменение симптомов и измерений.

### Процедура проведения НПТ по ЕААСI, 2018

Рекомендована 3-этапная проба: первый этап — базисное измерение симптомов или проходимости носа аппаратно и тест с контрольной жидкостью (аллергены содержат консерванты и стабилизаторы, которые могут вызвать реакцию); второй и третий этап — тест с аллергеном двусторонним нанесением (одно или два разведения).

Для отрицательного контроля (первый этап) динамическое изменение должно быть на 50 % меньше положительного показателя (ВАШ < 20 мм, TNSS < 2, снижение потока менее 20 %).

Оценка симптомов проводится однократно после каждого этапа, аппаратная оценка — трижды для исключения ошибки.

Временная линия теста:

1. Акклиматизация 15 мин. и базальная оценка симптомов и проходимости;

2. Контрольный отрицательный раствор интраназально с обеих сторон → ожидание 10 мин. → оценка симптомов и проходимости;
3. Двустороннее нанесение 0,1 мл аллергена (2 спрея по 50 мкл) → ожидание 10 мин. → оценка симптомов и проходимости;
4. При отрицательном результате ожидание 10 мин. → оценка симптомов и проходимости;
5. При необходимости двустороннее нанесение 0,1 мл аллергена в повышенной концентрации;
6. Оценка через 10 мин.;
7. Наблюдение 30 мин. для исключения бронхиальной обструкции.

При позитивной реакции на любом из этапов тест прекращают и вводят контролирующие медикаменты.

#### *Модифицированная методика НПТ для РФ*

АДАИР предлагает методику, опробованную в педиатрической практике экспертами Ассоциации. В детской практике целесообразно применять градуированную методику. Большое значение для информативности и безопасности НПТ имеет способ дозирования аллергена. Использование низких концентраций аллергенов исследовалась в работе Трусовой О. В. [111] При этом у 15 пациентов из 128 имевших положительную реакцию, проба была положительной на минимальной концентрации, что показывает целесообразность высоких разведений аллергена. НПТ начинают с контрольной жидкости. В отечественном исследовании безопасности НПТ с аллергеном КДП использовали одностороннее введение турунды, так как двусторонняя постановка турунды приводит к большему дискомфорту для пациента. При выполнении теста

0,2 мл необходимой жидкости наносят на ватную турунду и вводят ее в одну и ту же ноздрю на глубину 2–2,5 см на 3 минуты с интервалом между двумя введениями 10 минут. До и после каждого введения выполняют переднюю риноскопию, оценивают жалобы, измеряют один из объективных показателей проходимости полости носа (например, пиковую скорость вдоха через нос).

Этапы:

1. Разводящая жидкость (отрицательный контроль)
2. Разведение аллергена 1/10000
3. Разведение аллергена 1/1000
4. Разведение аллергена 1/100
5. Разведение аллергена 1/10
6. Цельный аллерген

**Заключение.** Диагностика АР у детей, не отличаясь по основополагающим принципам от таковой у взрослых пациентов, имеет свои характерные особенности. В ранний возрастной период при развитии аллергической сенсибилизации еще не устанавливается достаточная концентрация специфических IgE-антител, что осложняет их детекцию, особенно в возрасте до 1 года. При этом существуют возрастные ограничения по применению методов диагностики *in vivo*, хоть и не всегда достаточно обоснованные. Поскольку АР дебютирует довольно рано потребность в его своевременной диагностике очень высока, а указанные ограничения осложняют работу специалиста, требуя от него особой осторожности и достаточной аргументированности для применения того или иного метода диагностического подтверждения заболевания. Тем не менее достаточный арсенал диагностических средств *in vivo* и *in vitro* позволяют специалисту с достаточной долей уверенности подтверждать диагноз АР.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Дифференциальный диагноз АР проводят с заболеваниями, сопровождающимися длительной заложенностью носа (персистирующий АР) или ринореей, чиханием, зудом (интермиттирующий АР).
- В детском возрасте необходимо исключать анатомические причины обструкции — аденоидные разрастания, повторные вирусные инфекции, «двойной» АР, пороки развития носа. У подростков также может наблюдаться гормональный, вазомоторный, медикаментозный ринит.
- Лекарственный (ятрогенный ринит), ринит на фоне гастроэзофагеального рефлюкса, полипозного риносинусита, реактивный ринит наблюдаются преимущественно у взрослых пациентов, но может встречаться и у подростков, приближающихся по возрасту к 18 годам.

Задача дифференциального диагноза состоит в выделении специфических отличий (патомонических симптомов) заболеваний с целью распознавания клинически сходных нозологий. Принципы первичного выявления АР и его основные признаки и особенности клинической картины рассмотрены в соответствующем разделе. Задача данной главы рассмотреть типовые клинические подходы к оценке симптомов заболеваний носа, необходимые для дифференциальной диагностики. В главе будут рассмотрены ряд состояний, сопровождающихся основными жалобами, характерными для АР и проявляющимися общими синдромами. Каждому состоянию будет дана краткая характеристика, позволяющая распознать ключевые симптомы и провести диагностику.

Наибольшее затруднение в педиатрической практике вызывает диагностика АР легкого персистирующего течения. Подобные риниты имеют скудную клиническую симптоматику, стертые проявления и невыраженный зуд, чихание вследствие постоянного контакта с аллергеном и истощения гистаминовых механизмов. Круглогодичные АР сложны для диагностики и имеют общий симптомокомплекс с хроническими инфекционными ринитами, риносинуситами, аденоидитами. Более того, у части детей эти патологические состояния будут коморбидно сочетаться [410]. Нейропатиче-

ский компонент основных симптомов, связанный с возбуждением нервных волокон, характерен и для вазомоторного ринита, и для АР. Отек слизистой может быть вызван активацией специфических рецепторов ангиотензина, фосфодиэстеразы половыми гормонами или медикаментами.

Существуют возрастные различия частоты встречаемости заболеваний. У младенцев нарушение носового дыхания необходимо дифференцировать с наследственными заболеваниями и врожденными пороками строения носовой полости: цилиарной дискинезией, атрезией хоан, муковисцидозом. В младшем и среднем детском возрасте затяжной ринит часто связан с респираторными инфекциями, сопутствующей гиперплазией лимфоидной ткани и затяжным реактивным воспалением. В педиатрии наблюдаются два основных клинических фенотипа воспалительного ринита: инфекционный ринит (ИР) и АР. Аутоиммунное, гранулематозное, специфическое воспаление представлены значительно реже [411]. Низкая медикаментозная нагрузка на пациентов в педиатрии уменьшают частоту ринита, связанного с приемом лекарств.

В подростковом возрасте значительную часть неаллергических ринитов занимает вазомоторный ринит, гормональный ринит в период полового созревания, ринит, связанный с бесконтрольным приемом деконгестантов. Добавляется вторичный ринит и аденоидит после раздражения стенки глотки на фоне хронических заболеваний ЖКТ, например гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Во взрослом возрасте риски этих заболеваний сохраняются, увеличивается частота кист пазух, хронических риносинуситов, полипозных деформаций синусов, эозинофильных поражений респираторного тракта.

В тексте главы по возможности мы постараемся указать наиболее удобные и применимые в практике методики диагностики. Подробно аллергологическое тестирование изложено в предыдущей главе, а в аспекте дифференциального диагноза нужно учитывать, что у детей при АР дифференциально-диагностическая роль концентрации общего IgE в сыворотке невысокая. Суммарный IgE может быть ниже референсных значений по возрасту, что не исключает специфической сенсибилизации. IgE длительно определяются у сенсибилизированных пациентов без жалоб, незначительно повышаются при контакте с аллергеном и не могут быть ис-

пользованы как маркер аллергии или показатель текущего обострения. Обнаружение положительных sIgE может не коррелировать с симптомами и одновременно не исключает наличия другого заболевания носа. Повышение IgE вызывается неаллергическими, аутоиммунными, инфекционными, паразитарными и опухолевыми заболеваниями, однако определение sIgE и (или) проведение кожных проб необходимо для подтверждения сенсibilизации и связь симптомов и сенсibilизации должна быть доказана клинически.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

### *Определение*

АР — это IgE-опосредованное воспаление слизистой носа, возникающее в ответ на попадание аллергена при вдыхании, контактно или внутрь. Ринит может протекать в виде острых эпизодов или по типу длительно протекающего воспалительного процесса слизистой, а также сочетания этих вариантов.

### *Частота встречаемости*

Заболевание часто встречается у детей (около 14 %) и варьирует в зависимости от региона. Может начинаться у детей первого года жизни, но крайне редко встречается в возрасте до 6 месяцев.

### *Ключевые симптомы*

Патогномоничные симптомы аллергического интермиттирующего ринита — это острый зуд носа в сочетании с зудом глаз, приводящие к чиханию, ринорее и слезотечению. При длительной экспозиции аллергена трансформируется в заложенность, снижение обоняния. Зуд связан с эндогенным выбросом гистамина при дегрануляции тучных клеток, что приводит к отеку, раздражению рецепторных окончаний слизистой и рефлекторному вовлечению слизистой глотки и глаз. Гиперсекреция железами слизи при воспалении приводит к серозно-слизистому отделяемому из полости носа и постназальному затеку.

### *Особенности заболевания*

Особенностью АР является быстрое появление жалоб после воздействия внешнего специфического триггера. Аллергеном может быть крупный белок в составе пыльцы, частиц шерсти, эпителия животных, телец членистоногих (клещей пыли) и пищи. Как правило, пациенты отмечают усиление жалоб при контакте с аллергеном либо при увеличении его количества (повышение дозы или времени экспозиции).

### *Анамнез болезни*

АР может носить циклический характер, совпадающий по времени с периодом цветения пыльцы, или, напротив, монотонное течение при длительном контакте с аллергеном в месте проживания. Для АР характерна коморбидность с Т2-зависимыми заболеваниями. Считалось, что у детей АтД предшествует АР, но в последние годы эта концепция пересмотрена: классическая этапность атопического марша соблюдается не более чем в 20 % случаев, в остальном наблюдаются различные сочетания проявлений и времени возникновения БА, АтД, АР. По данным Мешковой Р. Я., пищевая аллергия является более значимым предиктором возникновения АР в российской популяции, чем АтД [412]. АР может быть вызван пищевыми антигенами [413]. Ранее упоминавшаяся работа о нарастании частоты встречаемости АР у детей с ПА подтверждает предположение о целесообразности обследования детей раннего возраста с симптомами заложенности носа на пищевые аллергены. Не вполне ясен путь попадания пищевого аллергена для развития жалоб. Наиболее очевиден оральный — появление жалоб после употребления в пищу аллергена, однако случаи, когда сформирована относительная пищевая толерантность и жалобы проявляются только со стороны респираторного тракта, относительно редкие [414]. Одновременно возможен ингаляционный путь сенсibilизации и поступления аллергена с развитием симптомов через воздействие микрочастиц пищи, содержащихся в домашней пыли.

### *Объективные данные*

Объективный осмотр выявляет заложенность носа и нарушение носового дыхания умеренно симметричное или перемежающееся (с учетом ритма носового дыхания).

При передней риноскопии слизистая, как правило, бледная, отечная. Отделяемое обильное серозное при сезонных формах и скудное слизистое — при персистирующем рините. Частыми жалобами является зуд и чихание, что патогномонично для сезонных форм, сочетающихся с двусторонним конъюнктивитом и зудом глаз. Заложенность при среднетяжелых формах выраженная, часто ночная. В острый период выражен конъюнктивит, проявляющийся зудом и гиперемией конъюнктив. Применяемые самостоятельно безрецептурные медикаменты (антигистаминные,

деконгестанты) могут значительно изменять визуальную картину.

#### *Диагностика*

Характерные лабораторные изменения при АР — это повышение специфического IgE крови к причинно-значимым аллергенам и (или) положительные кожные пробы. Общий IgE может быть нормальным. Эозинофилия крови ( $>300$  в мкл) либо в риноцитограмме ( $>20\%$ ) характерна, но отсутствие указанных отклонений не может исключать АР. Естественная назальная провокация (при контакте с аллергеном) либо индуцированная (провокационный тест) подтверждают диагноз.

#### *Ответ на терапию как подтверждение диагноза*

АР быстро отвечает на пробную терапию H1-блокаторами и ГКС (ex juvantibus). Острый АР отвечает на терапию антигистаминными в течение 20 мин. — 4 часов. Персистирующий ринит может давать стертый ответ, который пациент может заметить к исходу первой недели лечения. Назальные стероиды обеспечивают контроль симптомов в течение первых 2–4 суток. Монтелукаст в течение нескольких часов — дней показывает эффект в отношении симптомов, но меньше, чем интраназальные стероиды. Назальные деконгестанты способны обратимо снять симптомы, и ответ на эти препараты не может быть дифференциальным критерием.

#### *Коморбидности*

Аллергическая БА, пищевая сенсibilизация, АТД.

## **ИНФЕКЦИОННЫЙ РИНИТ**

Инфекционный ринит, как и все инфекционные болезни, встречается постоянно и так же, как все инфекции, может быть условно разделен на 2 большие группы: вирусного и бактериального происхождения. Для вирусных ринитов характерно скорее острое течение, в то время как риниты, длительно и вяло текущие, чаще связаны с возможной колонизацией полости носа патогенными бактериями. Любой инфекционный процесс может проходить остро циклически, с периодом продромы, разгара симптомов и угасания — реконвалесценции. В этом случае симптомы похожи на интермиттирующий АР. Напротив, при хроническом течении инфекции подобная периодизация будет стертой и неявной, что может маскировать персистирующее течение АР. Можно выделить упрощенно острый инфекционный вирусный ринит, острый бактериальный ринит (риносинусит),

хронический бактериальный риносинусит. Сложность заключается в наличии сходной с АР постоянной симптоматики, которая зависит от вида возбудителя и нозологической формы [415].

#### *Определение*

Инфекционный ринит (ИР) — воспаление слизистой носа и пазух, вызванное внешним инфекционным триггером — вирусом или бактерией.

#### *Частота встречаемости*

Высокая в любом возрасте. Младенцы могут болеть несколько реже по причине ограниченных социальных контактов. Крайне высокая встречаемость отмечается у детей дошкольного возраста после поступления в организованный коллектив. Считается нормальным до 8 раз в год детям 2–6 лет переносить манифестные формы респираторных вирусных заболеваний. В школьном возрасте 2–4 заболевания в год являются обычными. Стертые безлихорадочные заболевания и носительство микробов на слизистых остаются незамеченными, но могут вызывать повторные симптомы заложенности и ринореи без общих проявлений.

#### *Ключевые симптомы*

Острые циклические симптомы (продрома, разгар, реконвалесценция), возможно с лихорадкой, общим недомоганием. В дебюте сухость и зуд в носу, першение в глотке, дискомфорт в глазах делают заболевание сходным с острыми проявлениями аллергии. Описано повышение концентрации гистамина в эпителиальных тканях в первые сутки ОРВИ у пациентов без аллергии. Это послужило поводом использовать антигистаминные препараты при простуде [416]. В течение нескольких часов появляется ринорея сначала серозно-слизистая, а затем слизистая. Чихание из-за зуда в носу возможно, но оно быстро сменяется чиханием вследствие ринореи. Обильное отделяемое из носа провоцирует постназальный затек, влажный кашель. Обоняние снижено, но не теряется полностью. Как правило, инфекционное воспаление затрагивает синусы, что может приводить к более выраженной заложенности носа, распирающую пазух, обильному вязкому отделяемому.

#### *Особенности заболевания*

Характерен эпидемический подъем в осенне-зимний период, цикличность и обратимость симптомов в течение 5–7 дней. Заложенность может сохраняться дольше. Считается, что разные вирусы могут вызывать специфические фенотипы респираторных инфекций, но клиническая диагностика разных

ОРВИ (кроме гриппа и COVID) затруднительна и имеет мало смысла по причине отсутствия этиологического лечения. Известно, что риновирусы способны индуцировать обострения АР и БА через систему ICAM-1-рецепторов. У пациентов с аллергией после заражения риновирусной инфекцией в назальном секрете обнаруживаются повышенные концентрации IL4 и 5 [417]. Это легло в основу концепции «двойного» АР, когда при вирусном триггере клиническая картина и длительность заболевания напоминает классический АР.

#### *Анамнез болезни*

Острое начало. Особенно высокая частота в когорте детей 3–7 лет и сезонные осенне-зимние подъемы в других возрастных группах.

#### *Объективные данные*

Слизистая полости носа гиперемирована в первые сутки заболевания, отделяемое в зависимости от стадии от серозного до слизистого густого, в исходе возможно с зеленоватым оттенком. Типично сочетание с гиперемией глотки, конъюнктив, увеличением шейных лимфоузлов [418].

#### *Диагностика*

В основном клиническая. Риноцитограмма будет иметь неспецифический характер: при вирусных поражениях с нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией, при бактериальной — преимущественно нейтрофильной. Картина клинической гемограммы показывает сходные изменения: эозинофилии нет, лейкоцитоз за счет лимфоцитов или нейтрофилов в зависимости от этиологии и стадии. IgE общий и специфический в большинстве случаев не повышаются, если ранее он не был выше нормы, стойкая эозинофилия не характерна.

#### *Ответ на терапию*

Несмотря на то что при ОРВИ в первые дни отмечается повышение гистамина в крови и моче, использование H1-блокаторов не приносит значительного результата. 1-е поколение обладает холинолитической способностью, приводящей к сухости слизистой. Стероиды не вызывают немедленного эффекта.

*Коморбидности.* Любые.

## **РИНИТ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ДЫМА**

Реактивное воспаление слизистой носа может возникать в ответ на внешнее раздражение поллютантами, но в педиатрической практике случаи профессионального ринита можно считать казуистическими. Чаще в детской практике ри-

нит возникает при проживании в помещении, где курят взрослые или если качество окружающего воздуха плохое, то есть имеет место неблагоприятная городская среда с большим количеством загрязняющих воздух факторов (в первую очередь промышленные выбросы). Насыщенность атмосферы твердыми частицами и (или) химическими раздражающими агентами может провоцировать жалобы у пациента. Ринит может быть спровоцирован традиционным дымом сгорающего табака и аэрозолями курительных жидких смесей [419].

#### *Особенности этиологии и анамнеза*

Проживание в помещении с курильщиками, в промышленных городах, вблизи крупных магистралей, химических производств, котельных. В сельской местности возможен персистирующий контакт с дымом при печном отоплении. Ринит является внешним и возникает в результате воздействия триггерного фактора, после которого усиливаются жалобы. Значительная часть жалоб при раздражительном рините может быть связана с неспецифическим эпителиальным воспалением при повреждении слизистой, и часть жалоб может определяться вазомоторным эффектом. В патогенезе рефлекса участвует раздражение нервных окончаний носа через систему капсаициновых рецепторов, а также посредством нейропептидов, таких как субстанция Р, нейрокинин А, CGRP [420].

#### *Объективные данные*

Ринит, спровоцированный химическими агентами, может проявляться раздражением слизистой носа и глаз, заложенностью, чиханием, ринореей, ощущением назального дискомфорта. Продолжительное вдыхание поллютантов и табачного дыма провоцирует головную боль, нарушение обоняния.

#### *Диагностика*

Лабораторная диагностика в таких случаях не применяется. Повышение IgE не наблюдается, так как триггеры, как правило, небелковой природы и взаимодействие не является IgE-зависимым. Несмотря на то что крупные частицы могут быть выступать в качестве гаптенных, у детей специфические реакции на гаптенные раздражители считаются большой редкостью. Тем не менее крупные молекулы могут вызвать иммунные клеточные реакции. Аллергия на табачный дым, вероятно, является мифом несмотря на то, что пассивное курение детей, подвергающихся воздействию табачного дыма в курящих семьях, повышает риски их сенсибилизации в 3–4 раза по сравнению с деть-

ми в семьях некурящих [421]. В 1960–70-х годах в работах на кроликах показана способность компонентов табачного дыма вызывать повышение специфических IgE сыворотки крови к экстракту табака [422]. Существуют лабораторные диагностикумы, определяющие IgE-антитела к листу табака. Распространенность антител в детской популяции неизвестна [423]. Показано, что экстракт листьев табака показывает перекрестную чувствительность с полынью и томатами [424]. Сенсибилизация к табаку приводит к риниту и астме среди работников табачных фабрик [425].

*Общие симптомы с АР:* острое начало при контакте с внешним агентом, сочетание ринита и поражения глаз с рефлекторным чиханием.

#### *Ответ на терапию*

АГ, монтелукаст не применимы и не профилактируют химический и раздражительный ринит. Стероиды могут быть полезны, но их эффективность, вероятно, невысокая.

#### *Коморбидности*

АР, поскольку поражение слизистых химическими агентами провоцирует повышенную проницаемость для аллергенов, инфекционные риниты.

## **ВКУСОВОЙ РИНИТ**

#### *Определение*

Ринит, связанный с употреблением острой или горячей пищи [426].

#### *Частота встречаемости*

Неизвестна. Может сопровождать вазомоторные нарушения и гиперреактивность при других видах ринита.

#### *Ключевые симптомы*

Как правило, возникает стремительное появление серозного отделяемого из носа, возможно чихание и слезотечение.

#### *Особенности заболевания*

Появляется немедленно после поедания горячей, острой пищи либо блюд с выраженным запахом и вкусом. Механизм, вероятно, связан с возбуждением системы нейрогенных пептидов, холинергической и вегетативной симпатической системы и чувствительных вкусовых волокон.

#### *Анамнез болезни*

Периодические возвратные жалобы на ринит во время еды. Принципиальным отличием от АР является связь с различными продуктами. Определяющим является наличие пускового фактора — острота и (или) температура, а не сенси-

билизация к аллергену. При условии пылевой аллергии необходимо учитывать возможные случаи перекрестных реакций продуктов с другими аэроаллергенами через системы ЛТР и запасных белков. Описаны случаи истинной аллергии на перец, пасленовые, пищевые злаки и т. д. с образованием специфических антител. Аллергия на пряности (зира, тмин, гвоздика) тесно связана с аллергией на сложноцветные.

#### *Объективные данные*

В момент обострения появляется отечность слизистой носа с серозным отделяемым, вне обострения возможна нормальная клиническая картина или проявления другого хронического ринита.

#### *Диагностика*

Исключительно клиническая. Важен сбор анамнеза заболевания и сопутствующего аллергологического анамнеза. Принципиально появление симптомов после разнообразных блюд, нет корреляции с постоянными аллергенами, нет выраженной пылевой сенсибилизации. Отрицательные кожные пробы и отрицательные результаты определения sIgE.

*Ответ на терапию.* Ринит купируется самопроизвольно. Назальные глюкокортикостероиды при длительном использовании могут быть эффективны, поскольку снижают количество воспалительных цитокинов вблизи рецепторов нервных волокон в слизистой носа. Скорость наступления эффекта низкая, требуется длительное использование. Капсаицин и антихолинергические препараты интраназально не используются в РФ.

#### *Коморбидности*

Хронический ринит, вазомоторный, АР.

## **ГОРМОНАЛЬНЫЙ РИНИТ**

#### *Определение*

Отдельный тип неаллергического ринита, связанный с диспродукцией гормонов или повышением чувствительности клеток к естественным гормонам при определенных физиологических состояниях (беременность, половое созревание) или при заболеваниях.

#### *Частота встречаемости*

Данные ограничены. Существуют эпидемиологические данные, что ринит беременных встречается у каждой 5-й пациентки [427].

#### *Ключевые симптомы*

Отечность слизистой носа, ощущаемая как заложенность.

### Особенности заболевания

Разнообразная группа хронических ринопатий, связанных с нарушением гормональной регуляции. Отечность слизистой носа может быть спровоцирована воздействием соматотропного гормона, половых гормонов, а также может быть вызвана дефицитом тироксина. Чаще всего выявляются эстрогензависимые ринопатии. Увеличение концентрации эстрогенов (в том числе и физиологическое при менструальном цикле) приводит к ринорее и заложенности носа. Кроме ринита, подобные эффекты описаны для ангионевротического отека и астмы [428]. Прогестерон и  $\beta$ -эстрогены повышают экспрессию H1-рецепторов на клетках и могут потенцировать эозинофильное воспаление верхних и нижних дыхательных путей [429]. Активирующее влияние эстрогенов на M2-макрофаги легких считают одной из причин БА. Для такого фенотипа БА эозинофилия не характерна и при исследовании обнаруживают Th1- и Th17-зависимое воспаление.

Иммуносупрессивное влияние кортикостероидных гормонов на клеточное воспаление широко известен. Описаны механизмы взаимодействия стероидных половых гормонов с клеточными рецепторами лимфоцитов и эозинофилов. Основное воздействие реализуется через глюкокортикоидный рецептор (glucocorticoid receptor — GR), андрогеновый рецептор (androgen receptor — AR), и  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы (estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta$  (ER $\alpha$  & ER $\beta$ )). Мужские половые гормоны обладают преимущественно супрессивным действием на Th2-клетки за счет стимуляции Treg и Th17-лимфоцитов. По другим данным, их действие плейотропно, поскольку обнаружено повышение продукции IL5 и IL13 после активации андрогенового рецептора. При беременности повышение продукции гормона роста плаценты коррелировало с частотой встречаемости гормонального ринита [430].

Микседема (гипотиреоз), акромегалия могут быть причиной гипертрофии слизистой и увеличения продукции секрета бокаловидными клетками, что проявляется заложенностью носа и ринореей с слизистым отделяемым [431].

### Анамнез

Ринит на фоне аутоиммунного тиреоидита с декомпенсированным гипотиреозом, беременность, прием оральных контрацептивов, подростковый возраст.

### Объективные данные

Ринит без зуда, чихания, превалирует заложенность со слизистым секретом.

### Диагностика

Клиническая, специфической — нет.

### Ответ на терапию

Антигистаминные системные не эффективны. Назальные стероиды малоэффективны. При рините беременных рекомендуется использование назальных душей с солевыми растворами. Применение деконгестантов эффективно, но провоцирует медикаментозный ринит при затяжном применении и вызывает опасения неблагоприятного влияния на плод из-за адренолиноподобного действия.

### Коморбидности

Гипотиреоз.

### Физиологический и гендерный фон

Беременность, женский пол.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ РИНИТ

### Определение

Под “зонтичным” диагнозом «ринит, вызванный лекарствами» (лекарственный ринит, Drug induced rhinitis) объединяют несколько клинических вариантов, общим для которых является появление назальных симптомов после использования обоснованно назначенного лекарственного средства. Патогенетические механизмы лекарственного ринита значительно различаются и обусловлены фармакологическим действием препаратов, затрагивающим сосуды или рецепторы слизистой оболочки носа, воздействие на секрецию бокаловидных клеток, блокирование или, напротив, стимуляция нервных холино- и симпатических рецепторов, изменение продукции цитокинов. Заболевание имеет симптоматику, сходную с персистирующим АР, и вызывает трудности при постановке диагноза, особенно у коморбидных пациентов старшего возраста. Многие лекарственные средства могут вызвать заложенность и отделяемое из носа:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты;
2. Вещества, действующие на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы;
3. Ингибиторы фосфодиэстеразы различных типов;
4. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента;

5. Психотропные средства;
6. Цитостатики;
7. Гормоны;
8. Диуретики.

Эффекты, как правило, развиваются при длительном использовании препаратов и проходят в течение нескольких дней или недель после их отмены. Авторы обращают внимание на то, что ринит, связанный с деконгестантами, имеет уникальное наименование «медикаментозный ринит (Rhinitis medicamentosa)» и будет рассмотрен ниже.

## РИНИТ НА ФОНЕ НПВС

### *Определение*

Изученный тип лекарственного ринита. Ринит, связанный с НПВС, терминологически переименован в респираторное НПВС-ассоциированное заболевание (устаревшее название — «аспирин-связанные») [432].

### *Частота встречаемости*

Самостоятельные жалобы на непереносимость НПВС предъявляют до 1,8% взрослого населения, в группе пациентов с БА распространенность возрастает до 10%, но при провокационном тестировании до 21% взрослых с БА обнаруживают ограничение воздушного потока после приема НПВС. В детской популяции анамнестически 1–3%, при оральной провокации от 0 до 3% [433].

### *Ключевые симптомы*

Острое начало жалоб после НПВС, возможно с бронхоспазмом.

### *Особенности заболевания*

У детей редко, встречаются подростки с подобными жалобами. В основе патогенеза непереносимости НПВС нарушение фармакологическими препаратами тормозных механизмов воспаления. Может наблюдаться в составе «аспириновой триады»: ринит с полипозом носа, астма и острая непереносимость НПВС — или выступать как отдельное заболевание. Типичный пример такого лекарственного ринита — длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушающих метаболизм арахидоновой кислоты через блокирование циклооксигеназы 1-го типа, что приводит к недостатку простагландина E, избытку лейкотриенов C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> в слизистых. В таких условиях повышается миграция воспалительных клеток и активируются эозинофилы и тучные клетки, происходит выделение цитокинов воспаления с развитием симптомов.

### *Анамнез болезни*

Острая дыхательная симптоматика развивается в течение 30–180 мин., доза аспирина составляет от 10 до 300 мг (в среднем 60 мг). У детей ринит с заложенностью, слизисто-гнойными выделениями может сопровождаться крапивницей с ангиотеком, бронхоспазмом.

### *Объективные данные*

Не специфичные, пациенты часто требуют томографии пазух для исключения полипов.

### *Диагностика*

Назальная провокационная проба с НПВС не распространена. Оральная проба проводится при условии возможности оказания экстренной помощи. Тестирование бронхов проводят с помощью спирометрии и оценки ограничения воздушного потока.

### *Ответ на терапию*

Требуется исключение НПВС. Стероиды эффективны, в то время как антигистаминные препараты не эффективны. В небольших исследованиях показано, что монтелукаст оказывает терапевтический эффект при «аспириновой» астме, снижая количество воспалительных медиаторов, определяемых в лаважной жидкости из носа [434, 435]. Использование монтелукаста за 12 часов до провокационного назального теста с лизин-аспирином сохраняло проходимость носа [436].

### *Коморбидности*

Неаллергическая эозинофильная астма, полипоз, риносинусит.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ РИНИТ (РЕЦЕПТОРНЫЙ)

Это нейрогенный тип ринита, под которым понимают назальную симптоматику, появляющуюся после идиопатического воздействия разнообразных групп препаратов на рецепторы и волокна автономной вегетативной нервной системы, способные вызвать изменения в слизистой носа, тонусе сосудов и секреции слизистых желез. Описаны подобные эффекты для следующих групп препаратов:

1. А1-антагонисты (альфузозин, буназозин, доксазозин, празозин, тамсулозин) — используются в кардиологии и как препараты для лечения гиперплазии простаты.
2. А2-агонисты (клонидин, метилдопа, пирибидил) — для лечения артериальной гипертензии, синдрома отмены опиоидов, а так-

же для уменьшения симптомов, связанных с тревожными состояниями.

3. Бета-адреноблокаторы (метопролол, карведилол, бетаксолол, небиволол, пропранолол, доксазозин, празозин) — антигипертензивные препараты с антиаритмическим действием.
4. Симпатолитики (гуанетидин, резерпин).
5. Ингибиторы фосфодиэстеразы 3-го и 5-го типа, а также теofilлин и пентоксифиллин.
6. Ринит, связанный с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Повышение концентрации брадикинина в тканях после ингибирования фермента не только связана с приобретенным ангиоотечком, но и способствует накоплению воспалительных пептидов и спазму гладкомышечной мускулатуры сосудов носа и бронхов. Частые побочные эффекты ингибиторов апф, проявляющиеся в виде кашля, сопровождаются еще ринореей и назальной обструкцией [437].

Ринит, вызванный использованием лекарственных веществ через нос, таких как ряд наркотических запрещенных препаратов. Также некоторые лекарственные средства могут быть использованы через нос, поскольку слизистая полости отличается обильной васкуляризацией и отсутствием эффекта первого прохождения через печень, характерного для других типов введения. При этом подтипе неаллергического ринита наблюдается отек слизистой оболочки, расширение сосудов и выработка медиаторов воспаления. Сужение сосудов и повреждение слизистой оболочки часто сопровождают употребление запрещенных наркотиков.

Идиопатический лекарственный ринит описан у ряда пациентов, использующих разнородные группы препаратов (психотропные, циклоспорин, эстрогеновые оральные контрацептивы, габапентин, растительные средства, мочегонные — хлортазид, амилорид).

#### *Частота встречаемости*

Различается в зависимости от триггера. Распространенность лекарственного ринита у лиц, применяющих перечисленные выше препараты, колеблется от 0,1 до 30% и зависит от конкретного лекарственного средства. Время развития ринита не находится в зависимости от стажа ле-

чения и может находиться в диапазоне дни — годы. В педиатрической практике лекарственный ринит встречается достаточно редко и может быть заподозрен у пациентов с симптомами ринита, получающих терапию по какому-либо сопутствующему заболеванию.

#### *Ключевые симптомы*

Для лекарственного ринита нет специфических симптомов. Характерны: заложенность носа, сухость в носу, ринорея, — при этом не наблюдается зуда носа и глаз, чихания, присущих АР. Нет суточной или сезонной динамики. Отсутствует отягощенный аллергологический анамнез.

#### *Особенности заболевания*

В постановке диагноза лекарственного ринита ведущую роль играет изучение фармакологического анамнеза, отсутствие ответа на использование антигистаминных средств, интраназальных глюкокортикостероидов.

#### *Анамнез болезни*

Хронические заболевания с длительным использованием препаратов.

#### *Объективные данные*

При риноскопии могут быть отек, гиперемия слизистой оболочки полости носа.

#### *Диагностика*

Отсутствие признаков аллергического заболевания.

#### *Ответ на терапию*

Лечение лекарственного ринита заключается в отмене препарата, вызвавшего заболевание. Антигистаминные препараты не эффективны.

#### *Коморбидности*

Возможны любые варианты.

## **МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ РИНИТ**

#### *Определение*

Медикаментозный ринит — хронический неаллергический ринит, возникающий вследствие длительного применения местных сосудосуживающих лекарственных препаратов — деконгестантов.

#### *Частота встречаемости*

Распространенность: по разным данным составляет до 7% от общего числа больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух, может формироваться у 9% пациентов с аллергическим ринитом [438]. Чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста, довольно распространен среди подростков, имеющих бесконтрольный доступ к использованию сосудосуживающих средств.

### *Ключевые симптомы*

Характерна стойкая заложенность носа после применения топических деконгестантов. Длительность использования более 5–7 дней уже может быть ассоциирована с заболеванием. Отсутствует сезонность и суточная динамика выраженности симптомов. У лиц, имеющих в анамнезе ранее вылеченный медикаментозный ринит, этот период при повторном использовании может быть короче. Прекращение использования деконгестантов может усугубить симптомы вследствие развития синдрома отмены. В отличие от АР не характерны ринорея, чихание, зуд в носу, отсутствуют глазные симптомы, но при наличии сопутствующего АР в анамнезе симптоматика может быть схожей [439].

### *Особенности заболевания*

В основе патогенеза способность деконгестантов уменьшать отек носа, путем сужения синусоидных венозных сосудов слизистой. Существуют 2 группы деконгестантов: производные фенилэтиламина (эфедрин, фенилэфрин  $\alpha$ 1-агонисты) и имидазола —  $\alpha$ 2-агонисты (ксило-, окси-, нафазолины). При длительном применении у части пациентов развивается феномен down-regulation альфа-адренорецепторов на поверхности мембран клеток, что приводит к разобщению их с G-белком, что влечет за собой уменьшение степени выраженности и продолжительности ответа на применение альфа-адреномиметиков. Дополнительно длительная вазоконстрикция может привести к интерстициальному отеку. Консервирующий антимикробный агент (бензалкония хлорид) усиливает патологическое действие деконгестантов [440]. На фоне истощения рецепторов уменьшающийся эффект от сосудосуживающих препаратов заставляет пациента повышать кратность приема сосудосуживающих спреев и использовать большее число доз. Характерно формирование психологической зависимости от использования деконгестантов.

### *Анамнез болезни*

Острое или хроническое заболевание носа, требующее использования деконгестантов. Нарушение режима использования препаратов.

### *Объективные данные*

При риноскопии отсутствуют специфические признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику между другими формами ринитов. Характерен отек, возможна гиперемия с участками кровоизлияний, атрофия и изъязвле-

ние слизистой оболочки полости носа. В исследованиях на животных показана гистологическая потеря назоцилиарной функции, гиперплазия бокаловидных клеток с повышенной продукцией секрета, отек эпителия и метаплазия сквамозных клеток, инфильтрация лимфоцитами [441].

### *Диагностика*

По данным анамнеза и клиническим симптомам. В связи с отсутствием специфических признаков медикаментозного ринита ведущую роль в постановке диагноза имеет длительное использование топических деконгестантов, зависимость от их применения.

### *Ответ на терапию*

Лечение медикаментозного ринита заключается в использовании интраназальных глюкокортикостероидов с постепенной отменой топических деконгестантов. В тяжелых случаях может возникнуть необходимость в хирургическом лечении. Эффективность топических кромонов, топических и пероральных антигистаминных средств, антилейкотриеновых препаратов не доказана.

### *Коморбидности*

К факторам риска относятся состояния, вынуждающие длительно использовать топические деконгестанты: смещение перегородки носа, полипы полости носа, ОРИ, риносинусит, беременность.

## **ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ РИНИТ**

### *Определение*

Эозинофильный ринит — эозинофильное самоподдерживающееся воспаление носа, не имеющее в своей основе специфической сенсibilизации. Иные наименования состояния: эозинофильный ринит и неаллергический ринит с синдромом эозинофилии (Eosinophilic rhinitis and non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES)).

### *Частота встречаемости*

В детском возрасте достаточно редкая патология, максимум выявленных больных после 40 лет. Существуют работы, показывающие, что при изучении риноцитограмм детей с хронической заложенностью носа без АР, неаллергический ринит с нейтрофилами наблюдался у 46 (40,4%) детей, неаллергический ринит с эозинофилами — у 53 (46,5%), неаллергический ринит с тучными клетками — у 12 (10,5%) и неаллергический ринит с эозинофилами и тучными клетками — у 3 (2,6%) [442].

### *Ключевые симптомы*

У пациентов возникает длительная назальная обструкция, которая может сменяться внезапными обострениями симптомов, включая чихание, обильную водянистую ринорею, зуд в носу на фоне длительной заложенности носа. Нарушение обоняния является характерным признаком эозинофильного ринита. Аносмия присоединяется на поздних сроках, часто при развившихся полипах. Назальная заложенность характерна для всех форм неаллергического ринита, напротив, чихание и ринорея чаще встречается при АР и NARES. Мы полагаем, что часть пациентов детского возраста с эозинофилией носа имеют локальный аллергический ринит и требуют углубленного обследования с проведением провокационного тестирования.

### *Особенности заболевания*

Встречается тяжелая заложенность носа с аносмией без эффекта на антигистаминных, отмечается возможная связь с приемом НПВП.

### *Анамнез болезни*

Длительное течение без сезонных жалоб.

### *Объективные данные*

При осмотре отечная серая слизистая, вязкое отделяемое, часто сомкнутые носовые ходы.

### *Диагностика*

Характеризуется большим числом (по разным сведениям, от 10 до >25 %) эозинофилов в мазке-отпечатке из полости носа. В назальном отделяемом выявляют повышенное содержание триптазы, эозинофильного катионного протеина, IL-1 $\beta$ , IL-17, iFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . [443], что не имеет практического значения в реальных условиях.

### *Ответ на терапию*

ГКС эффективны, ингибиторы лейкотриенов и топические антигистаминные ограниченно эффективны. Ранние публикации о пользе комплементарного добавления к ГКС оральных антигистаминных препаратов являются довольно спорными [444].

### *Коморбидности*

Состояние может предшествовать развитию полипоза носа и непереносимости аспирина у взрослых. В педиатрической практике у трети наблюдали респираторные нарушения в виде обструкций [445]. У пациентов с неаллергическим ринитом с эозинофилами повышен риск развития обструктивного апноэ сна. У взрос-

лых пациентов описаны ситуации, когда прием алкоголя усугублял течение эозинофильного ринита, данные по подросткам не представлены [446].

## **ПОЛИПЫ НОСА У ДЕТЕЙ (МУКОВИСЦИДОЗ)**

Имеются в виду назальные проявления муковисцидоза у детей.

### *Определение*

Кистозный фиброз — наследственное хроническое заболевание, характеризующееся нарушением функции экзокринных желез с образованием вязкой слизи, ведущей к поражению дыхательных путей и пищеварительной системы, может проявляться симптомами длительной заложенности и тяжелой обструкцией носа. Частота муковисцидоза в РФ составляет около 1:7000–10 000 новорожденных. У 70 % детей симптомы проявляются в первые 2 года жизни [447].

### *Ключевые симптомы назальных проявлений*

Полипы в носу, хронические синуситы, насморк, затруднение носового дыхания, частые инфекционные воспаления околоносовых пазух, аденоидит и тонзиллиты.

### *Особенности заболевания и патогенеза*

Генетическая мутация приводит к нарушению транспортного белка CFTR и образованию густой, вязкой слизи в слизистых оболочках дыхательных путей, включая нос и околоносовые пазухи. Это способствует застою секрета, воспалению и инфицированию.

### *Типичный анамнез болезни*

Раннее начало, частые респираторные инфекции с закупоркой носа и затычным насморком, ухудшение носового дыхания, появление полипов в носу. Должны настораживать рецидивирующие синуситы с затяжными симптомами, не поддающимися обычному лечению. Заболевание может протекать совместно с кишечными нарушениями, пневмониями и плохим набором массы тела.

### *Объективные данные*

Наличие носовых полипов при осмотре, гнойные или слизисто-гнойные выделения из носа, повышение температуры при синуситах, хрипы и обструктивные проявления при поражении нижних дыхательных путей, часто выявляются признаки антрохоанальных полипов, возникающих в верхнечелюстной пазухе и рас-

пространяющихся в сторону выхода из полости носа (в хоану). Как правило, это единичные образования непарные образования, обнаруживаемые при рентгенографии или компьютерной томографии.

#### *Диагностика*

Повышенная концентрация хлоридов пота, генетический анализ, выявляющий мутации гена CFTR, эндоскопия носа, рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух.

#### *Ответ на терапию*

Назальные симптомы требуют комплексного подхода: применение солевых растворов для промывания, физиотерапия, антибиотики при инфекции, хирургическое удаление полипов при необходимости. Терапия основного заболевания — муковисцидоза включает бронходилататоры, муколитики, кинезитерапию и специфическую поддерживающую терапию. Топические ГКС, монтелукаст и антигистаминные препараты не эффективны.

## **ПОРОКИ ПОЛОСТИ НОСА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ**

#### *Определение*

Аномалии структур носа, нарушающие анатомию и физиологию, приводящие к затруднению носового дыхания.

Эти пороки могут затрагивать как наружные, так и внутренние отделы носа, включая перегородку, носовые ходы и хоаны. Врожденные пороки проявляются очень рано и не совпадают с возрастными периодами, характерными для манифестации АР. Однако в связи со все более ранними проявлениями пыльцевой и эпидермальной аллергии сочетание врожденных пороков, влияющих на носовое дыхание и АР вполне вероятно.

#### *Частота встречаемости*

Врожденные аномалии носа встречаются в педиатрической практике с различной частотой. Среди них одним из наиболее распространенных является атрезия хоан (1:5000–7000), на которую приходится до 33–60 % случаев врожденных аномалий носа. Искривления перегородки могут отмечаться у 1,45–6,5 %, а гипоплазия носа относится к более редким заболеваниям [448]. Нарушения носового дыхания встречаются у каждого второго ребенка в педиатрических клиниках.

#### *Ключевые симптомы*

Раннее начало; затруднение или полное отсутствие носового дыхания; хроническая заложенность носа; хронические риниты и синуситы; частые инфекции верхних дыхательных путей; шумное или затрудненное дыхание во сне, апноэ у младенцев; нарушения кормления (у новорожденных); визуальные деформации носа (асимметрия, гипоплазия).

#### *Особенности заболевания и патогенез*

Пороки носа развиваются вследствие нарушений внутриутробного развития под влиянием генетических факторов, инфекций у матери, токсинов или травм при родах. Нарушение анатомии носовых ходов вызывает нарушение функции носа, развитие воспаления, нарушение мукоцилиарного клиренса и рецидивирующие инфекции.

#### *Типичный анамнез*

Отмечается затрудненное носовое дыхание с первых дней или месяцев жизни. У младенцев возможны проблемы с грудным вскармливанием, частые ночные апноэ. У детей старшего возраста — постоянный насморк, частые синуситы, возможна деформация носа. Носовое дыхание часто переходящее в ротовое, сопровождается дискомфортом и снижением качества жизни.

#### *Объективные данные*

Наружные деформации носа (искривление, асимметрия, гипоплазия); сужение носовых ходов при эндоскопии (передней риноскопии); отек слизистой, воспалительные изменения; впоследствии в школьном возрасте — полипы носа. Аденоидные разрастания могут значительно усугублять ситуацию.

#### *Диагностика*

Клинический осмотр с оценкой носового дыхания; эндоскопия полости носа; визуализация — рентгенография и компьютерная томография позволяют выявить атрезии, деформации перегородки и носовых ходов. Необходима оценка сопутствующих ЛОР-заболеваний, генетические исследования при подозрении на синдромальные пороки.

#### *Лечение*

Часто хирургическое: коррекция перегородки, удаление полипов, восстановление проходимости носовых ходов и хоан. Консервативная терапия малоэффективна, ответ на стероиды и антигистаминные препараты отсутствует.

## ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

- Консервативный подход к терапии АР — ступенчатое назначение фармакологических препаратов, включающее последовательное увеличение объема терапии.
- Фармакотерапия АР обеспечивает контроль симптомов и быстро улучшает качество жизни. Модификация течения заболевания не происходит.
- Ступенчатая терапия удобна для планового оказания медицинской помощи при персистирующем рините.
- Ступенчатая терапия не подходит для острых состояний, по причине необходимости быстрого купирования симптомов у пациента.
- Принципы ступенчатой терапии.
  - На первой ступени назначаются негормональные препараты.
  - На второй ступени — назначение кортикостероидов при клинической неэффективности предыдущей ступени.
  - Третья ступень — комбинированная терапия заболевания. Одним из препаратов обязательно является интраназальный кортикостероид.
  - На последнем этапе для торпидных случаев используются системные иммуносупрессоры: неселективные (оральные стероиды), селективные (омализумаб).
  - К базисной терапии АР относят назальные души, элиминация аллергена и деконгестанты по необходимости, которые могут быть назначены любому пациенту.
- Клинические рекомендации разных сообществ предлагают разные сроки перехода между ступенями: от 3–10 дней (ARIA) до 2 недель (КР 261 МЗ РФ)

Аллергический ринит (АР) — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний в мире, затрагивающее от 10 до 30 % населения в зависимости от региона и социально-экономических условий. Исходя из широкой распространенности патологии и высокой соци-

альной значимости, задачи терапии АР, по мнению экспертов АДАИР, должны удовлетворять следующим условиям [449, 450]:

1. Эффективность и быстрота купирования симптомов и жалоб.
2. Доступность для населения. Препараты не должны оказывать существенную экономическую нагрузку на систему здравоохранения.
3. Высокая безопасность и применимость для людей, выполняющих сложные задачи, требующие внимания (водители, обучающиеся и т. п.), — недопустимо использование препаратов с седативным эффектом, влияющих на сердечный ритм, а также меняющих метаболизм других препаратов при наличии безопасных альтернатив.
4. Алгоритмы терапии должны быть простые и доступные для использования врачами первичного звена здравоохранения, в том числе врачами общей практики.
5. Дополнительно, для долгосрочной профилактики предпочтительны стратегии, уменьшающие риски трансформации АР в БА и предотвращающие инвалидизацию.

Ступенчатая терапия АР, предложенная в рекомендациях ARIA и адаптированная в российских клинических рекомендациях, представляет собой динамическую, гибкую систему, позволяющую врачу адаптировать лечение под степень тяжести, характер течения (интермиттирующий/персистирующий) и индивидуальные особенности пациента. Эта система не является жестким алгоритмом, а скорее интеллектуальным инструментом, требующим постоянной переоценки эффективности. Одновременно, в случае необходимости, ступенчатая терапия может использоваться в качестве алгоритма выбора стабильной схемы, которая будет назначена на период обострения заболевания.

В данной главе мы проведем анализ ступенчатой терапии АР, основываясь на актуальных клинических рекомендациях, метаанализах и последних сравнительных исследованиях эффективности. Все препараты, упомянутые в текущем документе для лечения АР, имеют преимущества над плацебо в отношении симптомов, но степень влияния, скорость действия и безопасность отличаются у разных групп препаратов.

Таблица 5. **Ступенчатый подход к терапии АР. Приводится по Клиническим рекомендациям МЗ РФ 261 (2024)**  
 Table 5. **Step-by-step approach to AR therapy. Based on Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 261(2024)**

| Иммунотерапия (АСИТ)                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                     |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)                                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                     |                                                               |
| Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии                                                                                                                     |                                                                                    |                                                                                     |                                                               |
| Фармакотерапия для контроля симптомов                                                                                                                                         |                                                                                    |                                                                                     |                                                               |
| 1-я ступень                                                                                                                                                                   | 2-я ступень                                                                        | 3-я ступень                                                                         | 4-я ступень (назначается специалистом)                        |
| Один из:<br>• нсН1-АГ<br>• интраназальные АГ<br>• кромоглициевая кислота (назальный препарат)<br>• АЛР                                                                        | Один из:<br>• ИНГКС (предпочтительно)<br>• нсН1-АГ<br>• интраназальные АГ<br>• АЛР | Комбинация ИНГКС с одним или более из:<br>• нсН1-АГ<br>• интраназальные АГ<br>• АЛР | • Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом** <sup>1</sup> |
| Препараты скорой помощи                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                     |                                                               |
| Симпатомиметики (код АТХ R01AA) коротким курсом                                                                                                                               |                                                                                    |                                                                                     | Глюкокортикоиды (системного действия пероральные)             |
| <sup>1</sup> Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step up) |                                                                                    |                                                                                     |                                                               |

Особое внимание уделено:

- преимуществам и недостаткам каждой ступени терапии;
- возрастным особенностям — лечению у детей, взрослых, беременных и пожилых;
- критическим точкам неопределенности — вопросам, где мнения экспертов расходятся, клинические рекомендации имеют противоречия, а доказательная база недостаточна;
- экономическим и социальным аспектам — влиянию терапии на качество жизни, производительность труда и затраты системы здравоохранения.

Первоначально классификация и подходы к терапии АР были основаны на клиническом варианте. Современные группы препаратов были недоступны, препаратами выбора являлись антигистаминные средства, а самыми очевидными отличительными характеристиками АР были сезонность и тяжесть проявлений [451]. Традиционный подход к лечению частично утратил свою ценность, но клинические варианты течения заболевания должны, по мнению экспертов АДАИР, учитываться и сегодня.

Концепция ступенчатой терапии АР берет начало в рекомендациях ЕААСИ — АRIA, впервые опубликованных в 2001 году и претерпевших ряд измене-

ний в процессе уточнений. Несколько пересмотров и трансформаций АRIA заключались в постепенной смене парадигмы терапии от жестких схем повышения и наращивания количества препаратов к динамически изменяемой терапии в зависимости от жалоб. Актуальный подход, закрепленный в международных согласительных документах и российских КР 261 (2024 г.), основан на концепции мониторинга состояния пациентов, регулярной оценки тяжести течения заболеваний и постоянного контроля симптомов, что делает терапию более индивидуализированной и позволяет использовать варианты схемы терапии. Однако сохраняется проблема расхождения мнений экспертов в отношении сроков оценки эффективности препаратов и назначения комбинированной терапии.

Симптомы АР являются проявлением иммунной дисфункции и патологического иммунного ответа, в то время как фармакологические средства, указанные в схеме ступенчатой терапии, не действуют на этиологическую причину заболевания и не предотвращают прогрессирование заболевания.

Цель терапии — достижение полного контроля над симптомами, позволяющего пациенту вести нормальную жизнь без ограничений. При сохранении персистирующего воспаления (в случае АР это обеспечивается продолжающимся воздействием аллергического триггера) симптомы возобнов-

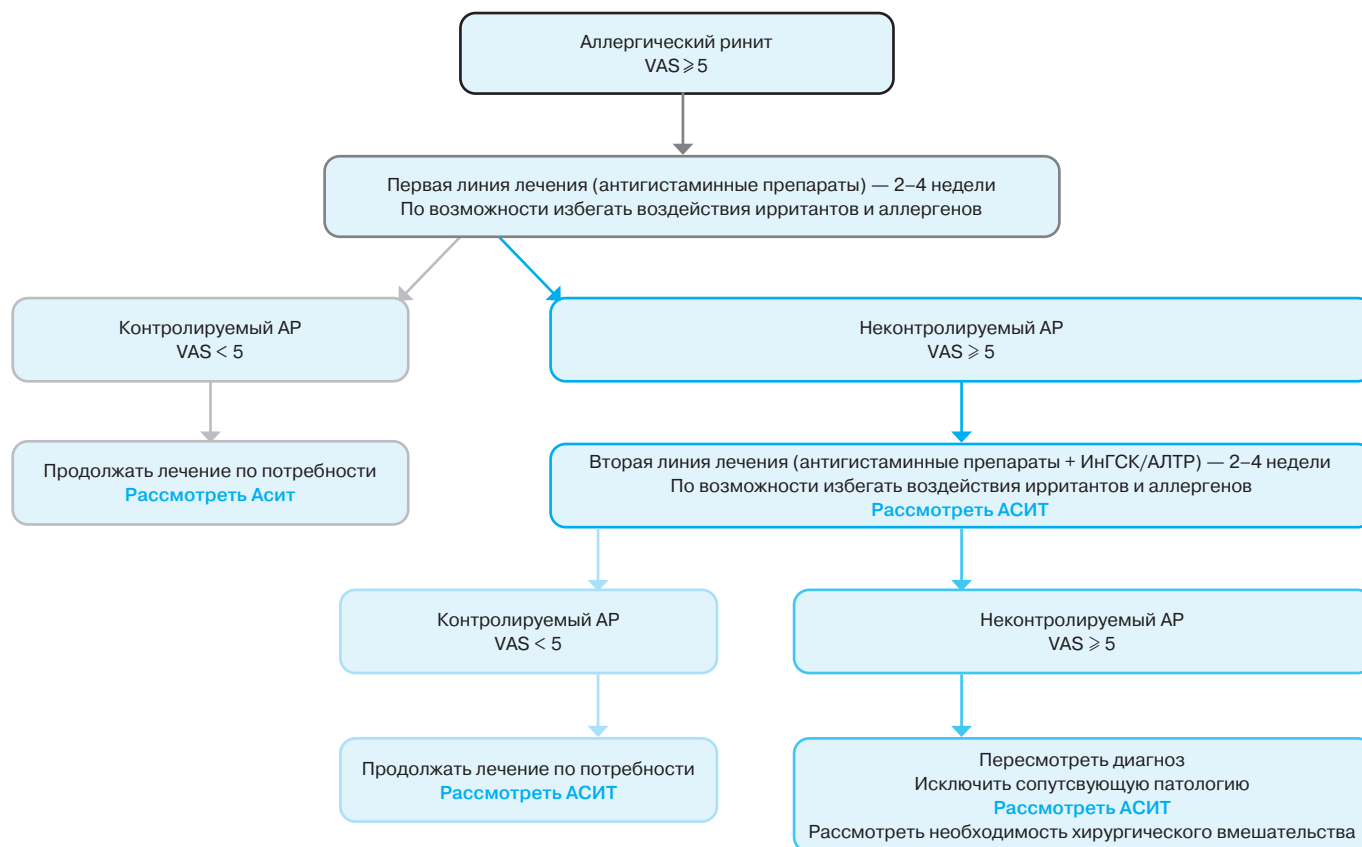


Рис. 1. Пошаговый алгоритм терапии пациентов, получавших лечение ранее, с использованием визуальной аналоговой шкалы (подростки и взрослые). Приводится по Клиническим рекомендациям МЗ РФ 261(2024)

Fig. 1. Step-by-step algorithm of therapy for patients who have received treatment before, using a visual analog scale (adolescents and adults). According to Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 261(2024)

ляются в течение короткого времени. Существующие препараты для фармакотерапии АР, несмотря на длительное использование, не способны предотвратить присоединение новой сенсibilизации и реализацию атопического марша [452].

В отечественных рекомендациях подчеркивается роль аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) как метода, модифицирующего течение заболевания, воздействующего на этиологическую причину АР, позволяющего уменьшить медикаментозную нагрузку для пациента, добиться стойкой ремиссии и предотвратить прогрессирование заболевания [453].

Ключевое положение терапии согласно КР 261: «Необходимо достижение полного контроля симптомов АР. При сохранении триггерных факторов (продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена, воздействие табачного дыма, других раздражителей) можно говорить лишь о снижении выраженности симптомов АР».

Отечественные КР придерживаются консервативного подхода к лечению АР. В общем случае рекомендовано, чтобы пациент начинал лечение с минимальной степени или, если симптомы среднетяжелые, объединял терапию предыдущих ступеней. Авторы приводят графики подходов к терапии из КР 261 (2024) без изменений.

#### Алгоритмы терапии

Ступенчатая терапия основана на трех подходах:

##### 1. Элиминация.

Аллергическая реакция является зависимой от концентрации аллергена (дозы) и от длительности его экспозиции, от чего также зависит выраженность и продолжительность симптомов. Избегание аллергенов является одним из принципов базисной терапии и рекомендуется всем пациентам на всех ступенях лечения АР. В результате анализа 18 исследований, в которых изу-

чалось влияние элиминационных мероприятий на степень тяжести АР, установлено, что в большинстве наблюдений (15 из 18) сообщалось об уменьшении общего количества симптомов АР, улучшении качества жизни или сокращении приема лекарств [454]. Эксперты АДАИР поддерживают утверждение, что при АР обычно необходима комплексная терапия заболевания (избегание + медикаменты), но в некоторых случаях полная элиминация может быть эффективной монотерапией (выезд из климатической зоны в период цветения, исключение контактов с животным и т. д.).

2. Фармакотерапия — основной инструмент контроля симптомов, позволяющий быстро повысить качество жизни и купировать жалобы пациента за счет подавления активности воспалительных клеток. Терапия подбирается по алгоритму “step-up / step-down”, в основе которого лежит принцип *последовательного* изменения терапии после оценки состояния пациента при условии, что стартовая терапия должна назначаться с учетом тяжести состояния.

— step-up: назначение наиболее безопасного лечения и, если симптомы не контролируются на текущей ступени, переход на следующую, более интенсивную.

— step-down: стартовое назначение высокоэффективных препаратов и, если достигнут стабильный контроль, попытка снижения активности терапии для минимизации ее побочных эффектов и затрат на лечение.

3. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — метод, изменяющий естественное течение болезни путем выработки полной или частичной толерантности к аллергенам, что приводит к отсутствию патологического иммунного ответа на естественные дозы аллергена при сохранении в организме аллергических клеток.

Основным неудобством применения ступенчатой терапии является ее неопределенность: нет четких временных рамок для оценки эффективности терапии перед повышением шага и нечетко прописанная сравнительная эффективность препаратов. Часто концентрация аллергена во время сезона пыления меняется и тяжесть состояния пациента через небольшой промежуток времени заставляет пересматривать стартовую терапию. Схема, приведенная в КР, обозначает 2–4-недельный срок для смены терапии, но у некоторых пациентов (особен-

но детей или при тяжелом персистирующем АР) необходима тактика быстрого реагирования.

## СТУПЕНЬ 1: ЛЕГКИЙ АР (ИНТЕРМИТТИРУЮЩИЙ ИЛИ ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ РИНИТ)

- При легком АР предпочтительным является назначение H1-блокаторов, обладающих оптимальным профилем эффективности и безопасности. Удвоение доз антигистаминных при АР не предусмотрена в связи с малой эффективностью.
- Для детей до 6 лет допустимы только оральные антигистаминные, с 6 лет — оральные или интраназальные.
- Интраназальные АГ (инАГ) в сравнении с АГ орального применения показывают более быстрый, но менее продолжительный эффект в отношении назальных симптомов.
- Монтелукаст натрия — альтернативный препарат, оказывающий большее влияние на заложенность носа и препятствующий развитию бронхиальной обструкции при встрече с релевантным аллергеном. Увеличение дозы монтелукаста натрия не предусмотрено.
- Кромоны используются редко и показали недостаточную эффективность.

Цель первой ступени — контроль легких симптомов АР с минимальным вмешательством без побочных эффектов и невысокой стоимостью препаратов. Рекомендуются препараты назначаются в виде монотерапии (выбор одного из):

— Антигистаминные средства системного действия (сАГ) без седативного эффекта.

— Интраназальные антигистаминные препараты (инАГ).

— Кромоглициевая кислота (назальный спрей и глазные капли).

— Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР — монтелукаст натрия).

### Антигистаминные препараты

КР 261 рекомендует всем пациентам использовать неседативные сАГ, т. е., по сути, по документу это препараты первого выбора. АГ препараты обладают относительно быстрым

действием (в пределах часа), безопасны и влияют на глазные симптомы, зуд, чихание и ринорею. Может быть назначен любой препарат, подходящий по возрастным критериям. Сравнительные исследования эффективности при АР показывают, что АГ второго поколения так же эффективны, как хлоропирамин, клемастин и т. п., но обладают пролонгированным действием и более безопасны [455]. Нежелательные эффекты, наблюдаемые между группами оральных АГ I и II поколения значительно различаются. У некоторых антигистаминных препаратов описаны дополнительные полезные эффекты в отношении блокирования факторов и цитокинов воспаления.

АДАИР поддерживает рекомендации не использовать препараты 1-го поколения с седативным эффектом для терапии АР. Польза от холинергического действия (высушивание слизистых), активное влияние на зуд через центральные механизмы в мозге и скорость наступления эффекта не может быть основанием для назначения сАГ I генерации. Влияние «старых» АГ на фазы сна, невозможность полноценно заниматься умственным трудом, водить машину, потенциальная опасность угнетения дыхательного центра и сгущения мокроты при БА делают использование препаратов 1-го поколения достаточно ограниченным.

*Типичные представители АГ неседативного действия (II генерации):*

*Дезлоратадин* (таблетки 5 мг или раствор 0,5 мг/мл) — АГ препарат с быстрым началом действия (30 мин.). Облегчение симптомов обычно наступает в первые часы после приема. Максимальная концентрация в крови (С<sub>max</sub>) достигается примерно через 3 часа. Препарат метаболизируется в печени путем гидроксирования с образованием 3-ОН-дезлоратадина, соединенного с глюкуронидом. Он не является ингибитором Р450 (СYP3A4 и СYP2D6) и Р-гликопротеина. Прием пищи и грейпфрутовый сок не влияют на эффективность препарата. Период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>): около 27 часов. Период действия длительный, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, что снижает риск седативного эффекта. Кардиотоксичность отсутствует, препарат не оказывает значимого влияния на сердечный ритм.

Дозировка по возрастам:

- Взрослые и подростки от 12 лет: 5 мг 1 раз в день независимо от приема пищи.
- Дети 6–11 лет: 2,5 мг 1 раз в день (раствор 5 мл).
- Дети 1–5 лет: 1,25 мг 1 раз в день (раствор 2,5 мл).
- Дети 6–11 месяцев: 1 мг 1 раз в день (раствор 2 мл).
- Пациенты с нарушением функции печени или почек (взрослые): 5 мг через день.

*Лоратадин* — антигистаминный препарат II поколения, начало действия: примерно через 30 минут, максимальный эффект через 8–12 часов, период полувыведения около 8 часов. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–1,5 часа после приема, но активный метаболит дезлоратадин достигает С<sub>max</sub> через 1,5–3,7 часов. Период действия: до 24 часов, что обеспечивает прием препарата 1 раз в сутки. Метаболизируется печеночными ферментами цитохрома Р450 (СYP3A4 и СYP2D6), превращаясь в дезлоратадин. Проникновение через гематоэнцефалический барьер минимальное.

Дозировка по возрастам:

- Взрослые, подростки старше 12 лет и дети <12 лет, но с массой более 30 кг: 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день.
- Дети 2–12 лет с массой тела менее 30 кг — 5 мг (половина таблетки или 5 мл сиропа) 1 раз в день.

*Левосетиризин* (капли 5 мг/мл или таблетки 5 мг) — препарат быстрого действия, активный метаболит цетиризина. С<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 0,9 ч. Равновесная концентрация достигается через 2 суток. Т<sub>1/2</sub> составляет около 8 часов. В небольших количествах (14%) метаболизируется в организме путем N- и O-деалкилирования, не влияет на систему цитохромов Р450. Слабо проникает через ГЭБ, частота случаев сонливости в группе левосетиризина была незначительно выше, чем таковая в группе плацебо, в большинстве случаев это нежелательное явление было легкой или умеренной степени тяжести. Прием пищи не влияет на полноту абсорбции, хотя скорость ее уменьшается.

Дозировка по возрастам:

- Старше 6 лет применяется доза взрослых — таблетка 5 мг или 20 капель раствора.
- У детей от 2 до 6 лет по 1,25 мг (5 капель) 2 раза в день; суточная доза — 2,5 мг (10 капель).

**Цетиризин** (раствор 10 мг/мл, таблетки 10 мг). После однократного приема цетиризина в дозе 10 мг начало эффекта наблюдается через 20 мин. (у 50 % пациентов) и через 60 мин. (у 95 % пациентов), максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через  $1 \pm 0,5$  часа после приема внутрь и составляет около 300 нг/мл. Биодоступность препарата при приеме в виде таблеток и сиропа практически полная и одинаковая, не зависит от приема пищи, хотя пища удлиняет время достижения  $C_{max}$  на 1 час и снижает величину  $C_{max}$  примерно на 23 %. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у взрослых составляет в среднем 7–10 часов, у детей варьирует от 3,1 до 6 часов в зависимости от возраста, у пожилых пациентов  $T_{1/2}$  увеличивается на 50 % из-за снижения функции почек. Связывание с белками плазмы составляет около 93 %. Цетиризин в основном выводится почками в неизмененном виде, метаболизируется минимально и не кумулирует в организме. Незначительно проникает через ГЭБ и в инструкции содержит указания о возможной сонливости, требует осторожности при использовании у младенцев.

Дозировка по возрастам:

- Старше 6 лет — 10 мг (1 таб. или 20 капель)/сут. (детям можно разделить на 2 приема);
- От 2 до 6 лет назначают по 5 мг /сут. (в 1 или 2 приема);
- От 1 года до 2 лет назначают по 2,5 мг (5 капель) до 2 раз/сут.;
- От 6 до 12 мес. — по 2,5 мг (5 капель) 1 раз/сут.

**Эбастин** — блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов длительного действия. После приема внутрь быстро всасывается, абсорбция составляет 90–95 %. В организме почти полностью метаболизируется в печени с образованием активного метаболита карэбастина.  $C_{max}$  карэбастина в плазме достигается через 1–3 часа. Равновесное состояние концентрации ( $C_{ss}$ ) достигается через 3–5 дней регулярного приема и составляет 130–160 нг/мл.  $T_{1/2}$  карэбастина — 15–19 часов. Препарат связывается с белками плазмы более чем на 95 %. Выводится почками преимущественно в виде конъюгатов (около 60–70 %). При почечной или печеночной недостаточности  $T_{1/2}$  увеличивается, но концентрация препарата остается в терапевтических пределах. Эффект проявляется через 1 час и длится до 48 часов, при курсовом приеме сохраняется до 72 часов. Эбастин не вызывает седативного эффекта и не влияет на

QT-интервал на ЭКГ. Прием пищи не влияет на эффективность. Дозировка при аллергическом рините у взрослых и детей старше 12 лет составляет 10–20 мг в сутки, однократно. Для взрослых чаще назначается 20 мг один раз в день.

**Хифенадин** — антигистаминный препарат быстрого действия с возможностью гибкого дозирования, быстро абсорбируется из ЖКТ, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) достигается через 1 час, начало действия через 30 мин. Хифенадин уменьшает содержание гистамина в тканях (связано со способностью активировать диаминооксидазу — фермент, инактивирующий гистамин). Обладает умеренным антисеротониновым действием, проявляет слабую м-холиноблокирующую активность. Не оказывает угнетающего влияния на ЦНС. Обладает низкой липофильностью и плохо проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится почками и через кишечник.

Дозировка по возрастам:

- Взрослым — по 50 мг 1–4 раза/сут. (до 200 мг/сут.);
- Старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза/сут.;
- От 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза/сут.;
- Детям в возрасте от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза/сут.

**Биластин** — селективный  $H_1$ -блокатор с высокой степенью связывания с белками. Значимый терапевтический эффект наблюдается через час после приема, антигистаминное действие сохраняется в течение 24 часов. Максимум концентрации достигается через 1–3 часа, период полувыведения — около 14 часов. Возможно незначительное проникновение через ГЭБ. Не оказывает антихолинергического действия. Удлинения интервала QT на ЭКГ не наблюдается. Метаболизм минимальный, выводится почками и кишечником. **Грейпфруты и другие фруктовые соки** снижают биодоступность на 30 %. При рините дозировка для лиц старше 12 лет — 20 мг один раз в сутки.

**Рупатадин** — быстро всасывается, некоторые метаболиты (дезлоратадин) обладают дополнительной активностью, содержат группу, ингибирующую фактор активации тромбоцитов.  $T_{max}$  около 0,75 часа,  $C_{max}$  после 10 мг около 2,6 нг/мл, период полувыведения около 5,9 часа. Метаболизируется в печени преимущественно посредством системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4), отмечается высокая связь с белками плазмы. Для ринита назначается 10 мг один раз в сутки, с осто-

рожностью для пациентов с удлинённым интервалом QT, не сочетается с грейпфрутовым соком, другими ингибиторами P450 — эритромицином, кетоконазолом. Сонливость встречается, но редко. Для рупатадина показано дополнительное противовоспалительное действие за счёт ингибирования фактора агрегации тромбоцитов (PAF).

*Фексофенадин* — активный метаболит терфенадина, без антихолинергического эффекта и блокирования  $\alpha$ 1-адренергических рецепторов. Быстро всасывается, действие проявляется через 1 час, достигает максимума через 6 часов и продолжается в течение 24 часов после его приема. T<sub>max</sub> около 2–3 часов, C<sub>max</sub> после 180 мг примерно 500 нг/мл. T<sub>1/2</sub> около 14–15 часов. Метаболизм минимальный, преимущественно выводится почками. Дозировка при рините у взрослых — 120 мг один раз в сутки. Не влияет на QT интервал. При совместном применении фексофенадина с эритромицином или кетоконазолом концентрация фексофенадина в плазме увеличивается в 2–3 раза, но это не ассоциируется со значимым удлинением интервала QT.

Все препараты эффективно применяются при АР с удобным однократным приемом, минимальными седативными эффектами и длительным действием.

В основном при использовании антигистаминных в детской практике необходимо решить вопросы безопасности препаратов при длительном применении. Частота побочных явлений при использовании АГ II поколения минимальна. Следует учитывать риски назначения препаратов с ингибиторами P450 и седацию. Предпочтение должно отдаваться наиболее безопасным молекулам, рекомендованным по возрасту.

### **Сравнительная эффективность антигистаминных препаратов**

Проведено ограниченное количество исследований прямых исследований эффективности между препаратами II поколения при АР, особенно в педиатрической популяции. Авторы получали разнонаправленные результаты с минимальной клинической значимостью. Мы приведем данные некоторых систематических обзоров с учетом риска ошибки и предвзятости.

По результатам сетевого метаанализа Hong D. (2023), включавшего 18 исследований (n = 9419), авторы делают неожиданные выводы о влиянии антигистаминных на симптомы АР: рупатадин

показал максимальную эффективность в отношении симптомов АР, измеренных по шкале TNSS. Применялись не прямые сравнения с использованием ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic — это график, оценивающий качество моделей бинарной классификации, показывает баланс между долей истинно положительных и ложноположительных результатов при изменении порога классификации). Авторы приводят процент под кривой эффективности в сравнении с плацебо (Surface Under the Cumulative Ranking Curve — SUCRA, 100 % max.) Рейтинги эффективности антигистаминных препаратов для лечения аллергического ринита согласно систематическому обзору и следующий: рупатадин 20 мг — 99 %, далее рупатадин 10 мг — 76 %, цетиризин 10 мг — 64 %, левоцетиризин 5 мг — 62 %, дезлоратадин 5 мг — 61 %, эбастин 20 мг — 57 %, фексофенадин 180 мг — 49 % (лучше чем 120 мг — 41 %), эбастин 10 мг — 27 %, лоратадин 10 мг — 12 %. В этом исследовании двойные дозировки 20 мг показывали лучшие результаты. Рупатадин 20 мг превосходил 10 мг (99 vs 76 %) и эбастин 20 мг был лучше 10 мг (57 % vs 27 %). Авторы заключают, что рупатадин 20 мг максимально эффективен, левоцетиризин 5 мг хорошо купирует симптомы зуда и чихания, а лоратадин 10 мг рекомендуется выбирать с осторожностью из-за низкой эффективности по сравнению с другими препаратами [456]. Следует отметить, что применялись косвенные сравнения на разных группах пациентов в разное время. Приведены не различия влияния на симптомы, а площади под кривой эффективности, отражающей только результаты специфического статистического метода (ROC). Пациенты находились в различных условиях и вдыхали различные концентрации аллергенов. Эксперты АДАИР не поддерживают подобные оценки эффективности и считают, что клиническая значимость подобных анализов является сомнительной.

В упомянутом выше сетевом метаанализе удвоение дозы эбастина повышало эффективность (площадь под кривой) в 3 раза, а увеличение фексофенадина не показывало такого эффекта. При исследовании удвоенных доз АГ при рините дополнительных преимуществ не отмечают. Для некоторых АГ предусмотрена возможность удвоения доз: хифенадина в 1,5–4 раза, эбастина в 2 раза, условно для фексофенадина в 1,5 раза (таблетка 180 мг лицензирована для крапивницы). Отме-

тим, что левоцетиризин, цетиризин в дозировках для взрослых применяется уже с 6 лет (примерная масса ребенка 22–25 кг), лоратадин 10 мг — у детей с массой более 30 кг.

### Удвоенные дозы АГ и эффективность

На этапе изучения эффективности АГ при АР проводились неоднократные сравнения удвоенных доз АГ со стандартными. В большинстве наблюдений эффективность была сравнимая поскольку АГ в обычной дозе эффективно купируют зуд, чихание и ринорею, но мало влияют на обструкцию.

В регистрационном двойном слепом исследовании эбастина (10 мг и 20 мг) его действие сравнивали с лоратадином. Были получены более скромные результаты, чем в сетевом метаанализе: для эбастина — 10 мг vs лоратадина — 10 мг — статистической разницы не было. Двойная доза показала достоверные различия — влияние на симптомы для двойной дозы было достоверным — эбастина — 20 vs лоратадина — 10 (42,5 vs 36,3% по сравнению с плацебо). Разница в эффективности между эбастин 20 и 10 мг была минимальной — 1 балл (max — 9) [457]. Похожие результаты были получены в слепом исследовании через 5 лет при сезонном АР — преимущество двойной дозы эбастина было минимальным [458]. Цетиризин показывал преимущество над лоратадином в двойном слепом исследовании при тестировании в камере со стандартной дозой пыльцы амброзии: он приводил к снижению общего показателя симптомов в среднем на 36,7% по сравнению с лоратадином — на 15,4% и по сравнению с плацебо — на 12,0% [459]. Создается впечатление, что цетиризин должен быть более эффективен, чем эбастин, т. к. в метаанализе Hong D. (2023) видим из сравнения выше, что эффективности эбастина и цетиризина не отличаются. Однако если обратиться к прямому сравнению этих препаратов, например к исследованию Murriss — Espin (1998 г., n = 240, взрослые, персистирующий АР), то оно показывает, что цетиризин был эффективнее эбастина (46 vs 33%) в отношении симптомов, но к 4-й неделе достоверность была потеряна [460]. Аналогичный дизайн РКИ, проведенного Gehanno P., при сезонном АР показал уже преимущество эбастина над цетиризином [461].

Цетиризин в сетевом анализе Hong D. (2023) показывал преимущество над большинством антигистаминных и над фексофенадином в частности

(64 vs 49 vs 41%). Напротив, в прямых сравнениях преимущество не было очевидным. В исследовании Ховарта П. (1999) проводились прямые сравнения эффективности цетиризина 10 мг и фексофенадина 120 и 180 мг при сезонном АР. Группы были заслеплены, исследование было мультицентровое и большое (n = 821). Не было выявлено различий в эффективности между двумя дозами фексофенадина гидрохлорида или между любой дозой фексофенадина гидрохлорида и цетиризином [462]. Аналогичные результаты были получены Nunes C. и для тяжелого ринита [463].

В исследовании Martínez-Cóccera C. (2005) рупатадина 10 мг vs цетиризина 10 мг получено слабое преимущество рупатадина на первой неделе, но ко второй неделе статистическая значимость была потеряна [464].

Дезлоратадин традиционно высоко оценивается по результатам метаанализа для терапии АР, а основным преимуществом препарата является влияние на назальную обструкцию. Облегчение этого симптома для группы антигистаминных не очень выражено, но тоже является значимым, и дезлоратадин показывает в этом отличные результаты [465]. Фексофенадин и левоцетиризин тоже имеют исследования, подтверждающие положительный эффект на заложенность носа, но для дезлоратадина получено более 20 подтверждающих исследований влияния на назальную обструкцию [466]. Метаанализ эффективности биластина при АР, объединивший 135 исследований, смог показать преимущество над плацебо в отношении симптомов АР и качества жизни пациентов, а также преимущество над цетиризином в отношении сонливости. По основным показателям эффективности биластин не отличался от других АГ, таких как цетиризин, дезлоратадин и фексофенадин [467].

**Заключение.** Результаты оценки эффективности АГ орального применения в отношении влияния на симптомы АР не продемонстрировали значимых различий. При анализе прямых сравнительных исследований преимущество удвоения доз практически теряется и составляет не более 10%. Эксперты АДАИР не поддерживают назначение удвоенной дозы АГ в случаях недостаточной эффективности стандартных доз, как не поддерживают и замену одного АГ на другой, если они относятся к одному поколению. Системные антигистаминные остаются препаратами выбора при легком АР у детей.

### Интраназальные антигистаминные препараты

Непосредственное распыление АГ на слизистую носа создает быстро высокие концентрации действующего вещества и позволяет купировать зуд в носу через минуты после использования, что является преимуществом по сравнению с оральными АГ. Низкая системная адсорбция делает препараты безопасными и исключает эффекты сонливости и кардиотоксичности. Некоторые пациенты отмечают нарушение вкуса вследствие стекания препарата по задней стенке глотки, где расположены вкусовые рецепторы. Дополнительно было отмечено влияние инАГ на нервные окончания слизистой и положительный эффект от использования при вазомоторном рините [468].

Существует противоречие в КР 261, заключающееся в рекомендации всем пациентам использовать системные АГ на первой ступени, но далее по тексту КР предусматривают возможную монотерапию инАГ. Международные руководства обычно рекомендуют на первом этапе для легкого АР выбирать любую форму АГ, удобную для пациента. Преимущество системных препаратов состоит в длительном действии и поддержании стабильно высокой концентрации препарата на фоне регулярного приема 1 раз в сутки.

Интраназальные АГ обладают быстрым началом действия (10–15 мин.) и могут быть назначены в форме назального спрея:

- в качестве монотерапии для пациентов с легким эпизодическим АР;
- как дополнительный препарат на 3-й ступени терапии;
- в качестве компонента в составе комбинированного препарата совместно с инГКС;
- в виде отдельной лекарственной формы для окулярного использования (капли для глаз).

Основные групповые побочные эффекты инАГ: дисгевзия — нарушение вкуса; дискомфорт в носу, жжение или покалывание слизистой; легкое носовое кровотечение; головная боль. Для детей до 6 лет инАГ не применяются.

Доказано, что инАГ уменьшают острые назальные симптомы при АР и обладают более быстрым эффектом, чем пероральные формы. Эффективность интраназальных АГ снижается при неверном использовании спрея. Техника введения (глубина и угол распыления, положение головы) важна для равномерного и полного покрытия слизистой носа

препаратом. Ошибки в технике могут снижать количество действующего вещества на нужных участках и уменьшать клиническую эффективность [469]. Комбинация и добавление интраназальных антигистаминных препаратов к системным АГ не приводит к значимому улучшению эффективности [470].

#### *Азеластин*

Содержание — 140 мкг в одной дозе в виде назального спрея. Ослабление симптомов после инстиляции начинается через 15 мин. и может продолжаться до 15 часов. Биодоступность после интраназального применения около 40 %. Смах в крови после интраназального применения достигается через 2–3 часа. Метаболизируется в печени путем окисления с участием системы цитохрома Р450, период полувыведения активного метаболита дезметилазеластина — около 45 ч. Несмотря на относительно высокое всасывание, системное воздействие после интраназального применения приблизительно в 8 раз ниже, чем после перорального приема суточной дозы 4,4 мг азеластина гидрохлорида, являющейся терапевтической пероральной дозой для лечения АР. При интраназальном применении не взаимодействует с лекарственными препаратами. Наиболее часто сообщается о появлении горького вкуса во рту, что в редких случаях может вызывать тошноту. Нечасто — слабое, преходящее раздражение воспаленной слизистой оболочки носа, проявляющееся жжением, зудом, чиханием, в редких случаях носовым кровотечением.

Дозирование детям 6 лет и старше — по одной дозе (140 мкг/0,14 мл) в каждый носовой ход 2 раза в день (утром и вечером). При необходимости взрослым и детям старше 12 лет — по две дозы (280 мкг/0,28 мл) в каждый носовой ход 2 раза в день (утром и вечером).

#### *Левакабастин*

Левакабастин — селективный блокатор гистаминовых Н1-рецепторов, применяется местно в офтальмологии и ЛОР-практике. Обладает длительным действием (до 12 часов) и эффективно снимает симптомы АР и АК. При каждом интраназальном введении из расчета 50 мкг/доза абсорбируется примерно 30–40 мкг левокабастина, максимальная концентрация левокабастина в плазме крови достигается примерно через 3 часа после назального введения.

Период полувыведения левокабастина составляет около 35–40 часов. Не было отмечено усиления действия алкоголя или диазепама при исполь-

зовании обычных дозировок назального спрея. Используется для устранения симптомов АР — по два впрыскивания в каждую ноздрю 2 раза в сутки, а при необходимости — до 3–4 раз в сутки.

В форме глазных капель применяются при аллергическом конъюнктивите. После закапывания в глаза в дозе 15 мкг/капля абсорбируется около 6 мкг левокабастина, а максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 6 часов. Не используется до 12 лет. Рекомендованная доза — инстилляционная в конъюнктивальный мешок по 1 кап. 2 раза в сутки (до 3–4 раз максимально). Сообщалось о нежелательных реакциях, которые могут приводить к нарушению зрения, например: раздражение глаз, боль, отек, зуд, покраснение, ощущение жжения, слезотечение и нечеткость зрения. Поэтому во время применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

### **Выбор интраназального или системного введения АГ**

Сравнительные исследования интраназального и системного введения различных препаратов при АР показывают, что, вероятно, локальное использование препаратов является предпочтительнее у пациентов взрослого возраста. Результаты анализа были опубликованы в 2024 году Torres M. I. В исследование включено 35 работ, в которых изучалось интраназальное и пероральное лечение АР. В результате был озвучен вывод о превосходстве интраназальных методов лечения по всем оцениваемым показателям:

- Интраназальные кортикостероиды эффективнее пероральных антигистаминных препаратов в улучшении индекса TNSS (MD –0,86), глазных симптомов (MD, –0,36) и RQLQ (MD, –0,88).
- Интраназальные кортикостероиды достоверно лучше пероральных антагонистов лейкотриеновых рецепторов в улучшении TNSS (MD –1,05).
- Интраназальные антигистаминные препараты эффективнее пероральных антигистаминных препаратов в улучшении TNSS (MD –0,47;) и RQLQ (MD –0,31) [471].

Для пациентов старше 12 лет в отношении назальных симптомов топические препараты показывают свое преимущество над пероральными формами. Метаанализ Du K., в который вошли

13 исследований и 5066 пациентов, показал, что добавление интраназальных АГ к топическим кортикостероидам усиливает эффект комбинации. Использование интраназальных АГ и инГКС предпочтительнее, чем применение комбинации оральных АГ + инГКС [472].

Эксперты АДАИР рекомендуют персонализированный выбор между различными формами препаратов. Решение принимается по совокупности факторов. Алгоритмы терапии могут быть скорректированы по возрасту и по потребности пациента.

В типичном случае консервативный подход в любом возрасте и единственно возможный до 6 лет — применение системных сАГ. Предпочтение отдается препаратам с высокой безопасностью: дезлоратадин с 6 мес., цетиризин с 6 мес., левоцетиризин и лоратадин с 2 лет.

При интермиттирующих, но острых симптомах возможно назначение инАГ у пациентов с 6 лет, способных верно использовать спрей и избегать передозировки.

### *Ограничения препаратов I степени*

Первая степень терапии обычно назначается при оценке симптомов по ВАШ менее 6 баллов. Система оценки жалоб по визуальной аналоговой шкале (VAS) имеет существенный недостаток — пациент не может сравнить текущие жалобы с «самым плохим состоянием», которое оценивается в 10 баллов, следовательно, возможна неверная оценка. Если высокие баллы TNSS и VAS связаны с зудом в носу и чиханием, то АГ препараты будут вполне эффективны и можно надеяться на адекватный ответ, но не при назальной обструкции. Для препаратов 1-й степени терапии характерна недостаточная эффективность в отношении назальной обструкции. Оральные и интраназальные АГ, кромоглициевая кислота слабо влияют на заложенность носа — ключевой симптом АР, более всего ухудшающий качество жизни. Высокая вариабельность ответа и неясный прогноз эффективности — характерное свойство препаратов 1-й степени. Эксперты АДАИР подчеркивают, что одинаковая оценка по VAS может иметь различные причины и набор симптомов и требовать персонализированного подхода.

### **Ингибиторы лейкотриенов**

Ингибиторы лейкотриенов в РФ представлены единственным препаратом. Монтелукаст

натрия — селективный антагонист CysLT1-рецепторов, цистеиниловых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), которые являются медиаторами аллергического воспаления и бронхоспазма. Монтелукаст способствует бронходилатации уже в течение 2 часов после приема, показывает свою эффективность при АР и (или) БА [473]. Период полувыведения монтелукаста у здоровых молодых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 часа. У пожилых пациентов период полувыведения несколько увеличен (примерно 7,4 часа), однако коррекция дозы не требуется. При использовании препарата в возрастных дозах у детей периоды достижения максимальной концентрации и полувыведения практически не отличаются от взрослых. Фармакокинетика линейна и не зависит от времени суток приема. Клинические исследования, оценивающие относительную эффективность утреннего и вечернего приема монтелукаста, не проводились. Фармакокинетика монтелукаста сходна при приеме утром или вечером, но в клинических исследованиях у взрослых и детей эффективность была продемонстрирована при вечернем назначении. Увеличение дозы монтелукаста не приносит пользы в отношении симптомов АР и влияния на бронхоспазм, как и внутривенное введение препарата, — высокие концентрации ингибитора ЛТР незначительно повышали эффективность терапии [474]. Нет рекомендаций и клинических оснований превышать рекомендованную дозу. Сравнительные исследования, объединенные в метаанализ 2016 года, показывают, что суммарная эффективность монтелукаста не превосходит оральные АГ в отношении влияния на симптомы АР. В отношении дневных проявлений эффективность монтелукаста была сравнима с системными антигистаминными препаратами. Небольшое преимущество отмечали в отношении ночных симптомов и улучшения качества жизни по сравнению с АГ препаратами [475]. Монтелукаст является препаратом альтернативного выбора при симптомах легкой БА и АР и при их сочетании.

Режим дозирования: старше 15 лет — 10 мг/сут., дети 6–14 лет — 5 мг/сут., дети 2–5 лет — 4 мг/сут. (жевательные таблетки).

Нежелательные эффекты включают головную боль, а также возможные психоневрологические реакции (раздражительность, нарушение сна, тревожность, депрессия и суицидальные мыс-

ли). Биологические механизмы развития нежелательных явлений, ассоциированных с приемом монтелукаста, до конца не изучены. В одном из исследований было отмечено, что конъюгат монтелукаст-глутатион играет жизненно важную роль в защите клеток от окислительного стресса, главным образом на уровне головного мозга. Снижение уровня восстановленного глутатиона может нарушить процессы детоксикации мозга, а также повлиять на уровень L-глутамата. В результате это может повлиять на прогрессирование нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс. Другим возможным объяснением является повышение экспрессии некоторых рецепторов, которые взаимодействуют с монтелукастом. Был проведен анализ функциональной активности генов человека, которые взаимодействуют с монтелукастом, и несколько генов и митохондриальных систем были заметно усилены. Это отразилось на биологических процессах нейроактивного взаимодействия лиганд-рецептор. Эти гены были вовлечены в расстройства настроения и серьезные депрессивные расстройства. Однако до тех пор, пока мы не установим точный механизм, необходимы дальнейшие исследования, изучающие механизмы возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом монтелукаста [476].

Частота развития нейropsychических осложнений различается в популяциях в несколько раз. Исследование Tunca S. (2025) охватило 1163 ребенка в 31 аллергологическом центре в Турции. После 1-го месяца лечения монтелукастом отмечено, что число сообщений о нервно-психических симптомах у детей увеличилось с 172 (14,8%) до 399 (34,3%) случаев ( $p < 0,001$ ) [477]. В исследовании J. Kim при использовании монтелукаста (обычно совместно с другими препаратами) наблюдалось повышение скорректированного риска нейropsychиатрических изменений, начиная с 3 дней использования примерно на 21–38%, примечательно, что риски при использовании одновременно с инГКС составили 11%, при использовании с антигистаминными — 34% [478]. Метаанализ 2025 года, обобщивший данные 4 исследований психического здоровья и 19 исследований эффективности, делает вывод, что монтелукаст эффективен в отношении симптомов АР и БА и повышает тревогу на 11%. Это признано достоверным незначительным повышением риска

тревожности, в то время как не было обнаружено убедительных доказательств повышенного риска депрессии или суицидального поведения, учитывая ограниченность данных когортой пациентов, наблюдаемых в исследованиях [479]. Эксперты АДАИР принимают во внимание факт возможной предвзятости родителей в отношении препарата, а также влияния аллергического заболевания и страданий, вызванных социальными ограничениями и соматической дисфункцией, на психический статус пациента и рекомендуют не использовать монтелукаст в качестве препарата первого выбора при АР.

## СТУПЕНЬ 2: СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ АР.

- Основным препаратом для пациентов с умеренными проявлениями и заложенностью носа являются интраназальные глюкокортикостероиды.
- Комбинация антигистаминных и монтелукаста обладает меньшей эффективностью, чем инГКС.
- Мометазон и флутиказон более безопасны при длительном использовании, чем дексаметазон, беклометазон и будесонид.
- Использование инГКС по требованию и альтернирующими курсами менее эффективно, чем ежедневный прием, но превосходит плацебо и использование антигистаминных препаратов.
- Рекомендуемая максимальная суточная доза у взрослых составляет 400 мкг, у детей 200 мкг (по будесониду), дальнейшее увеличение, вероятно, малоэффективно. Длительная безопасность у детей показана для доз около 100 мкг/сут.

Пациенты, у которых неэффективна терапия 1-й ступени или испытывающие выраженные жалобы с показателем по ВАШ более 5 баллов считаются среднетяжелыми по АР.

КР 261 предлагает инГКС (предпочтительно) или свободный выбор из препаратов 1-й ступени, если они не были назначены ранее. Не совсем ясно, почему смена группы препаратов внутри 1-й ступени относит лечение этих пациентов ко 2-й ступени терапии. Выше эксперты АДАИР приводи-

ли данные, что антилейкотриеновые, топические и системные АГ имеют близкую эффективность. Следовательно, при выраженных жалобах пациента и высоком TNSS и неэффективности одного из препаратов 1-го шага нецелесообразна замена внутри ступени и требуется исключительно переход на топические ГКС.

## Монотерапия инГКС

Интраназальные стероиды превосходят все пероральные и интраназальные группы препаратов (кроме деконгестантов по кратковременному влиянию на обструкцию) в отношении симптомов АР. Назальные стероиды оптимальны по сочетанию эффективности в отношении назальных и окулярных симптомов и безопасности при использовании короткими курсами. Авторы считают, что при ВАШ  $\geq 6$  инГКС препараты выбора на старте терапии.

Кортизол — эндогенный глюкокортикоид человека, который естественным образом вырабатывается в результате метаболизма холестерина при стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая изначально регулируется циркадным ритмом, а также отрицательной обратной связью, вызванной повышением уровня глюкокортикоидов в результате воздействия стрессовых факторов, таких как боль, воспаление или инфекции [480]. В терапии АР полезными эффектами инГКС являются противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, а также ингибирование биосинтеза множества провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), различными типами клеток иммунной системы — макрофагами, моноцитами, лимфоцитами. Дополнительный положительный эффект наблюдается в отношении замедления ремоделирования бронхиол и сосудов за счет влияния на соединительно-тканые элементы: фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки [481].

КР 261 предлагают рассмотреть инГКС как препараты выбора для пациентов с среднетяжелым АР, и авторы документа АДАИР поддерживают эту позицию как естественную опцию в большинстве ситуаций. Высокая безопасность инГКС позволяет использовать их в качестве первой линии терапии практически для всех пациентов.

В детской практике современные представители инГКС применимы с 2 лет. В этот период происходит активный рост ребенка, слизистая носа тонкая и чувствительная, что повышает требования к безопасности препарата и выбору оптимальной комбинации.

Фармакологические свойства инГКС позволяют осуществить контроль всех симптомов, включая назальную обструкцию. Для инГКС доказано выраженное противовоспалительное действие, реализуемое через ядерные механизмы торможения синтеза белковых рецепторов цитокинов и рецепторов. Клинический механизм супрессии проявляется за счет неспецифического угнетения функции лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, что приводит к уменьшению отека, снижению количества эозинофилов в слизистой и концентрации цитокинов в назальном секрете. Особенности точки приложения препарата (на уровне цитоплазмы и ядер клеток слизистой оболочки) обеспечивают внегеномные (быстрые) и геномные (медленные) эффекты, что позволяет достигнуть стабильного контроля при регулярном применении [482]. Полипотенция в отношении воспаления отличает инГКС от других препаратов, где действие реализуется путем блокирования одного вида рецепторов. Дополнительно, интраназальный путь введения компенсируется возможностью подавления назо-окулярного рефлекса и уменьшения зуда и покраснения глаз при интраназальном введении инГКС [483].

Недостатки инГКС также связаны с механизмом их действия. Геномные эффекты требуют от нескольких часов до 2–3 суток для реализации, что неудобно для пациентов, ожидающих быстрого облегчения. Торможение синтеза цитокинов, включая факторы роста и миграции клеток, приводит при длительном использовании к атрофии слизистой, уменьшению количества слоев эпителиальных клеток за счет снижения пролиферации. Из-за снижения секреции бокаловидных клеток развивается сухость слизистой оболочки носа, дискомфортные ощущения для пациента, риск расчесывания слизистой и кровотечения.

#### *Зависимость от техники введения*

При неправильной технике распыления инГКС вызывают носовые кровотечения (до 10–15% пациентов), а в казуистических случаях — перфорацию носовой перегородки [484]. Неправильное

применение спреев снижает эффективность на 30–50%. Существуют ограниченные данные, что при верной технике инстилляций опасность атрофии слизистой преувеличена: среди 10 исследований, включенных в анализ М. М. Verkerk (2015), только в одном было показано увеличение риска атрофии в группе, хотя авторы уточняют, что определение атрофии и сроки использования препаратов значительно отличались в разных источниках [485].

Опыт использования инГКС обобщен в метаанализе Ли (2024), в который было включено 43 исследования (10 897 чел.). По результатам наибольшую безопасность в педиатрии показали мометазон фуруат и будесонид, наиболее быстро действовали беклометазон и флутиказон фуруат. По показателям влияния на рост и уровень кортизола в моче достоверных различий между группами в данном исследовании не получено и все препараты были безопасны при использовании в рекомендованных дозах [486].

Существуют отличающиеся данные, касающиеся всасывания и системного действия препаратов инГКС. Трудность сравнения молекул связана с тем, что скорость наступления действия и эффективность сравнивались в различных условиях: в реальной практике, в разные годы с неодинаковым уровнем цветения, в камерах с контролируемым поступлением аллергена, по оценке пациента и родителей и т. д. Прямые исследования между двумя молекулами обычно не использовались.

В рекомендациях МЗ не указывается препарат выбора среди молекул инГКС, врачу доступен выбор из нескольких молекул. На момент издания данного документа в РФ преобладают лекарственные формы мометазона, доступен для использования флутиказон фуруат, флутиказон пропионат и беклометазон. Готовится к выходу интраназальный циклесонид. Оценка эффективности инГКС показывает, что общее влияние на симптомы ринита сравнимы у разных молекул и критериями выбора в основном являются безопасность и цена. Рассмотрим исследования, касающиеся сравнительной эффективности и безопасности молекул в педиатрической практике.

#### *Эффективность*

Абсолютно все инГКС достоверно лучше плацебо — они уменьшают выраженность основных симптомов (заложенность, ринорея, чихание и зуд в носу). Сравнения между инГКС и АГ показыва-

ют преимущество стероидов в отношении симптомов АР, а отличия между инГКС по клинической эффективности минимальны.

Согласно крупному сетевому метаанализу 2023 года (26 исследований: в 13 из них приняли участие 5134 пациента с сезонным АР, а в 13 — 4393 пациента с круглогодичным АР), нет доказательств того, что один из инГКС при использовании рекомендованной дозировки при среднетяжелом и тяжелом АР существенно превосходит остальные. Получены разнонаправленные результаты, не позволяющие выделить лидирующую молекулу. При сезонном АР наибольшую эффективность показал мометазон фуруат ( $-0,47$  SMD), за ним следуют флутиказон фуруат, циклесонид, флутиказон пропионат и триамцинолон ацетонид, но разница между лидером и аутсайдером была всего  $0,06$  SMD в отношении симптомов, оцененных по шкале TNSS, что может не иметь клинического значения в реальной практике. При круглогодичном персистирующем рините АР наибольшую эффективность показал будесонид ( $-0,43$  SMD), за ним следуют флутиказон фуруат, триамцинолон, циклесонид и мометазон с разницей между мометазоном и лидером в  $0,15$  SMD. Неясно, какие факторы влияли на эффект инГКС в исследованиях: наиболее эффективный при сезонном АР мометазон оказался в конце списка при круглогодичном АР [487]. Эксперты АДАИР отмечают, что минимальная клинически явная разница обычно составляет  $-0,2$  SMD и все инГКС отличались в этом метаанализе между собой в пределах незначимого в реальной практике диапазона.

В детской практике инГКС являются препаратами выбора при средней и тяжелой степени АР с 2 лет (флутиказон фуруат и мометазон), флутиказон пропионат — с 4 лет, будесонид и беклометазон — с 6 лет. Рекомендуется использовать минимально эффективную дозу, контролировать рост (раз в 6–12 месяцев).

Эксперты АДАИР рекомендуют обращать внимание на концентрацию аллергена: в стабильной ситуации возможно уменьшение объема терапии. Уменьшать дозу препарата во время активного сезона пыления, если пик еще не пройден, нецелесообразно. В большинстве случаев персистирующего АР начинают с рекомендованной дозы по инструкции с последующим снижением ее на 50 %, при условии что ответ на терапию наблюда-

ется в течение 2–4 недель и уровень аллергенов стабилен или снижается.

#### *Терапия инГКС при беременности*

Несмотря на безопасность фуруатов мометазона и флутиказона, низкий риск использования будесонида, все препараты содержат в инструкции указание на предполагаемый риск при использовании, возможное угнетение гипоталамо-гипофизарной системы, так как спланированных контролируемых исследований при беременности не проводились. Постмаркетинговые наблюдения показывают, что инГКС во время беременности считаются относительно безопасными при условии соблюдения рекомендуемых доз и кратковременного использования. Мометазон, будесонид и беклометазон определяются в плазме, но не ассоциируются с повышенным риском врожденных пороков и могут использоваться при беременности для контроля симптомов АР. Мометазон и будесонид имеют наибольшее количество данных, касающихся безопасности при вынашивании ребенка [488].

#### **Эффективность при использовании инГКС в режиме «по требованию»**

ГКС интраназального применения предназначены для постоянного использования, т. к. при длительной экспозиции на поверхности слизистой происходит эффективное подавление аллергического воспаления. Однако в практике пациенты часто пропускают дозы случайно или намеренно при облегчении симптомов. Изучено влияние нерегулярного использования назальных стероидов на тяжесть заболевания. Интраназальные глюкокортикостероиды по требованию могут использоваться в современных условиях в качестве эффективной стратегии для пациентов с интермиттирующим или персистирующим АР умеренной тяжести, особенно при ВАШ  $>5$ , с целью минимизации экспозиции препарата и повышения приверженности. Лечение АР с использованием алгоритмов самооценки симптомов пациентами, рассматриваемое в следующей главе, предусматривает оценку эффективности терапии через 3–10 дней и, при отсутствии триггера, возможность отмены препарата или снижения дозы.

Метаанализ РКИ (Hoang M., 2022) изучил сравнение режима «по требованию» (as-needed) и постоянного использования препарата. Регулярное использование инГКС показало достовер-

ное преимущество над использованием инГКС по мере необходимости. Небольшой эффект получен при оценке показателей: общий балл симптомов (TNSS), качество жизни (DSQoL), пиковый объем назального вдоха, отдельно — чихание и заложенность носа. Не было выявлено различий между регулярным использованием и использованием по мере необходимости инГКС в отношении глазных симптомов, числа дней без симптомов, зуда в носу и показателей ринореи. Особенно важно, что нерегулярное применение инГКС было более эффективным (умеренная сила), чем применение антигистаминных препаратов и плацебо по мере необходимости. Во всех трех сравнениях не было выявлено различий в риске возникновения побочных эффектов между группами [489].

**Заключение.** Эксперты АДАИР поддерживают тезис о том, что регулярное использование инГКС лучше, чем использование по мере необходимости, но прием стероидов по требованию улучшал общий балл симптомов лучше, чем аналогичный режим приема антигистаминных препаратов или плацебо. Эффекты приема инГКС as-needed были ближе к регулярному приему стероидов, чем к приему плацебо.

#### *Влияние дозы инГКС на эффективность*

Топические ГКС будут иметь нелинейную зависимость от дозы. Ограничения активности увеличения дозы связано с местным действием препарата. Известно, что, например, при БА дозы ингаляционных стероидов более 1000 мкг уже не показывают значительного прироста эффективности, а в большинстве случаев АД однократное использование топических ГКС также эффективно, как и двукратное. При АР дозы инГКС могут варьироваться от 50 до 200 мкг в каждую половину носа (до 400 мкг/сут.) согласно инструкции. В метаанализе Khattiyawittayakun L. и др. (2018) проанализированы 12 исследований ( $n = 4166$ ), 10 из которых были посвящены сезонному АР. Для взрослых в большинстве РКИ в качестве стандартной принята доза 200 мкг будесонида (3 исследования) или флутиказона, а 400 мкг — повышенная; для детей 100 мкг флутиказона (3 исследования) или беклометазона и 200 мкг будесонида (1 исследование), соответственно использовались двойные дозы.

Результаты метаанализа у взрослых пациентов подтвердили положительное влияние двойной

дозы инГКС на: общую оценку назальных симптомов (SMD  $-0,25$ ) и общую оценку глазных симптомов (SMD  $-0,27$ ).

Результаты метаанализа данных пациентов детского возраста не выявили различий между группами по общему баллу назальных симптомов и по шкале глазных симптомов. Различий между группами по частоте нежелательных явлений не выявлено [490]. Основным выводом эксперты АДАИР из этого исследования считают, что в педиатрической практике использование высоких доз инГКС, вероятно, не имеет смысла — эффективность нарастает умеренно, но повышается риск побочных эффектов. Целесообразно добавление других групп препаратов и использование комбинированной терапии.

#### **Безопасность инГКС**

Основными препятствиями к использованию этой группы является страх пациентов перед системными эффектами инГКС, что снижает приверженность к терапии. Существует заблуждение о тождественности инГКС с оральными стероидами. Риски системного действия инГКС минимальные, что связано с низкой адсорбцией препарата. Однако существует определенная опасность всасывания препарата через воспаленную слизистую и проглатывания стероида после постназального затека содержимого слизистой носа. Для оральных стероидов отмечается прямая зависимость дозы и биологических эффектов, существует таблицы пересчета доз между дексаметазоном, преднизолоном и гидрокортизоном. Эквивалентность между системными и топическими препаратами неясна. Мометазон локально гораздо активнее преднизолона, но благодаря низкому всасыванию системная адсорбция составляет менее 1 %. Дозы топических ГКС, используемые при рините (менее 200 мкг/сут.), при интрабронхиальном применении не были способны значительно подавлять выработку кортизола (пороговое значение подавления на 20 % от базального уровня) [491].

Флутиказон фуруат (ФФ) и мометазон фуруат (МФ) имеют наименьшую системную биодоступность ( $<1\%$ ), что делает их более безопасными, особенно для детей. Будесонид и беклометазон имеют биодоступность 30–50 %, что требует осторожности при длительном применении. Мы указывали выше, что системное действие доз менее 200 мкг/сут. незначительно при коротком (сезон-

ном) использовании, однако должно учитываться при длительном использовании.

Наиболее часто в исследованиях безопасности оценивалась степень влияния препаратов на рост и способность вызывать локальную атрофию слизистой носа и приводить к кровотечениям. В случае терапии сезонного АР длительность использования инГКС редко превышает 6 недель. При круглогодичном рините продолжительность может быть постоянной, особенно в случае полипоза носа или при проживании с источником аллергена (животное, клещи). Инструкция не лимитирует длительность, но указывает на необходимость периодического осмотра ЛОР для контроля состояния перегородки носа.

У взрослых при изучении безопасности инГКС при рините в метаанализе А. М. Donaldson (2020), объединившем 60 исследований, не получено данных о влиянии топических стероидов в реальной практике на уровень кортизола мочи, но подтверждено увеличение риска (на 56%) носовых кровотечений по сравнению с группой контроля [492].

Рабочая группа Donaldson провела сходный анализ 33 работ в педиатрии. По результатам анализа не подтверждено влияние инГКС на частоту носовых кровотечений и головную боль, но препараты с высокой биодоступностью влияли на рост ребенка. Были показаны в 3 из 10 исследований отрицательные эффекты в отношении линейного роста для инГКС с высокой биодоступностью (интраназального дексаметазона и беклометазона) [493].

Для топических препаратов «старого» поколения с высокой биодоступностью получены более настораживающие результаты: интраназальный беклометазон (в дозе 400 мкг/сут.) показывал достоверные задержки роста, которые достигли 0,9 см к 52-й неделе исследования [494]. 110 мкг триамцинолона за год тормозили рост на 0,45 см по сравнению с плацебо [495]. Уменьшение дозы приводило к закономерному снижению системного действия. 64 мкг/сут. будесонида не оказывало значимого действия на рост ребенка [496]. Короткие курсы (до 1 мес.) препаратов с высокой биодоступностью (будесонид 400 мкг/сут.) не успевают показать достоверного влияния на изменение скорости роста костей голени, но тренд на снижение — 18 мм/нед. ( $p = 0,1$ ) по сравнению с плацебо очевиден [497].

Препараты с низкой биодоступностью были более безопасны. Флутиказона фуруат при исполь-

зовании в дозе 110 мкг/сут. в течение 76 недель у детей в препубертате показал снижение роста на 0,27 см/год, при средней скорости роста в группе детей, получающей плацебо — 5,46 см/год. Влияния на уровень кортизола мочи получено не было. Снижение роста на 2,7 мм/год признано незначимым клинически, но статистически достоверным [498]. Для мометазона продемонстрирован хороший профиль безопасности: беременные женщины могут безопасно применять его; не выявлено достоверного влияния на скорость роста у детей и угнетение функции надпочечников при использовании 50 мкг/сут.; после длительного применения препарата не наблюдалось изменений толщины эпителия или атрофии слизистой носа [499, 500]. Использование мометазона в течение года в дозе 100 мкг у детей 3–9 лет показал положительное влияние на рост в сравнении с плацебо — дети в группе мометазона показали увеличение линейной длины тела на 6,95 см/год по сравнению с 6,35 см/год в группе плацебо. Ответ на стимуляцию косинтропином (синтетическим аналогом АКГГ) через 52 недели использования мометазона не отличался от плацебо [501].

У детей требуется соблюдать баланс между длительностью назначения стероидов и потенциальным влиянием на скорость роста. Препараты с низкой биодоступностью мометазона фуруат и флутиказона фуруат будут предпочтительными в педиатрии (влияние на рост менее 3 мм/год). Бекламетазона пропионат и триамцинолон вызывают торможение линейного роста до 9 мм/год. При правильной технике ингаляций частота носовых кровотечений сопоставима с плацебо или незначительно превышает ее [502]. Влияние относительно коротких курсов инГКС признается незначимым при использовании рекомендованных доз.

Частота носовых кровотечений считается сравнимой между различными инГКС по результатам метаанализов. Приводятся противоречивые результаты влияния инГКС на эпистаксис. Объединенный кохрейновский обзор группы инГКС указывает в два раза более частую встречаемость кровотечений по сравнению с плацебо (6,5 vs 3,1 %) [503]. Отдельные исследования молекул имели разнородные результаты. Мометазона фуруат изучался в 2019 году Pär Stjärne. Показано, что у взрослых использование 200 мкг стероида статистически не отличалось от плацебо по частоте носовых кровотечений (4 % мометазона фуру-

ата vs 5% плацебо), увеличение дозы до 400 мкг мометазона фууроата было ассоциировано с 13% частотой эпистаксиса [504].

**Заключение.** Интраназальные кортикостероиды (инГКС) являются важным компонентом в лечении АР. Они оказывают значительное влияние на уменьшение симптомов заболевания, улучшение качества жизни пациентов и сон. При использовании коротких курсов показана их значительная эффективность и безопасность при минимальном влиянии на синтез эндогенного кортизола. Для пациентов, закончивших период роста, инГКС могут быть стартовой терапией при АР. Клинические исследования показали, что инГКС эффективно снижают симптомы АР (включая глазные проявления) у взрослых и детей. Начало действия препаратов отмечается через 3–5 часов и может продолжаться до 60 часов. Эти препараты более эффективны, чем антигистаминные или монтелукаст для контроля симптомов АР, включая заложенность носа. Хотя ежедневное использование инГКС является предпочтительным, применение их по мере необходимости также эффективно. В сравнительных исследованиях не было выявлено значительных различий в эффективности между различными препаратами. Удвоение доз инГКС показывает умеренную эффективность у взрослых, но не у детей.

Распространенные побочные эффекты инГКС связаны с местным раздражением и включают сухость, жжение, покалывание, кровянистые выделения и носовые кровотечения. Частота носовых кровотечений зависит от дозы и длительности использования. Перфорация носовой перегородки является редким осложнением при использовании инГКС. Препараты могут оказывать негативное влияние на краткосрочный рост детей (во время использования), но неясно, переводятся ли эти эффекты в долгосрочное подавление роста.

В целом преимущества использования инГКС перевешивают риски при лечении сезонного или круглогодичного АР. У взрослых инГКС являются первой линией терапии для лечения среднетяжелого АР и, возможно, легкого персистирующего АР, благодаря своей эффективности и контролю симптомов. Пациенты с сезонным АР могут начинать профилактическое лечение с инГКС за несколько дней до начала сезона пыления с оценкой реакции пациента через несколько недель после начала лечения, включая осмотр носа для оценки

местного раздражения или механических повреждений. Дети, принимающие инГКС длительно в течение нескольких месяцев, должны находиться на минимальной эффективной дозе, чтобы избежать негативного влияния на рост.

### СТУПЕНЬ 3: ТЯЖЕЛЫЙ АР (ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ)

- Пациенты с тяжелым АР должны получать комбинированную терапию.
- ИнГКС обязательно используется на 3-й ступени терапии.
- Эффективность комбинации в отношении симптомов не пропорциональна сумме эффектов назначенных препаратов.
- Существуют комбинации менее эффективные, чем монотерапия инГКС.
- Фиксированные комбинации более предпочтительны, чем свободные, и обеспечивают больший комплаенс. Доступны инГКС + инАГ, левоцетиризин + монтелукаст.

Лечение пациентов с неэффективностью инГКС представляется нестандартной задачей. Как правило, пациенты, имеющие высокие показатели ВАШ, ранее получали терапию одним или несколькими препаратами I–II ступеней. Легкие формы АР возможно лечить с помощью монотерапии, но большинство пациентов, обращающихся за помощью, уже получают антигистаминные препараты с недостаточной эффективностью либо имеют показатель ВАШ >5 и нуждаются в применении ГКС или комбинированной терапии [505]. В такой клинической ситуации целесообразно сочетать несколько препаратов у одного пациента. Задача этой главы дать представление о рациональных сочетаниях препаратов с максимальной эффективностью и безопасностью. Современные метаанализы показали, что комбинации препаратов для лечения АР обладают преимуществами над монотерапией. Преимущества могут проявляться высокой эффективностью или быстрой скоростью наступления действия [506]. Из приведенной выше информации, учитывая существующие алгоритмы лечения, следует, что основной вклад в эффективность комбинации вносят интраназальные стероиды, но возможны и другие сочетания препаратов. Основными целями лечения

являются достижение контроля над симптомами, уменьшение воспаления и повышение качества жизни, по возможности избегая полипрагмазии. Препараты в комбинации обеспечивают более выраженный противовоспалительный эффект и уменьшение выраженности проявлений АР, чем монотерапия. Ниже мы рассмотрим целесообразность использования некоторых сочетаний с акцентом на педиатрическую практику и безопасность использования. Основные доказательства приведены в международных руководствах. Эксперты АДАИР проанализировали выводы и дали оценку целесообразности использования комбинаций на основании более новых систематических обзоров и метаанализов.

Основа лечения тяжелого ринита — использование эффективной комбинации, в состав которой традиционно входит инГКС. Добавление к инГКС дополнительных препаратов показывает разную эффективность, причем итоговый эффект не является арифметической суммой. Эксперты АДАИР подчеркивают, что если у одной группы препаратов разница с плацебо условные 0,3 SMD, а у второй 0,5 SMD, то итоговое влияние на симптомы не будет равняться 0,8, а вполне вероятно останется 0,5–0,6 SMD. Феномен объясняется тем, что более эффективный препарат купировал симптомы и точки приложения для терапии второй молекулы нет. Необходимы клинические исследования комбинированной терапии для уточнения целесообразности сочетаний препаратов в разных ситуациях.

Абсолютно доказано, что принципы терапии тяжелого АР на 3-й ступени предполагают комбинированный медикаментозный подход с использованием инГКС с добавлением других препаратов, направленных на контроль симптомов.

Эксперты АДАИР считают, что реальные комбинации могут быть между следующими группами препаратов: оральные антигистаминные, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, интраназальные антигистаминные, интраназальные кортикостероиды, антицитокиновые моноклональные антитела.

Мы не рассматриваем в этой главе следующие группы препаратов:

- кромоны — неспособны добавить эффективности к инГКС;
- элиминационная терапия солевыми растворами — базисный уход, данные о целе-

сообразности промывания солевыми растворами и элиминации приведены в главе «дополнительная терапия» и подходят для всех стадий заболевания;

- деконгестанты — терапия по требованию;
- специфическая и неспецифическая иммунотерапия — вопросы обсуждаются в отдельном руководстве.

Мы считаем, что фиксированные комбинации между рекомендованными группами более подходят для пациента и позволяют делать меньше ошибок. В виде фиксированной комбинации существуют препараты инАГ + инГКС (назальный спрей) и монтелукаст + левоцетиризин (таблетки). Комбинации, которые не рассматриваются для длительного контроля, но могут использоваться в особых случаях, оговорены особо.

Клинические рекомендации РФ не ограничивают врача в использовании препаратов и не указывают на «комбинацию выбора». Используется формулировка на 2-й ступени — «один из: инГКС, системный АГ, инАГ, монтелукаст, предпочтительно инГКС», на 3-й ступени — «инГКС с одним или более из: системный АГ, интраназальный АГ, монтелукаст». Вопросы сравнительной эффективности не поднимаются.

При анализе информации, представленной в КР, не совсем ясно, когда осуществляется переход к комбинированной терапии. Согласно схеме, приведенной в КР 261 (2024) (см. рис. 2), пациенты в дебюте терапии должны получать АГ препараты 2–4 недели и избегать аллергенов, далее после оценки состояния пациенты с ВАШ  $<5$  продолжают получать один препарат (АГ), остальные должны перейти на «антигистаминные + инГКС/АЛТР — 2–4 нед.». Место 2-й ступени (моно инГКС или инАГ) в этой схеме неясно. Препараты 1-й ступени терапии (антигистаминные) не отменяются. Фактически после 1-й ступени сразу начинается ступень 3, основанная на комбинации системного антигистаминного с одним или более из следующих средств:

- интраназальный глюкокортикостероид,
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Основной эффект в отношении симптомов и назальной заложенности оказывают стероиды. Более целесообразно использовать таблицу ступенчатого подхода из КР 261 и рассматривать комбинации инГКС с одним из препаратов системным АГ, АЛТР, инАГ. Неясен алгоритм выбора препа-

ратов, представленный на иллюстрации, поскольку в КР потребовалось объединить несколько возрастных и клинических групп.

Эксперты АДАИР предлагают в следующей главе разделить этот алгоритм в зависимости от возраста и фенотипа пациента. В текущей главе мы рассмотрим эффективность рациональных комбинаций в терапии АР.

### Оральные антигистаминные + монтелукаст

Антигистаминные + антилейкотриеновые препараты широко используются в фиксированных и свободных комбинациях при лечении АР у взрослых и детей. Сочетание системных АГ + АЛР обеспечивает подавление ранней и поздней фаз аллергической реакции. Комбинированная терапия теоретически позволяет одновременно блокировать гистаминовый и лейкотриеновый пути воспаления, что особенно актуально при остром начале реакции после контакта с аллергеном или при наличии коморбидной астмы. Антигистаминные препараты обеспечивают быстроту эффекта и контроль ринореи и зуда, а ингибиторы ЛТР купируют заложенность носа и гиперреактивность бронхов. Основные исследования сочетания системных АГ + монтелукаст проводились на различных свободных сочетаниях, когда препараты принимались в раздельной форме, причем в основном в качестве ингибитора лейкотриенов использовался монтелукаст, а оральные антигистаминные были представлены разными молекулами (цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Появление фиксированной комбинации существенно повысило комплаентность назначений и позволило объединить преимущества двух групп препаратов для пациента. Фиксированная комбинация левоцетиризин 5 мг + монтелукаст 10 мг представлена в РФ в виде таблетированного препарата и разрешена с 15 лет, свободная комбинация может использоваться с 2 лет (монтелукаст 4 мг), а изолированно неседативные антигистаминные (дезлоратадин и цетиризин) II поколения — с 6 мес.

Исследования были посвящены комбинациям в терапии АР. Оценивалась сравнительная эффективность с плацебо, терапия отдельно АГ и монтелукастом, АГ и назальными стероидами. Отдельного внимания заслуживает рассмотрение безопасности сочетания препаратов. Это ключевой вопрос, учитывая, что антигистаминные

и монтелукаст — препараты системного действия, обладающие способностью взаимодействовать с рецепторами ЦНС.

Эффективность и целесообразность комбинации системный АГ + монтелукаст показана у пациентов различного возраста, в том числе в детской практике.

Можно считать доказанным, что комбинация 2 препаратов обладает эффективностью больше, чем каждый из компонентов по отдельности, хотя существуют небольшие исследования, показывающие обратное [507].

Метаанализ Liu et al. (2018), включивший 8 РКИ ( $n = 1886$ ) среди взрослых, показал, что комбинация системный АГ + монтелукаст показывает более высокую эффективность в улучшении общего состояния пациентов в дневное время и улучшение комплексных оценок назальных симптомов (средневзвешенная разница  $-0,11$  и  $-0,12$  соответственно; доказательство высокого качества) по сравнению с изолированной терапией монтелукастом. В частности, комбинация системный АГ + монтелукаст была более эффективна при лечении назальной ринореи, чихания и дневного зуда. В отношении заложенности носа достоверной разницы достигнуть не удалось. Между двумя группами не было выявлено существенных различий в выраженности ночных назальных и глазных симптомов. Эффект облегчения был более выраженным у пациентов с круглогодичным АР по сравнению с пациентами с сезонным АР [508]. Обращает на себя внимание, что эффективность препарата в отношении назальной заложенности была связана только с монтелукастом, а добавление в терапию системных АГ не приводило к усилению результата, поскольку антигистаминные слабо влияют на отек и клеточные реакции.

В систематическом обзоре Krishnamoorthy M. et al. (2020) у пациентов с сезонным АР комбинация антигистаминные + монтелукаст приводила к большему снижению TNSS, чем любой из препаратов по отдельности, но не превосходила интраназальные глюкокортикостероиды [509].

Метаанализ Shao M. (2025), охвативший 6 последних РКИ ( $n = 2950$ ), показал превосходство комбинаций по эффективности над монотерапией ингибиторами лейкотриенов и антигистаминными в отношении симптомов (SMD назальных симптомов  $-2,95$  балла), и подтвердил хорошую безопасность комбинации [510].

В 2025 году вышел обзор Kim J., проанализировавший сравнительную эффективность сочетания монтелукаста с разными антигистаминными препаратами. Наибольшую эффективность в отношении особо сложно поддающейся коррекции ночной заложенности носа показала комбинация левоцетиризина и монтелукаста. Свободные комбинации с дезлоратадином или левоцетиризином оказались более эффективными по сравнению с лоратадином и фексофенадином при заложенности носа, чихании и зуде, в то время как выделения из носа улучшились только при применении комбинации монтелукаста и левоцетиризина [511].

Таким образом, имеющаяся фиксированная комбинация монтелукаст + левоцетиризин обладает оптимальным показателем эффективности и может назначаться с 15 лет в виде одной объединенной лекарственной формы (таблетки). Сочетания с дезлоратадином и левоцетиризином в свободной комбинации с АЛР целесообразны для пациентов более раннего возраста.

#### *Практический вывод из метаанализов:*

- В ситуациях, когда пациент уже получает монтелукаст и необходимо купировать отделяемое из носа и зуд, добавление системного АГ в терапию целесообразно.
- Для пациентов с обструкцией на фоне приема монтелукаста при слабых жалобах на ринорею, чихание и зуд эффект от комбинации с системными АГ будет слабый, в терапию необходимо добавлять инГКС.
- Для пациентов, принимающих системный АГ препарат и отмечающих недостаточный контроль ночных симптомов, заложенности носа или имеющих коморбидную астму, гиперреактивность бронхов в сезон цветения, может быть назначена фиксированная или свободная комбинация системный АГ + монтелукаст для профилактики респираторной обструкции.

#### *Безопасность*

Изучалось количество нежелательных явлений при использовании сочетания препаратов, учитывая возможные нейropsychические побочные эффекты молекул. Для взрослых рассматривалась безопасность свободных и фиксированных комбинаций, в частности левоцетиризин + монтелукаст. В исследованиях III фазы не было получено достоверных различий по профилю без-

опасности между фиксированной комбинацией левоцетиризин + монтелукаст и отдельно каждым препаратом у взрослых с сезонным АР. В исследовании Panchal S. в группе АЛР + системные АГ нежелательные явления зафиксированы у 17,2%; в группе монтелукаста 10 %, в группе левоцетиризина 14 %, причем большинство побочных эффектов исследователи расценили как несвязанные с действием препарата. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 1,1 % (1/93) (гиперсомния) и 5,4 % (5/93) (седативный эффект, сонливость, тремор и диарея) пациентов в группе комбинированной терапии и группе левоцетиризина в дозе 5 мг соответственно [512].

Безопасность комбинации у детей была показана на когорте пациентов с сезонным АР. В группе детей ( $n = 147$ ), получавших монтелукаст, 7,79 % пациентов обнаружили нежелательные побочные явления. В группе монтелукаст + левоцетиризин легкие нежелательные явления были у меньшего количества пациентов — 2,6 % ( $p = 0,19$ ) [513]. Авторы делают вывод о хорошем профиле безопасности комбинации у детей. Можно точно утверждать, что нет усиления нежелательных явлений при использовании двух антагонистов рецепторов, слабо проникающих в ЦНС.

Практический интерес представляет сравнение эффективности интраназальных кортикостероидов и монтелукаст + системный АГ, поскольку именно инГКС являются основой терапии и препаратами выбора при АР в старшем возрасте. Ингаляционные ГКС представляют собой наиболее эффективную монотерапию для контроля всех основных симптомов АР, включая заложенность носа, ринорею, чихание и зуд, превосходя системные АГ и монтелукаст в монотерапии, согласно метаанализам РКИ. В двойном слепом контролируемом исследовании сезонного АР у взрослых комбинация монтелукаста с пероральными АГ улучшала дневные назальные симптомы по сравнению с монотерапией лоратадином, однако уступала инГКС (флутиказон 200 мкг) по общей оценке уменьшения выраженности ночных назальных симптомов. Авторы признают общее превосходство назальных ГКС [514]. В исследовании с похожим дизайном авторы сравнивали мометазон 200 мкг и сочетание системного АГ с монтелукастом. Проводилась аппаратная риноманометрия, акустическая аудиометрия, и акцент

делался именно на симптомах заложенности носа. По результатам комбинация системного АГ и монтелукаста оказалась сопоставима с активностью инГКС [515].

Комбинация оральных антигистаминных препаратов второго поколения и ингибиторов лейкотриеновых рецепторов представляет собой обоснованную терапевтическую стратегию при АР, особенно у пациентов с коморбидной БА или доминированием заложенности носа. У взрослых она демонстрирует умеренное преимущество перед монотерапией системными АГ, но уступает инГКС по общей эффективности почти по всех исследованиях. У детей применение монтелукаста требует осторожности из-за потенциальных психоневрологических побочных эффектов и должно быть ограничено случаями с подтвержденной астмой или неэффективностью других режимов терапии.

### Оральные антигистаминные и интраназальные ГКС

Оральные или системные АГ при АР являются препаратами стартовой терапии в большинстве случаев легкого АР благодаря своей безопасности и доступности. Консервативные рекомендации подразумевают необходимость стартового использования АГ, подразумевая, что каждый новый необходимый препарат добавляется к препаратам предыдущей ступени по необходимости. Для пациентов, получающих системный АГ, добавление инГКС при усилении симптомов логично и крайне популярно. Это признано доминирующей тактикой комбинированной терапии, однако в последние годы получены неоднозначные результаты эффективности подобного подхода.

Несколько исследований было посвящено целесообразности сочетания таблетированных АГ и кортикостероидов. Интересное сравнительное исследование Di Lorenzo (2004) рассматривало монопрепараты и их комбинации в терапии сезонного АР, вызванного постепицей, на небольших группах пациентов (всего 100 пациентов — по 20 в каждой подгруппе). По результатам авторов стероиды в монотерапии (флутиказон) и сочетание инГКС + АГ (флутиказон + цетиризин) превосходили сочетание таблетированных форм АГ и монтелукаста (цетиризин + монтелукаст) в отношении дневной и ночной заложенности. В отношении комбинаций (инГКС + монтелукаст и инГКС + цетиризин)

и монотерапии ГКС существенной клинической разницы не было. Добавление цетиризина к флутиказону (200 мкг/сут.) показывало некоторые преимущества в эффективности влияния на зуд в носу, но в очень слабой степени, и авторы делают вывод о незначительном эффекте при добавлении АГ к инГКС и отмечают преимущество стероидов над цетиризином и монтелукастом [516].

Работа Pinar E. (2008) в Турции была посвящена исследованию эффективности сочетаний мометазона с монтелукастом и антигистаминными препаратами на небольших группах по 20 человек. Были получены обнадеживающие результаты, показывающие превосходящую эффективность сочетания монтелукаст + инГКС и системный АГ + инГКС над монотерапией инГКС. По данным автора, возможно, необходимо время для реализации полного эффекта терапии. Комбинация мометазон + дезлоратадин была эффективнее монотерапии инГКС только к концу 2-й недели, а мометазон + монтелукаст превосходил все остальные варианты при сезонном АР, вызванном тимомфеевой [517]. Исследование, проведенное в том же году, но в США указывает на то, что добавление лоратадина к мометазону не привело к достоверному улучшению терапии. Anolik R. (2008) в сравнительном исследовании сезонного АР (n = 520 взрослых) обнаружил, что добавление лоратадина к 200 мкг мометазона не имело клинической эффективности в отношении симптомов АР [518].

Похожие данные приводят другие авторы при сезонном и круглогодичном АР. Стоит отметить, что ряд исследований проведены на небольших группах участников и ожидать высокостатистической обработки результатов не приходится. Смена молекулы АГ препарата не оказывало влияния на выраженность симптомов. Использование активного метаболита, одного из самых эффективных антигистаминных препаратов — левоцетиризина не изменяло оценки пациентов. Расширение групп, разные методики оценки эффективности не смогли продемонстрировать клинической эффективности, применимой в реальной практике. Данные, представленные в 2006 году, при сравнении комбинаций плацебо + флутиказон и левоцетиризин + флутиказон также не показали различий в клинической эффективности [519].

Более современное исследование, проведенное Ghanbari N. в 2024 году, сравнивало эффектив-

ность в детской практике назального мометазона в сочетании с различными дозами дезлоратадина и монтелукаста при АР. Дети получали инГКС и одну из комбинаций: дезлоратадин 1 р./сут., дезлоратадин 2 р./сут., монтелукаст и дезлоратадин + монтелукаст. Лучшие показатели были получены для удвоенной дозы АГ и для комбинации ингибитор лейкотриенов + АГ [520]. Как видно, увеличение дозы АГ изменило результаты оценки симптомов — повышенные дозы работали лучше, что в общем противоречит не только результатам выше приведенных работ, но и принципам назначения АГ. При АР увеличение доз оральных АГ обычно имеет небольшое значение, данные требуют проверки и должны быть изучены. Эксперты АДАИР не рекомендуют рутинно использовать высокие дозы системных АГ в комбинации с инГКС.

**Заключение.** Данные показывают, что самое популярное сочетание системный АГ + инГКС в отношении назальных симптомов не превосходит монотерапию кортикостероидами. В случае неэффективности стартовой терапии системными АГ при добавлении топического ГКС сохранение перорального антигистаминного препарата нецелесообразно при отсутствии данных о возможных контактах с релевантными аллергенами.

### Интраназальные стероиды и монтелукаст

Комбинация монтелукаста с инГКС для лечения АР выгладит естественной после получения данных о слабой эффективности от прибавления антигистаминных препаратов к интраназальным стероидам. Монтелукаст является единственным антилейкотриеновым препаратом, доступным для лечения АР и БА у взрослых и детей старше 2 лет.

Монтелукаст изучался в комбинации с инГКС, чтобы определить, улучшает ли дополнительная терапия результаты лечения. Назальные симптомы, обоняние, качество жизни, показатели назального воздушного потока и иммунологические маркеры использовались для сравнения эффективности комбинации. Авторы в ходе контролируемых исследований получали крайне противоречивые результаты. Рассмотрим метаанализы и большие исследования комбинации инГКС + монтелукаст с акцентом на симптомы АР.

Метаанализ Seresirikachorn K. (2021) включал в себя всего 6 исследований ( $n = 358$ , возраст  $>12$ ). Во всех исследованиях в качестве ИЛТР исполь-

зовался пероральный монтелукаст. В четырех исследованиях в качестве инГКС применялся флутиказона пропионат (200–400 мкг/сут.), в двух исследованиях мометазон (200 мкг) и будесонид (256 мкг) соответственно.

При сравнении комбинированной терапии монтелукаст + инГКС в 3 исследованиях наблюдался тренд на недостоверное увеличение средней разницы оценки общего балла назальных симптомов ( $SMD = -0,91$ ,  $p = 0,27$ ); такая же картина сложилась и в отношении заложенности, зуда, чихания и ринореи. Возможно, высокая гетерогенность и немногочисленные группы не позволили достигнуть значимой разницы, но клинически значимого эффекта авторы не получили [521]. В отношении окулярных симптомов на основании одного исследования был сделан вывод об эффективности в отношении снижения среднего балла жалоб. В исследовании Goh B. добавление монтелукаста к флутиказону улучшило показатели качества жизни пациентов и уменьшило потребность в симптоматическом использовании лоратадина [522].

Chen и соавт. в 2021 году изучали будесонид в комбинации с монтелукастом и продемонстрировали улучшение симптомов и объективных показателей по сравнению с монотерапией инГКС: назальные симптомы (заложенность и зуд), объем носовой полости (проходимость носовых ходов, измеренная по резистентности потока). Дополнительно было продемонстрировано снижение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у группы пациентов, получающих монтелукаст + инГКС [523].

В метаанализы вошло еще несколько исследований, в которых были получены противоположные результаты. Например, в двойном слепом исследовании Esteitie R. использовался необычный дизайн: были выбраны пациенты с круглогодичным ринитом, которым назначили 200 мкг/сут. флутиказона. По сравнению с исходным уровнем симптомов на фоне приема флутиказона пропионата наблюдались значительные улучшения почти во всех показателях качества жизни RQLQ ( $P < 0,001$ ). Через 2 недели лицам с недостаточной эффективностью терапии было добавлено плацебо или монтелукаст. Еще через 2 недели не было выявлено существенных различий в показателях RQLQ или оценке назальных симптомов между группами, получавшими комбинированную терапию в течение 2 недель [524].

В целом результаты исследований, в которых сообщалось об эффективности комбинированной терапии монтелукастом и инГКС, значительно различаются между собой. Возможно, отличия в активности кортикостероидов теоретически могли повлиять на результаты исследований у разных авторов, но, учитывая ранее продемонстрированную сходную терапевтическую эффективность ГКС, эксперты полагают, что большее влияние оказывают различия дизайна исследований и методики учета их результатов. Между исследованиями наблюдалась неоднородность в проявлениях аллергической сенсibilизации, силе симптомов и сезонности, а размеры выборок были достаточно скромными. Учитывая вероятные нейропсихические эффекты, предупреждение регулирующих органов и различные результаты исследования, применение монтелукаста в сочетании с инГКС следует в первую очередь рассматривать у пациентов с сопутствующей БА либо с эпизодами обструкции в анамнезе, а не только с изолированным АР. Пациенты и их семьи должны быть предупреждены о возможных нежелательных явлениях независимо от наличия психических расстройств в анамнезе.

### Интраназальные антигистаминные + стероиды

Топическое использование препаратов способно создавать высокие эффективные концентрации в очаге поражения при уменьшении системных рисков. Наиболее очевидным выбором при терапии АР является использование фиксированных комбинаций назальных глюкокортикостероидов с назальными антигистаминными средствами, которые могут быть рекомендованы для повышения эффективности последних.

Отмечается синергизм в действии — геномные мощные, но медленные эффекты стероидов сочетаются с мгновенным локальным воздействием на гистаминовые рецепторы носа, тем самым обеспечивается безопасное и быстрое действие (от 10–15 мин.) в отношении ринореи и зуда + мощное противовоспалительное действие, уменьшающее обструкцию носа. Антигистаминный препарат олопатадин превосходил плацебо-спрей по уменьшению общих назальных симптомов (TNSS) в течение 30 минут после приема и сохранял превосходство по крайней мере в течение 12 часов ( $p < 0,05$ ), а начало действия мометазона наблюдалось только через 150 минут после вве-

дения препарата и было меньшим по величине по сравнению с олопатадином [525].

Комбинация интраназальных препаратов (стероидов и антигистаминных) признается самой эффективной для терапии АР. Существует 3 фиксированные комбинации — азеластин + флутиказон, азеластин + мометазон и олопатадин + мометазон и варианты свободных сочетаний между препаратами: азеластин, левокабастин и мометазон, флутиказон, беклометазон, будесонид.

При терапии сезонного АР пациенты испытывают максимальное количество жалоб, возникающих остро и внезапно на фоне пыления растений. Заболевание существенно снижает качество жизни, учитывая то, что они ощущают кардинальную разницу в сравнении с холодным сезоном, когда назальные симптомы отсутствуют. Большое двойное слепое исследование ( $n = 1180$ ) комбинации олопатадина и мометазона в отношении сезонного АР продолжалось 14 дней и было направлено на быстрое достижение результата. Утренние и вечерние оценки данной комбинации по шкале TNSS были значимо выше, чем при использовании олопатадина и мометазона по отдельности. Глазные симптомы и качество жизни улучшились по сравнению с плацебо. Эффекты развивались через 15 минут и были стойкими в течение всего времени наблюдения. Частота побочных эффектов при использовании плацебо составила 9,4 %, мометазона — 7,1 %, олопатадина — 12,5 % и комбинации — 12,9 %, что является сопоставимым результатом [526].

Комбинация, доступная в России, имеет в составе пониженное содержание мометазона — 25 мг в одной впрыскиваемой дозе, что повышает ее системную безопасность. В 2019 году было проведено исследование целесообразности повышения доз комбинированного препарата в сравнении с плацебо. Прием интраназального препарата олопатадин + мометазон 1 раз в день приводил к значительному улучшению показателей TNSS по сравнению с плацебо и приемом олопатадина один раз в день, но улучшения были незначительными по сравнению с мометазоном. Двукратное применение данного сочетания показывало преимущества над мометазоном в терапии сезонного АР. Частота нежелательных явлений не отличалась при однократном и двукратном использовании препарата [527]. Эксперты АДАИР рекомендуют двукратное использование интраназального пре-

парата олопатадин + мометазон (далее — Оло + М) при сезонном АР для достижения максимальной эффективности препарата.

Необходимость оценить долгосрочную безопасность и эффективность комбинации Оло + М потребовало продленного исследования (52 недели) у пациентов с круглогодичным АР. В 2019 году опубликована работа Segall N., где показано сравнение препарата и 2 вариантов плацебо с рН = 3,7 и 7,0. Статистическое улучшение назальных симптомов после использования Оло + М превосходило плацебо, и этот результат не отличался на 6, 30 и 52-й неделе наблюдения. Нежелательные побочные явления были максимальные в группе плацебо 7,0 (53,5%), далее в группе препарата (51,7%) и в группе плацебо 3,7 (41,4%). По результатам авторы делают вывод о хорошей переносимости препарата, сравнимой с плацебо, и об эффективном влиянии на симптомы [528].

Эффективность и безопасность комбинированного Оло + М в педиатрической популяции показаны в 2022 году. В группе из 446 пациентов с сезонным АР Оло + М продемонстрировал клинически и статистически значимое улучшение показателей TNSS по сравнению с плацебо — суммарно и для всех отдельных симптомов по суммарной шкале TNSS. Важно, что достоверно улучшалась мгновенная общая оценки симптомов со стороны носа и оценка врачом состояния ребенка, а также по опроснику качества жизни при риноконъюнктивите у детей. Что касается глазных симптомов, то наблюдались количественные улучшения в пользу Оло + М, при этом статистическая значимость была достигнута только для слезотечения. Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 12,0% и 10,4% пациентов в группах Оло + М и плацебо соответственно [529].

В метаанализе комбинации инГКС + азеластин и отдельно каждая молекула все препараты показали преимущество над плацебо. Интраназальный антигистаминный обнаружил среднее изменение по шкале TNSS — 1,4, флутиказон — 0,74, а в комбинации — достоверные 2,41 балла [530]. Обращает на себя внимание то, что азеластин в этом метаанализе был более эффективен, чем флутиказон, что противоречит более ранним исследованиям и данным о мощном и продолжительном действии ГКС, возможно, влияние на результат оказало время оценки симптомов.

**Заключение.** Результаты метаанализов исследований показывают преимущество по эффек-

тивности инГКС + инАГ над плацебо. Крупный метаанализ Seresirikachorn K. показал низкую целесообразность добавления антигистаминных к назальным ГКС; напротив, добавление интраназальных форм показало достоверный эффект (стандартизованная разница средних составила 0,18) [531].

## ОКУЛЯРНЫЕ СИМПТОМЫ АР

- Препараты кромоглициевой кислоты менее эффективны по сравнению с антигистаминными и требуют частого применения в течение дня.
- Системные препараты (АГ и монтелукаст), интраназальные стероиды могут оказывать влияние на глазные симптомы, но их действие более медленное, чем действие топических препаратов.
- Топические антигистаминные препараты — безопасная основа терапии с 4 лет, они превосходят оральные АГ и инГКС по эффективности и скорости действия.
- Топические кортикостероиды в глаза рекомендованы при неэффективности топических АГ и остальной терапии.

Предполагается, что воздействие аллергенов окружающей среды на слизистые оболочки верхних дыхательных путей происходит через конъюнктивы глаз и слизистую носа. В качестве терапии для аллергического риноконъюнктивита могут быть выбраны инГКС, оральные антигистаминные или топические препараты для орошения конъюнктивы.

Для сравнения методов терапии для купирования конъюнктивальных жалоб проведено двойное слепое сравнение офтальмологического раствора олопатадина, назального спрея мометазона фуората и орального фексофенадина с использованием моделей конъюнктивальной и назальной провокации аллергенами после использования препаратов в течение недели в рекомендуемой дозировке. После проведения конъюнктивального провокационного теста наблюдалось более выраженное уменьшение зуда в глазах при применении окулярного олопатадина по сравнению с мометазоном и оральным фексофенадином через 3 минуты и 5 минут после провокации соответственно. Несмотря на то что разница не была статистически

значимой, наибольшее облегчение и уменьшение покраснения конъюнктивы (в среднем на 3 сосудистых ложа) наблюдалось в группе, принимавшей олопатадин, за ним следовал фексофенадин.

После назальной провокации мометазон значительно эффективнее предотвращал появление назальных симптомов в целом по сравнению с фексофенадином (мометазон через 20 минут, фексофенадин — через 30 минут после провокационного теста). Статистически значимых различий в выраженности назальных симптомов между группами лечения не наблюдалось ни в одной из временных точек после процедуры конъюнктивального провокационного теста. Таким образом, можно сделать вывод о том, что топические антигистаминные для конъюнктивы обладают максимально быстрым действием без системных эффектов, превосходящим назальные стероиды [532].

#### *Кромоглицевая кислота*

Топические препараты кромонов показывают эффективность при купировании окулярных симптомов, однако требуют более частой инстилляций, чем антигистаминные. Кромогликат натрия является противоаллергическим средством, в основе действия которого лежит способность блокировать поступление ионов кальция в тучные клетки, предотвращая тем самым дегрануляцию и высвобождение медиаторов аллергии и воспаления: гистамина, брадикинина, лейкотриенов и других биологически активных веществ. Показан краткосрочный и долгосрочный эффект препарата в отношении секреции назального отделяемого [533]. Для терапии АР используются только топические формы кромогликатов интраназально и интраокулярно. Пероральная форма практически не всасывается в ЖКТ и бесполезна при АР. Для назальных форм используются следующие дозировки: обычно взрослым и детям рекомендуют по 1 дозе в каждый носовой ход 4 раза в день. Частоту аппликаций можно увеличить до 6 раз в день (по 1 дозе). Однако регистрация интраназальных форм кромогликатов (по данным ГРЛС) в 2025 году аннулирована либо истекла, и доступны препараты в виде глазных капель.

Кромоглицевая кислота — препарат с умеренной эффективностью, интраназальные антигистаминные превосходят кромоны примерно в полтора раза в исследовании сезонного АР на педиатрической группе ( $n = 110$ ) [534]. Необходимость частого применения (4–6 раз в сутки)

снижает приверженность к лечению и неудобна для использования у детей.

Окулярные формы кромогликата используются в терапии аллергического конъюнктивита (АК). Преимуществами являются крайне высокая безопасность. Абсорбция через слизистую оболочку глаза незначительна. Системная биодоступность — менее 0,03%. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) — 5–10 мин. Применяют по 1–2 капли препарата 4 раза в сутки (максимально до 6 раз) в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза, через равные интервалы времени.

Длительность применения 7 дней при аллергическом сезонном конъюнктивите и до 4 недель при хроническом аллергическом конъюнктивите. Не применяется до 4 лет.

Исследования показывают, что топические антигистаминные для глаз эффективнее и удобнее кромонов в отношении симптомов сезонного АР и АК [535]. Большинство исследований показывают, что в отношении обструктивных нарушений носа (заложенность, отек) и окулярных симптомов интраназальное введение АГ и кромонов не эффективно [536].

Влияние монтелукаста на окулярные симптомы является слабым. Зуд и слезотечение при сезонном АК связаны с гистаминергическими жалобами, однако реакции поздней фазы присутствуют. Показан эффект монтелукаста при сезонном АР [537]. Весенний конъюнктивит — сложное аутовоспалительное заболевание, в общем торпидное к оральным антигистаминным, но поддается лечению монтелукастом. Продленная терапия ингибиторами лейкотриенов в течение 3 месяцев в дополнение к топическим окулярным стероидам и олопатадину профилактировала зуд и покраснение глаз у детей [538].

#### *Назоокулярный рефлекс и использование инГКС*

Интраназальные кортикостероиды эффективно снижают окулярные симптомы (зуд, слезотечение, покраснение) у пациентов с АР, что подтверждено метаанализами рандомизированных контролируемых исследований.

В 2008 году метаанализ Naclerio (2008) на основе клинических данных показал, что первая IgE-зависимая фаза АК начиналась через минуты после экспозиции аллергена и далее прогрессирование реакции конъюнктивы на поздней стадии с рецидивом симптомов и инфильтрацией воспалительных клеток наступало через 4–8 часов и за-

висело от дозы аллергена. Возбуждение рефлекса со стороны носоглотки способствовало появлению глазных симптомов при АР. Данные свидетельствовали о значительном уменьшении общих и индивидуальных глазных симптомов у пациентов с АР. Анализ результатов исследования показал, что пероральные/местные антигистаминные препараты не превосходят интраназальные кортикостероиды в снижении офтальмологических симптомов аллергии. Побочные эффекты со стороны органов зрения при интраназальном применении кортикостероидов наблюдаются редко [539]. Эффект стероидов был выше при сезонном АР по сравнению с круглогодичным АР [540]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе 2013 года — в отношении окулярных симптомов: эффект инГКС примерно был равен действию оральных АГ препаратов [541].

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АР «ПО ТРЕБОВАНИЮ»

- Интраназальные деконгестанты могут быть использованы у детей для симптоматической терапии АР курсами не более 7 дней.
- Комбинированные препараты с интраназальными антигистаминными (фенилэфрин + диметинден и фенилэфрин + цетиризин) представляются более предпочтительными при АР, чем ксилометазолин/оксиметазолин. Препараты нафазолина не должны использоваться.

#### Солевые растворы

Насальные ирригации с использованием солевых растворов (изотонических или гипертонических) представляют собой немедикаментозный метод терапии АР, направленный на механическое удаление аллергенов, снижение воспаления слизистой оболочки носа и улучшение мукоцилиарного клиренса [542]. Кохрейновский метаанализ Head K. (2018) показал, что использование солевых растворов на 30–40 % (SMD) понижало выраженность симптомов по сравнению с плацебо. Добавление солевых растворов к инГКС показывало недостоверное улучшение симптомов, без влияния на побочные эффекты (кровотечение из носа и т. д.) [543]. В систематических обзорах показано статистически значимое снижение выраженности

назальных симптомов (TNSS) при использовании больших объемов (>60 мл на процедуру) по сравнению с отсутствием промываний (OR 0,55; 95 % CI 0,38–0,81). Метаанализы 14 РКИ (n = 747, взрослые и дети) демонстрируют умеренное снижение симптоматической нагрузки (SMD –0,44; 95 % CI –0,75 до –0,13) и потребности в антигистаминных препаратах на фоне ирригаций в течение 3 мес. Гипертонические растворы (2–3 % NaCl) дополнительно оказывают осмотический эффект, уменьшая отек и усиливая эвакуацию секрета, что подтверждено рандомизированными исследованиями [544]. У детей гипертонические растворы превосходят изотонические по уменьшению симптомов, у взрослых результаты менее выражены. Добавление изотонического раствора к инГКС показывало преимущество комбинации с орошением носа над монотерапией кортикостероидами [545].

Процедура хорошо переносится; нежелательные явления (эпистаксис, раздражение <5 %) минимальны при правильной технике. Абсолютные противопоказания: полная обструкция носа, острые инфекции средних отделов ЛОР-органов. Ограничения: отсутствие эффективности более 3 мес.; предпочтение стерильных изотонических растворов (0,9 % NaCl) у новорожденных [546]. Ежедневные ирригации (2–3 раза/сут.) большими объемами (100–240 мл/процедуру) с использованием устройств рекомендуются в качестве адъювантного метода очищения носовых ходов в сочетании с медикаментозным пособием на всех ступенях терапии АР пациентам, способным переносить процедуру и владеющих техникой промывания.

#### Деконгестанты

В РФ безрецептурными препаратами выбора при АР являются антигистаминные препараты, действующие патогенетически на симптомы. На этапе доврачебной помощи доступны симптоматические сосудосуживающие средства — деконгестанты. Антигистаминные препараты хорошо купируют основные симптомы АР, кроме заложенности. Деконгестанты используются для быстрого уменьшения отека, что может быть полезно, учитывая высокую скорость наступления и выраженное улучшение назальной проходимости.

В западной литературе рассматривается комбинация оральных деконгестантов для лечения АР.

В России они отдельно не используются и встречаются как класс при лечении заложенности носа при респираторных инфекциях. АТХ-классификация содержит класс препаратов «R01B (Назальные деконгестанты для системного применения)», но в виде монопрепаратов внутрь фенилэфрин и псевдоэфедрин в настоящее время не используются. Существуют комбинированные препараты в сочетании с парацетамолом, НПВС, аскорбиновой кислотой и тому подобные сочетания в терапии так называемой простуды, то есть при респираторных инфекциях. Для терапии АР они не показаны. Подобные препараты могут содержать АГ препарат первого поколения (хлорфенамин) с холинергическим и седативным эффектами. Пероральные противоотечные средства, воздействуя на  $\alpha$ -адренорецепторы, могут вызывать учащенное сердцебиение, бессонницу, нервозность и сухость во рту. Эксперты АДАИР не рекомендуют использовать подобные системные препараты для терапии АР, несмотря на то что комбинация оральных деконгестантов и системных антигистаминных способна оказать влияние на симптомы заложенности носа при АР [547].

Использование интраназальных деконгестантов используется как терапия по требованию. Длительный курс топических сосудосуживающих препаратов приводит к «синдрому рикошета», хотя по силе влияния на назальную проводимость и отечность носа эта группа препаратов превосходит назальные кортикостероиды [548].

*Длительное использование сосудосуживающих препаратов одновременно с инГКС*

Деконгестанты действуют быстро, полно, но не подходят для длительного использования, т.к. приводят к медикаментозному риниту, как уже указано выше. Известно, что инГКС обладают профилактическим действием в отношении rhinitis medicamentosa, но полностью избавиться от побочных эффектов с помощью добавления в терапию ГКС невозможно. Деконгестанты обладают самым мощным действием на заложенность носа и по силе действия при персистирующем АР ксилометазолин превосходил мометазон в отношении пиковой скорости назального вдоха (PNIF), объема форсированного назального вдоха за одну секунду (nFIV1) и показателя заложенности носа (NBS) в течение короткого курса терапии. Важно, что эффект сохранялся на протяжении 28 дней использования, однако риски

возникновения привыкания к ксилометазолину ограничивают применение деконгестантов [549]. Добавление ксилометазолина, оксиметазолина в терапию возможно короткими курсами для купирования тяжелой ночной обструкции, но необходимо стараться отменять их как можно быстрее, достигая эффекта с помощью сочетания инГКС и антигистаминных препаратов.

## ПРЕВЕНТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Эффективность предсезонного назначения препаратов обсуждается в течение последних десятилетий. Стратегии контроля заболевания подразумевают уменьшение симптомов пациента и максимальное возвращение качества жизни до уровня здорового человека, однако это влечет за собой увеличение лекарственной нагрузки и финансового бремени семьи пациента. В основе АР лежит хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа, опосредованное IgE-зависимыми механизмами в ответ на воздействие аллергенов. Следовательно, стратегии лекарственной профилактики симптомов могут быть направлены на связывание IgE и рецепторов, на которые воздействуют медиаторы воспаления, высвобождающиеся в процессе развития реакции. Целесообразность профилактического назначения лекарственных препаратов при АР связана с предсказуемыми жалобами и возможностью медикаментозно смягчить симптомы.

Для сезонного АР характерна предсказуемая временная динамика симптомов, коррелирующая с периодом цветения растений и уровнем пыльцевой нагрузки. Данная особенность позволяет применять стратегию превентивного (предсезонного) назначения фармакотерапии — терапевтического подхода, при котором лекарственные препараты начинают применяться за 1–4 недели до ожидаемого начала пыльцевого сезона с целью предотвращения или снижения выраженности клинических проявлений заболевания. Можно точно утверждать, что для анемофильной (переносимой ветром пыльцы) характерен феномен «заносов», при котором зерна пыльцы распространяются циклонами за сотни километров из более теплых районов в северные, где цветение еще не началось. В исследовании EPOCHAL изучалось влияние уровней пыльцы на симптомы пациентов разного возраста. Основные выводы исследования

заклучались в том, что пациенты необычно остро и последовательно реагировали на низкие концентрации пыльцы до 80 зерен на куб. метр и далее по мере увеличения концентрации пыльцы симптоматика стабилизировалась. Последствия контакта с пылью после «заноса» сохранялись до 60 часов. Для пациентов из Швейцарии наиболее острая реакция отмечалась на пыльцу злаков. Авторы не смогли найти пороговую стартовую концентрацию для большинства пациентов, вызывающую симптомы, из-за большой вариабельности [550]. По мнению экспертов АДАИР, этот порог является индивидуальным, может меняться у одного пациента внутри сезона, под действием фармакотерапии или АСИТ.

Концептуальной основой предсезонной терапии служит феномен «прайминга» (priming) слизистой оболочки носа — патофизиологического механизма, при котором повторные экспозиции аллергена приводят к прогрессивному снижению порога активации тучных клеток, эозинофилов и сенсорных нервных окончаний, а также к усилению воспалительного ответа при последующих контактах с аллергеном [551]. Молекулярные исследования демонстрируют, что уже после первых дней пылевой сезон в назальном секрете пациентов с АР отмечается достоверное повышение концентраций ключевых медиаторов воспаления: интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13, простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриена C<sub>4</sub> и эотаксина, что сопровождается увеличением числа эозинофилов и базофилов, но без ремоделирования слизистой носа [552]. Превентивное назначение препаратов с противовоспалительным действием позволяет уменьшать проявления этих ранних иммунных событий, предотвращая формирование устойчивого воспалительного каскада.

АГ препараты и инГКС могут использоваться в стратегии превентивного лечения сезонного АР. Для детей оральные антигистаминные могут быть препаратами выбора, а инГКС рекомендованы в качестве терапии первой линии для пациентов с умеренным/тяжелым персистирующим АР, а также при недостаточной эффективности АГ системного действия. Использование профилактически инГКС приводило к снижению симптомов и эозинофильного катионного белка после провокационного тестирования [553].

Ключевым преимуществом инГКС по сравнению с АГ в контексте предсезонной терапии

является их способность подавлять экспрессию провоспалительных генов через взаимодействие с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами и последующую транслокацию комплекса в ядро клетки. Это приводит к ингибированию транскрипции генов, кодирующих цитокины Th2-типа, а также к активации транскрипции генов, кодирующих противовоспалительные белки — липокортины [554]. Выше приводились данные об эффективности препаратов для купирования симптомов АР в пылевой камере и при назальном провокационном тесте, эти исследования могут быть экстраполированы на сезонный АР. Очевидно, что раннее назначение препаратов позволит уменьшить симптомы, связанные с «заносами» пыльцы из других регионов, и облегчить состояние пациента в первые недели цветения.

Для разгара цветения данные о праймирующем назначении препаратов являются неоднозначными. Получены позитивные результаты после назначения АГ — уменьшались симптомы и количество mRNA, связанных с воспалением и экспрессией T2-цитокинов на фоне цветения японского кедр. В исследовании получены результаты, показывающие превосходство предсезонной терапии над традиционной [555]. В Великобритании, в сезон 1991 года, проведено слепое клиническое исследование с участием 342 чел., в группе превентивного лечения АГ. В результате было установлено, что время до первого обострения было отсрочено на 5 дней [556].

АГ второго поколения системного действия (дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин) обладают преимущественно симптоматическим действием и традиционно рассматриваются как терапия «по требованию». Однако ряд исследований указывает на дополнительные противовоспалительные свойства некоторых АГ. Так, левоцетиризин в дозе 5 мг/сут. при предсезонном назначении способен снижать экспрессию межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1) на эпителии слизистой оболочки носа и уменьшать инфильтрацию эозинофилов на 40% по сравнению с плацебо [557]. Отметим, что даже назначение 1 дозы антигистаминного заранее вполнину уменьшало симптомы у пациентов после провокационного тестирования в камере, интересно, что в этом исследовании разницы между недельным и однократным профилактическим приемом в отношении быстрых симптомов не было [558].

Монтелукаст, как представитель антагонистов рецепторов цистеиниловых лейкотриенов, также изучался в качестве предсезонной терапии. В РКИ с участием подростков с поллинозом, имеющих гиперчувствительность к пыльце кедра, предсезонное назначение монтелукаста снижало выраженность назальной заложенности и другие симптомы (ринорею, чихание) [559]. Сравнение пранлукаста с плацебо показало значительное улучшение назальных симптомов (пароксизмальное чихание, ринорея и заложенность носа), показатели выраженности симптомов и показатели эффективности лечения [560].

Наивысшего развития концепция профилактической терапии достигла в схемах терапии, содержащих омализумаб и АСИТ. Омализумаб по инструкции назначается до и во время периода цветения, связывает IgE, циркулирующий в сыворотке и связанный на поверхности клеток, уменьшая выраженность симптомов [561].

**Заключение.** Превентивная фармакотерапия сезонного аллергического ринита, основанная на предсезонном назначении препаратов, имеет прочное патофизиологическое обоснование и подтверждена доказательной базой. Эффективность снижения симптомов в результате профилактического лечения признается невысокой. Интраназальные кортикостероиды демонстрируют наибольшую эффективность, монтелукаст и антигистаминные обеспечивают несколько меньший эффект при старте терапии за 10–14 дней до ожидаемого начала пыльцевого сезона (прямых сравнений для предсезонного лечения не проводилось).

## АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) модифицирует течение заболевания после профилактического назначения специфического аллергена в виде препарата. Повышается порог переносимости пыльцы, появляются блокирующие антитела и уменьшается воспалительный иммунный ответ слизистой. АСИТ представляет собой единственную долговременную терапевтическую стратегию, способную изменять естественное течение аллергического заболевания. Предсезонная схема АСИТ (начало терапии за 8–12 недель до сезона) применяется преимущественно для подъязычных форм аллер-

генов (тимофеевка, береза, амброзия) в виде спрея или таблетированных форм. Механизм действия АСИТ включает индукцию аллерген-специфических регуляторных Т-клеток (Treg), повышение уровня блокирующих антител IgG4, снижение продукции аллерген-специфического IgE и модуляцию активности тучных клеток, эозинофилов и базофилов [562]. Особенно важным является профилактический потенциал АСИТ в отношении развития БА. В проспективном исследовании PAT (Preventive Allergy Treatment) наблюдение за 147 детьми с поллинозом в течение 10 лет показало, что 3-летний курс АСИТ снижал риск развития астмы: в группе АСИТ 25 %, в контрольной 45 % детей показали астма-подобные симптомы к концу наблюдения (уменьшение на 54 %) [563]. Обнадешающие данные получены в исследовании GAP (Grass allergy tablet Asthma Prevention), где подъязычная иммунотерапия таблетками из пыльцы трав уменьшала количество медикаментов, назначаемых по поводу астмы в сезон и при вирус-индуцированных обострениях БА у детей и подростков с сезонным АР [564].

Современные рекомендации (ARIA 2020, ЕААСИ 2022) указывают на необходимость начала предсезонной АСИТ не позднее чем за 8–12 недель до ожидаемого начала пыльцевого сезона для достижения оптимального клинического эффекта. При этом важно подчеркнуть, что АСИТ требует многолетнего курса (3–5 лет) для формирования устойчивого иммунологического ответа (толерантности), в отличие от фармакотерапии, эффект которой сохраняется только в период применения препарата.

Успешная реализация стратегии предсезонной терапии требует решения ряда практических вопросов. Определение оптимального времени начала терапии является ключевым. На основе анализа пыльцевых календарей и данных мониторинга аэробιοлогической обстановки рекомендуется начинать превентивную терапию инГКС за 10–14 дней до ожидаемого начала сезона для деревьев (береза, ольха) и за 7–10 дней — для злаковых трав. Пыльца деревьев является более легкой и переносится на дальние расстояния. Для пациентов с полисенсibilizацией необходимо ориентироваться на начало сезона наиболее клинически значимого аллергена, определяемого на основании анамнеза и результатов аллергологического обследования.

Важным барьером на пути широкого внедрения предсезонной терапии является низкая приверженность пациентов лечению в бессимптомный период. Исследование MASK (Mobile Airways Sentinel NetworK) показало, что лишь 23% пациентов с сезонным АР начинают терапию до появления симптомов, несмотря на информирование врачом о преимуществах предсезонного подхода. Для повышения приверженности рекомендуется использовать цифровые инструменты: мобильные приложения с напоминаниями о начале терапии, интеграцией с пыльцевыми календарями и возможностью самоконтроля симптомов [565].

Современные исследования направлены на персонализацию предсезонной терапии с учетом эндотипических особенностей заболевания. Изучается потенциал биомаркеров (уровень эозинофилов в крови, фракционный оксид азота в выдыхаемом воздухе — FeNO, специфические молекулярные аллергены) для прогнозирования ответа на предсезонную терапию ИНКС. Перспективным направлением является применение биологических препаратов моноклональных антител против Т2-цитокинов (омализумаб, дупилумаб и пр.) в предсезонной терапии торпидного АР. Однако высокая стоимость терапии ограничивает ее

применение узкой группой пациентов с тяжелым АР, не контролируемым стандартной терапией или для профессий, требующих точных решений.

**Заключение.** Аллерген-специфическая иммунотерапия, начатая за 8–12 недель до сезона, не только уменьшает симптомы текущего сезона, но и модифицирует течение заболевания, снижая риск развития БА и новых сенсibilизаций. Это лучший терапевтический способ, влекущий создание толерантности к релевантным аллергенам, уменьшающим медикаментозную нагрузку или полностью избавляющим от нее. Аллерголог-иммунолог всегда должен стремиться к проведению АСИТ причинно-значимыми аллергенами, что обеспечивает наилучшие перспективы для пациента, страдающего АР.

Другие способы реализации предсезонной стратегии требуют междисциплинарного подхода с участием аллергологов, оториноларингологов и первичного звена здравоохранения, а также активного вовлечения пациентов через образовательные программы и цифровые инструменты самоконтроля. Персонализация предсезонной терапии с учетом молекулярного профиля сенсibilизации и воспалительных биомаркеров, уровней пыления представляет собой перспективное направление для оптимизации результатов лечения АР.

## АЛГОРИТМЫ ТЕРАПИИ АР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

### Ключевые положения

- Эффективная стратегия ступенчатой терапии АР не должна основываться исключительно на субъективной самооценке симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на момент осмотра, поскольку это игнорирует прогностические факторы риска обострений.
- В терапии АР препараты «по необходимости» включают традиционные группы: сосудосуживающие деконгестанты, солевые растворы для промывания, а также средства базисной терапии (интраназальные ГКС, АГ препараты) на период повышенной экспозиции аллергена; ключевым критерием выбора является быстрота наступления эффекта для купирования острых симптомов.
- Клинические фенотипы АР, определяемые сезонностью, эпизодичностью, коморбидностью, персистирующим течением с ночной обструкцией или преобладанием гистаминовых симптомов, обоснованно влияют на выбор терапии в соответствии с принципами стратифицированного подхода.
- При усилении симптомов АР требуется быстрый обязательный пересмотр терапии с переходом на следующую ступень, согласно клиническим рекомендациям.
- Пациентам с АР рекомендуется назначать стартовую терапию, соответствующую ступенчатому подходу в зависимости от тяжести симптомов, с обязательным наличием индивидуального письменного плана действий при обострении, поскольку неэффективность базовой терапии в течение 3 дней требует немедленного перехода на следующий шаг лечения.
- Препараты, используемые для купирования острого состояния (симптоматические деконгестанты или патогенетические интраназальные стероиды + антигистаминные), могут быть назначены по требованию при ухудшении состояния немедленно.

Ступенчатая терапия АР подробно описана в актуальных клинических рекомендациях. Ступенчатая терапия всегда подразумевает по-

следовательное назначение препаратов, причем в большинстве случаев используется добавление нового лекарственного средства к уже назначенному. В стандартном случае в качестве препарата первого выбора используются наиболее безопасные и доступные средства, которые могут быть приобретены без рецепта и являются экономически доступными. С нарастанием степени тяжести добавляют рецептурные средства, имеющие большие риски побочного действия, но и более высокую эффективность. В главе приводятся выводы экспертов АДАИР. Ссылки и соответствующие исследования с описанием эффективности приведены в соответствующих главах.

Препараты, используемые для терапии АР обладают разной скоростью действия и различными фармакологическими свойствами. Препарат может обладать крайне высокой скоростью купирования симптомов и эффективностью в отношении одного из симптомов, но обладать побочными эффектами. Примером могут служить деконгестанты, купирующие ринорею, но вызывающие медикаментозный ринит и снижение артериального давления при передозировке.

В педиатрической практике дополнительными ограничениями являются возраст применения препарата и оценка долговременных нежелательных эффектов. Наиболее эффективные препараты для купирования симптомов — это ГКС, обладающие широким фармакологическим действием, но низкой скоростью наступления эффекта и малыми нежелательными явлениями в отношении слизистой носа и влиянием на рост.

Данные отечественных авторов показывают, что пациенты ждут от терапии полного эффекта и быстроты облегчения симптомов. Современный тренд в терапии — быстрое достижение контроля над заболеванием и уже после получения положительного эффекта — подбор контролирующей дозы препаратов. В большинстве случаев это достигается после назначения комбинированной терапии несколькими препаратами. Понимая закономерности цветения и развития симптомов при сезонном АР, стратегически неверно, назначая терапию в самом начале сезона, предполагать, что схема будет актуальной и сохранится в период пикового цветения.

**Тезис 1.** Эффективная стратегия терапии не должна основываться исключительно на самооценке пациента (оценке симптомов по визуальной

Таблица 6. Влияние препаратов на симптомы аллергического ринита (цитируется по Bousquet J. 2020) [539]  
Table 6. Effect of drugs on the symptoms of allergic rhinitis (quoted from Bousquet J. 2020)

| препараты                 | симптомы | ринорея | чихание | зуд носа | обструкция | глазные симптомы | скорость действия |
|---------------------------|----------|---------|---------|----------|------------|------------------|-------------------|
| Оральные АГ               |          | ++      | ++      | +        | +          | +                | 1–3 часа          |
| Интраназальные АГ         |          | ++      | ++      | +        | +          | 0                | <30 мин.          |
| Окулярные АГ              |          | 0       | 0       | 0        | 0          | +++              | <15 мин.          |
| Интраназальные ГКС        |          | +++     | +++     | +++      | +++        | +/++             | 6–48 ч.           |
| Интраназальные ГКС — инАГ |          | ++++    | ++++    | ++++     | ++++       | +++              | 10–60 мин.        |
| Монтелукаст               |          | +       | +       | +        | +          | 0                | 1 ч.              |
| Деконгестанты             |          | 0       | 0       | 0        | ++++       | 0                | 15 мин.           |
| Интраназальные кромоны    |          | +       | +       | +        | +          | 0                | 15 мин.           |
| Ипратропиум*              |          | ++      | 0       | 0        | 0          | 0                | 1 ч.              |
| Окулярные кромоны         |          | 0       | 0       | 0        | 0          | ++               | 15 мин.           |

\* — интраназальные антихолинергические препараты в РФ применяются только в комбинации с деконгестантами.

аналоговой шкале) на момент осмотра. Эксперты АДАИР полагают, что уровень (ступень) терапии должен определяться:

- текущим состоянием пациента, определенным по ВАШ,
- уровнем и прогнозом будущего пыления,
- тяжестью перенесенных обострений при прошлом контакте с аллергеном или усредненной тяжестью за последние 2–3 года сезонных обострений,
- ответом на получаемую терапию и нежелательными эффектами от применяемых ранее препаратов.

**Тезис 2.** В качестве препаратов «по необходимости» могут выступать традиционные группы — деконгестантов, солевых растворов и дополнительно — препаратов базисной терапии, назначаемых на период повышенной экспозиции аллергена. Определяющим при этой схеме будет скорость наступления эффекта для облегчения острых симптомов.

Эксперты АДАИР предполагают, что наиболее эффективная стратегия — использование базисной терапии одновременно с усилением терапии по необходимости.

Первый положительный эффект от использования некоторых групп препаратов может быть реализован в первые часы от приема. Провокационные испытания в камере с аллергеном показали, что топические АГ препараты начинают действовать в течение нескольких минут от начала использования. Системные АГ действуют через 1–2 часа, но для полной реализации клинического эффекта препараты необходимо использовать

регулярно в течение нескольких дней, поскольку в этот период успевают реализоваться противовоспалительные свойства лекарственных средств [566]. При изучении влияния антигистаминных препаратов было показано, что при сезонном рините эффект достоверно превосходит плацебо и развивается в течение первых 24 часов [567]. При регулярном использовании достигается равновесная терапевтическая концентрация в крови и торможение миграции иммунных клеток в очаг воспаления, что проявляется большим снижением симптомов. При использовании провокационного теста с пылью злаков в экспозиционной камере показано, что влияние на заложенность, зуд и ринорею отмечалось после 30 мин. от приема дезлоратадина [568]. Ринорея при использовании антигистаминных традиционно лучше всего отвечает на лечение. По данным Петрова В. И., к 7-му дню приема дезлоратадина при АР ринорея уменьшалась на 52%, к 14-му дню — на 73%, а к 28-му дню терапии на 87%. Облегчение назальной обструкции по данным оценки симптомов: +12% к 7-м сут., +32% к 14-м сут., +43% — к 28-му дню наблюдения у детей до 6 лет. По данным риноманометрии в этом же исследовании, улучшение назальной обструкции составило +39% к 12-й неделе лечения [569]. Мы приводим эту информацию для понимания того, что персистирующие симптомы требуют длительного использования препарата для реализации всех эффектов; напротив, интермиттирующие симптомы требуют выбора средства с максимальной быстротой действия.

**Тезис 3.** Клинический фенотип заболевания (сезонность, эпизодичность, персистирующее те-

чение с ночной обструкцией, преобладание гистаминовых симптомов) должны оказывать влияние на выбор схемы терапии.

Ранее мы показывали работы, показывающее преимущественное действие H1-блокаторов на ринорею и зуд, напротив, монтелукаст более эффективен для назальной обструкции. Мы приводим таблицу действия препаратов на симптомы с указанием примерной скорости наступления эффекта [570]. Препараты перечисляются в произвольном порядке.

Основываясь на международных позиционных документах ARIA 2020 и ICAR 2023, эксперты АДАИР предлагают рассмотреть возможность индивидуального подхода к терапии АР в соответствии с клиническим фенотипом и тяжестью заболевания.

**Тезис 4.** В случае усиления симптомов АР необходимо сразу пересматривать терапию и использовать следующую ступень лечения. Как правило, основа терапии — это топические глюкокортикостероиды в сочетании с антигистаминными препаратами. Выбор препарата осуществляется в зависимости от клинической ситуации и выраженности отдельных симптомов [571].

**Тезис 5.** Пациент должен получать максимально эффективную терапию, основанную на объективной оценке состояния и при неэффективности в течение 3 дней иметь план лечения обострения.

В настоящее время принято определять тяжесть заболевания в соответствии с влиянием ринита на социальные функции и сон, а также с помощью самооценки пациента, применяя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Пациент оценивает общее состояние или отдельные симптомы по шкале от 0 (нет жалоб) до 10 (максимальные симптомы) и в случае ВАШ  $\leq 4$  признается легкое течение АР — 5 и более баллов — среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Риниты, влияющие на сон или нарушающие социальные функции, работу и обучение пациента признаются среднетяжелыми. Эксперты АДАИР считают, что нецелесообразно использовать двухнедельный период оценки состояния или ответа на терапию лечения тяжелого и среднетяжелого сезонного АР. Пациент должен получать максимально эффективную терапию, основанную на объективной оценке состояния, и при неэффективности в течение 3 дней иметь план лечения обострения.

**Тезис 6.** Препараты, используемые для купирования острого состояния, могут быть симптоматическими (деконгестанты) и патогенетическими (стероиды и антигистаминные) и могут быть назначены по требованию при ухудшении состояния немедленно.

**Заключение.** Учитывая особенности педиатрической популяции и возрастные ограничения для применения препаратов, алгоритмы терапии будут значительно отличаться у пациентов 0–2, 2–6, 6–12 и старше 12 лет, при этом стартовая терапия у «наивных» пациентов и уже получающих терапию будет различаться. Исходя из влияния на симптомы, эксперты АДАИР предлагают учитывать при назначении лечения преимущественный характер жалоб пациента (клинический анамнестический фенотип), возраст, тяжесть проявлений на момент осмотра, применяемую терапию.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АР

- Антигистаминные препараты являются наиболее безопасными стартовыми препаратами для лечения легкого АР в любом возрасте (дезлоратадин и цетиризин с 6 месяцев).
- При заложенности носа, как ведущем симптоме АР в сочетании с БА, если АР протекает в рамках легких проявлений, следует рассмотреть монтелукаст (с 2 лет).
- При среднетяжелом АР (ВАШ  $<7$ ) с ночными симптомами или заложенностью носа требуется стартовое назначение интраназальных глюкокортикостероидов (доступно с 2 лет).
- Выраженные жалобы на обострение АР (ВАШ  $>7$ ) требуется стартовое назначение комбинированной терапии. Оптимальным вариантом является интраназальный ГКС + интраназальный антигистаминный препарат (с 6 лет при сезонном АР, с 12 — при круглогодичном АР в виде сочетания олопатадин + мометазон).
- Добавление оральных антигистаминных и монтелукаста к инГКС показывает невысокую эффективность в отношении назальных проявлений.
- Для быстрого купирования очень тяжелого обострения в любом возрасте в течение

Таблица 7. **Стратегия терапии у детей до 2 лет при АР (составлено авторами)**  
 Table 7. **Therapy strategy for children under 2 years of age with AR (compiled by the authors)**

|                    | Тяжесть                                                           |                   |                                           |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|
| Терапия            | ВАШ $\leq 4$                                                      | ВАШ $\geq 5$      | Терапия тяжелого обострения               |
| Препараты выбора   | сАГ<br>(дезлоратадин, цетиризин)                                  | сАГ и инаГ+Ф* (1) | сАГ и инаГ + Ф (1)* + системные стероиды  |
| Альтернатива       | нет                                                               | ИнГКС (of label)  |                                           |
| Окулярные симптомы | Не требуется                                                      |                   | Тобрамицин + дексаметазон<br>гл капли (1) |
| Базисная терапия   | Элиминация аллергена, промывание носа гипертоническими растворами |                   |                                           |
| Альтернатива       |                                                                   |                   |                                           |

Примечания: сАГ — системные АГ; инаГ — интраназальные АГ; в скобках минимальный возраст для использования

\* Ф — фенилэфрин, не более 7 дней подряд; топические АГ для глаз и стероиды не разрешены до 2 лет.

нескольких часов безальтернативным средством являются оральные системные кортикостероиды.

- Для длительного контроля тяжелого АР может быть использован омализумаб с 12 лет при АР и с 6 лет при АР в сочетании с БА.

## ТЕРАПИЯ АР У ДЕТЕЙ ДО 2 ЛЕТ

АР у детей раннего возраста встречается чаще, чем принято было думать ранее. Аллергенными триггерами АР чаще всего являются домашние животные, сезонное цветение, реже клещи пыли и пища.

Фармакологические возможности при АР у детей первых 2 лет жизни ограничены. Среди неседативных антигистаминных препаратов лишь два зарегистрированы для лечения АР с возраста 6 месяцев (дезлоратадин, цетиризин) и детям в возрасте до 6 месяцев, учитывая отсутствие зарегистрированных неседативных антигистаминных средств, возможно использование седативного препарата — диметиндена. Другие лекарственные средства, рекомендованные национальными и международными клиническими рекомендациями, для лечения детей с АР младше 2 лет недоступны, и мы категорически не рекомендуем использовать парентеральные формы антигистаминных или седативные препараты в таблетках для детей до 2 лет.

Стартовая и единственно допустимая и разрешенная терапия — неседативные системные антигистаминные препараты. Следует избегать применение хлоропирамина и диметиндена из-за их влияния на внимание и способность к обучению, холинергические эффекты, проявляющиеся в сухости слизистой и уменьшении ринореи. Мы

упоминаем эти препараты в связи с традиционной их популярностью в предшествующие периоды и неоправданную приверженность некоторых специалистов, недооценивающих доказанную эффективность неседативных АГ препаратов. При легком АР длительное назначение системных АГ неседативного действия является безопасным и эффективным в отношении зуда, чихания, отделяемого из носа и окулярных симптомов. С 6 месяцев разрешен дезлоратадин и цетиризин в виде раствора. Дезлоратадин имеет лучший профиль безопасности и не повышает риски апноэ.

При выраженных жалобах никакая другая группа препаратов для ступенчатой терапии у детей до 2 лет, приведенная в КР 261 МЗ РФ, не разрешена согласно инструкции. При необходимости, усилить эффект терапии возможно уменьшением экспозиции аллергена — элиминационная терапия избегания. Показана ирригационная терапия — использование гипертонических растворов для промывания носа.

Для интраназального использования при необходимости быстрого купирования заложенности носа доступен с 1-го года жизни комплексный препарат фенилэфрин + диметинден, который можно непрерывно использовать до 7 дней согласно инструкции.

Деконгестанты (оксиметазолин и ксилометазолин) могут осторожно использоваться короткими курсами для борьбы с назальной обструкцией.

Системные стероиды использоваться короткими курсами до 3–5 дней в исключительных случаях. Преднизолон, согласно инструкции, может применяться при АР из расчета 0,5–1 мг/кг/сут.

Назальные стероиды не разрешены до 2 лет и могут быть назначены только по результатам

Таблица 8. **Стратегия терапии у детей до 2–6 лет при АР**  
 Table 8. **Therapy strategy for children under 2–6 years of age with AR**

| Терапия            | Тяжесть                                                           |                                                               |                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                    | ВАШ $\leq 4$                                                      | $5 \geq$ ВАШ $\leq 7$                                         | ВАШ $> 8$                                             |
| Препараты выбора   | сАГ                                                               | инГКС                                                         | ИнГКС + монтелукаст/АГ (если не было назначено ранее) |
| Альтернатива       | Монтелукаст (при БОС в анамнезе)                                  | ИнГКС + монтелукаст; инГКС + сАГ                              | Системные ГКС                                         |
| Окулярные симптомы | Олопатадин 0,1% (3)<br>Азеластин (4)<br>кромоглициевая к-та (4)   | Олопатадин 0,2% (2);<br>Олопатадин 0,1 % (3)<br>Азеластин (4) | Фторметолон (2)<br>Дексаметазон гл. капли (4)         |
| Базисная терапия   | Элиминация аллергена, промывание носа гипертоническими растворами |                                                               |                                                       |
| Деконгестанты      | Фенилэфрин + демитинден назальный спрей                           |                                                               |                                                       |

Примечания: сАГ — системные антигистаминные; инАГ — интраназальные АГ; в скобках минимальный возраст для использования.

\* Ф — фенилэфрин, не более 7 дней подряд.

врачебного консилиума. Несмотря на высокую безопасность мометазона, отсутствие РКИ в этой возрастной группе не позволяет ввести это показание в инструкцию. В основном вызывает опасения потенциальный риск системных эффектов при незрелой гипоталамо-гипофизарной системе и возможное влияние на рост у детей при длительном применении инГКС с высокой доступностью.

Небулизированный будесонид доступен с 6 мес. при БА и стенозирующем ларинготрахеите (ложном крупе), но не при АР. Однако использование ингаляций через маску или носовые канюли может быть рассмотрено у детей с кашлем и обструктивным синдромом. В случае тяжелого обострения АР кашель, першение в глотке наблюдаются у большинства пациентов, поэтому небулизированная терапия ГКС будет оправдана. Показано, что подобная тактика помогает купировать симптомы АР и риносинусита [572].

## ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 6 ЛЕТ

В этот возрастной период манифестирует АР, уровень жалоб сильно зависит от уровня пыления (концентрации) и экспозиции аллергена (времени нахождения). Обязательным является элиминационная терапия — промыть нос и глаза, покинуть открытые пространства (улицу) при сезонном АР и помещение с пылью и животными — при круглогодичном АР.

В этот возрастной период доступны уже все основные классы терапевтических групп для

лечения АР. Перечень лекарственных средств, рекомендованных к применению у пациентов, становится шире, однако уступает таковому для взрослых. Среди неседативных антигистаминных средств кроме цетиризина и дезлоратадина возможно применение лоратадина и левоцетиризина (с 2 лет), рупатадина с 2 лет. Зарегистрированы для лечения АР с 2 лет интраназальные ГКС мометазон и флутиказона фураат, с 4 лет — флутиказона пропионат. С 2-летнего возраста зарегистрирован антагонист лейкотриеновых рецепторов — монтелукаст, с 4 лет — кромоглициевая кислота, с 5 лет — лечебные аллергены для аллерген-иммунотерапии. Недоступны для детей этой возрастной группы интраназальные антигистаминные средства, комбинированные средства: интраназальные антигистаминные + интраназальные ГКС, фиксированная комбинация системные антагонисты лейкотриеновых рецепторов + антигистаминные средства.

В случае острого контакта с аллергеном выбирается препарат с максимальной скоростью действия и высоким профилем безопасности, т. к. это обычно безрецептурное средство и пациенты склонны принимать повышенные дозы при острых жалобах [573].

### Легкий АР

Основа терапии легкого АР при сезонных или эпизодических жалобах — оральный H1-блокатор, обладающий достаточной эффективностью в отношении связанных с гистамином симптомов и быстрым началом действия. Монтелукаст может быть назначен при ведущих жалобах на ночную

заложенность носа или у пациентов с частыми БОС в анамнезе.

#### *Среднетяжелый АР*

При ВАШ >5 баллов или при условии ранее назначенной терапии системными АГ или монотелукастом препаратом выбора является интраназальный кортикостероид. Свободная комбинация системный АГ + монтелукаст слабее, чем монотерапия инГКС, но может быть использована в качестве альтернативной, например при носовых кровотечениях при применении инГКС.

Данные исследований, приведенные в соответствующей главе, показывают, что монотерапия инГКС эффективнее других комбинаций препаратов 1-й ступени. При наличии уже имеющейся терапии большинство экспертов сходятся во мнении, что терапию 1-й ступени не отменяют, а добавляют инГКС.

В случае риска бронхиальной обструкции комбинация монтелукаст + инГКС предпочтительнее, чем АГ + инГКС. Если обострение астмы произошло или нужен контроль астмы на сезон, ингаляционные ГКС обеспечивают лучший контроль.

Кромоны и дексаметазон интраокулярно у разных производителей маркируются с разного возраста (см. инструкции к препаратам).

### **ТЕРАПИЯ АР У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ**

Перечень лекарственных средств, зарегистрированных для лечения пациентов с АР в возрасте 6 лет и старше, существенно расширяется. Зарегистрированы для лечения АР с 6 лет и старше неседативный антигистаминный препарат хифенадин, с 12 лет — фексофенадин, эбастин. С 6 лет появляется возможность применения интраназальных антигистаминных препаратов: левокабастина и азеластина. Среди интраназальных ГКС зарегистрированы будесонид и беклометазон (с 6 лет). Комбинированная терапия зарегистрирована для лечения АР у детей с 6 лет комбинированный интраназальный антигистаминный препарат и интраназальный ГКС — мометазон + олопатадин, разрешенный к применению при сезонном АР, с 12 лет — при круглогодичном АР. С 12 лет при сезонном АР разрешен препарат, сочетающий флутиказон и азеластин. С 15-летнего возраста можно применять сочетание с монтелукаста и системного антигистаминного — левоцетиризина.

Омализумаб может быть использован с 12 лет при АР и с 6 лет при АР в сочетании с астмой.

Отличия в терапии будут только при необходимости использования комбинаций:

- монтелукаст + системный АГ: для лиц младше 15 лет используется свободная комбинация, а в более старшем возрасте — фиксированный таблетированный препарат (монтелукаст 10 мг + левоцетиризин 5 мг);
- инГКС + инАГ: для пациентов 6–12 лет используются свободные комбинации азеластина или левокабастина в сочетании с любым инГКС или при сезонном АР — фиксированная комбинация олопатадин + мометазон, инГКС + инАГ для пациентов старше 12 лет: олопатадин + мометазон как при сезонном, так и при круглогодичном АР, флутиказон + азеластин с 12 лет только при сезонном АР;
- при сезонном АР для пациентов с 6 лет и при круглогодичном АР с 12 лет удобнее всего использовать фиксированную комбинацию олопатадин + мометазон с высокой комплаентностью для постоянной или эпизодической терапии. Это сочетание наиболее предпочтительно в связи с наибольшей безопасностью и эффективностью у детей с АР с 6 лет и отсутствием таких побочных эффектов, как горечь во рту, более характерных для других сочетаний, что особенно важно в детском возрасте.

ARIA 2020 в качестве первой линии терапии предлагает использовать при легком АР любой из перечисленных препаратов: оральные неседативные антигистаминные, блокаторы лейкотриенов, интраназальные АГ и даже инГКС и инГКС + АГ уже на первом этапе терапии. Отечественные клинические рекомендации не поддерживают назначение комбинированного инГКС + инАГ и монотерапии ГКС на этой ступени при легком течении АР и предлагают начинать с негормональных препаратов.

Эксперты АДАИР считают обоснованным рассматривать фенотипический вариант АР и назначать терапию, учитывая преимущественные жалобы и необходимую скорость наступления эффекта.

### **ВЫБОР СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА АР**

В случае интермиттирующего легкого АР, возникающего менее 2–3 раз в неделю после короткой экспозиции аллергена, учитывая короткий период

Таблица 9. Алгоритм назначения стартовых препаратов при АР у пациентов 6–12 лет (составлено авторами)  
Table 9. Algorithm for prescribing starting medications for AR in patients aged 6 to 12 years (compiled by the authors)

|                    | Тяжесть                                                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Терапия            | ВАШ $\leq 4$                                                                                                                                                  | $5 > \text{ВАШ} \leq 7$                                                                              | ВАШ $> 7$                                                       |
| Препараты выбора   | сАГ                                                                                                                                                           | инГКС                                                                                                | ИнГКС + инАГ<br>+ монтелукаст/АГ (если не было назначено ранее) |
| Альтернатива       | инАГ (требуют 2-кратного приема)<br>Монтелукаст (при БОС в анамнезе)                                                                                          | ИнГКС + монтелукаст<br><br>сАГ+монтелукаст (при БОС в анамнезе или невысокий ВАШ)<br><br>инГКС + сАГ | Системные ГКС                                                   |
| Окулярные симптомы | Олопатадин 0,1%<br>Азеластин<br>кромоглициевая к-та                                                                                                           | Олопатадин 0,2% Олопатадин 0,1 %<br>Азеластин                                                        | Фторметолон<br>Дексаметазон гл. капли                           |
| Базисная терапия   | Элиминация аллергена, промывание носа гипертоническими растворами                                                                                             |                                                                                                      |                                                                 |
| Деконгестанты      | Фенилэфрин + демитинден назальный спрей, использование при САР — олопатадин + мометазон при потере контроля по необходимости (не более 1 дозы 2 раза в сутки) |                                                                                                      |                                                                 |

жалоб и обычно выраженные гистаминопосредованные симптомы (зуд, ринорея), целесообразно начинать терапию с оральных или интраназальных АГ препаратов, обеспечивающих быстрое наступление эффекта. Максимальная скорость наступления эффекта в отношении симптомов зуда и чихания у АГ препаратов выше, чем у монтелукаста и инГКС. Обструкция за короткий период экспозиции аллергена обычно не успевает развиваться. Стартовое назначение интраназальных ГКС в возрастных низких дозировках может быть рассмотрено у пациентов с преимущественной обструкцией носа при круглогодичной экспозиции аллергена или если ранее был опыт неэффективного или недостаточно эффективного использования АГ препаратов.

Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов в дебюте терапии могут быть выбраны у пациентов с сопутствующей аллергической БА или астмой физического усилия. Монтелукаст обладает достаточно быстрым эффектом и начинает свое действие в течение часа. Метаанализ Krishnamoorthy M. (2020), объединивший 15 исследований ( $n = 10\,387$  чел.) показал преимущество монтелукаста перед плацебо в отношении дневных и ночных назальных симптомов АР, глазных симптомов и качества жизни, однако

действие лейкотриенов было менее выраженным, чем оральных АГ [574]. В том же источнике подтверждается, что комбинация оральных АГ и монтелукаста была лучше, чем каждый препарат в отдельном применении. При средних показателях ВАШ у пациентов старше 15 лет антигистаминные препараты неседативного действия и монтелукаст могут быть назначены как стартовая терапия в фиксированной комбинации.

При высоких показателях ВАШ и ночной обструкции носа или при необходимости быстрого купирования выраженных острых жалоб в качестве стартовой терапии может быть выбран комбинированный препарат инАГ + инГКС. Это сочетание является оптимальным для сезонного АР у детей старше 6 лет, так как оно превосходило комбинацию орального АГ препарата и инГКС. Оральные АГ при добавлении к инГКС не улучшали средний балл назальных симптомов [575].

Вся фармакотерапия АР, в отличие от АСИТ, носит симптоматический характер, служит для контроля заболевания и не влияет на исходы, сенсибилизацию и частоту трансформации в БА [576].

Следует отметить, что, согласно инструкции, ни один из препаратов для терапии АР не пред-

Таблица 10. Алгоритм назначения препаратов при аллергическом рините у пациентов старше 12 лет (составлено авторами)

Table 10. Algorithm for prescribing medications for allergic rhinitis in patients over 12 years of age (compiled by the authors)

| терапия            | Тяжесть<br>ВАШ $\leq 4$                                                                                                               | $5 \geq$ ВАШ $\leq 7$                                                                                                         | ВАШ $> 7$                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Препараты выбора   | сАГ или инаГ<br>(требуют 2-кратного приема)                                                                                           | инГКС                                                                                                                         | ИнГКС + инаГ (предпочтительно фиксированная комбинация) и монтелукаст + АГ (если не было назначено ранее) |
| Альтернатива       | Монтелукаст<br>(при БОС в анамнезе)                                                                                                   | ИнГКС + инаГ<br><br>сАГ + монтелукаст<br>(при БОС в анамнезе или невысокий ВАШ)<br><br>инГКС + сАГ<br><br>ИнГКС + монтелукаст | Системные ГКС                                                                                             |
| Окулярные симптомы | Олопатадин 0,1%<br>Азеластин<br>кромоглициевая к-та                                                                                   | Олопатадин 0,2% Олопатадин 0,1 %<br>Азеластин                                                                                 | Фторметолон<br>Дексаметазон гл. капли                                                                     |
| Базисная терапия   | Элиминация аллергена, промывание носа гипертоническими растворами                                                                     |                                                                                                                               |                                                                                                           |
| Деконгестанты      | Фенилэфрин + демитинден назальный спрей, олопатадин + мометазон при потере контроля по необходимости (не более 1 дозы 2 раза в сутки) |                                                                                                                               |                                                                                                           |

назначен для лечения определенной тяжести АР. Любой препарат может быть назначен с учетом показаний, возраста и клинической ситуации.

#### Терапия «одним спреем»

Использование терапии по требованию комбинированным сочетанием препаратов инГКС + инаГ, по аналогии с МАРТ — терапией длительнодействующими бронхолитиками + ингаляционными стероидами при БА, может быть использовано как опция для пациентов с умеренными проявлениями АР или при эпизодическом контакте с аллергеном.

Например, при эпизодическом контакте с животным при интермиттирующем АР может быть использована фиксированная комбинация инГКС + инаГ по требованию на 1–2 суток, вместо оральных АГ, если известно, что симптомы острые и сопровождаются заложенностью, которую оральные АГ купируют недостаточно [577]. При умеренном сезонном АР (ВАШ 5–7 баллов) комбинация инГКС + инаГ может быть использована в качестве стартовой терапии, т. к. обеспечивает более высокий контроль по сравнению с монотерапией инГКС. Упрощенная схема подобного подхода представлена в таблице 11.

Следует избегать приема деконгестантов, особенно подростками. Пациенты младшего школьного

возраста принимают препараты, которые им выдают родители, непосредственно под присмотром взрослых. Подростки могут использовать лекарства самостоятельно. Существует низкая заинтересованность школьников в приеме препарата, проблема стеснительности перед сверстниками и избегания лечения. Одновременно с этим могут наблюдаться эпизоды злоупотребления симптоматическими препаратами и игнорирование базисной терапии. Объяснения ребенку должны быть наглядными, яркими, понятными и достаточно краткими, и завершать разъяснительные беседы о болезнях необходимо на оптимистической ноте. Следует убеждать подростков в том, что имеются большие возможности по сохранению здоровья и многое зависит от их собственного отношения к проблеме.

#### ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОГО ОБОСТРЕНИЯ И РЕФРАКТЕРНОГО АР

Авторы считают необходимым рассмотреть современные подходы к купированию тяжелых обострений сезонного АР и ведению пациентов с рефрактерным течением заболевания при круглогодичном АР. Общей проблемой ведения пациентов является отсутствие эффекта базисной терапии, содержащей инГКС. Подходы при се-

Таблица 11. Алгоритм назначения фиксированной комбинации «терапия одним спреем» при сезонном АР (составлено авторами)

Table 11. Algorithm for prescribing a fixed combination of “one-spray therapy” for seasonal AR (compiled by the authors)

| Терапия          | Тяжесть                                        |                                        |           |
|------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
|                  | ВАШ $\leq 4$                                   | $5 \geq \text{ВАШ} \leq 7$             | ВАШ $> 7$ |
| Препараты выбора | ИнГКС + инаГ курсы до 3 дней, по необходимости | ИнГКС + инаГ регулярный прием 2 р/сут. |           |

зонном и круглогодичном АР будут различаться, поскольку отмечается разный патогенетический механизм устойчивости к лечению.

Сезонный АР представляет собой IgE-опосредованное воспаление, тяжесть проявлений которого зависит от экспозиции аллергена. Неэффективность стандартной ступенчатой терапии отмечается в пик цветения растений, к пыльце которых наблюдается гиперчувствительность. В условиях умеренно высокой концентрации пыльцы часть пациентов поддаются стандартной терапии, но у значительной части пациентов (по некоторым данным до 62%) сохраняется неудовлетворенность лечением из-за персистенции симптомов, что формирует понятие «неконтролируемого» сезонного АР [578]. Иммунный статус пациентов с обострением сезонного АР характеризуется не только классической активацией Т2-воспалительной реакции (повышение ИЛ-4, ИЛ-10), но и увеличением продукции других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и противомикробных пептидов —  $\alpha$ -дефензинов (HNP1-3), которые способствуют дегрануляции тучных клеток и поддержанию высокой активности воспаления независимо от повторного поступления аллергена [579]. Это создает порочный круг взаимных влияний воспалительных факторов, при котором базовая терапия становится недостаточно эффективной. Тяжелое течение АР часто связано с выраженным воспалением слизистой оболочки не только носа, но и бронхов с преобладанием эозинофильной инфильтрации и высвобождением медиаторов в нижних дыхательных путях: у 40% пациентов с АР наблюдается БА, а неконтролируемый АР является фактором риска ее тяжелого течения, и при высокой экспозиции аллергенов риски госпитализации по поводу бронхиальной обструкции значительно повышаются [580]. Именно в этой связи оценка тяжести АР всегда должна включать оценку состояния нижних дыхательных путей.

Эксперты АДАИР подчеркивают необходимость разделения 2 понятий: рефрактерного АР и тяжелого обострения АР. Под тяжелым обострением сезонного АР следует понимать эпизод острой выраженной назальной обструкции, ринореи и зуда, резистентный к приему пероральных антигистаминных препаратов в сочетании с интраназальными ГКС в стандартной дозе, сопровождающийся нарушением сна и дневной активности. Тяжелый приступ сезонного АР характеризуется внезапным началом, интенсивным чиханием, профузной ринореей и практически полной обструкцией носовых ходов, часто в сочетании с симптомами аллергического конъюнктивита. В таких ситуациях требуется немедленное вмешательство, выходящее за рамки плановой терапии. В отличие от БА, термин «приступ» применительно к риниту не подразумевает угрозу жизни, однако требует быстрого купирования заложенности носа и снятия зуда. В этом случае необходимо максимально использовать элиминационную терапию, избегание аллергена и системные АГ препараты. Сохранение острых окулярных жалоб, обильной ринореи и чихания обычно делает диагноз несомненным, усилия врача должны быть направлены на медикаментозное купирование симптомов.

Рефрактерный АР определяется как сохранение симптомов средней и тяжелой степени, несмотря на соблюдение режима элиминации и адекватную терапию интраназальными глюкокортикостероидами (ИГКС) в течение минимум 2–4 недель, что требует проверки техники приема препаратов, организации быта. Ключевое действие определяется проверкой достаточности дозировок применяемых препаратов и полная ревизией диагноза с исключением «конкурирующих» заболеваний, сопровождающихся нарушением носового дыхания (анатомические аномалии, риносинусит, полипы, бактериальные осложнения и т. п.).

В качестве средств неотложной помощи при АР необходимо всем пациентам с тяжелым при-

ступом старше 6 лет назначить интраназальные кортикостероиды + интраназальные антигистаминные препараты, если это не было назначено ранее. Добавление оральных антигистаминных, вероятно, не принесет существенного эффекта, однако может быть рассмотрено в качестве дополнительного средства усиления терапии. Отмена ранее назначенных системных АГ препаратов не требуется, добавление монтелукаста возможно, но эффект не будет значимым. Наиболее адекватной тактикой при тяжелом обострении АР является добавление деконгестантов и гипертонических растворов для обеспечения быстрой проходимости носа и введение в терапию оральных кортикостероидов. Используются короткие курсы (до 5 дней) системных ГКС 1 мг/кг/сут. по преднизолону, парентеральное введение не противопоказано, но связано с негативным отношением детей к инъекциям и большей травматизацией. По данным некоторых исследований, бетаметазон 0,5 мг/сут. показывал сопоставимую эффективность с 200 мкг интраназального мометазона [581]. Однако клиническая практика показывает преимущество оральных стероидов, возможно за счет высокой дозы. В исследовании G. Wandalsen комбинация дезлоратадина и однократной дозы преднизолона была более эффективна и вызывала меньше побочных эффектов, чем сочетание бетаметазона (3 дня) с антигистаминным препаратом 1-го поколения [582]. Это показывает эффективность коротких курсов (однократной дозы) для индукции ремиссии при сезонном АР.

Эксперты АДАИР не рекомендуют интраназальные инъекции системных ГКС и депонированные препараты стероидов (бетаметазон). Оральные препараты предпочтительнее, имеют возможность гибкого дозирования, уменьшения дозы при необходимости и отмены их в случае достижения быстрого клинического эффекта. Для терапии круглогодичного АР использование системных стероидов обычно не требуется, высокие дозы инГКС интраназально в течение нескольких дней приводят к положительному эффекту, в противном случае необходимо исключить конкурирующее заболевание.

Использование биологического препарата омализумаба при развившемся обострении менее эффективно. Препарат должен достигнуть рабочих концентраций, при тяжелом обострении в слизистой наблюдается клеточная инфильтра-

ция, состоящая не только из мастоцитов, но из макрофагов, эозинофилов и Т-лимфоцитов, поэтому препарат целесообразно использовать до развития выраженных симптомов при сезонном обострении. В наблюдении Ухановой О. П. (2018) группа пациентов получала омализумаб в разгар сезона при обострении в течение 2 лет, причем отмечалась высокая эффективность препарата с первого года. На второй год терапии всем пациентам было рекомендовано применять препарат за 1 мес. до начала пыления, что привело к еще более стабильным результатам [583]. В работе Павловой К. (2022) омализумаб вводили при развившемся обострении лицам, которые уже получали 3 и более препаратов, один из которых был инГКС. Треть почувствовали облегчение на 3-и сутки, 40 % — на 5-е, остальные на 6–7-е сутки. Препарат был эффективен в отношении назальных и окулярных симптомов: через неделю величина TNSS уменьшилась на 70 %, а к 3–4-й неделе достигла практически нулевых значений. Не представлены данные об уровнях пыльцы к 4-й неделе использования препарата, но это исследование подтверждает рекомендации экспертов АДАИР по использованию генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) для купирования обострений [584].

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

### *Ключевые положения*

- Биологические препараты рассматриваются при АР, значительно снижающем качество жизни и социальную активность пациента.
- Неэффективность традиционной комбинированной фармакотерапии при умеренных концентрациях аллергена — показание для добавления в терапию ГИБТ.
- Моноклональное антитело против IgE — омализумаб может применяться при АР с 12 лет, при сопутствующей БА — с 6 лет.
- Другие препараты ГИБТ (анти-IL4, IL5 и др.) не показаны для терапии АР, но используются при хроническом полипозном риносинусите, АтД, БА, и положительный эффект может проявляться в отношении симптомов коморбидного АР.

Омализумаб — первое лекарство на основе моноклональных антител, используемое при лечении IgE-связанных заболеваний в детском

возрасте (аллергическая БА, АР, хроническая крапивница и анафилаксия). Препарат связывается со свободным IgE и предотвращает его взаимодействие с рецепторами к IgE на поверхности эффекторных клеток. Комплекс омализумаб + IgE прерывает аллергический воспалительный каскад, развивающийся после дегрануляции тучной клетки. Уменьшается выделение медиаторов воспаления (особенно гистамина). В ситуациях, когда жалобы связаны со специфическим антигеном, препарат активно снижает симптомы. Большое количество данных свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости омализумаба пациентами, в том числе детьми [585, 586]. Препарат используется у детей в возрасте от 6 и старше со средне-тяжелой и тяжелой персистирующей БА в случае недостаточного контроля топическими ингаляторами. При АР омализумаб показан для детей с 12 лет при неэффективности предшествующей терапии. Дозировка и частота введения при АР и БА идентичные и определяются номограммой, основанной на массе тела и исходных уровнях общего IgE в сыворотке, с последующими подкожными инъекциями каждые 2 или 4 недели.

Метаанализы клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность омализумаба у пациентов с АР, хотя авторы указывают значительную неоднородность силы эффекта в различных исследованиях [587]. Так, было показано, что при лечении омализумабом подростков и взрослых, страдающих круглогодичным АР, он был безопасен и хорошо переносился, обеспечивая эффективный контроль симптомов и улучшая качество жизни пациентов, одновременно сводя к минимуму зависимость их от симптоматических препаратов [545]. Применение омализумаба у взрослых и подростков, страдающих сезонным АР, показало эффект, синергичный с медикаментозной терапией, поскольку препарат воздействует на другие точки приложения. Остальные препараты воздействуют на активированные клетки, блокируя рецепторы к медиаторам, которые ранее были выделены. Метаанализ применимости омализумаба в педиатрической практике, проведенный в 2024 году, подтверждает высокую безопасность метода и применимость у детей [588]. Средняя эффективность препарата, по данным Tsabouri S., составила  $-0,67$  SMD в отношении симптомов и  $-0,22$  в отношении снижения количества назначенных медикамен-

тов [589]. Для тяжелых случаев АР разница была более заметна: у пациентов с сезонным АР и ранее используемой системной терапией кортикостероидами омализумаб показал снижение средних значений до  $-1,03$  в отношении назальных симптомов и  $-0,87$  — в отношении окулярных симптомов [590]. Эффективность и хорошую переносимость показал данный препарат при лечении АР у подростков и взрослых в сочетании с подкожной АСИТ: на 39 % была снижена выраженность симптомов в группе, использующей омализумаб [591]. Другие работы показывают, что омализумаб может использоваться в качестве симптоматического средства (премедикация омализумабом), облегчающего проведение АСИТ в случае появления значительных нежелательных явлений [592].

Другие разработанные биологические препараты в РФ не имеют в показаниях к лечению диагноз «аллергический ринит». Однако при коморбидности с АР и использовании по показаниям, обозначенным в инструкции (БА, АгД, полипозный риносинусит), начинают исследоваться и использоваться в детском возрасте. Моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов 4 и 5 блокируют Т2 и эозинофильный каскад воспаления, актуальные при АР.

Дупилумаб блокирует общий рецептор интерлейкинов 4 и 13, которые играют важную роль при БА и круглогодичном АР. Использование дупилумаба улучшило контроль БА и пациент-ориентированные показатели качества жизни при персистирующем круглогодичном риноконъюнктивите ( $+12$  баллов Asthma Control Questionnaire and Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Лабораторно было отмечено подавление уровня воспалительных биомаркеров 2-го типа, причем максимальная эффективность в отношении симптомов достигалась у пациентов с высокими уровнями эозинофилов ( $>300$  в мкл) и FeNO [593]. Применение дупилумаба в течение 52 недель у детей в возрасте от 6 до 12 лет с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени (и исходным уровнем эозинофилов в крови  $\geq 150$  клеток/мкл или фракции выдыхаемого оксида азота  $\geq 20$  ppb) в исследовании VOYAGE показало снижение тяжести течения БА и повысило качество жизни у лиц, страдающих сочетанным АР [594]. Несмотря на это, при изолированном АР дупилумаб не применяется. Применение дупилумаба при хроническом риносинусите с полипами (в со-

четании с АР и без него) одобрено у подростков с 12 лет особенно при сочетании с БА [595]. Эффективность дупилумаба была сходной в обеих вышеуказанных группах, а наличие АР и сенсibilизации не влияло на эффективность терапии [596]. У взрослых с атопическим дерматитом и коморбидным ринитом достоверная эффективность в отношении симптомов АР была продемонстрирована для доз 300 мг каждые 2 недели [597].

Моноклональные препараты антител против интерлейкина 5 используются для лечения полипозного риносинусита, эозинофильного полиангиита, эозинофильной БА. Меполизумаб одобрен в педиатрической практике для лечения тяжелой эозинофильной БА и применяется подкожно каждые 4 недели детям 6–11 лет по 40 мг, а лицам старше 12 лет вводится 100 мг. [598]. Работ по изучению эффективности данного препарата при АР у детей в доступной литературе не прослеживается.

Эксперты АДАИР делают заключение о наличии весьма ограниченного количества исследований по применению препаратов ГИБТ у детей, страдающих АР. Нет исследований применения

препаратов ГИБТ (кроме омализумаба), специально посвященных лечению АР без БА и других коморбидных сочетаний. Несмотря на это, все проведенные работы свидетельствуют о хорошей переносимости вышеупомянутых моноклональных антител против IgE, рецептора IL4 $\alpha$ , а также подтверждают эффективность использованных биологических препаратов при лечении АР у детей. Данные исследования перспективны и требуют продолжения, учитывая болезнь-модифицирующее свойство моноклональных антител. Использование омализумаба возможно при наличии сочетания БА и АР с недостаточным уровнем контроля одного из заболеваний. Дупилумаб показан при недостаточно контролируемой, но не тяжелой БА, в сочетании с тяжелым проявлением АР, а препаратом выбора в таких ситуациях остается омализумаб. При сочетании АР и (или) полипозного риносинусита также может использоваться дупилумаб.

Выбор терапии АР у детей должен быть персонализированным, основанным на оценке симптомов, сопутствующих заболеваний, возраста, предпочтений самого пациента и его родителей и финансовых возможностей семьи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ РУКОВОДИТЕЛЯ ПРОЕКТА

Данный согласительный документ, созданный группой экспертов Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, представляющих несколько регионов страны, преследует главную цель: показать состояние изученности одного из самых распространенных аллергических заболеваний у детей — аллергического ринита, представить современный алгоритм диагностики и терапии этого заболевания и дать возможность педиатрам, аллергологам-иммунологам и оториноларингологам практического здравоохранения более осознанно воспринимать клинические рекомендации, которые являются основой для непосредственных диагностических и лечебных мероприятий.

Мы использовали большое число современных отечественных и зарубежных источников, опыт и знания экспертов в области детской аллергологии-иммунологии, педиатрии и оториноларингологии, провели собственное исследование в семьях детей, имеющих признаки аллергического ринита и среди врачей, оценивая их отношение к возможному, по их мнению, времени дебюта этого распространенного заболевания.

Акценты, которые мы постарались сделать, и аспекты, на которые, по нашему мнению, необходимо обратить особое внимание, — это как можно более раннее выявление первых призна-

ков аллергического ринита, во многом определяющего траекторию дальнейшего развития и эскалации аллергических заболеваний. Поскольку аллергия не «появляется», а «проявляется», коль скоро к этому имеется генетически определенная предрасположенность, которая реализуется при наличии разнообразных внешних воздействий, раннее выявление заболевания и своевременное медицинское пособие, а также настороженность в отношении вероятности прогрессирования заболевания и вовлеченности в патологический процесс нижних дыхательных путей, позволяют изменить вектор развития аллергической болезни и своевременно повлиять на процесс, значительно повышая качество жизни детей и улучшая прогноз на их счастливое будущее.

Мы постарались описать все применимые и приемлемые диагностические методы и предложить те наиболее приемлемые, в определенные возрастные периоды, схемы терапии, которые, с современных позиций, являются наиболее эффективными и безопасными у детей.

Надеемся, что данная работа будет воспринята позитивно, поможет практическим врачам лучше ориентироваться в проблеме и будет учтена в следующей редакции клинических рекомендаций.

*Президент Ассоциации  
детских аллергологов и иммунологов России,  
д. м. н. Ю. С. Смолкин*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Аллергический ринит» (одобрены Минздравом России). ID: 261. 2024. 88 с. [Clinical guidelines "Allergic rhinitis" (approved by the Ministry of Health of Russia). ID: 261. 2024. 88 p. (In Russ.)] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261_1)
2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023; 78 (11): 2851–2874. <https://doi.org/10.1111/all.15889>.
3. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Геппе Н.А. и др. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Медиа Медичи. Москва, 2020.
4. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N., Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5 Suppl): S147–S334. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>
5. Wise S.K., Damask C., Roland L.T., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2023; 13 (4): 293–859. <https://doi.org/10.1002/alf.23090>
6. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости 2024-01. Режим доступа: <http://id.who.int/icd/entity/1711769234> (дата обращения: 18.06.2024).
7. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 69 (7): 854–867. <https://doi.org/10.1111/all.12383>
8. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3): 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.027>
9. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». Non посере. Новый терапевтический журнал. 2023;(4):44-52.
10. Rajan T.V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003; 24 (7): 376–379.
11. Бычкова Н.В. Новая номенклатура аллергических заболеваний и реакций гиперчувствительности. Цитокины и воспаление. 2024;21(1):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CI635046>
12. Zhang Y., Lan F., Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022; 77 (11): 3309–3319. <https://doi.org/10.1111/all.15454>
13. Coffman R.L. Converging discoveries: the first reports of IL-4. *J Immunol*. 2013; 190 (3): 847–848. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203368>
14. Takatsu K., Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20 (3): 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.001>
15. Андропова Е.В., Лепешкова Т.С. Аллергический ринит у детей раннего возраста: клинко-аллергологические параллели, факторы риска, профиль сенсibilизации и ведущие аллергены. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии*. 2025;(4):40-51. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-40-51>
16. Koenig J.F.E. T follicular helper and memory B cells in IgE recall responses. *Allergol Int*. 2025; 74 (1): 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.10.003>
17. Tlaskalová-Hogenová H., Tucková L., Lodinová-Zádníková R., et al. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 128 (2): 77–89. <https://doi.org/10.1159/000059397>
18. Ruysseveldt E., Steelant B., Wils T., et al. The nasal basal cell population shifts toward a diseased phenotype with impaired barrier formation capacity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2024; 154 (3): 631–643. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.04.021>
19. Hong H., Liao S., Chen F., Yang Q., Wang D.Y. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020; 75 (11): 2794–2804. <https://doi.org/10.1111/all.14526>
20. Bartemes K.R., Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (5): 1531–1547.
21. Mener D.J., Lin S.Y. Improvement and prevention of asthma with concomitant treatment of allergic rhinitis and allergen-specific therapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5 Suppl 1: S45–S50. <https://doi.org/10.1002/alf.21569>
22. Pat Y., Yazici D., D'Avino P., et al. Recent advances in the epithelial barrier theory. *Int Immunol*. 2024; 36 (5): 211–222. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae002>
23. Soh W.T., Zhang J., Hollenberg M.D., et al. Protease allergens as initiators-regulators of allergic inflammation. *Allergy*. 2023; 78 (5): 1148–1168. <https://doi.org/10.1111/all.15678>
24. Zhang J., Chen J., Newton G.K., Perrior T.R., Robinson C. Allergen delivery inhibitors: a rationale for targeting sentinel innate immune signaling of group 1 house dust mite allergens through structure-based protease inhibitor design. *Mol Pharmacol*. 2018; 94 (3): 1007–1030. <https://doi.org/10.1124/mol.118.112730>

25. Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (3): 499–507.
26. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019; 129 (4): 1441–1451.
27. Papadopoulos N.G., Aggelides X., Stamataki S., Prokopakis E., Katotomichelakis M., Xepapadaki P. New concepts in pediatric rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (4): 635–646.
28. Yang M., Sun L., Zhu D., Meng C., Sha J. Recent advances in understanding the effects of T lymphocytes on mucosal barrier function in allergic rhinitis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1224129.
29. Long B., Zhou S., Gao Y., Fan K., Lai J., Yao C., Li J., Xu X., Yu S. Tissue-Resident Memory T Cells in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2024; 66 (1): 64–75.
30. Fan K., Jin L., Yu S. Roles of regulatory B cells in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022; 50 (5): 7–15.
31. Yao Y., Chen C.L., Yu D., Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy.* 2021; 76 (2): 456–470.
32. Luo M., Zhao F., Cheng H., Su M., Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2024; 15: 1352946.
33. Wen S., Li F., Tang Y., Dong L., He Y., Deng Y., et al. MIR222HG attenuates macrophage M2 polarization and allergic inflammation in allergic rhinitis by targeting the miR146a-5p/TRAF6/NF- $\kappa$ B axis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1168920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1168920>
34. Li Y., Sun L., Zhang Y. Programmed cell death in the epithelial cells of the nasal mucosa in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2022; 112: 109252.
35. Umamo G.R., Pistone C., Tondina E., et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr.* 2019; 7: 1–9.
36. Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Каганова Т.И., Гинзбург А.С. Парадоксы иммунного ответа при ожирении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 30–36.
37. Tajima H., Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19 (1): 7–11. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000504>
38. Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я., Демина Е.Г., Цветная И.Н. Фенотипические маркеры аллергического ринита у детей на фоне избыточной массы тела и ожирения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Тезисы XXI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. 2023; 68 (4): 351.
39. Stefani C., Pecoraro L., Flodmark C.E., et al. Allergic Diseases and Childhood Obesity: A Detrimental Link? *Biomedicines.* 2023; 11: 2061.
40. Бекезин В.В., Королева А.Е., Сазоненкова Л.В., Волкова Е.В., Мешкова Р.Я. Влияние аллергического ринита и ожирения на компонентный состав тела у детей младшего школьного возраста. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023;(3):32–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-32-39>
41. Liu W., Zeng Q., Zhou L., et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29 (2): 186–193.
42. Hsueh K.C., Lin Y.J., Lin H.C., et al. Serum leptin and adiponectin levels correlate with severity of allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (1): 155–159.
43. Erel F. Serum leptin levels and lipid profiles in patients with allergic rhinitis and mild asthma. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35 (6): 232–238.
44. Unal M., Eskandari G., Muşlu N., et al. Serum leptin levels in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134 (2): 331–333.
45. Wang X., Hu G., Shen Y., et al. Leptin mediated activation of group 2 innate lymphocytes aggravates the pathogenesis of allergic rhinitis in obese adults. 2022; 38 (12): 1118–1124.
46. Бекезин В.В., Королева А.Е., Сазоненкова Л.В., Волкова Е.В., Мешкова Р.Я. Аллергический ринит у детей с избыточной массой тела/ожирением: особенности сенсibilизации. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020;(4):29-35. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10016>
47. Sánchez-Borges M., Fernandez-Caldas E., Thomas W.R., et al. International consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0145-4>
48. Falcon R.M.G., Caoili S.E. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. *Front Allergy.* 2023; 4: 1215616. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1215616>

49. Wolters V.M., Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (1): 190–195. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x>
50. Waage J., Standl M., Curtin J.A., et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet.* 2018; 50 (8): 1072–1080. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0157-1>
51. Гущин И.С. Трансэпителиальный запуск аллергического ответа. *Российский аллергологический журнал.* 2016;3:3-48. <https://doi.org/10.36691/RJA346>
52. Ferreira M., Vonk J., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017; 49: 1752–1757. <https://doi.org/10.1038/ng.3985>
53. Salama R.H., Rasheed Z., Ahmed A.A., et al. Missense, silent, non-sense and frame-shift mutations in exon 3 of the flaggrin gene in patients with bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis and mixed atopy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2021; 40 (3): 357–367. <https://doi.org/10.1080/15257770.2021>
54. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T., et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy.* 2019; 74: 2293–2311. <https://doi.org/10.1111/all.13851>
55. Mitselou N., Hallberg J., Stephansson O., et al. Adverse pregnancy outcomes and risk of later allergic rhinitis—Nationwide Swedish cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (5): 471–479. <https://doi.org/10.1111/pai.1323>
56. Тихонова Р.З., Файзуллина Р.М. Факторы риска и маркеры воспаления коморбидных аллергических заболеваний: ринита и бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023; 3: 16–22. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-16-22>
57. Hu S.J., Wei P., Kou W., et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis: a Meta-analysis. 2017; 31 (19): 1485–1491. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.19.006>
58. Wooldridge A.L., McMillan M., Kaur M., et al. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144 (6): 1703–1713. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.032>
59. Szajewska H. The prevention of food allergy in children. *Review Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16 (3): 346–350. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835e365f>
60. Han D.H., Shin J.M., An S., et al. Long-term Breastfeeding in the Prevention of Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids Study). *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019; 12 (3): 301–307. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.01781>
61. Jelding-Dannemand E., Malby Schoos A.M., Bisgaard H. Breast-feeding Does Not Protect Against Allergic Sensitization in Early Childhood and Allergy-Associated Disease at Age 7 Years. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (5): 1302–1308. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.023>
62. Chinratanapisit S., Suratannon N., Pacharn P., et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis in children in Bangkok area. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019; 37 (4): 232–239. <https://doi.org/10.12932/AP-120618-0337>
63. Hoang M.P., Samuthpongton J., Seresirikachorn K., Snidvongs K. Prolonged breastfeeding and protective effects against the development of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2022; 60 (2): 82–91. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.274>
64. Ding Y., Zhu C., Li S., et al. Breastfeeding and risk of food allergy and allergic rhinitis in offspring: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Pediatr.* 2024; 183 (8): 3433–3443. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05580-w>
65. Obbagy J.E., English L.K., Wong Y.P., et al. Complementary feeding and food allergy, atopic dermatitis/eczema, asthma, and allergic rhinitis: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109 (Suppl\_7): 890S–934S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy220>
66. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (ESPGHAN); European Academy of Paediatrics (EAP); European Society for Paediatric Research (ESPR); World Health Organization (WHO) guideline on the complementary feeding of infants and young children aged 6–23 months 2023: A multisociety response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024; 79 (1): 181–188. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12248>
67. Zhang P. The Role of Diet and Nutrition in Allergic Diseases. *Nutrients.* 2023; 15 (17): 3683. <https://doi.org/10.3390/nu15173683>
68. Jat K.R., Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India.* 2017; 34 (4): 355–363.
69. Bobrowska-Korzeniowska M., Jerzyńska J., Polańska K., et al. The role of antioxidants and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in the development of allergic diseases in early school-age children - Polish Mother and Child Cohort Study. *Allergy Asthma Proc.* 2020; 41 (1): e19–e25. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.190020>
70. Podlecka D., Jerzyńska J., Sanad K., et al. Micronutrients and the Risk of Allergic Diseases in School Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (19): 12187. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912187>
71. Hu J., Sang J., Hao F., Liu L. Association between vitamin A and asthma: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1100002. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1100002>

72. Kim Y.H., Kim K.W., Kim M.J., et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (6): 580–590. <https://doi.org/10.1111/pai.12599>
73. Wei Z., Zhang J., Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (6): 612–619. <https://doi.org/10.1111/pai.12593>
74. Yepes-Nuñez J.J., Brożek J.L., Fiocchi A., et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy.* 2018; 73 (1): 37–49. <https://doi.org/10.1111/all.13241>
75. Hyytiäinen H., Kirjavainen P.V., Täubel M., et al. Microbial diversity in homes and the risk of allergic rhinitis and inhalant atopy in two European birth cohorts. *Environ Res.* 2021; 196: 110835. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021>
76. Sahoyama Y., Hamazato F., Shiozawa M., et al. Multiple nutritional and gut microbial factors associated with allergic rhinitis: the Hitachi Health Study. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 3359. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07398-8>
77. Su Y.-J., Luo Sh.-D., Hsu Ch.-Y., Kuo H.-Ch. Differences in gut microbiota between allergic rhinitis, atopic dermatitis, and skin urticaria: A pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (9): e25091. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025091>
78. Choi Ch.H., Poroyko V., Watanabe S., et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota. *Am J Rhinol Allergy.* 2014; 28 (4): 281–286. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4050>
79. Li J., Fang F., Mei M., Wu D. The gut microbiome and allergic rhinitis; refocusing on the role of probiotics as a treatment option. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023; 280 (2): 511–517. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07694-z>
80. Lungaro L., Malfa P., Manza F., et al. Clinical Efficacy of Probiotics for Allergic Rhinitis: Results of an Exploratory Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2024; 16 (23): 4173. <https://doi.org/10.3390/nu16234173>
81. Shah R., Newcomb D.C. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018; 9: 2997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02997>
82. Pinart M., Keller T., Reich A., et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 172 (4): 224–235. <https://doi.org/10.1159/000464324>
83. Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., et al. Allergy and Atopy from Infancy to Adulthood: Messages from the German Birth Cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (1): 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.012>
84. Нуртдинова Г.М., Галимова Е.С., Хамидулина С.Г., и др. Аллергический ринит, вызванный пылью растений у подростков. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022; 4: 22–27. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-22-27>
85. Кузьмичева К.П., Малинина Е.И., Рычкова О.А. и др. Распространенность аллергических заболеваний среди подростков 13–14 лет города Тюмени. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021; 3 (66): 35–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-35-39>
86. Lu Ch., Liu Z., Liao H., et al. Effects of early life exposure to home environmental factors on childhood allergic rhinitis: Modifications by outdoor air pollution and temperature. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022; 244: 114076. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114076>
87. Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S., et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2020; 75 (9): 2170–2184. <https://doi.org/10.1111/all.14177>
88. Alkotob S.S., Cannedy C., Harter K., et al. Advances and novel developments in environmental influences on the development of atopic diseases. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3077–3086. <https://doi.org/10.1111/all.14624>
89. Piekarska B., Sybilski A.J., Krzych-Falta E., et al. Effect of indoor air quality on the development of rhinitis in an urban population in Poland. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): e71–e77. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4177>
90. Петрова Н.А., Пережогина Т.А., Порядина Г.И. Экологические аспекты распространенности аллергических заболеваний у детей. *Аллергология и иммунология.* 2018; 19(3):174–180.
91. Бережанский П.В., Шубин Л.Б., Чуприкова Н.П. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих на территории Одинцовского городского округа Московской области. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2022; 24(5):5–12.
92. Аллергический ринит: клинические рекомендации / Емельянов А.В. и др.; под ред. Лопатина А.С. и Шиленковой В.В. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2022. 66 с.
93. Девяткова Е.А., Минаева Н.В., Тарасова М.В. Курение и респираторные аллергические заболевания. *Российский аллергологический журнал.* 2022; 19 (3): 378–387. <https://doi.org/10.36691/RJA1551>
94. De S., Fenton J.E., Jones A.S., Clarke R.W. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otol.* 2005; 119 (12): 955–957. <https://doi.org/10.1258/002221505775010896>
95. Lin S.Y., Reh D.D., Clipp S., et al. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *Am J Rhinol Allergy.* 2011; 25 (2): 66–71. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3580>

96. Feleszko W., Ruszczynski M., Jaworska J., et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitization in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2014; 99 (11): 985–992. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305444>
97. Лобанов М.Е., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Влияние электронных курительных устройств на здоровье подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2024;27(Приложение 3). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S3>
98. Ciaccio C.E., DiDonna A.C., Kennedy K., et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111 (5): 387–390. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.07.023>
99. Maesano A.I., Oryszczyn M.P., Raherison C., et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004; 34 (7): 1017–1023. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02002.x>
100. Çelebi Sözen Z., Çiftçi F., Soyyiğit Ş., et al. Smoking attitudes of the patients with allergic rhinitis: a comparison with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Are there differences when only upper airways are involved? *Tuberk Toraks*. 2018; 66 (1): 43–51. <https://doi.org/10.5578/tt.66524>
101. Naclerio R., Ansotegui I., Bousquet J., et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J*. 2020; 13: 100106. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100106>
102. Андропова Е.В., Лепешкова Т.С. Особенности сенсibilизации у детей раннего возраста с аллергическим ринитом, проживающих в городах Магнитогорск и Белорецк. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 4: 14–21. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-14-21>
103. Sarinho E., Lins M.D.G.M. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017; 93 Suppl 1: 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.021>
104. Балаболкин И.И. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 3 (62): 6–14. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00001>
105. Мигачева Н.Б. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 1: 4–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>
106. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему. *Фарматека*. 2013;(S1):49-56.
107. Кобзарь В.Н. Аллергенная пыльца как индикатор изменения климата. *Бюллетень науки и практики*. 2018; 4 (11): 23–30.
108. Уханова О.П., Богданова М.А., Желтова И.В., и др. Аэропаллинологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (1): 48–51. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-48-51>
109. Емелина Ю.Н., Воронцова О.А., Бельтюков Е.К. Анализ аэропаллинологического спектра в г. Екатеринбурге. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-42-44>
110. Коровкина Е.С., Мокроносова М.А. Аллергия к клещам домашней пыли. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (4–5): 279–288.
111. Posa D., Perna S., Resch Y., et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.014>
112. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Подтверждение этиологического диагноза у детей с аллергией на клещей домашней пыли как необходимый этап при планировании курса аллерген-специфической иммунотерапии. *Обзор литературы. Российский Аллергологический Журнал*. 2017; 14 (6): 98–106.
113. Rodriguez-Rajo F.J., Iglesias I., Jato V. Variation assessment of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatic conditions. *Mycol Res*. 2005; 109 (4): 497–507. <https://doi.org/10.1017/s0953756204001777>
114. Чурюкина Э.В., Назарова Е.В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропаллинологического мониторинга 2019 года. *Российский аллергологический журнал*. 2021; 18 (2): 32–45. <https://doi.org/10.36691/RJA1415>
115. Park J.H., Cox-Ganser J.M. Mold exposure and respiratory health in damp indoor environments. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3 (2): 757–771. <https://doi.org/10.2741/e284>
116. Kraft S., Buchenauer L., Polte T. Mold, Mycotoxins and a Dysregulated Immune System: A Combination of Concern? *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (22): 12269. <https://doi.org/10.3390/ijms222212269>
117. Custovic A., Hallam C.L., Simpson B.M., et al. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (4): 537–539. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118599>
118. Мокроносова М.А., Ахапкина И.Г., Басс Е.А., Желтикова Т.М. Мажорный аллерген кошки (*Fel d 1*) в пыли жилых помещений. *Иммунология*. 2017; 4: 209–213. <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-209-213>

119. De Moira A.P., Pearce N., Pedersen M., Andersen A.-M.N. The influence of early-life animal exposure on the risk of childhood atopic dermatitis, asthma and allergic rhinoconjunctivitis: findings from the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol.* 2023; 52 (4): 1231–1242. <https://doi.org/10.1093/ije/dyad040>
120. Пампура А.Н., Митячева Н.В., Варламов Е.Е., Асманов А.И. Возможности и эффективность элиминации аллергенов домашних животных: мифы и реальность. *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(4):24-31.
121. Chen Ch.-M., Tischer Ch., Schnappinger M., Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy - a systematic review. *Int J Hyg Environ Health.* 2010; 213 (1): 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.12.003>
122. Fernandes S.S.C., Solé D., Camargos P., et al. Factors associated with asthma expression in adolescents. *J Bras Pneumol.* 2018; 44 (1): 12–17. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000078>
123. Morales-Romero J., Bedolla-Pulido T.I., Bedolla-Pulido T.R., et al. Asthma prevalence, but not allergic rhinitis nor atopic dermatitis, is associated to exposure to dogs in adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48 (1): 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.04.008>
124. Ojwang V., Nwaru B.I., Takkinen H.M., et al. Early Exposure to Cats, Dogs and Farm Animals and the Risk of Childhood Asthma and Allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (3): 265–272. <https://doi.org/10.1111/pai.13186>
125. Gao X., Yin M., Yang P., et al. Effect of Exposure to Cats and Dogs on the Risk of Asthma and Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2020; 34 (5): 703–714. <https://doi.org/10.1177/1945892420932487>
126. Vasileiadou S., Wennergren G., Strömberg Celind F., et al. Eating fish and farm life reduce allergic rhinitis at the age of twelve. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29 (3): 283–289. <https://doi.org/10.1111/pai.12875>
127. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Сенсибилизация к аллергенам домашних животных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63 (2): 22–26. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-22-26>
128. Qiu Y.Y., Tu L.Q., Chen M. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children exposed to pets: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024; 281 (4): 1651–1657. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08351-9>
129. Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis.* Zurich; 2015. 422 p.
130. Kim D.H., Park Y.S., Jang H.J., Kim J.H., Lim D.H. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30 (3): 72–78. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.4317>
131. Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Санникова А.В. Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (44): 26–32. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>
132. Курбачева О.М., Исакова И.И., Павлова К.С. Бронхиальная астма у подростков. Трудности пубертатного периода. *Фарматека.* 2017; 1: 50–52.
133. Xiao X., Feng G., Zhang Y., et al. Young Children Allergic Rhinitis Questionnaire is a novel tool for allergy screening in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (2): e13738. <https://doi.org/10.1111/pai.13738>
134. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006; 368 (9537): 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
135. Siddiqui Z.A., Walker A., Pirwani M.M., Tahiri M., Syed I. Allergic rhinitis: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022; 83 (2): 1–9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0570>
136. Oliveira T.B., Persigo A.L.K., Ferrazza C.C., Ferreira E.N.N., Veiga A.B.G. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and pollinosis in a city of Brazil: A monitoring study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48 (6): 537–544. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.010>
137. Шахова Н.В., Кашинская Т.С., Камалтынова Е.М. Распространённость бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022; 2: 5–12. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>
138. Глушко Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2009: 22.
139. Батожаргалова Б.Ц., Сабурова Т.В., Цыренов Ц.Б., Бишарова Г.И. Распространённость симптомов аллергических заболеваний у детей Агинского Бурятского автономного округа (по данным I фазы ISAAC). *Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН.* 2006; 6: 12–15.
140. von Mutius E., Weiland S.K., Fritzsche C., Duhme H., Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet.* 1998; 351 (9106): 862–866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)10100-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)10100-3)
141. Sterner T., Uldahl A., Svensson Å., et al. The Southern Sweden Adolescent Allergy-Cohort: Prevalence of allergic diseases and cross-sectional associations with individual and social factors. *J Asthma.* 2019; 56 (3): 227–235. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1452033>

142. Song Y., Wang M., Xie J., et al. Prevalence of allergic rhinitis among elementary and middle school students in Changsha city and its impact on quality of life. *J Laryngol Otol.* 2015; 129 (11): 1108–1114. <https://doi.org/10.1017/S0022215115002492>
143. Lin M.H., Hsieh C.J., Caffrey J.L., et al. Fetal Growth, Obesity, and Atopic Disorders in Adolescence: a Retrospective Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015; 29 (5): 472–479. <https://doi.org/10.1111/ppe.12215>
144. Chinratanaipisit S., Suratannon N., Pacharn P., Sritipsukho P., Vichyanond P. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: The Global Asthma Network (GAN) Phase I. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019; 37 (4): 226–231. <https://doi.org/10.12932/AP-120618-0336>
145. Passali D., Cingi C., Staffa P., Passali F., Muluk N.B., Bellussi M.L. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy.* 2018; 8 (1): e7. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e7>
146. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
147. Belgrave D.C.M., Granell R., Simpson A., et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014; 11(10): e1001748. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001748>
148. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013; 68 (9): 1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>
149. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Зайцева Г.В., Смолкина О.Ю. Спектр аллергической сенсибилизации у детей с atopическим дерматитом в первые 2 года жизни по результатам кожных проб. *Вопросы питания.* 2022; 91 (6): 50–60. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-50-60>
150. Супрун Е.Н., Супрун С.В., Шкунова М.С., Яковлев Е.И., Тепленева Р.С. Частота встречаемости неастмоподобных симптомов аллергических заболеваний по результатам ISAAC у подростков Хабаровского региона России. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023;(3):23-33. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-23-33>
151. Масальский С.С., Смолкин Ю.С., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В. Распространенность симптомов аллергического ринита у детей из групп риска по данным анкетирования. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (38): 18–24. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-38-18-24>
152. Yang L.F., Cai L.M., Li M., et al. A 10-year retrospective study of alternative aeroallergens sensitization spectrum in urban children with allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 409–416. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S154692>
153. Bolat E., Arikoglu T., Sungur M.A., Batmaz S.B., Kuyucu S. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in pre-school children: A perspective from the Mediterranean coast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45 (4): 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.01.002>
154. Okada Y., Kumagai H., Morikawa Y., Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol Int.* 2016; 65 (1): 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.06.010>
155. Shimojo N. Prevalence of allergic rhinitis in 3–6-year-old children in Chiba City, Japan. *World Allergy Organ J.* 2015; 9 (1): 376.
156. Асманов А.И., Тренева М.С., Пампура А.Н., Мунблит Д.Б. Проспективное когортное исследование частоты признаков аллергического ринита у детей г. Москвы в 3-и 4-летнем возрасте. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016; 3: 75–78.
157. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S., Nikolaeva K.S. Rasprostranennost' i faktory riska allergicheskogo rinita sredi detey doshkolnogo vozrasta. *Vestn Otorinolaringol.* 2017; 82 (6): 47–51. <https://doi.org/10.17116/otorino201782647-51>
158. Kong W.J., Chen J.J., Zheng Z.Y., Shi Q.M., Zhou Y. Prevalence of allergic rhinitis in 3–6-year-old children in Wuhan of China. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (6): 869–874. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03206.x>
159. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Сидоренко И.М., Смирнова Г.В., Черняк Б.А. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал.* 2022; 19(1):100–107. <https://doi.org/10.18821/02-0221-2022-19-1-100-107>
160. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 Suppl 86: 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
161. Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Коротаева К.С., Бербер И.Э. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей. *Детские инфекции.* 2025; 24(4):47–50. <https://doi.org/10.20043/0235-719X-2025-24-4-47-50>
162. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy.* 2016; 14: 12. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0049-9>
163. Dierick B.J.H., van der Molen T., Flokstra-de Blok B.M.J., et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020; 20 (5): 437–453. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>

164. Васильева М.М., Сулима В.В. Особенности ведения больных аллергическим ринитом в сочетании с ОРВИ. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016; 1 (44): 15–20.
165. Кульмакова М.А., Радциг Е.Ю., Полунин М.М. Проблема рецидивов роста лимфоидных структур глотки у детей (обзор литературы). Педиатрия. Consilium Medicum. 2023; (4): 336–339. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201918>
166. Мешкова Р.Я., Королева А.Е., Бекезин В.В., Стунжас О.С., Сергеева И.Н. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом. Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2021; (2): 19–24. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-19-24>
167. Шиленкова В.В., Лопатин А.С. Аллергический ринит и качество жизни. Российская ринология. 2019; 27 (4): 215–223. <https://doi.org/10.17116/rostrino201927041215>
168. Царев С.В. Хронический ринит у детей — не локальная проблема. Медицинский совет. 2021; (1): 182–186. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-182-186>
169. Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А., Ляшенко Н.Л. Комплексный подход к лечению аллергического ринита у детей. Медицинский совет. 2022; 16 (1): 184–189. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-184-189>
170. Попова И.В., Макарова В.И., Ляпунова Е.В., Копалин А.К., Черноземов В.Г. Распространенность аллергических заболеваний у детей в северном и центральном регионах европейской части России. Экология человека. 2013;(8):37-42.
171. van den Oord R.A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009; 339: b2433. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2433>
172. Logan K., Du Toit G., Giovannini M., Turcanu V., Lack G. Pediatric Allergic Diseases, Food Allergy, and Oral Tolerance. Annu Rev Cell Dev Biol. 2020; 36: 511–528. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100818-125346>
173. Campo P., Canonica G.W. Local Allergic Rhinitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12 (6): 1430–1433. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.021>
174. Pols D.H., Wartna J.B., van Alphen E.I., et al. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. PLoS One. 2015; 10 (7): e0131869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131869>
175. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С. Атопический дерматит у детей дошкольного возраста: распространённость, клиничко-аллергологическая характеристика и факторы риска. Российский аллергологический журнал. 2018; 15 (1–1): 55–62.
176. Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. Изучение ассоциации между аллергическим ринитом и патологическим увеличением массы тела у детей школьного возраста в г. Самаре. Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2022; (2): 47–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-47-49>
177. Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., Eichenfield L.F., Spergel J.M., Dakovic R., et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. Pediatr Dermatol. 2016; 33 (4): 388–398.
178. Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24 (5): 476–486. <https://doi.org/10.1111/pai.12095>
179. Sánchez-Hernández M.C., Dordal M.T., Navarro A.M., et al. Severity and duration of allergic conjunctivitis: are they associated with severity and duration of allergic rhinitis and asthma? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2022; 54 (6): 277–283. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.231>
180. Villegas B.V., Benitez-Del-Castillo J.M. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. Turk J Ophthalmol. 2021; 51 (1): 45–54. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.11456>
181. Wu K.K., Borba A.J., Deng P.H., Armstrong A.W. Association between atopic dermatitis and conjunctivitis in adults: a population-based study in the United States. J Dermatolog Treat. 2021; 32 (4): 455–459. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1659480>
182. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol. 1997; 8 (4): 161–176. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1997.tb00156.x>
183. Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R., et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy. 2009; 64 (1): 123–148. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>
184. Strachan D.P., Rutter C.E., Asher M.I., et al. Worldwide time trends in prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: Global Asthma Network Phase I. Pediatr Allergy Immunol. 2022; 33 (1): e13656. <https://doi.org/10.1111/pai.13656>
185. Grossman J. One airway, one disease. Chest. 1997; 111 (2 Suppl): 11S–16S. [https://doi.org/10.1378/chest.111.2\\_supplement.11s](https://doi.org/10.1378/chest.111.2_supplement.11s)

186. Bayar Muluk N., Cingi C. Biologics in allergic rhinitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (5 Suppl): 43–52. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202310\\_34069](https://doi.org/10.26355/eurrev_202310_34069)
187. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998; 351 (9111): 1225–1232.
188. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med.* 2006; 6 Suppl 1 (Suppl 1): S4. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>
189. Pols D.H.J., Bohnen A.M., Nielen M.M.J., et al. Risks for comorbidity in children with atopic disorders: an observational study in Dutch general practices. *BMJ Open.* 2017; 7: e018091. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018091>
190. Ozoh O.B., Aderibigbe S.A., Ayuk A.C., et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults. *PLoS One.* 2019; 14 (9): e0222281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222281>
191. Shen Y., Zeng J.H., Hong S.L., Kang H.Y. Prevalence of allergic rhinitis comorbidity with asthma and asthma with allergic rhinitis in China: A meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019; 37(4): 220–225. <https://doi.org/10.12932/AP-120417-0072>
192. Testa D., DI Bari M., Nunziata M., et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 129: 109759. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109759>
193. Lipiec A., Sybilski A., Komorowski J., et al. Sensitisation to airborne allergens as a risk factor for allergic rhinitis and asthma in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020; 37 (5): 751–759. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.84231>
194. Wright A.L., Holberg C.J., Martinez F.D., Halonen M., Morgan W., Taussig L.M. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 1994; 94 (6 Pt 1): 895–901.
195. Нилова М.Ю., и др. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019; 2 (57): 17–23. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00008>
196. Wang J., Zhang Y., Li B., et al. Asthma and allergic rhinitis among young parents in China in relation to outdoor air pollution, climate and home environment. *Sci Total Environ.* 2021; 751: 141734. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141734>
197. Moscato G., Vandenplas O., Van Wijk R.G., et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res.* 2009; 10 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-16>
198. Naclerio R., Ansotegui I.J., Bousquet J., et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J.* 2020; 13 (3): 100106. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100106>
199. Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P., Yernault J.C., Delaunois L., Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J.* 1997; 10 (10): 2216–2224. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10102216>
200. Mayoral K., Lizano-Barrantes C., Zamora V., et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023; 32 (170): 230124. <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2023>
201. Kim M.K., Lee S.Y., Park H.S., et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Phase III Study to Evaluate the Efficacy on Allergic Rhinitis and Safety of a Combination Therapy of Montelukast and Levocetirizine in Patients With Asthma and Allergic Rhinitis. *Clin Ther.* 2018; 40 (7): 1096–1107.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.021>
202. Taramarcaz P., Gibson P.G. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2003 (4): CD003570. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003570>
203. Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2013; 68 (5): 569–579. <https://doi.org/10.1111/all.12124>
204. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T., et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023; 78 (9): 2361–2417. <https://doi.org/10.1111/all.15801>
205. Alm B., Goksor E., Thengilsdottir H., et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 398–404. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x>
206. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 133. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0673-z>
207. Snovskaya M.A., Semikina E.L., Makarova S.G., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Galimova A.A. Analiz profilya antitel IgE k pishchevym i pyltseвым rastitelnyim allergenam u detey s allergiey na berezu i oralnym allergicheskim sindromom. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2023; (2): 57–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>
208. Prilutskiy A.S. Pishchevaya allergiya. Vozmozhnye puti povysheniya effektivnosti profilaktiki i lecheniya. *Juvenis scientia.* 2022; 8 (2): 15–34. (In Russ.)

209. Al-Abri R., Al-Amri A.S., Al-Dhahli Z., Varghese A.M. Allergic Rhinitis in Relation to Food Allergies: Pointers to future research. Sultan Qaboos Univ Med J. 2018; 18 (1): e30–e33. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.01.005>
210. Simpson S.I., Somerfield S.D., Wilson J.D., Hillas J.L. A double-blind study for the diagnosis of cows' milk allergy. N Z Med J. 1980; 92 (674): 458–459.
211. Zhang Y.J., Yuan F., Liu Y.H., Li M.H. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2017; 31 (7): 549–551. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.07.014>
212. Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Cheburkin A.A., Gorlanov I.A. Rol pishchevoy allergii v razvitii atopicheskogo dermatita. Pozitsionnaya statya Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum. 2020; (1): 26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.1.200019>
213. Natsume O., Kabashima S., Nakazato J., et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017; 389 (10066): 276–286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31418-0)
214. Abang Abdullah A.F., Muhamad N.A., Ab Ghani R.M., et al. The Effectiveness of Early Food Introduction in Preventing Childhood Allergic Diseases: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. JMIR Res Protoc. 2023; 12: e46816. <https://doi.org/10.2196/46816>
215. Obbagy J.E., English L.K., Psota T.L., et al. Timing of Introduction of Complementary Foods and Beverages and Food Allergy, Atopic Dermatitis/Eczema, Asthma, and Allergic Rhinitis: A Systematic Review. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; April 2019.
216. Virtanen S.M., Cuthbertson D., Couluris M., et al. Effect of extensively hydrolyzed casein vs. conventional formula on the risk of asthma and allergies: The TRIGR randomized clinical trial. Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32 (4): 670–678. <https://doi.org/10.1111/pai.13452>
217. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Schulz H., et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas—the GINI Study. Allergy. 2016; 71 (2): 210–219. <https://doi.org/10.1111/all.12790>
218. Bedolla-Barajas M., Kestler-Gramago A., Alcalá-Padilla G., Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with atopic diseases. Allergol Immunopathol (Madr). 2017; 45 (2): 127–133.
219. Dondi A., Tripodi S., Panetta V., et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24 (8): 742–751. <https://doi.org/10.1111/pai.12136>
220. Carlson G., Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 123 (4): 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.022>
221. Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Polyvalent allergy in children with oral allergic syndrome living in the Ural region. Sensitization structure. Russian Journal of Allergy. 2020; 17(Suppl):18. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-21-24>
222. Dall'antonia F., Pavkov-Keller T., Zangger K., Keller W. Structure of allergens and structure based epitope predictions. Methods. 2014; 66 (1): 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.07.024>
223. Chang Y., Kim J., Song W., et al. Oral allergy syndrome in birch pollen sensitized patients in Korea: results of a retrospective chart review. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (2): AB63.
224. Lepeshkova T.S., Andronova E.V., Zakirova L.R. Obvious and hidden ways of sensitization for children with food allergies and atopic dermatitis. Allergology and Immunology in Paediatrics. 2021; (2): 25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-25-30>
225. Cascone N., Shankar T., Petrov A., Fajt M. Seasonal allergies, how they relate to oral allergy syndrome (OAS). J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (2): AB83.
226. Simmons J.K., Leiman D.A., Patil S.U., et al. Increased Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Patients With Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2022; 36 (6): 804–807. <https://doi.org/10.1177/19458924221116162>
227. Spergel J., Aceves S.S. Allergic components of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.001>
228. Reed C.C., Iglesia E.G.A., Commings S.P., Dellon E.S. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 122 (3): 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.013>
229. Soyulu A., Altintas A., Cakmak S., et al. The coexistence of eosinophilic esophagitis with allergic rhinitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20 (11): 2315–2323.
230. Gratacós Gómez A.R., Gómez Torrijos E. Eosinophilic Esophagitis due to Aeroallergens: A Systematic Review and Update. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022; 32 (6): 438–450. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0853>

231. Cafone J., Capucilli P., Hill D.A., Spergel J.M. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19 (4): 350–357. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000537>
232. Robey B.S., Eluri S., Reed C.C., et al. Subcutaneous immunotherapy in patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122 (5): 532–533.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.02.022>
233. Wilson B.E., Sacta M.A., Wright B.L., Spergel J., Wolfset N. The Relationship Between Eosinophilic Esophagitis and Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024; 44 (2): 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2024.01.001>
234. Macharadze D.Sh. Role of sensitization and multimorbidity in atopic dermatitis in children. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2025;(4):6-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2025.4.6>
235. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S. Allergic rhinitis in preschool children living in urban areas of Altai Krai: a population-based cross-sectional study. *Current Pediatrics*. 2018;17(3):228-235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1893>
236. Litovkina A.O., Smolnikov E.V., Elisyutina O.G., Khodzhava M.V., Fedenko E.S. Atopic march: modern view on the problem and possibilities of preventing its development. *Russian Journal of Allergy*. 2025;22(3):304-313. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA17044>
237. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Eliseeva T.I. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2017;96(2):128-135. (In Russ.)
238. Makarova S.I., et al. Rol mutatsiy gena filaggrina, vedushchikh k snizheniyu kolichestva belka, v razvitii atopicheskogo dermatita i bronkhialnoy astmy u detey. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210308>
239. Zhu F., Sun K., Yu L., Sun S., Wan Y., Shi L. Tissue cytokine adenoid expression in hypertrophic adenoid gland in children with allergic rhinitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 31 (8): 903–909. <https://doi.org/10.29271/jcsp.2021.08.903>
240. Orlova Yu.E., Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A. Printsipy lecheniya detey s patologiyey glotochnoy mindaliny na fone allergicheskogo rinita (obzor literatury). *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 193–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201516>
241. Evcimik M.F., Dogru M., Cirik A.A., Nepesov M.I. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79 (5): 694–697. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.017>
242. Dogru M., Evcimik M.F., Calim O.F. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274 (1): 209–213. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4196-x>
243. Modrzynski M., Zawisza E. The influence of birch pollination on the adenoid size in children with intermittent allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71 (7): 1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.02.018>
244. Sadeghi-Shabestari M., Jabbari Moghaddam Y., Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75 (4): 589–591. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.01.026>
245. Cassano P., Gelardi M., Cassano M., Fiorella M.L., Fiorella R. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67 (12): 1303–1309. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2003.07.018>
246. Karaca C.T., Toros S.Z., Noseri H., et al. Role of allergy in children with adenotonsillar hypertrophy. *J Craniofac Surg*. 2012; 23 (6): e611–e613. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31826cf562>
247. De Corso E., Galli J., Di Cesare T., et al. A systematic review of the clinical evidence and biomarkers linking allergy to adenotonsillar disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021; 147: 110799. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110799>
248. Sebekina O.V. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u patsienta s allergicheskim rinitom. *Astma i allergiya*. 2017; 1: 14–18. (In Russ.)
249. Rantala A., Jaakkola J.J., Jaakkola M.S. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e68582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068582>
250. Bernstein J.M., Lee J., Conboy K., Ellis E., Li P. Further observations on the role of IgE-mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985; 93 (5): 611–615. <https://doi.org/10.1177/019459988509300508>
251. Hurst D.S., Weekley M., Ramanarayanan M.P. Evidence of possible localized specific immunoglobulin E production in middle ear fluid as demonstrated by ELISA testing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 121 (3): 224–230. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(99\)70176-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(99)70176-2)
252. Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28 (5): 591–596. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x>

253. Yeo S.G., Park D.C., Eun Y.G., Cha C.I. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28 (3): 148–152. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.07.010>
254. Alles R., Parikh A., Hawk L., Darby Y., Romero J.N., Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001; 12 (2): 102–106. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2000.00008.x>
255. Norhafizah S., Salina H., Goh B.S. Prevalence of allergic rhinitis in children with otitis media with effusion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020; 52 (3): 121–130. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.119>
256. Cheng X., Sheng H., Ma R., et al. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: a meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45 (1): 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.03.004>
257. Griffin G., Flynn C.A. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (9): CD003423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003423.pub3>
258. Simpson S.A., Lewis R., van der Voort J., Butler C.C. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5): CD001935. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001935.pub3>
259. Hurst D.S. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (8): 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.04.013>
260. La Mantia I., Varricchi A., Ciprandi G. Allergen Immunotherapy in Children with Otitis Media with Effusion: A Preliminary Experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021; 53: 288–290. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.181>
261. Frerichs K.A., Nigten G., Romeijn K., Kaper N.M., Grolman W., van der Heijden G.J. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 150 (1): 22–27. <https://doi.org/10.1177/0194599813510892>
262. Gilani S., Shin J.J. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 157 (6): 1048–1052. <https://doi.org/10.1177/0194599817721177>
263. Wilson K.F., McMains K.C., Orlandi R.R. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (2): 93–103. <https://doi.org/10.1002/alr.21258>
264. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58(suppl S29): 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
265. Asano K., Ueki S., Tamari M., Imoto Y., Fujieda S., Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3087–3099. <https://doi.org/10.1111/all.14620>
266. Cao Y., Wu S., Zhang L., Yang Y., Cao S., Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (51): e13783. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013783>
267. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46 (9): 1139–1151. <https://doi.org/10.1111/cea.12780>
268. Camhi S.L., Morgan W.J., Pernisio N., Quan S.F. Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents. *Sleep Med.* 2000; 1 (2): 117–123. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(99\)00005-2](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(99)00005-2)
269. Ferguson B.J. Influences of allergic rhinitis on sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (5): 617–629. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.001>
270. Tashiro M., Mochizuki H., Iwabuchi K., et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci.* 2002; 72 (4–5): 409–414. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02276-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02276-2)
271. Tan S.N., Abdullah B. The association between obstructive sleep apnea and allergic rhinitis: current literature review. *Curr Respir Med Rev.* 2021; 17 (1): 13–19.
272. Chirakalwasan N., Ruxrungtham K. The linkage of allergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014; 32 (4): 276–286.
273. Marcus C.L., Brooks L.J., Draper K.A., et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012; 130 (3): 576–584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
274. Stanke-Labesque F., Pépin J.L., Gautier-Veyret E., Lévy P., Bäck M. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2014; 101 (2): 187–193. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt247>
275. Isaiah A., Ernst T., Cloak C.C., Clark D.B., Chang L. Association between habitual snoring and cognitive performance among a large sample of preadolescent children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 147 (5): 426–433. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5712>
276. Jan J.E., Reiter R.J., Bax M.C., Ribary U., Freeman R.D., Wasdell M.B. Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14 (5): 380–390. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.05.001>
277. Craig T.J., Sherkat A., Safae S. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10 (2): 113–121. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0091-5>

278. Gurevich F, Glass C., Davies M., et al. The effect of intranasal steroid budesonide on the congestion-related sleep disturbance and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26 (4): 268–274.
279. Novakova S.M., Staevska M.T., Novakova P.I., et al. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15 (1): 189. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0764-z>
280. Zhou J., Luo F, Han Y., et al. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1272–1275.
281. Abarca Gómez Z.A., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390 (10113): 2627–2642.
282. Kelishadi R., Roufarshbaf M., Soheili S., et al. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews. *Childhood Obesity.* 2017; 13 (4): 332–346.
283. Kovtun O., Ustiuzhanina M.A., Fliagin M.A., Gong Ch., Cao B., Dou X., Wang Y., Liu M., Zhang Q. Chronic low-level inflammation in childhood obesity: systematic review and meta-analysis of key biomarkers. *The Eurasian Journal of Life Sciences.* 2025;1(2):36. (In Russ.) <https://doi.org/10.36361/3033-5493-2025-1-2-36>
284. Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Mikhaylova E.G., Rakcheeva D.A. Allergiya i ozhirenie u detey: est li svyaz? *Allergology and immunology in pediatrics.* 2021; 3 (66): 17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>
285. Khramova R.N., Tush E.V., Eliseeva T.I., Bulgakova V.A., Balabolkin I.I. Nazalnaya respiratornaya funktsiya u detey s bronkhialnoy astmoy i ozhireniem. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2022; (2): 50–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-50-52>
286. Rohmann N., Munthe L., Schlicht K., et al. Differential Effects of Obesity, Hyperlipidaemia, Dietary Intake and Physical Inactivity on Type I versus Type IV Allergies. *Nutrients.* 2022; 14 (11).
287. Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. Osobennosti obespechennosti vitaminom D pri razlichnom klinicheskom techenii bronkhialnoy astmy u detey i podrostkov. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2018; 1 (52): 25–32. (In Russ.)
288. Koroleva A.E., Bekezin V.V., Sergeeva I.N., Volkova E.A., Meshkova R.Y. The role of IL-33 and IL-1 $\alpha$  in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children. *Russian Journal of Allergy.* 2022;19(4):472-482. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1575>
289. Campbell E.A., Qian T., Miller J.M., et al. Identification of temporal condition patterns associated with pediatric obesity incidence using sequence mining and big data. *Int J Obes.* 2020; 44 (8): 1753–1765.
290. Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R., et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19 (6): 527–534.
291. Han Y.Y., Forno E., Gogna M., et al. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (5): 1460–1465.
292. Vehapoglu A., Cakin Z.E., Kahraman F.U., et al. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal children? A case–control study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021; 34 (6): 727–732.
293. Bekezin V.V., Koroleva A.E. Oksidativnyy status i vitamin D u detey s allergicheskimi rinitom v zavisimosti ot zhirovoy massy tela. *Bioradicals and Antioxidants.* 2021; 8 (2): 64–67. (In Russ.)
294. Belykh N.A., Lebedeva I.N., Piznyur I.V., Kotova P.O., Deeva Yu.V. Allergic diseases and childhood obesity: is there a relationship? *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2025;23(2):38-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-38-49>
295. Trinh H.K.T., Lee S.H., Cao T.B.T., Park H.S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13 (12): 1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>
296. Radtsig E.Yu., Varavina M.A., Radtsig A.N. Differentsialnyy diagnoz i lechenie allergicheskogo rinita s pozitsii evropeyskikh soglasitelnykh dokumentov. *Russian Otorhinolaryngology.* 2018; 5 (96): 73–81. (In Russ.)
297. Shkabarova E.V., et al. Sovremennye predstavleniya ob innervatsii slizistoy obolochki polosti nosa. *Russian Otorhinolaryngology.* 2009; 5: 133–139. (In Russ.)
298. Pfaar O., Raap U., Holz M., Hörmann K., Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139 (3–4): 35–40. <https://doi.org/10.4414/smw.2009.12468>
299. Li F., Jiang H., Shen X., et al. Sneezing reflex is mediated by a peptidergic pathway from nose to brainstem. *Cell.* 2021; 184 (14): 3762–3773.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.017>
300. Kovacs I., Ludany A., Koszegi T., Feher J., Kovacs B., Szolcsanyi J., Pinter E. Substance P released from sensory nerve endings influences tear secretion and goblet cell function in the rat. *Neuropeptides.* 2005; 39 (4): 395–402.

301. Kim Y.H. Appropriate Antigen Concentrations and Timing of a Nasal Provocation Test. *Yonsei Med J.* 2021; 62 (8): 750–757. doi:10.3349/ymj.2021.62.8.750
302. Eguiluz-Gracia I., Testera-Montes A., González M., et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy.* 2019; 74 (6): 1125–1134. <https://doi.org/10.1111/all.13728>
303. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Эндонозальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 62 (3): 15–22. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00002>
304. Majchel A.M., Proud D., Freidhoff L., Creticos P.S., Norman P.S., Naclerio R.M. The nasal response to histamine challenge: effect of the pollen season and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90 (1): 85–91. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(06\)80014-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(06)80014-x)
305. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L., Spínola Santos A., Santos C., Pedro E., Pregal A. Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 49 Suppl 1: S207–S211. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(99\)00162-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(99)00162-7)
306. Wojdas A., Rapiejko P., Zielnik-Jurkiewicz B., Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen. *Ann Agric Environ Med.* 2005; 12: 173–176.
307. Augé J., Vent J., Agache I., et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy.* 2018; 73 (8): 1597–1608. <https://doi.org/10.1111/all.13416>
308. Fauquert J.L., Alba-Linero C., Gherasim A., et al. Organ-specific allergen challenges in airway allergy: Current utilities and future directions. *Allergy.* 2023; 78 (7): 1794–1809. <https://doi.org/10.1111/all.15731>
309. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Изотова Г.Н., Архангельская И.И. Синдром назальной обструкции: алгоритм диагностики и терапии у детей и взрослых. *Медицинский совет.* 2016; 6:8-10.
310. Бодня О.С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология.* 2016; 1 (6): 50–62.
311. Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я. Особенности сенсibilизации и показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2021; 20(1): 107–112.
312. Al-Rabia M.W. Food-induced immunoglobulin E-mediated allergic rhinitis. *J Microsc Ultrastruct.* 2016; 4 (2): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.11.004>
313. Ahrens B., Mehl A., Lau S., Kroh L., Magdorf K., Wahn U., Beyer K., Niggemann B. Think twice: misleading food-induced respiratory symptoms in children with food allergy. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49 (3): E59–E62. <https://doi.org/10.1002/ppul.22816>
314. Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Маржохова А.Р., Яцышина С.Б., Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции. *Лечащий Врач.* 2023; 4 (26): 57–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.4.008>
315. Тамразова О.Б. Антигистаминные препараты в лечении простудных заболеваний у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14 (2): 281–286. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1299>
316. Bochkov Y.A., Gern J.E. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (4): 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0608-7>
317. Бодня О.С. Дифференциальный диагноз аллергического и неаллергического ринита: фенотипы и эндотипы. *Практическая аллергология.* 2021; 2: 86–94. [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_2\\_86\\_94](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_86_94)
318. Lee A., Lee S.Y., Lee K.S. The use of heated tobacco products is associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17699. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54102-4>
319. Andre E., Campi B., Materazzi S., et al. Cigarette smoke induced neurogenic inflammation is mediated by alpha, beta-unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents. *J Clin Invest.* 2008; 118 (7): 2574–2582. <https://doi.org/10.1172/JCI34886>
320. Yao T.C., Chang S.W., Hua M.C., et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy.* 2016; 71 (1): 90–98. <https://doi.org/10.1111/all.12775>
321. Becker C.G., Levi R., Zavec J. Induction of IgE antibodies to antigen isolated from tobacco leaves and from cigarette smoke condensate. *Am J Pathol.* 1979; 96 (1): 249–255.
322. Kurlandsky L.E., Uppal R., Walcott S.E. Effect of allergy testing to tobacco leaf on passive smoke exposure in a pediatric pulmonary/allergy practice. *Clin Pediatr (Phila).* 2000; 39 (8): 485–487. <https://doi.org/10.1177/000992280003900807>
323. Ortega N., Quiralte J., Blanco C., Castillo R., Alvarez M.J., Carrillo T. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82 (2): 194–197. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62596-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62596-3)

324. Penven E., Poussel M., Thaon I., Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: a very delayed diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25 (2): 144–145.
325. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017; 72 (11): 1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>
326. Ellegard E., Hellgren M., Toren K., Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000; 49 (2): 98–101. <https://doi.org/10.1159/000010223>
327. Binkley K.E. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010; 6 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-16>
328. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120 (5): 488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>
329. Ellegard E., Oscarsson J., Bougoussa M., et al. Serum level of placental growth hormone is raised in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124 (4): 439–443. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.4.439>
330. Kulekci Ozturk S., Sakci E., Kavvasoglu C. Rhinitis in patients with acquired hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (1): 87–92. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06254-7>
331. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S., et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019; 74 (1): 28–39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
332. Jenkins C., Costello J., Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004; 328 (7437): 434. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7437.434>
333. Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.1.2010080>
334. Schäper C., Noga O., Koch B., et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21 (1): 51–58.
335. Lee D.K., Haggart K., Robb F.M., Lipworth B.J. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 2004; 24 (2): 226–230. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00100303>
336. Pinargote P., Guillen D., Guarderas J.C. ACE inhibitors: upper respiratory symptoms. *Case Reports*. 2014; 2014: bcr2014205462.
337. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. Вестник оториноларингологии. 2020; 85 (3): 75–82. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>
338. Wahid N.W.B., Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023.
339. Marple B., Roland P., Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130 (1): 131–141.
340. Ramey J.T., Bailen E., Lockey R.F. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16 (3): 148–155.
341. Maselli Del Giudice A., Barbara M., Russo G.M., Fiocca Matthews E., Cassano M. Cell-mediated non-allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76 (12): 1741–1745. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.08.013>
342. Groger M., Klemens C., Wendt S., et al. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 159 (2): 171–178. <https://doi.org/10.1159/000336169>
343. Lieberman P. The role of antihistamines in the treatment of vasomotor rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2009; 2 (8): 156–161. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181b35322>
344. Poddighe D., Brambilla I., Licari A., Marseglia G.L. Pediatric rhinosinusitis and asthma. *Respir Med*. 2018; 141: 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.016>
345. Candelo E., McCalla M., Valderrama O.A., et al. Relationship Between Alcohol Intolerance and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD): Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 169 (1): 12–20. <https://doi.org/10.1002/ohn.248>
346. Емельянова М.П., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Полипозный риносинусит у детей. Эпидемиология и вероятные причины. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017; 1 (48): 28–31.
347. Teul I., Zbislawski W., Baran S., Czerwinski F. Deformation of the nasal septum in children, adolescents, and adults in Western Pomerania province of Poland. *Eur J Med Res*. 2009; 14 Suppl 4 (Suppl 4): 244–247. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-244>
348. Мокроносова М.А. Поллиноз и семейный бюджет. Российский аллергологический журнал. 2011; 4: 79–83.
349. Павлова К.С., Курбачева О.М. Клинико-экономический анализ терапии больных поллинозом. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005; 4: 47–55.

350. Булгакова В.А., и др. Современные тенденции фармакотерапии аллергического ринита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (6): 85–91.
351. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014; 5 (2): 202. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>
352. Климов В.В., Кошкарлова Н.С., Свиридова В.С., Климов А.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините. Бюллетень сибирской медицины. 2022; 21 (2): 168–174. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>
353. Tomé M., Lourenço O. Avoidance Measures for Patients with Allergic Rhinitis: A Scoping Review. *Children (Basel).* 2023; 10 (2): 300. <https://doi.org/10.3390/children10020300>
354. Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.019>
355. Hong D., Weng J., Ye M., Liu Y. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023; 89 (4): 101272. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.03.009>
356. Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (6 Pt 1): 1101–1107. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105525>
357. Hampel F. Jr., Howland W. 3rd, Van Bavel J., Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14 (1): 56–63.
358. Day J.H., Briscoe M., Widlitz M.D. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101 (5): 638–645. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70172-1)
359. Murris-Espin M., Melac M., Charpentier J.C., Didier A. Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80 (5): 399–403. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62991-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62991-2)
360. Gehanno P., Bremard-Oury C., Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 76 (6): 507–512. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63269-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63269-3)
361. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L., Reynolds R., Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (5): 927–933. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70070-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70070-9)
362. Nunes C., Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000; 10 (1): 20–23.
363. Martínez-Cócerca C., De Molina M., Martí-Guadano E., et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005; 15 (1): 22–29.
364. Canonica G.W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy.* 2007; 62 (4): 359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x>
365. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2009; 31 (5): 921–944. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.017>
366. Singh Randhawa A., Mohd Noor N., Md Daud M.K., Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 12: 731201. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.731201>
367. Brown K.R., Bernstein J.A. Clinically relevant outcome measures of novel pharmacotherapy for nonallergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15 (3): 204–212. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000166>
368. Kaliner M.A., Berger W.E., Ratner P.H., Siegel C.J. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (2 Suppl): S6–S11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.010>
369. LaForce C.F., Corren J., Wheeler W.J., Berger W.E. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (2): 154–159. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61468-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61468-8)
370. Torres M.I., Gil-Mata S., Bognanni A., et al. Intranasal Versus Oral Treatments for Allergic Rhinitis: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (12): 3404–3418. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.09.001>
371. Du K., Qing H., Zheng M., Wang X., Zhang L. Intranasal antihistamine is superior to oral H1 antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125 (5): 589–596.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.038>

372. Krishnamoorthy M., Mohd Noor N., Mat Lazim N., Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2020; 80 (17): 1831–1851. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>
373. Dockhorn R.J., Baumgartner R.A., Leff J.A., et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax*. 2000; 55 (4): 260–265. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.260>
374. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016; 83: 989–997. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.003>
375. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C., et al. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects — new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022; 310: 121056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>
376. Tunca S., Yilmaz O., Ocalan M., et al. Potentially Overlooked Risk for Neuropsychiatric Symptoms in Children: Montelukast Treatment. *J Paediatr Child Health*. 2025; 61 (8): 1287–1294. <https://doi.org/10.1111/jpc.70092>
377. Kim J.W., Kim M., Seo M.S., Shin J. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with montelukast use in children and adolescents: a population-based case-crossover study. *BMJ Paediatrics Open*. 2024; 8: e002483. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002483>
378. Sobczak M., Pawliczak R. Montelukast: risk of mental disorders vs. efficacy-a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1659852. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1659852>
379. Marketon J.I., Sternberg E.M. The glucocorticoid receptor: a revisited target for toxins. *Toxins (Basel)*. 2010; 2 (6): 1357–1380. <https://doi.org/10.3390/toxins2061357>
380. Chetta A., Olivieri D. Role of Inhaled Steroids in Vascular Airway Remodelling in Asthma and COPD. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 397693. <https://doi.org/10.1155/2012/397693>
381. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С., Панасов С.А. Интраназальные глюкокортикостероиды — препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2016; 21: 1403–1406.
382. Baroody F.M., Shenaq D., DeTineo M., Wang J., Naclerio R.M. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (6): 1342–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.015>
383. Шиленкова В.В. Что мы знаем о безопасности интраназальных кортикостероидов? *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 2: 112–126.
384. Verkerk M.M., Bhatia D., Rimmer J., Earls P., Sacks R., Harvey R.J. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29 (1): 3–18. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4111>
385. Mohya O.H., Alghamdi A.A., Alomar A.A., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in treating nasal polyposis : a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024;16(9):e70498. <https://doi.org/10.7759/cureus.70498>
386. Soe K.K., Krikeerati T., Pheerapanyawaranun C., Niyomnaitham S., Phinyo P., Thongngarm T. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose intranasal corticosteroids for moderate-to-severe allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1184552. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184552>
387. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005; 28 (8): 707–719. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00005>
388. Hoang M.P., Chitsuthipakorn W., Seresirikachorn K., Snidvongs K. As-needed intranasal corticosteroid spray for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2022; 60 (4): 242–251. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.355>
389. Khattiyawittayakun L., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9 (1): 72–78. <https://doi.org/10.1002/alr.22204>
390. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80 (3): 372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>
391. Donaldson A.M., Choby G., Kim D.H., Marks L.A., Lal D. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163 (6): 1097–1108. <https://doi.org/10.1177/0194599820931455>
392. Donaldson A.M., Choby G., Kim D.H., Marks L.A., Lal D. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163 (6): 1087–1096. <https://doi.org/10.1177/0194599820931454>

393. Skoner D.P., Rachelefsky G.S., Meltzer E.O., et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics*. 2000; 105 (2): E23. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e23>
394. Skoner D.P., Berger W.E., Gawchik S.M., Akbary A., Qiu C. Intranasal triamcinolone and growth velocity. *Pediatrics*. 2015; 135 (2): e348–e356. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1641>
395. Murphy K., Uryniak T., Simpson B., O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (5): 723–730. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61072-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61072-1)
396. Wolthers O.D., Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy*. 1994; 49 (2): 96–99. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00807.x>
397. Lee L.A., Sterling R., Máspero J., Clements D., Ellsworth A., Pedersen S. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (4): 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.04.008>
398. Skoner D.P., Meltzer E.O., Milgrom H., Stryszak P., Teper A., Staudinger H. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in children 4–9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma*. 2011; 48 (8): 848–859. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.604883>
399. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016; 11: 18. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>
400. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A., et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000; 105 (2): E22. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e22>
401. Kim Y.H. Appropriate Antigen Concentrations and Timing of a Nasal Provocation Test. *Yonsei Med J*. 2021; 62 (8): 750–757. doi:10.3349/ymj.2021.62.8.750
402. Eguiluz-Gracia I., Testera-Montes A., González M., et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019; 74 (6): 1125–1134. <https://doi.org/10.1111/all.13728>
403. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Эндоназальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 15–22. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00002>
404. Majchel A.M., Proud D., Freidhoff L., Creticos P.S., Norman P.S., Naclerio R.M. The nasal response to histamine challenge: effect of the pollen season and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90 (1): 85–91. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(06\)80014-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(06)80014-x)
405. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L., Spínola Santos A., Santos C., Pedro E., Pregal A. Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999; 49 Suppl 1: S207–S211. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(99\)00162-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(99)00162-7)
406. Wojdas A., Rapiejko P., Zielnik-Jurkiewicz B., Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen. *Ann Agric Environ Med*. 2005; 12: 173–176.
407. Augé J., Vent J., Agache I., et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018; 73 (8): 1597–1608. <https://doi.org/10.1111/all.13416>
408. Fauquert J.L., Alba-Linero C., Gherasim A., et al. Organ-specific allergen challenges in airway allergy: Current utilities and future directions. *Allergy*. 2023; 78 (7): 1794–1809. <https://doi.org/10.1111/all.15731>
409. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Изотова Г.Н., Архангельская И.И. Синдром назальной обструкции: алгоритм диагностики и терапии у детей и взрослых. *Медицинский совет*. 2016; 6: 8–10.
410. Бодня О.С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология*. 2016; 1 (6): 50–62.
411. Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я. Особенности сенсibilизации и показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021; 20(1): 107–112.
412. Al-Rabia M.W. Food-induced immunoglobulin E-mediated allergic rhinitis. *J Microsc Ultrastruct*. 2016; 4 (2): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.11.004>
413. Ahrens B., Mehl A., Lau S., Kroh L., Magdorf K., Wahn U., Beyer K., Niggemann B. Think twice: misleading food-induced respiratory symptoms in children with food allergy. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49 (3): E59–E62. <https://doi.org/10.1002/ppul.22816>
414. Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Маржохова А.Р., Яцышина С.Б., Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции. *Лечащий Врач*. 2023; 4 (26): 57–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.4.008>

415. Тамразова О.Б. Антигистаминные препараты в лечении простудных заболеваний у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 281–286. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1299>
416. Bochkov Y.A., Gern J.E. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (4): 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0608-7>
417. Бодня О.С. Дифференциальный диагноз аллергического и неаллергического ринита: фенотипы и эндотипы. Практическая аллергология. 2021; 2: 86–94. [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_2\\_86\\_94](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_86_94)
418. Lee A., Lee S.Y., Lee K.S. The use of heated tobacco products is associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17699. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54102-4>
419. Andre E., Campi B., Materazzi S., et al. Cigarette smoke induced neurogenic inflammation is mediated by alpha, beta-unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents. *J Clin Invest.* 2008; 118 (7): 2574–2582. <https://doi.org/10.1172/JCI34886>
420. Yao T.C., Chang S.W., Hua M.C., et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy.* 2016; 71 (1): 90–98. <https://doi.org/10.1111/all.12775>
421. Becker C.G., Levi R., Zavec J. Induction of IgE antibodies to antigen isolated from tobacco leaves and from cigarette smoke condensate. *Am J Pathol.* 1979; 96 (1): 249–255.
422. Kurlandsky L.E., Uppal R., Walcott S.E. Effect of allergy testing to tobacco leaf on passive smoke exposure in a pediatric pulmonary/allergy practice. *Clin Pediatr (Phila).* 2000; 39 (8): 485–487. <https://doi.org/10.1177/000992280003900807>
423. Ortega N., Quiralte J., Blanco C., Castillo R., Alvarez M.J., Carrillo T. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82 (2): 194–197. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62596-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62596-3)
424. Penven E., Poussel M., Thaon I., Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: a very delayed diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25 (2): 144–145.
425. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017; 72 (11): 1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>
426. Ellegard E., Hellgren M., Toren K., Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49 (2): 98–101. <https://doi.org/10.1159/000010223>
427. Binkley K.E. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-16>
428. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>
429. Ellegard E., Oscarsson J., Bougoussa M., et al. Serum level of placental growth hormone is raised in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124 (4): 439–443. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.4.439>
430. Kulekci Ozturk S., Sakci E., Kavvasoglu C. Rhinitis in patients with acquired hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (1): 87–92. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06254-7>
431. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S., et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (1): 28–39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
432. Jenkins C., Costello J., Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 2004; 328 (7437): 434. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7437.434>
433. Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.1.2010080>
434. Schäper C., Noga O., Koch B., et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21 (1): 51–58.
435. Lee D.K., Haggart K., Robb F.M., Lipworth B.J. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2004; 24 (2): 226–230. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00100303>
436. Pinargote P., Guillen D., Guarderas J.C. ACE inhibitors: upper respiratory symptoms. *Case Reports.* 2014; 2014: bcr2014205462.
437. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. Вестник оториноларингологии. 2020; 85 (3): 75–82. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>
438. Wahid N.W.B., Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023.*
439. Marple B., Roland P., Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (1): 131–141.

440. Ramey J.T., Bailen E., Lockey R.F. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16 (3): 148–155.
441. Maselli Del Giudice A., Barbara M., Russo G.M., Fiocca Matthews E., Cassano M. Cell-mediated non-allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76 (12): 1741–1745. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.08.013>
442. Groger M., Klemens C., Wendt S., et al. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 159 (2): 171–178. <https://doi.org/10.1159/000336169>
443. Lieberman P. The role of antihistamines in the treatment of vasomotor rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2009; 2 (8): 156–161. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181b35322>
444. Poddighe D., Brambilla I., Licari A., Marseglia G.L. Pediatric rhinosinusitis and asthma. *Respir Med*. 2018; 141: 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.016>
445. Candelo E., McCalla M., Valderrama O.A., et al. Relationship Between Alcohol Intolerance and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD): Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 169 (1): 12–20. <https://doi.org/10.1002/ohn.248>
446. Емельянова М.П., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Полипозный риносинусит у детей. Эпидемиология и вероятные причины. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 1 (48): 28–31.
447. Teul I., Zbislawski W., Baran S., Czerwinski F. Deformation of the nasal septum in children, adolescents, and adults in Western Pomerania province of Poland. *Eur J Med Res*. 2009; 14 Suppl 4 (Suppl 4): 244–247. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-244>
448. Мокроносова М.А. Поллиноз и семейный бюджет. *Российский аллергологический журнал*. 2011; 4: 79–83.
449. Павлова К.С., Курбачева О.М. Клинико-экономический анализ терапии больных поллинозом. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005; 4: 47–55.
450. Булгакова В.А., и др. Современные тенденции фармакотерапии аллергического ринита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6 (6): 85–91.
451. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5 (2): 202. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>
452. Климов В.В., Кошкарлова Н.С., Свиридова В.С., Климов А.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21 (2): 168–174. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>
453. Tomé M., Lourenço O. Avoidance Measures for Patients with Allergic Rhinitis: A Scoping Review. *Children (Basel)*. 2023; 10 (2): 300. <https://doi.org/10.3390/children10020300>
454. Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023; 131 (4): 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.019>
455. Hong D., Weng J., Ye M., Liu Y. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2023; 89 (4): 101272. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.03.009>
456. Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6 Pt 1): 1101–1107. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105525>
457. Hampel F. Jr., Howland W. 3rd, Van Bavel J., Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14 (1): 56–63.
458. Day J.H., Briscoe M., Widlitz M.D. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101 (5): 638–645. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70172-1)
459. Murris-Espin M., Melac M., Charpentier J.C., Didier A. Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 80 (5): 399–403. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62991-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62991-2)
460. Gehanno P., Bremard-Oury C., Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996; 76 (6): 507–512. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63269-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63269-3)
461. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L., Reynolds R., Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (5): 927–933. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70070-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70070-9)
462. Nunes C., Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10 (1): 20–23.
463. Martínez-Cócerca C., De Molina M., Martí-Guadano E., et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15 (1): 22–29.

464. Canonica G.W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007; 62 (4): 359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x>
465. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2009; 31 (5): 921–944. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.017>
466. Singh Randhawa A., Mohd Noor N., Md Daud M.K., Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 12: 731201. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.731201>
467. Brown K.R., Bernstein J.A. Clinically relevant outcome measures of novel pharmacotherapy for nonallergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15 (3): 204–212. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000166>
468. Kaliner M.A., Berger W.E., Ratner P.H., Siegel C.J. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 106 (2 Suppl): S6–S11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.010>
469. LaForce C.F., Corren J., Wheeler W.J., Berger W.E. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93 (2): 154–159. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61468-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61468-8)
470. Torres M.I., Gil-Mata S., Bognanni A., et al. Intranasal Versus Oral Treatments for Allergic Rhinitis: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12 (12): 3404–3418. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.09.001>
471. Du K., Qing H., Zheng M., Wang X., Zhang L. Intranasal antihistamine is superior to oral H1 antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (5): 589–596.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.038>
472. Krishnamoorthy M., Mohd Noor N., Mat Lazim N., Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2020; 80 (17): 1831–1851. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>
473. Dockhorn R.J., Baumgartner R.A., Leff J.A., et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax*. 2000; 55 (4): 260–265. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.260>
474. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016; 83: 989–997. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.003>
475. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C., et al. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects — new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022; 310: 121056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>
476. Tunca S., Yilmaz O., Ocalan M., et al. Potentially Overlooked Risk for Neuropsychiatric Symptoms in Children: Montelukast Treatment. *J Paediatr Child Health*. 2025; 61 (8): 1287–1294. <https://doi.org/10.1111/jpc.70092>
477. Kim J.W., Kim M., Seo M.S., Shin J. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with montelukast use in children and adolescents: a population-based case-crossover study. *BMJ Paediatrics Open*. 2024; 8: e002483. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002483>
478. Sobczak M., Pawliczak R. Montelukast: risk of mental disorders vs. efficacy-a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1659852. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1659852>
479. Marketon J.I., Sternberg E.M. The glucocorticoid receptor: a revisited target for toxins. *Toxins (Basel)*. 2010; 2 (6): 1357–1380. <https://doi.org/10.3390/toxins2061357>
480. Chetta A., Olivieri D. Role of Inhaled Steroids in Vascular Airway Remodelling in Asthma and COPD. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 397693. <https://doi.org/10.1155/2012/397693>
481. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С., Панасов С.А. Интраназальные глюкокортикостероиды — препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2016; 21: 1403–1406.
482. Baroody F.M., Shenaq D., DeTineo M., Wang J., Naclerio R.M. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (6): 1342–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.015>
483. Шиленкова В.В. Что мы знаем о безопасности интраназальных кортикостероидов? *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 2: 112–126.
484. Verkerk M.M., Bhatia D., Rimmer J., Earls P., Sacks R., Harvey R.J. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29 (1): 3–18. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4111>
485. Mohya O.H., Alghamdi A.A., Alomar A.A., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in treating nasal polyposis : a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024;16(9):e70498. <https://doi.org/10.7759/cureus.70498>

486. Soe K.K., Krikeerati T., Pheerapanyawaranun C., Niyomnaitham S., Phinyo P., Thongngarm T. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose intranasal corticosteroids for moderate-to-severe allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1184552. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184552>
487. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf.* 2005; 28 (8): 707–719. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00005>
488. Hoang M.P., Chitsuthipakorn W., Seresirikachorn K., Snidvongs K. As-needed intranasal corticosteroid spray for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2022; 60 (4): 242–251. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.355>
489. Khattiyawittayakun L., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (1): 72–78. <https://doi.org/10.1002/alr.22204>
490. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (3): 372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>
491. Donaldson A.M., Choby G., Kim D.H., Marks L.A., Lal D. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (6): 1097–1108. <https://doi.org/10.1177/0194599820931455>
492. Donaldson A.M., Choby G., Kim D.H., Marks L.A., Lal D. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (6): 1087–1096. <https://doi.org/10.1177/0194599820931454>
493. Skoner D.P., Rachelefsky G.S., Meltzer E.O., et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics.* 2000; 105 (2): E23. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e23>
494. Skoner D.P., Berger W.E., Gawchik S.M., Akbary A., Qiu C. Intranasal triamcinolone and growth velocity. *Pediatrics.* 2015; 135 (2): e348–e356. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1641>
495. Murphy K., Uryniak T., Simpson B., O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (5): 723–730. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61072-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61072-1)
496. Wolthers O.D., Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy.* 1994; 49 (2): 96–99. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00807.x>
497. Lee L.A., Sterling R., Máspero J., Clements D., Ellsworth A., Pedersen S. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2 (4): 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.04.008>
498. Skoner D.P., Meltzer E.O., Milgrom H., Stryczak P., Teper A., Staudinger H. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in children 4–9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma.* 2011; 48 (8): 848–859. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.604883>
499. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016; 11: 18. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>
500. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A., et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000; 105 (2): E22. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e22>
501. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Мометазона фуруат в лечении аллергического ринита у детей. *Медицинский Совет.* 2013;(2):66-70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-66-70>
502. Segboer C., Gevorgyan A., Avdeeva K., et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019 (11): CD010592. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010592.pub2>
503. Wu E.L., Harris W.C., Babcock C.M., Alexander B.H., Riley C.A., McCoul E.D. Epistaxis Risk Associated with Intranasal Corticosteroid Sprays: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 161 (1): 18–27. <https://doi.org/10.1177/0194599819832277>
504. Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021; 5(1): 1–8. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-8>
505. Chitsuthipakorn W., Hoang M.P., Kanjanawasee D., Seresirikachorn K., Snidvongs K. Combined medical therapy in the treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analyses. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022; 12 (12): 1480–1502. <https://doi.org/10.1002/alr.23015>
506. Бодня О.С., Ненашева Н.М. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов — место в терапии аллергических заболеваний. *Практическая аллергология.* 2021;1:24-29. [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_1\\_24-29](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_24-29)

507. Liu G., Zhou X., Chen J., Liu F. Oral Antihistamines Alone vs in Combination with Leukotriene Receptor Antagonists for Allergic Rhinitis: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 158 (3): 450–458. <https://doi.org/10.1177/0194599817752624>
508. Wang Q., Liu B., Hu Y. Effects of montelukast on allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2025;17(10):7557-7568. <https://doi.org/10.62347/ZBEV1016>
509. Shao M., Sun J., Zheng Q. Efficacy and safety of montelukast-levocetirizine combination therapy in combined allergic rhinitis and asthma syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2025; 62 (3): 376–385. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2415544>
510. Kim J.S., Stybayeva G., Hwang S.H. Efficacy of a Combination Therapy of Montelukast and Antihistamines in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2025; 17 (6): 692–708. <https://doi.org/10.4168/aair.2025.17.6.692>
511. Panchal S., et al. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 7 (1): 83–90. <http://www.ijorl.com>
512. Kim C.K., Hwang Y., Song D.J., et al. Efficacy and Safety of Montelukast+Levocetirizine Combination Therapy Compared to Montelukast Monotherapy for Allergic Rhinitis in Children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2024; 16 (6): 652–667. <https://doi.org/10.4168/aair.2024.16.6.652>
513. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (6): 949–955. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124467>
514. Saengpanich S., deTineo M., Naclerio R.M., Baroody F.M. Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(5):557-562. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.5.557>
515. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34 (2): 259–267. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01877.x>
516. Pinar E., Eryigit O., Oncel S., Calli C., Yilmaz O., Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2008; 35 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.06.004>
517. Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): 264–271. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60452-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60452-8)
518. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31 (1): 61–68.
519. Ghanbari N., Eftekhari K., Samadzadeh-Mamaghani M., Sedighyan M., Diaz D.N., Shafiei A. Comparative Efficacy of Mometasone Nasal Spray Combined with Different Doses of Desloratadine, and Montelukast in Childhood Allergic Rhinitis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2024; 23 (4): 366–373. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v23i4.16211>
520. Seresirikachorn K., Mullol J., Limitlaohaphan K., Asvapoositkul V., Snidvongs K. Leukotriene receptor antagonist addition to intranasal steroid: systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021; 59 (1): 2–9. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.126>
521. Goh B.S., Ismail M.I., Husain S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.* 2014; 128 (3): 242–248.
522. Chen H., Zhang L., Lou H., Wang Y., Cao F., Wang C. A randomized trial of comparing a combination of montelukast and budesonide with budesonide in allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2021; 131 (4): E1054–E1061. <https://doi.org/10.1002/lary.28433>
523. Esteitie R., deTineo M., Naclerio R.M., Baroody F.M. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2): 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.05.017>
524. Patel D., Garadi R., Brubaker M., et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28 (5): 592–599. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3033>
525. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (4): 261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4223>
526. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124 (2): 171–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>

527. Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (5): 301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>
528. Prenner B.M., Amar N.J., Hampel F.C. Jr., Caracta C.F., Wu W. Efficacy and safety of GSP301 nasal spray in children aged 6 to 11 years with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129 (5): 618–626.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.07.029>
529. Debbaneh P.M., Bareiss A.K., Wise S.K., McCoul E.D. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 161 (3): 412–418. <https://doi.org/10.1177/0194599819841883>
530. Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Khattiyawittayakun L., Snidvongs K. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (10): 1083–1092. <https://doi.org/10.1002/alr.22166>
531. Spangler D.L., Abelson M.B., Ober A., Gotnes P.J. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal allergen challenge models. *Clin Ther.* 2003; 25 (8): 2245–2267. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80217-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80217-5)
532. Birchall M.A., Henderson J.C., Studham J.M., Pride N.B., Fuller R.W. The effect of topical sodium cromoglycate on intranasal histamine challenge in allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994; 19 (6): 521–525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1994.tb01281.x>
533. Vermeulen J., Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5 (4): 209–213. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1994.tb00241.x>
534. Njaa F., Baekken T., Bjaamer D., Holme J.I., Korsrud E., Woxen O., Olsen A.K. Levocabastine compared with sodium cromoglycate eye drops in children with both birch and grass pollen allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992; 3(1): 39–42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1992.tb00025.x>
535. Palma-Carlos A.G., Chieira C., Conde T.A., Cordeiro J.A. Double-blind comparison of levocabastine nasal spray with sodium cromoglycate nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy.* 1991; 67 (4): 394–398.
536. Gane J., Buckley R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1 (1): 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.07.001>
537. Hardas A., Singh N., Mohanty A., Sahu S.K. Efficacy of montelukast in preventing seasonal recurrence of vernal keratoconjunctivitis in children. *Eye (Lond).* 2022; 36 (5): 978–984. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01484-3>
538. Naclerio R. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(2): 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.027>
539. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2011; 66 (5): 686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x>
540. Juel-Berg N., Darling P., Bolvig J., et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2017; 31 (1): 19–28. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4397>
541. Ural A., Oktmer T.K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol.* 2009; 123 (5): 517–521.
542. Head K., Snidvongs K., Glew S., Scadding G., Schilder A.G., Philpott C., Hopkins C. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6 (6): CD012597. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012597.pub2>
543. Garavento W., Somigliana E., Acaia B., Gaini L., Pignataro L., Gaini R.M. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 151 (2): 137–141. <https://doi.org/10.1159/000236003>
544. Gao X.P., Zhou Y., Feng N.Y., et al. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016; 30 (9): 702–711. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2016.09.008>
545. Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А. Промывание носа: возможности и недостатки. *Вестник оториноларингологии.* 2018; 83 (6): 76–80. <https://doi.org/10.17116/otorino20188306176>
546. Negrini A.C., Troise C., Voltolini S., Horak F., Bachert C., Janssens M. Oral antihistamine/decongestant treatment compared with intranasal corticosteroids in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1995.tb01003.x>
547. Barnes M.L., Bialosterski B.T., Gray R.D., Fardon T.C., Lipworth B.J. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005; 43 (4): 291–295.

548. Morris S., Eccles R., Martez S.J., Riker D.K. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline. *Rhinology*. 1997;35(3):117-122.
549. Luyten A., Bürgler A., Glick S., et al. Ambient pollen exposure and pollen allergy symptom severity in the EPOCHAL study. *Allergy*. 2024;79(7):1908-1920. <https://doi.org/10.1111/all.16130>
550. Orban N.T., Jacobson M.R., Nouri-Aria K.T., Durham S.R., Eifan A.O. Repetitive nasal allergen challenge in allergic rhinitis: Priming and Th2-type inflammation but no evidence of remodelling. *Clin Exp Allergy*. 2021; 51 (2): 329–338. <https://doi.org/10.1111/cea.13775>
551. Bonay M., Neukirch C., Grandsaigne M., et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*. 2006; 61 (1): 111–118. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00967.x>
552. Noyama Y., Okano M., Fujiwara T., et al. Effect of intranasal corticosteroid on pre-onset activation of eosinophils and mast cells in experimental Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2016; 65 (3): 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.12.007>
553. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001; 56 (10): 928–936. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x>
554. Mizuguchi H., Kitamura Y., Kondo Y., et al. Preseasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses nasal symptoms and expression of histamine H<sub>1</sub> receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010; 32 (10): 745–748. <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.10.1533687>
555. Stern M.A., Darnell R., Tudor D. Can an antihistamine delay appearance of hay fever symptoms when given prior to pollen season? *Allergy*. 1997; 52 (4): 440–444. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb01026.x>
556. Wu P., Mitchell S., Walsh G.M. A new antihistamine levocetirizine inhibits eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 under flow conditions. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (8): 1073–1079. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02290.x>
557. Yonekura S., Okamoto Y., Yamamoto H., et al. Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162 (1): 71–78. <https://doi.org/10.1159/000350926>
558. Matsune S., Saruya S., Sawaki S., et al. Arerugi. 2016; 65 (1): 57–65. <https://doi.org/10.15036/arerugi.65.57>
559. Yonekura S., Okamoto Y., Okubo K., et al. Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in the prevention of cedar pollinosis in a community setting. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):195-203.
560. Tang R., Lei S., Zhu L., Lv Y., Li H. Prevention of omalizumab for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a retrospective cohort study. *Front Immunol*. 2022; 13: 913424. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.913424>
561. Di Bona D., Plaia A., Leto-Barone M.S., La Piana S., Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (8): 1301–1309. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840>
562. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007; 62 (8): 943–948. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
563. Valovirta E., Petersen T.H., Piotrowska T., et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (2): 529–538.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.014>
564. Bédard A., Basagaña X., Anto J.M., et al. Treatment of allergic rhinitis during and outside the pollen season using mobile technology. A MASK study. *Clin Transl Allergy*. 2020; 10 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00342-x>
565. Canonica G.W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J*. 2011; 4 (2): 47–53. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182093e19>
566. Salmun L.M., Lorber R. 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC Fam Pract*. 2002; 3: 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-3-14>
567. Horak F., Stübner U.P., Ziegelmayer R., Harris A.G. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (6): 956–961. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124657>
568. Petrov V.I., Maljuzhinskaya N.V., Shishimorov I.N. Clinical efficiency of desloratadine therapy in children with persistent form of allergic rhinitis and its effect on bronchial asthma symptoms. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (1): 73–76.
569. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>

570. Nosulya E.V., Kim I.A., Kunelskaya V.Ya., Luchsheva Yu.V. Advanced Therapy of Allergic Rhinitis: Possibilities, Limitations and Prospects. *Russian Rhinology*. 2023; 31 (1): 54–59. <https://doi.org/10.17116/rostrino20233101154>
571. Dai Q., Duan C., Liu Q., Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2017; 38 (3): 321–324. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.01.034>
572. Nakajima R., Morita N., Watanabe F., Kosuge Y. Association Between Inappropriate Use of Over-The-Counter Drugs for Allergic Rhinitis and Side Effects on the Central Nervous system-a Cross-Sectional Survey. *Patient Prefer Adherence*. 2022; 16: 3111–3118. <https://doi.org/10.2147/PPA.S388226>
573. Kim C.K., Hwang Y.H., Song D.J., Yu J., Sohn M.H., Park Y.M., et al. A randomized, multicenter, controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of montelukast/levocetirizine combination therapy compared to montelukast monotherapy for allergic rhinitis with or without asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(2):AB158. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.501>
574. Chen H., Luo X., Xiong Q., Yang L. Meta-analysis of efficacy and safety of intranasal corticosteroids combined with oral H<sub>1</sub>-antihistamine in the treatment of allergic rhinitis. *China Pharmacy*. 2025;36(23):2985-2989. Chinese. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.18>
575. Trusova O.V., Kamaev A.V., Korostovtsev D.S. The feasibility of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma in children with polysensitization. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2024; (2): 60–67. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>
576. Nosulya E.V., Kim I.A., Kunelskaya V.Ya., Luchsheva Yu.V., Yushkina M.A., Aleksanyan T.A. Efficacy of mometasone—olopatadine fixed combination in clinical trials and real-life clinical settings. *Russian Rhinology*. 2023; 31 (2): 131–136. <https://doi.org/10.17116/rostrino202331021131>
577. Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Karneeva O.V., et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Russian Otorhinolaryngology*. 2020; 19 (3): 88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>
578. Юдина С.М., Тарабрина О.В., Иванова И.А., Макеева И.Ю. Особенности местных и системных механизмов аллергического воспаления при сезонном аллергическом рините. *Человек и Его Здоровье*. 2018; (2): 38–43. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-2/06>
579. Стежкина Е.В., Белых Н.А., Ульянов К.И., Бусарева Е.С., Агапова А.И., Селезнёва Ю.М., Карасёва В.С. Влияние интенсивности пыления березы на особенности течения поллиноза у детей. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии*. 2025; (4): 9–23. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-9-23>
580. Karaki M., Akiyama K., Mori N. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40 (3): 277–281. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2012.09.004>
581. Wandalsen G.F., Miranda C., Ensina L.F., et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83 (6): 633–639. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.08.009>
582. Ukhanova A.P., Dzhavarova A.A., Sivun V.I., Burindina E.I. Perspectives of genetically engineered therapy in severe seasonal allergic rhinitis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018; 11 (2): 36–40. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(2\).36-40](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40)
583. Pavlova K.S., Kulichenko D.S., Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I. Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022; 19 (2): 164–174. <https://doi.org/10.36691/rja1539>
584. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S., et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (2): 274–280. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121949>
585. Chervinsky P., Casale T., Townley R., et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91 (2): 160–167.
586. Tsabouri S., Ntritsos G., Koskeridis F., Evangelou E., Olsson P., Kostikas K. Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021; 59 (6): 501–510. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.159>
587. Xu B., Tang L., Huang W., Xie S., Ye J., Luo G. Meta-analysis of the adoption of omalizumab in the treatment of pediatric allergic diseases. *Heliyon*. 2024; 10 (8): e29365. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29365>
588. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (3): 332–340.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.001>

589. Okubo K., Okano M., Sato N., et al. Add-On Omalizumab for Inadequately Controlled Severe Pollinosis Despite Standard-of-Care: A Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (9): 3130–3140.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.068>
590. Kopp M.V., Hamelmann E., Zielen S., et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (2): 271–279.
591. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N., et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (1): 134–140.
592. Busse W.W., Maspero J.F., Lu Y., et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125 (5): 565–576.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.05.026>
593. Fiocchi A.G., Phipatanakul W., Zeiger R.Z., et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J.* 2021; 58 (6): 2100558.
594. Bragança M., Pereira A.M., Plácido J.L., Amaral L. Dupilumab in pediatric severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2024; 141 (1): 55–56. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.06.006>
595. Peters A.T., Wagenmann M., Bernstein J.A., et al. Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44 (4): 265–274. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230015>
596. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S., et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (1): 171–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.051>
597. Gupta A., Pouliquen I., Austin D., et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54: 1957–1967.

## REFERENCES

1. Clinical guidelines “Allergic rhinitis” (approved by the Ministry of Health of Russia). ID: 261. 2024. 88 p. (In Russ.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261_1)
2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2851–2874. <https://doi.org/10.1111/all.15889>.
3. Revyakina V.A., Daykhes N.A., Geppe N.A., et al. RADAR. Allergicheskii rinit u detey: rekomendatsii i algoritm pri detskom allergicheskom rinite. Media Medichi. Moscow, 2020. (In Russ.)
4. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltayev N., Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (5 Suppl): S147–S334. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>
5. Wise S.K., Damask C., Roland L.T., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2023; 13 (4): 293–859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>
6. ICD-11 for mortality and morbidity statistics 2024-01. (In Russ.) Режим доступа: <http://id.who.int/icd/entity/1711769234> (дата обращения: 18.06.2024).
7. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014; 69 (7): 854–867. <https://doi.org/10.1111/all.12383>
8. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (3): 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.027>
9. Clinical guidelines “Allergic rhinitis”. Non nocere. *New Therapeutic Journal.* 2023; (4): 44–52. (In Russ.)
10. Rajan T.V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003; 24 (7): 376–379.
11. Bychkova N.V. New nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions. *Cytokines and Inflammation.* 2024; 21(1): 5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CI635046>
12. Zhang Y., Lan F., Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy.* 2022; 77 (11): 3309–3319. <https://doi.org/10.1111/all.15454>
13. Coffman R.L. Converging discoveries: the first reports of IL-4. *J Immunol.* 2013; 190 (3): 847–848. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203368>
14. Takatsu K., Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20 (3): 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.001>
15. Andronova E.V., Lepeshkova T.S. Allergic rhinitis in young children: clinical and allergological correlations, risk factors, sensitization patterns and major allergens. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2025; (4): 40–51. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-40-51>

16. Koenig J.F.E. T follicular helper and memory B cells in IgE recall responses. *Allergol Int.* 2025; 74 (1): 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.10.003>
17. Tlaskalová-Hogenová H., Tucková L., Lodinová-Zádníková R., et al. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128 (2): 77–89. <https://doi.org/10.1159/000059397>
18. Ruysseveldt E., Steelant B., Wils T., et al. The nasal basal cell population shifts toward a diseased phenotype with impaired barrier formation capacity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 154 (3): 631–643. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.04.021>
19. Hong H., Liao S., Chen F., Yang Q., Wang D.Y. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020; 75 (11): 2794–2804. <https://doi.org/10.1111/all.14526>
20. Bartemes K.R., Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (5): 1531–1547.
21. Mener D.J., Lin S.Y. Improvement and prevention of asthma with concomitant treatment of allergic rhinitis and allergen-specific therapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5 Suppl 1: S45–S50. <https://doi.org/10.1002/alf.21569>
22. Pat Y., Yazici D., D'Avino P., et al. Recent advances in the epithelial barrier theory. *Int Immunol.* 2024; 36 (5): 211–222. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae002>
23. Soh W.T., Zhang J., Hollenberg M.D., et al. Protease allergens as initiators-regulators of allergic inflammation. *Allergy.* 2023; 78 (5): 1148–1168. <https://doi.org/10.1111/all.15678>
24. Zhang J., Chen J., Newton G.K., Perrior T.R., Robinson C. Allergen delivery inhibitors: a rationale for targeting sentinel innate immune signaling of group 1 house dust mite allergens through structure-based protease inhibitor design. *Mol Pharmacol.* 2018; 94 (3): 1007–1030. <https://doi.org/10.1124/mol.118.112730>
25. Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (3): 499–507.
26. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019; 129 (4): 1441–1451.
27. Papadopoulos N.G., Aggelides X., Stamataki S., Prokopakis E., Katotomichelakis M., Xepapadaki P. New concepts in pediatric rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (4): 635–646.
28. Yang M., Sun L., Zhu D., Meng C., Sha J. Recent advances in understanding the effects of T lymphocytes on mucosal barrier function in allergic rhinitis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1224129.
29. Long B., Zhou S., Gao Y., Fan K., Lai J., Yao C., Li J., Xu X., Yu S. Tissue-Resident Memory T Cells in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2024; 66 (1): 64–75.
30. Fan K., Jin L., Yu S. Roles of regulatory B cells in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022; 50 (5): 7–15.
31. Yao Y., Chen C.L., Yu D., Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy.* 2021; 76 (2): 456–470.
32. Luo M., Zhao F., Cheng H., Su M., Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2024; 15: 1352946.
33. Wen S., Li F., Tang Y., Dong L., He Y., Deng Y., et al. MIR222HG attenuates macrophage M2 polarization and allergic inflammation in allergic rhinitis by targeting the miR146a-5p/TRAF6/NF- $\kappa$ B axis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1168920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1168920>
34. Li Y., Sun L., Zhang Y. Programmed cell death in the epithelial cells of the nasal mucosa in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2022; 112: 109252.
35. Umamo G.R., Pistone C., Tondina E., et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr.* 2019; 7: 1–9.
36. Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Kaganova T.I., Ginzburg A.S. Paradoksy immunnogo otveta pri ozhireniy. Effective Pharmacotherapy. 2023; 19 (28): 30–36. (In Russ.)
37. Tajima H., Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19 (1): 7–11. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000504>
38. Koroleva A.E., Bekezin V.V., Meshkova R.Ya., Demina E.G., Tsvetnaya I.N. Fenotipicheskie markery allergicheskogo rinita u detey na fone izbytochnoy massy tela i ozhireniya. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2023; 68 (4): 351. (In Russ.)
39. Stefani C., Pecoraro L., Flodmark C.E., et al. Allergic Diseases and Childhood Obesity: A Detrimental Link? *Biomedicines.* 2023; 11: 2061.
40. Bekezin VV, Koroleva AE, Sazonenkova LV, Volkova EV, Meshkova RYa. Effect of allergic rhinitis and obesity on body composition in children of primary school age. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2023;(3):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-32-39>

41. Liu W., Zeng Q., Zhou L., et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29 (2): 186–193.
42. Hsueh K.C., Lin Y.J., Lin H.C., et al. Serum leptin and adiponectin levels correlate with severity of allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (1): 155–159.
43. Erel F. Serum leptin levels and lipid profiles in patients with allergic rhinitis and mild asthma. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35 (6): 232–238.
44. Unal M., Eskandari G., Muşlu N., et al. Serum leptin levels in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134 (2): 331–333.
45. Wang X., Hu G., Shen Y., et al. Leptin mediated activation of group 2 innate lymphocytes aggravates the pathogenesis of allergic rhinitis in obese adults. 2022; 38 (12): 1118–1124.
46. Bekezin V.V., Koroleva A.E., Sazonenkova L.V., Volkova E.V., Meshkova R.Y. Allergic rhinitis in children with overweight/obesity: features of sensitization. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2020;(4):29-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10016>
47. Sánchez-Borges M., Fernandez-Caldas E., Thomas W.R., et al. International consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0145-4>
48. Falcon R.M.G., Caoili S.E. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. *Front Allergy.* 2023; 4: 1215616. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1215616>
49. Wolters V.M., Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (1): 190–195. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x>
50. Waage J., Standl M., Curtin J.A., et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet.* 2018; 50 (8): 1072–1080. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0157-1>
51. Gushchin I.S. Transepithelial triggering of an allergic response. *Russian Allergological Journal.* 2016;3:3-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA346>
52. Ferreira M., Vonk J., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017; 49: 1752–1757. <https://doi.org/10.1038/ng.3985>
53. Salama R.H., Rasheed Z., Ahmed A.A., et al. Missense, silent, non-sense and frame-shift mutations in exon 3 of the flaggrin gene in patients with bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis and mixed atopy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2021; 40 (3): 357–367. <https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1900000>
54. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T., et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy.* 2019; 74: 2293–2311. <https://doi.org/10.1111/all.13851>
55. Mitselou N., Hallberg J., Stephansson O., et al. Adverse pregnancy outcomes and risk of later allergic rhinitis—Nationwide Swedish cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (5): 471–479. <https://doi.org/10.1111/pai.1323>
56. Tikhonova R.Z., Fayzullina R.M. Risk factors and markers of inflammation of comorbid allergic diseases: rhinitis and bronchial asthma. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2023; 3: 16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-16-22>
57. Hu S.J., Wei P., Kou W., et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis: a Meta-analysis. 2017; 31 (19): 1485–1491. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.19.006>
58. Wooldridge A.L., McMillan M., Kaur M., et al. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144 (6): 1703–1713. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.032>
59. Szajewska H. The prevention of food allergy in children. *Review Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16 (3): 346–350. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835e365f>
60. Han D.H., Shin J.M., An S., et al. Long-term Breastfeeding in the Prevention of Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids Study). *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019; 12 (3): 301–307. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.01781>
61. Jelding-Dannemand E., Malby Schoos A.M., Bisgaard H. Breast-feeding Does Not Protect Against Allergic Sensitization in Early Childhood and Allergy-Associated Disease at Age 7 Years. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (5): 1302–1308. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.023>
62. Chinratanasit S., Suratannon N., Pacharn P., et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis in children in Bangkok area. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019; 37 (4): 232–239. <https://doi.org/10.12932/AP-120618-0337>
63. Hoang M.P., Samuthpongton J., Seresirikachorn K., Snidvongs K. Prolonged breastfeeding and protective effects against the development of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2022; 60 (2): 82–91. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.274>

64. Ding Y., Zhu C., Li S., et al. Breastfeeding and risk of food allergy and allergic rhinitis in offspring: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Pediatr*. 2024; 183 (8): 3433–3443. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05580-w>
65. Obbagy J.E., English L.K., Wong Y.P., et al. Complementary feeding and food allergy, atopic dermatitis/eczema, asthma, and allergic rhinitis: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (Suppl\_7): 890S–934S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy220>
66. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (ESPGHAN); European Academy of Paediatrics (EAP); European Society for Paediatric Research (ESPR); World Health Organization (WHO) guideline on the complementary feeding of infants and young children aged 6–23 months 2023: A multisociety response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024; 79 (1): 181–188. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12248>
67. Zhang P. The Role of Diet and Nutrition in Allergic Diseases. *Nutrients*. 2023; 15 (17): 3683. <https://doi.org/10.3390/nu15173683>
68. Jat K.R., Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India*. 2017; 34 (4): 355–363.
69. Bobrowska-Korzeniowska M., Jerzyńska J., Polańska K., et al. The role of antioxidants and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in the development of allergic diseases in early school-age children - Polish Mother and Child Cohort Study. *Allergy Asthma Proc*. 2020; 41 (1): e19–e25. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.190020>
70. Podlecka D., Jerzyńska J., Sanad K., et al. Micronutrients and the Risk of Allergic Diseases in School Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (19): 12187. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912187>
71. Hu J., Sang J., Hao F., Liu L. Association between vitamin A and asthma: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1100002. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1100002>
72. Kim Y.H., Kim K.W., Kim M.J., et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (6): 580–590. <https://doi.org/10.1111/pai.12599>
73. Wei Z., Zhang J., Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (6): 612–619. <https://doi.org/10.1111/pai.12593>
74. Yepes-Nuñez J.J., Brożek J.L., Fiocchi A., et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy*. 2018; 73 (1): 37–49. <https://doi.org/10.1111/all.13241>
75. Hyytiäinen H., Kirjavainen P.V., Täubel M., et al. Microbial diversity in homes and the risk of allergic rhinitis and inhalant atopy in two European birth cohorts. *Environ Res*. 2021; 196: 110835. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110835>
76. Sahoyama Y., Hamazato F., Shiozawa M., et al. Multiple nutritional and gut microbial factors associated with allergic rhinitis: the Hitachi Health Study. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 3359. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07398-8>
77. Su Y.-J., Luo Sh.-D., Hsu Ch.-Y., Kuo H.-Ch. Differences in gut microbiota between allergic rhinitis, atopic dermatitis, and skin urticaria: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (9): e25091. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025091>
78. Choi Ch.H., Poroyko V., Watanabe S., et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota. *Am J Rhinol Allergy*. 2014; 28 (4): 281–286. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4050>
79. Li J., Fang F., Mei M., Wu D. The gut microbiome and allergic rhinitis; refocusing on the role of probiotics as a treatment option. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280 (2): 511–517. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07694-z>
80. Lungaro L., Malfa P., Manza F., et al. Clinical Efficacy of Probiotics for Allergic Rhinitis: Results of an Exploratory Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2024; 16 (23): 4173. <https://doi.org/10.3390/nu16234173>
81. Shah R., Newcomb D.C. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2018; 9: 2997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02997>
82. Pinart M., Keller T., Reich A., et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 172 (4): 224–235. <https://doi.org/10.1159/000464324>
83. Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., et al. Allergy and Atopy from Infancy to Adulthood: Messages from the German Birth Cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122 (1): 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.012>
84. Nurtidinova G.M., Galimova E.S., Khamidullina S.G., et al. Allergicheskiy rinit, vyzvannyi pyltsoy rasteniy u podrostkov. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 4: 22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-22-27>
85. Kuzmicheva K.P., Malinina E.I., Rychkova O.A., et al. Rasprostranennost allergicheskikh zabolevaniy sredi podrostkov 13–14 let goroda Tyumeni. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2021; 3 (66): 35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-35-39>
86. Lu Ch., Liu Z., Liao H., et al. Effects of early life exposure to home environmental factors on childhood allergic rhinitis: Modifications by outdoor air pollution and temperature. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022; 244: 114076. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114076>

87. Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S., et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020; 75 (9): 2170–2184. <https://doi.org/10.1111/all.14177>
88. Alkotob S.S., Cannedy C., Harter K., et al. Advances and novel developments in environmental influences on the development of atopic diseases. *Allergy*. 2020; 75 (12): 3077–3086. <https://doi.org/10.1111/all.14624>
89. Piekarska B., Sybilski A.J., Krzych-Falta E., et al. Effect of indoor air quality on the development of rhinitis in an urban population in Poland. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39 (6): e71–e77. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4177>
90. Petrova N.A., Perezhogina T.A., Poryadina G.I. Ekologicheskie aspekty rasprostranennosti allergicheskikh zabolevaniy u detey. *Allergologiya i Immunologiya*. 2018;19(3):174-180. (In Russ.)
91. Berezhansky P.V., Shubin L.B., Chuprikova N.P. Prevalence of allergic rhinitis among children living in the Odintsovsky urban district of the Moscow region. *Medico-Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2022;24(5):5-12. (In Russ.)
92. Allergicheskii rinit: klinicheskie rekomendatsii / Emelyanov A.V. et al.; pod red. Lopatina A.S. i Shilenkovoy V.V. SPb.: Skifiya-print; M.: Profmedpress, 2022. 66 p. (In Russ.)
93. Devyatkov E.A., Minaeva N.V., Tarasova M.V. Kurenie i respiratornye allergicheskie zabolevaniya. *Russian Allergological Journal*. 2022; 19 (3): 378–387. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1551>
94. De S., Fenton J.E., Jones A.S., Clarke R.W. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otol*. 2005; 119 (12): 955-957. <https://doi.org/10.1258/002221505775010896>
95. Lin S.Y., Reh D.D., Clipp S., et al. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25 (2): 66–71. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3580>
96. Feleszko W., Ruszczynski M., Jaworska J., et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitization in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2014; 99 (11): 985–992. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305444>
97. Lobanov M.E., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V. Vliyanie elektronnykh kuritel'nykh ustroystv na zdorov'e podrostkov. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2024;27(Suppl 3). (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S3>
98. Ciaccio C.E., DiDonna A.C., Kennedy K., et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111 (5): 387–390. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.07.023>
99. Maesano A.I., Oryszczyn M.P., Raherison C., et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004; 34 (7): 1017–1023. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02002.x>
100. Çelebi Sözen Z., Çiftçi F., Soyüğütlü Ş., et al. Smoking attitudes of the patients with allergic rhinitis: a comparison with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Are there differences when only upper airways are involved? *Tuberk Toraks*. 2018; 66 (1): 43–51. <https://doi.org/10.5578/tt.66524>
101. Naclerio R., Ansotegui I., Bousquet J., et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J*. 2020; 13: 100106. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100106>
102. Andronova E.V., Lepeshkova T.S. Osobennosti sensibilizatsii u detey rannego vozrasta s allergicheskimi rinitom, prozhivayushchikh v gorodakh Magnitogorsk i Beloretsk. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 4: 14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-14-21>
103. Sarinho E., Lins M.D.G.M. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017; 93 Suppl 1: 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.021>
104. Balabolkin I.I. Pollinoz u detey i podrostkov: sovremennyye aspekty patogeneza i tendentsii v terapii. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2020; 3 (62): 6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00001>
105. Migacheva N.B. Pyltsevaya allergiya i pyltsevaya sensibilizatsiya: novyy vzglyad na staruyu problemu. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 1: 4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>
106. Goryachkina L.A., Terekhova E.P. Pollinoz: sovremennyy vzglyad na aktualnyuyu problemu. *Pharmateca*. 2013;(S1):49-56. (In Russ.)
107. Kobzar V.N. Allergennaya pyltsa kak indikator izmeneniya klimata. *Bulletin of Science and Practice*. 2018; 4 (11): 23–30. (In Russ.)
108. Ukhanova O.P., Bogdanova M.A., Zheltova I.V., et al. Aeropalinologicheskii monitoring pyltsy sornykh trav i plesnevnykh gribov. *RMJ. Medical review*. 2020; 4 (1): 48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-48-51>
109. Emelina Yu.N., Vorontsova O.A., Beltyukov E.K. Analiz aeropalinologicheskogo spektra v g. Yekaterinburge. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2021; 4: 42–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-42-44>
110. Korovkina E.S., Mokronosova M.A. Allergiya k kleshcham domashney pyli. *Medical immunology*. 2012; 14 (4–5): 279–288. (In Russ.)

111. Posa D., Perna S., Resch Y., et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.014>
112. Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L., Makarova I.V. Podtverzhdenie etiologicheskogo diagnoza u detey s allergiey na kleshchey domashney pyli kak neobkhodimyy etap pri planirovani kursa allergen-spetsificheskoy immunoterapii. *Obzor literatury. Russian Allergological Journal.* 2017; 14 (6): 98–106. (In Russ.)
113. Rodriguez-Rajo F.J., Iglesias I., Jato V. Variation assessment of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatical conditions. *Mycol Res.* 2005; 109 (4): 497–507. <https://doi.org/10.1017/s0953756204001777>
114. Churyukina E.V., Nazarova E.V. Osobennosti gribkovogo spektra vozduшной среды в Ростовской области по результатам аэропаллинологического мониторинга 2019 года. *Russian Allergological Journal.* 2021; 18 (2): 32–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1415>
115. Park J.H., Cox-Ganser J.M. Mold exposure and respiratory health in damp indoor environments. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3 (2): 757–771. <https://doi.org/10.2741/e284>
116. Kraft S., Buchenauer L., Polte T. Mold, Mycotoxins and a Dysregulated Immune System: A Combination of Concern? *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (22): 12269. <https://doi.org/10.3390/ijms222212269>
117. Custovic A., Hallam C.L., Simpson B.M., et al. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (4): 537–539. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118599>
118. Mokronosova M.A., Akhapkina I.G., Bass E.A., Zheltikova T.M. Mazhorny allergen koshki (Fel d 1) v pyli zhilykh pomescheniy. *Immunology.* 2017; 4: 209–213. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-209-213>
119. De Moira A.P., Pearce N., Pedersen M., Andersen A.-M.N. The influence of early-life animal exposure on the risk of childhood atopic dermatitis, asthma and allergic rhinoconjunctivitis: findings from the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol.* 2023; 52 (4): 1231–1242. <https://doi.org/10.1093/ije/dyad040>
120. Pampura A.N., Mityacheva N.V., Varlamov E.E., Asmanov A.I. Possibilities and effectiveness of elimination of pet allergens: myths and reality. *Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(4):24-31. (In Russ.)
121. Chen Ch.-M., Tischer Ch., Schnappinger M., Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy - a systematic review. *Int J Hyg Environ Health.* 2010; 213 (1): 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.12.003>
122. Fernandes S.S.C., Solé D., Camargos P., et al. Factors associated with asthma expression in adolescents. *J Bras Pneumol.* 2018; 44 (1): 12–17. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000078>
123. Morales-Romero J., Bedolla-Pulido T.I., Bedolla-Pulido T.R., et al. Asthma prevalence, but not allergic rhinitis nor atopic dermatitis, is associated to exposure to dogs in adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48 (1): 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.04.008>
124. Ojwang V., Nwaru B.I., Takkinen H.M., et al. Early Exposure to Cats, Dogs and Farm Animals and the Risk of Childhood Asthma and Allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (3): 265–272. <https://doi.org/10.1111/pai.13186>
125. Gao X., Yin M., Yang P., et al. Effect of Exposure to Cats and Dogs on the Risk of Asthma and Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2020; 34 (5): 703–714. <https://doi.org/10.1177/1945892420932487>
126. Vasileiadou S., Wennergren G., Strömberg Celind F., et al. Eating fish and farm life reduce allergic rhinitis at the age of twelve. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29 (3): 283–289. <https://doi.org/10.1111/pai.12875>
127. Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Sensibilizatsiya k allergenam domashnykh zhivotnykh. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018; 63 (2): 22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-22-26>
128. Qiu Y.Y., Tu L.Q., Chen M. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children exposed to pets: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024; 281 (4): 1651–1657. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08351-9>
129. Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis.* Zurich; 2015. 422 p.
130. Kim D.H., Park Y.S., Jang H.J., Kim J.H., Lim D.H. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30 (3): 72–78. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.4317>
131. Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V. Rol priverzhennosti v dostizhenii kontrolya nad bronkhialnoy astmoy u podrostkov. *Vozmozhnye strategii i puti ikh sovershenstvovaniya. Effective Pharmacotherapy.* 2022; 18 (44): 26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>
132. Kurbacheva O.M., Isakova I.I., Pavlova K.S. Bronkhialnaya astma u podrostkov. *Trudnosti pubertatnogo perioda. Pharmateca.* 2017; 1: 50–52. (In Russ.)
133. Xiao X., Feng G., Zhang Y., et al. Young Children Allergic Rhinitis Questionnaire is a novel tool for allergy screening in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (2): e13738. <https://doi.org/10.1111/pai.13738>

134. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
135. Siddiqui Z.A., Walker A., Pirwani M.M., Tahiri M., Syed I. Allergic rhinitis: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022; 83 (2): 1–9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0570>
136. Oliveira T.B., Persigo A.L.K., Ferrazza C.C., Ferreira E.N.N., Veiga A.B.G. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and pollinosis in a city of Brazil: A monitoring study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48 (6): 537–544. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.010>
137. Shakhova N.V., Kashinskaya T.S., Kamaltynova E.M. Rasprostranennost bronkhialnoy astmy i allergicheskikh zabolevaniy sredi detey. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 2: 5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>
138. Glushko E.V. Epidemiologiya allergicheskikh zabolevaniy u detey Stavropolskogo kraia: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Stavropol; 2009: 22. (In Russ.)
139. Batozhargalova B.Ts., Saburova T.V., Tsyrenov Ts.B., Bisharova G.I. Rasprostranennost simptomov allergicheskikh zabolevaniy u detey Aginskogo Buryatskogo avtonomnogo okruga (po dannym I fazy ISAAC). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2006; 6: 12–15. (In Russ.)
140. von Mutius E., Weiland S.K., Fritzsche C., Duhme H., Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998; 351 (9106): 862–866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)10100-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)10100-3)
141. Sterner T., Uldahl A., Svensson Å., et al. The Southern Sweden Adolescent Allergy-Cohort: Prevalence of allergic diseases and cross-sectional associations with individual and social factors. *J Asthma*. 2019; 56 (3): 227–235. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1452033>
142. Song Y., Wang M., Xie J., et al. Prevalence of allergic rhinitis among elementary and middle school students in Changsha city and its impact on quality of life. *J Laryngol Otol*. 2015; 129 (11): 1108–1114. <https://doi.org/10.1017/S0022215115002492>
143. Lin M.H., Hsieh C.J., Caffrey J.L., et al. Fetal Growth, Obesity, and Atopic Disorders in Adolescence: a Retrospective Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29 (5): 472–479. <https://doi.org/10.1111/ppe.12215>
144. Chinratanapisit S., Suratannon N., Pacharn P., Sritipsukho P., Vichyanond P. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: The Global Asthma Network (GAN) Phase I. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019; 37 (4): 226–231. <https://doi.org/10.12932/AP-120618-0336>
145. Passali D., Cingi C., Staffa P., Passali F., Muluk N.B., Bellussi M.L. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy*. 2018; 8 (1): e7. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e7>
146. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol*. 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
147. Belgrave D.C.M., Granell R., Simpson A., et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014; 11(10): e1001748. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001748>
148. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68 (9): 1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>
149. Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Zaytseva G.V., Smolkina O.Yu. Spektr allergicheskoy sensibilizatsii u detey s atopicheskim dermatitom v pervye 2 goda zhizni po rezul'tatam kozhnykh prob. *Voprosy pitaniya*. 2022; 91 (6): 50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-50-60>
150. Suprun E.N., Suprun S.V., Shkunova M.S., Yakovlev E.I., Telepneva R.S. Frequency of non-asthma-like symptoms of allergic diseases according to ISAAC results in adolescents of the Khabarovsk region of Russia. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2023;(3):23-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-23-33>
151. Masalskiy S.S., Smolkin Yu.S., Churyukina E.V., Shakhova N.V. Rasprostranennost simptomov allergicheskogo rinita u detey iz grupp riska po dannym anketirovaniya. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20 (38): 18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-38-18-24>
152. Yang L.F., Cai L.M., Li M., et al. A 10-year retrospective study of alternative aeroallergens sensitization spectrum in urban children with allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 409–416. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S154692>
153. Bolat E., Arikoglu T., Sungur M.A., Batmaz S.B., Kuyucu S. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: A perspective from the Mediterranean coast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45 (4): 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.01.002>
154. Okada Y., Kumagai H., Morikawa Y., Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol Int*. 2016; 65 (1): 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.06.010>

155. Shimojo N. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Chiba City, Japan. *World Allergy Organ J.* 2015; 9 (1): 376.
156. Asmanov A.I., Treneva M.S., Pampura A.N., Munblit D.B. Prospektivnoe kogortnoe issledovanie chastoty priznakov allergicheskogo rinita u detey g. Moskvy v 3-i 4-letnem vozraste. *Kremlin medicine. Clinical bulletin.* 2016; 3: 75–78. (In Russ.)
157. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S., Nikolaeva K.S. Rasprostranennost' i faktory riska allergicheskogo rinita sredi detey doskolnogo vozrasta. *Vestn Otorinolaringol.* 2017; 82 (6): 47–51. <https://doi.org/10.17116/otorino201782647-51>
158. Kong W.J., Chen J.J., Zheng Z.Y., Shi Q.M., Zhou Y. Prevalence of allergic rhinitis in 3–6-year-old children in Wuhan of China. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (6): 869–874. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03206.x>
159. Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, Daidhes NA, Jestkov AV, Ilina NI, Namazova-Baranova LS, Ogorodova LM, Sidorenko IM, Smirnova GV, Chernyak BA. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2022;19(1):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/02-0221-2022-19-1-100-107>
160. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 Suppl 86: 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
161. Permjakova AV, Pospelova NS, Korotaeva KS, Berber IE. Recurrent respiratory infections in children. *Children's Infections.* 2025;24(4):47–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.20043/0235-719X-2025-24-4-47-50>
162. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy.* 2016; 14: 12. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0049-9>
163. Dierick B.J.H., van der Molen T., Flokstra-de Blok B.M.J., et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020; 20 (5): 437–453. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>
164. Vasilyeva M.M., Sulima V.V. Osobennosti vedeniya bolnykh allergicheskim rinitom v sochetanii s ORVI. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2016; 1 (44): 15–20. (In Russ.)
165. Kulmakova M.A., Radtsig E.Yu., Polunin M.M. Problema retsidivov rosta limfoidnykh struktur glotki u detey (obzor literatury). *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2023; (4): 336–339. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201918>
166. Meshkova R.Ya., Koroleva A.E., Bekezin V.V., Stunzhas O.S., Sergeeva I.N. Analiz komorbidnoy patologii u detey mladshogo shkolnogo vozrasta s allergicheskim rinitom. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2021; (2): 19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-19-24>
167. Shilenkova V.V., Lopatin A.S. Allergic rhinitis and quality of life. *Russian Rhinology.* 2019; 27 (4): 215–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041215>
168. Tsarev S.V. Khronicheskii rinit u detey — ne lokalnaya problema. *Medical Council.* 2021; (1): 182–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-182-186>
169. Kamaev A.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Lyashenko N.L. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu allergicheskogo rinita u detey. *Medical Council.* 2022; 16 (1): 184–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-184-189>
170. Popova I.V., Makarova V.I., Lyapunova E.V., Kopalin A.K., Chernozemov V.G. Prevalence of allergic diseases in children in the northern and central regions of the European part of Russia. *Human Ecology.* 2013;(8):37-42. (In Russ.)
171. van den Oord R.A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b2433. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2433>
172. Logan K., Du Toit G., Giovannini M., Turcanu V., Lack G. Pediatric Allergic Diseases, Food Allergy, and Oral Tolerance. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020; 36: 511–528. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100818-125346>
173. Campo P., Canonica G.W. Local Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (6): 1430–1433. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.021>
174. Pols D.H., Wartna J.B., van Alphen E.I., et al. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0131869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131869>
175. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S. Atopicheskiy dermatit u detey doskolnogo vozrasta: rasprostranennost, kliniko-allergologicheskaya kharakteristika i faktory riska. *Russian Allergological Journal.* 2018;15(1-1):55-62. (In Russ.)
176. Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Mikhaylova E.G. Izuchenie assotsiatsii mezhdu allergicheskim rinitom i patologicheskim uvelicheniem massy tela u detey shkolnogo vozrasta v g. Samare. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2022; (2): 47–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-47-49>

177. Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., Eichenfield L.F., Spergel J.M., Dakovic R., et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33 (4): 388–398.
178. Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (5): 476–486. <https://doi.org/10.1111/pai.12095>
179. Sánchez-Hernández M.C., Dordal M.T., Navarro A.M., et al. Severity and duration of allergic conjunctivitis: are they associated with severity and duration of allergic rhinitis and asthma? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022; 54 (6): 277–283. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.231>
180. Villegas B.V., Benitez-Del-Castillo J.M. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol.* 2021; 51 (1): 45–54. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.11456>
181. Wu K.K., Borba A.J., Deng P.H., Armstrong A.W. Association between atopic dermatitis and conjunctivitis in adults: a population-based study in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2021; 32 (4): 455–459. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1659480>
182. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8 (4): 161–176. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1997.tb00156.x>
183. Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R., et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy.* 2009; 64 (1): 123–148. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>
184. Strachan D.P., Rutter C.E., Asher M.I., et al. Worldwide time trends in prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: Global Asthma Network Phase I. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (1): e13656. <https://doi.org/10.1111/pai.13656>
185. Grossman J. One airway, one disease. *Chest.* 1997; 111 (2 Suppl): 11S–16S. [https://doi.org/10.1378/chest.111.2\\_supplement.11s](https://doi.org/10.1378/chest.111.2_supplement.11s)
186. Bayar Muluk N., Cingi C. Biologics in allergic rhinitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (5 Suppl): 43–52. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202310\\_34069](https://doi.org/10.26355/eurrev_202310_34069)
187. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998; 351 (9111): 1225–1232.
188. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med.* 2006; 6 Suppl 1 (Suppl 1): S4. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>
189. Pols D.H.J., Bohnen A.M., Nielen M.M.J., et al. Risks for comorbidity in children with atopic disorders: an observational study in Dutch general practices. *BMJ Open.* 2017; 7: e018091. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018091>
190. Ozoh O.B., Aderibigbe S.A., Ayuk A.C., et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults. *PLoS One.* 2019; 14 (9): e0222281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222281>
191. Shen Y., Zeng J.H., Hong S.L., Kang H.Y. Prevalence of allergic rhinitis comorbidity with asthma and asthma with allergic rhinitis in China: A meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019; 37(4): 220–225. <https://doi.org/10.12932/AP-120417-0072>
192. Testa D., DI Bari M., Nunziata M., et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 129: 109759. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109759>
193. Lipiec A., Sybilski A., Komorowski J., et al. Sensitisation to airborne allergens as a risk factor for allergic rhinitis and asthma in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020; 37 (5): 751–759. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.84231>
194. Wright A.L., Holberg C.J., Martinez F.D., Halonen M., Morgan W., Taussig L.M. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 1994; 94 (6 Pt 1): 895–901.
195. Nilova M.Yu., et al. Struktura sensibilizatsii k aeroallergenam u detey s atopicheskoy bronkhialnoy astmoy. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2019; 2 (57): 17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00008>
196. Wang J., Zhang Y., Li B., et al. Asthma and allergic rhinitis among young parents in China in relation to outdoor air pollution, climate and home environment. *Sci Total Environ.* 2021; 751: 141734. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141734>
197. Moscato G., Vandenplas O., Van Wijk R.G., et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res.* 2009; 10 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-16>
198. Naclerio R., Ansotegui I.J., Bousquet J., et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J.* 2020; 13 (3): 100106. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100106>
199. Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P., Yernault J.C., Delaunois L., Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J.* 1997; 10 (10): 2216–2224. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10102216>

200. Mayoral K., Lizano-Barrantes C., Zamora V., et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023; 32 (170): 230124. <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2023>
201. Kim M.K., Lee S.Y., Park H.S., et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Phase III Study to Evaluate the Efficacy on Allergic Rhinitis and Safety of a Combination Therapy of Montelukast and Levocetirizine in Patients With Asthma and Allergic Rhinitis. *Clin Ther.* 2018; 40 (7): 1096–1107.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.021>
202. Taramarcaz P., Gibson P.G. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2003 (4): CD003570. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003570>
203. Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2013; 68 (5): 569–579. <https://doi.org/10.1111/all.12124>
204. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T., et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023; 78 (9): 2361–2417. <https://doi.org/10.1111/all.15801>
205. Alm B., Goksor E., Thengilsdottir H., et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 398–404. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x>
206. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 133. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0673-z>
207. Snovskaya M.A., Semikina E.L., Makarova S.G., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Galimova A.A. Analiz profilye antitel IgE k pishchevym i pyltsevyim rastitelnyim allergenam u detey s allergiey na berezu i oralnym allergicheskim sindromom. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2023; (2): 57–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>
208. Prilutskiy A.S. Pishchevaya allergiya. Vozmozhnye puti povysheniya effektivnosti profilaktiki i lecheniya. *Juvenis scientia.* 2022; 8 (2): 15–34. (In Russ.)
209. Al-Abri R., Al-Amri A.S., Al-Dhahli Z., Varghese A.M. Allergic Rhinitis in Relation to Food Allergies: Pointers to future research. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018; 18 (1): e30–e33. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.01.005>
210. Simpson S.I., Somerfield S.D., Wilson J.D., Hillas J.L. A double-blind study for the diagnosis of cows' milk allergy. *N Z Med J.* 1980; 92 (674): 458–459.
211. Zhang Y.J., Yuan F., Liu Y.H., Li M.H. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2017; 31 (7): 549–551. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.07.014>
212. Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Cheburkin A.A., Gorlanov I.A. Rol pishchevoy allergii v razvitii atopicheskogo dermatita. Pozitsionnaya statya Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. *Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum.* 2020; (1): 26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.1.200019>
213. Natsume O., Kabashima S., Nakazato J., et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10066): 276–286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31418-0)
214. Abang Abdullah A.F., Muhamad N.A., Ab Ghani R.M., et al. The Effectiveness of Early Food Introduction in Preventing Childhood Allergic Diseases: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Res Protoc.* 2023; 12: e46816. <https://doi.org/10.2196/46816>
215. Obbagy J.E., English L.K., Psota T.L., et al. Timing of Introduction of Complementary Foods and Beverages and Food Allergy, Atopic Dermatitis/Eczema, Asthma, and Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; April 2019.*
216. Virtanen S.M., Cuthbertson D., Couluris M., et al. Effect of extensively hydrolyzed casein vs. conventional formula on the risk of asthma and allergies: The TRIGR randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (4): 670–678. <https://doi.org/10.1111/pai.13452>
217. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Schulz H., et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas—the GINI Study. *Allergy.* 2016; 71 (2): 210–219. <https://doi.org/10.1111/all.12790>
218. Bedolla-Barajas M., Kestler-Gramago A., Alcalá-Padilla G., Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with atopic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45 (2): 127–133.
219. Dondi A., Tripodi S., Panetta V., et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (8): 742–751. <https://doi.org/10.1111/pai.12136>
220. Carlson G., Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (4): 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.022>

221. Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Polyvalent allergy in children with oral allergic syndrome living in the Ural region. Sensitization structure. Russian Journal of Allergy. 2020;17(Suppl):18. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-21-24>
222. Dall'antonia F., Pavkov-Keller T., Zangger K., Keller W. Structure of allergens and structure based epitope predictions. Methods. 2014; 66 (1): 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.07.024>
223. Chang Y., Kim J., Song W., et al. Oral allergy syndrome in birch pollen sensitized patients in Korea: results of a retrospective chart review. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (2): AB63.
224. Lepeshkova T.S., Andronova E.V., Zakirova L.R. Obvious and hidden ways of sensitization for children with food allergies and atopic dermatitis. Allergology and Immunology in Paediatrics. 2021;(2):25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-25-30>
225. Cascone N., Shankar T., Petrov A., Fajt M. Seasonal allergies, how they relate to oral allergy syndrome (OAS). J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (2): AB83.
226. Simmons J.K., Leiman D.A., Patil S.U., et al. Increased Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Patients With Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2022; 36 (6): 804–807. <https://doi.org/10.1177/19458924221116162>
227. Spergel J., Aceves S.S. Allergic components of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.001>
228. Reed C.C., Iglesia E.G.A., Commings S.P., Dellon E.S. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 122 (3): 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.013>
229. Soyulu A., Altintas A., Cakmak S., et al. The coexistence of eosinophilic esophagitis with allergic rhinitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20 (11): 2315–2323.
230. Gratacós Gómez A.R., Gómez Torrijos E. Eosinophilic Esophagitis due to Aeroallergens: A Systematic Review and Update. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022; 32 (6): 438–450. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0853>
231. Cafone J., Capucilli P., Hill D.A., Spergel J.M. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019; 19 (4): 350–357. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000537>
232. Robey B.S., Eluri S., Reed C.C., et al. Subcutaneous immunotherapy in patients with eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 122 (5): 532–533.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.02.022>
233. Wilson B.E., Sacta M.A., Wright B.L., Spergel J., Wolfset N. The Relationship Between Eosinophilic Esophagitis and Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am. 2024; 44 (2): 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2024.01.001>
234. Macharadze D.Sh. Role of sensitization and multimorbidity in atopic dermatitis in children. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2025;(4):6-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2025.4.6>
235. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S. Allergic rhinitis in preschool children living in urban areas of Altai Krai: a population-based cross-sectional study. Current Pediatrics. 2018;17(3):228-235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1893>
236. Litovkina A.O., Smolnikov E.V., Elisyutina O.G., Khodzhava M.V., Fedenko E.S. Atopic march: modern view on the problem and possibilities of preventing its development. Russian Journal of Allergy. 2025;22(3):304-313. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA17044>
237. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Eliseeva T.I. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. Pediatrics. 2017;96(2):128-135. (In Russ.)
238. Makarova S.I., et al. Rol mutatsiy gena filaggrina, vedushchikh k snizheniyu kolichestva belka, v razvitii atopicheskogo dermatita i bronkhialnoy astmy u detey. Siberian Scientific Medical Journal. 2021; 41 (3): 58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210308>
239. Zhu F., Sun K., Yu L., Sun S., Wan Y., Shi L. Tissue cytokine adenoid expression in hypertrophic adenoid gland in children with allergic rhinitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2021; 31 (8): 903–909. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.08.903>
240. Orlova Yu.E., Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A. Printsipy lecheniya detey s patologiyey glotochnoy mindaliny na fone allergicheskogo rinita (obzor literatury). Consilium Medicum. 2022; 24 (3): 193–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201516>
241. Evcimik M.F., Dogru M., Cirik A.A., Nepesov M.I. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015; 79 (5): 694–697. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.017>
242. Dogru M., Evcimik M.F., Calim O.F. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017; 274 (1): 209–213. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4196-x>

243. Modrzynski M., Zawisza E. The influence of birch pollination on the adenoid size in children with intermittent allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71 (7): 1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.02.018>
244. Sadeghi-Shabestari M., Jabbari Moghaddam Y., Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75 (4): 589–591. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.01.026>
245. Cassano P., Gelardi M., Cassano M., Fiorella M.L., Fiorella R. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (12): 1303–1309. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2003.07.018>
246. Karaca C.T., Toros S.Z., Noseri H., et al. Role of allergy in children with adenotonsillar hypertrophy. *J Craniofac Surg.* 2012; 23 (6): e611–e613. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31826cf562>
247. De Corso E., Galli J., Di Cesare T., et al. A systematic review of the clinical evidence and biomarkers linking allergy to adenotonsillar disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021; 147: 110799. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110799>
248. Sebekina O.V. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u patsienta s allergicheskimi rinitom. *Astma i allergiya.* 2017; 1: 14–18. (In Russ.)
249. Rantala A., Jaakkola J.J., Jaakkola M.S. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e68582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068582>
250. Bernstein J.M., Lee J., Conboy K., Ellis E., Li P. Further observations on the role of IgE-mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985; 93 (5): 611–615. <https://doi.org/10.1177/019459988509300508>
251. Hurst D.S., Weekley M., Ramanarayanan M.P. Evidence of possible localized specific immunoglobulin E production in middle ear fluid as demonstrated by ELISA testing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121 (3): 224–230. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(99\)70176-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(99)70176-2)
252. Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28 (5): 591–596. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x>
253. Yeo S.G., Park D.C., Eun Y.G., Cha C.I. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28 (3): 148–152. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.07.010>
254. Alles R., Parikh A., Hawk L., Darby Y., Romero J.N., Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001; 12 (2): 102–106. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2000.00008.x>
255. Norhafizah S., Salina H., Goh B.S. Prevalence of allergic rhinitis in children with otitis media with effusion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020; 52 (3): 121–130. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.119>
256. Cheng X., Sheng H., Ma R., et al. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: a meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45 (1): 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.03.004>
257. Griffin G., Flynn C.A. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (9): CD003423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003423.pub3>
258. Simpson S.A., Lewis R., van der Voort J., Butler C.C. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5): CD001935. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001935.pub3>
259. Hurst D.S. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (8): 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.04.013>
260. La Mantia I., Varricchi A., Ciprandi G. Allergen Immunotherapy in Children with Otitis Media with Effusion: A Preliminary Experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021; 53: 288–290. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.181>
261. Frerichs K.A., Nigten G., Romeijn K., Kaper N.M., Grolman W., van der Heijden G.J. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 150 (1): 22–27. <https://doi.org/10.1177/0194599813510892>
262. Gilani S., Shin J.J. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 157 (6): 1048–1052. <https://doi.org/10.1177/0194599817721177>
263. Wilson K.F., McMains K.C., Orlandi R.R. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (2): 93–103. <https://doi.org/10.1002/alr.21258>
264. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58(suppl S29): 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
265. Asano K., Ueki S., Tamari M., Imoto Y., Fujieda S., Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3087–3099. <https://doi.org/10.1111/all.14620>

266. Cao Y., Wu S., Zhang L., Yang Y., Cao S., Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51): e13783. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013783>
267. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46 (9): 1139–1151. <https://doi.org/10.1111/cea.12780>
268. Camhi S.L., Morgan W.J., Pernisco N., Quan S.F. Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents. *Sleep Med*. 2000; 1 (2): 117–123. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(99\)00005-2](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(99)00005-2)
269. Ferguson B.J. Influences of allergic rhinitis on sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130 (5): 617–629. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.001>
270. Tashiro M., Mochizuki H., Iwabuchi K., et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci*. 2002; 72 (4–5): 409–414. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02276-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02276-2)
271. Tan S.N., Abdullah B. The association between obstructive sleep apnea and allergic rhinitis: current literature review. *Curr Respir Med Rev*. 2021; 17 (1):13–19.
272. Chirakalwasan N., Ruxrungtham K. The linkage of allergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014; 32 (4): 276–286.
273. Marcus C.L., Brooks L.J., Draper K.A., et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130 (3): 576–584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
274. Stanke-Labesque F., Pépin J.L., Gautier-Veyret E., Lévy P., Bäck M. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2014; 101 (2): 187–193. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt247>
275. Isaiah A., Ernst T., Cloak C.C., Clark D.B., Chang L. Association between habitual snoring and cognitive performance among a large sample of preadolescent children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 147 (5): 426–433. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5712>
276. Jan J.E., Reiter R.J., Bax M.C., Ribary U., Freeman R.D., Wasdell M.B. Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14 (5): 380–390. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.05.001>
277. Craig T.J., Sherkat A., Safae S. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 10 (2): 113–121. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0091-5>
278. Gurevich F., Glass C., Davies M., et al. The effect of intranasal steroid budesonide on the congestion-related sleep disturbance and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2005; 26 (4): 268–274.
279. Novakova S.M., Staevska M.T., Novakova P.I., et al. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2017; 15 (1): 189. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0764-z>
280. Zhou J., Luo F., Han Y., et al. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1272–1275.
281. Abarca Gómez Z.A., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2627–2642.
282. Kelishadi R., Roufarshbaf M., Soheili S., et al. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews. *Childhood Obesity*. 2017; 13 (4): 332–346.
283. Kovtun O., Ustiuzhanina M.A., Fliagin M.A., Gong Ch., Cao B., Dou X., Wang Y., Liu M., Zhang Q. Chronic low-level inflammation in childhood obesity: systematic review and meta-analysis of key biomarkers. *The Eurasian Journal of Life Sciences*. 2025;1(2):36. (In Russ.) <https://doi.org/10.36361/3033-5493-2025-1-2-36>
284. Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Mikhaylova E.G., Rakcheeva D.A. Allergiya i ozhirenie u detey: est li svyaz? *Allergology and immunology in pediatrics*. 2021; 3 (66): 17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>
285. Khramova R.N., Tush E.V., Eliseeva T.I., Bulgakova V.A., Balabolkin I.I. Nazalnaya respiratornaya funktsiya u detey s bronkhialnoy astmoy i ozhireniem. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2022; (2): 50–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-50-52>
286. Rohmann N., Munthe L., Schlicht K., et al. Differential Effects of Obesity, Hyperlipidaemia, Dietary Intake and Physical Inactivity on Type I versus Type IV Allergies. *Nutrients*. 2022; 14 (11).
287. Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. Osobennosti obespechennosti vitaminom D pri razlichnom klinicheskom techenii bronkhialnoy astmy u detey i podrostkov. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2018; 1 (52): 25–32. (In Russ.)
288. Koroleva A.E., Bekezin V.V., Sergeeva I.N., Volkova E.A., Meshkova R.Y. The role of IL-33 and IL-1α in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):472-482. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

289. Campbell E.A., Qian T., Miller J.M., et al. Identification of temporal condition patterns associated with pediatric obesity incidence using sequence mining and big data. *Int J Obes.* 2020; 44 (8): 1753–1765.
290. Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R., et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19 (6): 527–534.
291. Han Y.Y., Forno E., Gogna M., et al. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (5): 1460–1465.
292. Vehapoglu A., Cakin Z.E., Kahraman F.U., et al. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal children? A case–control study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021; 34 (6): 727–732.
293. Bekezin V.V., Koroleva A.E. Oksidativnyy status i vitamin D u detey s allergicheskim rinitom v zavisimosti ot zhirovoy massy tela. *Bioradicals and Antioxidants.* 2021; 8 (2): 64–67. (In Russ.)
294. Belykh N.A., Lebedeva I.N., Piznyur I.V., Kotova P.O., Deeva Yu.V. Allergic diseases and childhood obesity: is there a relationship? *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2025;23(2):38-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-38-49>
295. Trinh H.K.T., Lee S.H., Cao T.B.T., Park H.S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13 (12): 1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>
296. Radtsig E.Yu., Varavina M.A., Radtsig A.N. Differentsialnyy diagnoz i lechenie allergicheskogo rinita s pozitsii evropeyskikh soglasitelykh dokumentov. *Russian Otorhinolaryngology.* 2018; 5 (96): 73–81. (In Russ.)
297. Shkabarova E.V., et al. Sovremennye predstavleniya ob innervatsii slizistoy obolochki polosti nosa. *Russian Otorhinolaryngology.* 2009; 5: 133–139. (In Russ.)
298. Pfaar O., Raap U., Holz M., Hörmann K., Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139 (3–4): 35–40. <https://doi.org/10.4414/smw.2009.12468>
299. Li F., Jiang H., Shen X., et al. Sneezing reflex is mediated by a peptidergic pathway from nose to brainstem. *Cell.* 2021; 184 (14): 3762–3773.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.017>
300. Kovacs I., Ludany A., Koszegi T., Feher J., Kovacs B., Szolcsanyi J., Pinter E. Substance P released from sensory nerve endings influences tear secretion and goblet cell function in the rat. *Neuropeptides.* 2005; 39 (4): 395–402.
301. Radtsig E.Yu., Shklyar D.V. Patofiziologiya i patomorfologiya rinita. *Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum.* 2010; 1: 46–51. (In Russ.)
302. Dahlan A.F., Islam M.A., Shukri N.M., Abdullah B. Nasal nitric oxide measurement in allergic rhinitis and non-allergic rhinitis: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2024; 44 (2): 100–112. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N2634>
303. Hagemann J., Onorato G.L., Jutel M., et al. Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold: An ARIA-EAACI-GA2 LEN consensus. *Allergy.* 2021; 76 (8): 2354–2366. <https://doi.org/10.1111/all.14815>
304. Hom M.M., Bielory L. The anatomical and functional relationship between allergic conjunctivitis and allergic rhinitis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2013; 4 (3): e110–e119. <https://doi.org/10.2500/ar.2013.4.0067>
305. Baroody F.M., Logothetis H., Vishwanath S., Bashir M., Detineo M., Naclerio R.M. Effect of intranasal fluticasone furoate and intraocular olopatadine on nasal and ocular allergen-induced symptoms. *Am J Rhinol Allergy.* 2013; 27 (1): 48–53. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3841>
306. Pomortseva I.V. Vzgl'yad farmakologa na lechenie patsientov s allergicheskim rinitom. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023; 2: 62–68. (In Russ.) [https://doi.org/10.46393/27132129\\_2023\\_2\\_62](https://doi.org/10.46393/27132129_2023_2_62)
307. Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A., Naumova V.V. Oral allergy syndrome and angioedema in patients with birch allergen sensitization: are there any high risks? *RMJ. Medical Review.* 2021; 5 (1): 21–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-21-24>
308. Kato Y., Morikawa T., Fujieda S. Comprehensive review of pollen-food allergy syndrome: Pathogenesis, epidemiology, and treatment approaches. *Allergol Int.* 2025; 74 (1): 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.08.007>
309. Cowart B.J., Flynn-Rodden K., McGeady S.J., Lowry L.D. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91 (3): 747–751. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90194-k](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90194-k)
310. Guilemany J.M., García-Piñero A., Alobid I., et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope.* 2009; 119 (2): 233–238. <https://doi.org/10.1002/lary.20075>
311. Catana I.V., Chirila M., Negoias S., Bologa R., Cosgarea M. Effects of corticosteroids on hyposmia in persistent allergic rhinitis. *Clujul Med.* 2013; 86 (2): 117–120.
312. Revyakina V.A., Studenikina N.V., Monosova O.Yu. Sostoyanie verkhnikh i nizhnikh dykhatelnykh putey u detey s allergicheskim rinitom. Puti povysheniya effektivnosti terapii allergicheskogo rinita u detey. *Russian Allergological Journal.* 2011; 1: 71–76. (In Russ.)

313. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (4): 721–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007>
314. Maksimova A.V., Smolkin Yu.S. Postnazalnyy zatek kak prichina kashlya pri allergicheskom rinite. *Russian Allergological Journal.* 2019; 16 (4): 57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.16.4.007>
315. Cingi C., Gevaert P., Mösges R., et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7: 17. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>
316. Maiello N., Comberiati P., Giannetti A., Ricci G., Carello R., Galli E. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis. *Children (Basel).* 2022; 9 (4): 450. <https://doi.org/10.3390/children9040450>
317. He S., Li Y.J., Chen J. Clinical features of allergic rhinitis in children of Shanghai, China. *Genet Mol Res.* 2016; 15 (2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15028118>
318. Samigullina N.V., Fayzullina R.M., Viktorov V.V. Spectrum of IgE-dependent sensitization in young children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(4):85-90. (In Russ.)
319. Tenero L., Vaia R., Ferrante G., et al. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. *J Asthma Allergy.* 2023; 16: 45–57. <https://doi.org/10.2147/JAA.S281439>
320. Al-Rasheedi A.N., Almaeen A.H., Alotaibi A.D., et al. Changes in serum hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and erythropoietin in allergic rhinitis patients: Correlation with the Th inflammatory profile and disease comorbidities. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023; 37: 3946320231196745. <https://doi.org/10.1177/03946320231196745>
321. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., Baroody F.M., Bonner J.R., Dawson D.E., Dykewicz M.S., Hackell J.M., Han J.K., Ishman S.L., Krouse H.J., Malekzadeh S., Mims J.W., Omole F.S., Reddy W.D., Wallace D.V., Walsh S.A., Warren B.E., Wilson M.N., Nnacheta L.C.; Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):S1-S43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>
322. Karpuk N.A. Vliyanie allergicheskikh zabolevaniy na stomatologicheskiiy status patsientov. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2018; 4: 56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.4.56>
323. Arsenina O.I., et al. Vliyanie rotovogo tipa dykhaniya na vyrazhennost morfofunktsionalnykh izmeneniy zubochehyustnoy sistemy u patsientov s LOR-patologiyey. *Dentistry.* 2014; 93 (6): 68–73. (In Russ.)
324. Berger W.E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs.* 2004; 6: 233–250.
325. RADAR. Allergicheskiiy rinit u detey: rekomendatsii i algoritm pri detskom allergicheskom rinite. Moscow: Original-maket; 2015: 23–24. (In Russ.)
326. Meltzer E.O., Blaiss M.S., Derebery M.J., et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (3): 43–70.
327. Qi Y., Shi P., Chen R., et al. Characteristics of childhood allergic diseases in outpatient and emergency departments in Shanghai, China, 2016-2018: a multicenter, retrospective study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):409. doi:10.1186/s12887-021-02880-0
328. Liu X., Lao X.Q., Wong C.C., et al. Frequent use of household cleaning products is associated with rhinitis in Chinese children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (3): 754–760.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.038>
329. Tosca M.A., Del Barba P., Licari A., Ciprandi G. The Measurement of Asthma and Allergic Rhinitis Control in Children and Adolescents. *Children (Basel).* 2020; 7 (5): 43. <https://doi.org/10.3390/children7050043>
330. Alexandrova O.V., Tkachenko A.E., Kushnareva I.V. Psikhologicheskie osobennosti detey i podrostkov v vospriyatii imi bolezni na raznykh etapakh ee techeniya. *Pediatrician.* 2018; 9 (3): 124–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED93124-127>
331. Papadopoulos N.G., Guibas G.V. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):215-233. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.001>
332. Courbis A.L., Murray R.B., Arnavielhe S., Caimmi D., Bedbrook A., Van Eerd M., et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK eCDSS. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48 (12): 1640–1653.
333. Bousquet J., Schunemann H.J., Hellings P.W., Arnavielhe S., Bachert C., Bedbrook A., et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (2): 367–374.e2.
334. Doulaptsi M., et al. Differentiating Rhinitis in the Paediatric Population by Giving Focus on Medical History and Clinical Examination. *Med Sci (Basel).* 2019; 7 (3): 38. <https://doi.org/10.3390/medsci7030038>
335. Gao Y., Zhou J., Wang M., et al. Characteristics of upper respiratory tract rhinovirus in children with allergic rhinitis and its role in disease severity. *Microbiol Spectr.* 2024; 12 (7): e0385323. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03853-23>
336. Scadding G.K., et al. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy.* 2021; 2: 706589. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.706589>

337. Hammersley V.S., et al. Developing and testing of a screening tool to predict people without IgE-mediated allergy: a quantitative analysis of the predictive value of a screening tool. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (657): e293–e299. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X689869>
338. Testera-Montes A., Jurado R., Salas M., Eguiluz-Gracia I., Mayorga C. Diagnostic Tools in Allergic Rhinitis. *Front Allergy.* 2021; 2: 721851. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.721851>
339. Li Y., Xiong J., Zhang Z., et al. Efficacy and safety of various corticosteroids in the treatment of children with allergic rhinitis: A systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2024; 17 (3): 626–642. <https://doi.org/10.1111/jebm.12645>
340. Astaf'eva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.A., Karneeva O.V., Karpova E.P., Kim I.A., Kryukov A.I., Kurbacheva O.M., Meshkova R.Ya., Namazova-Baranova L.S., Nenasheva N.M., Novik G.A., Nosulya E.M., Pavlova K.S., Pampura A.N., Svistushkin V.M., Selimzyanova L.R., Khaitov M.R., Efendieva K.E. Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Allergic Rhinitis. *Pediatric pharmacology.* 2024; 21(4): 320–343. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2774>
341. Goniotakis I., et al. A Clinical Approach of Allergic Rhinitis in Children. *Children (Basel).* 2023; 10 (9): 1571. <https://doi.org/10.3390/children10091571>
342. Osie G., Wegrecki K., Alvarado R., et al. Features of inhalant allergy on nasal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2022; 60 (5): 335–346. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.066>
343. Ameli F., Brocchetti F., Tosca M.A., et al. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2011; 121 (10): 2055–2059. <https://doi.org/10.1002/lary.22156>
344. Karpova E.P., Tulupov D.A., Karneeva O.V., Polyakov D.P. Gipertrofiya adenoidov. Gipertrofiya nebnykh mindalin. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2021. (In Russ.) Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/662\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/662_1)
345. Solé D., Kuschnir F.C., Mello Júnior J.F., et al. V Brazilian Consensus on Rhinitis – 2024. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2024; 90(6): 101500. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101500>
346. Ramadan H.H. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08307-z>
347. Geppe N.A., Karpova E.P., Dronov I.A., et al. Konsensus po zatrudnennomu dykhaniyu u detey. Nazalnaya obstruktsiya mul'distsiplinarnaya problema. Rezolyutsiya soveta ekspertov. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2021; 16 (6): 149–160. (In Russ.)
348. Baranov A.A., Daykhes N.A., Ilina N.I., Karpova E.P., et al. Allergicheskii rinit. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2020. (In Russ.) Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1)
349. Hellings P.W., Scadding G., Alobid I., et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology.* 2012; 50 (4): 339–352. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.252>
350. Guseva E.D., Savelyeva E.E., Fayzullina R.M. Pokazateli obshchego IgE i urovnya eozinofilov v differentsialnoy diagnostike allergicheskogo i infektsionnogo rinita u detey. *Detskaya otorinolaringologiya.* 2020; 1–2: 12–14. (In Russ.)
351. Guseva E.D., Arefieva N.A. Rinotsitologicheskii metod v diagnostike infektsionnogo i allergicheskogo rinita i sinusita u detey. *Vestnik otorinolaringologii.* 2012; 6: 61–62. (In Russ.)
352. Gelardi M., Iannuzzi L., Quaranta N., et al. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46 (6): 785–792. <https://doi.org/10.1111/cea.12730>
353. Riccio A.M., Tosca M.A., Cosentino C., et al. Cytokine pattern in allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32 (3): 422–426. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01315.x>
354. Biewenga J., Stoop A.E., Baker H.E., et al. Nasal secretions from patients with polyps and healthy individuals, collected with a new aspiration system: evaluation of total protein and immunoglobulin concentrations. *Ann Clin Biochem.* 1991; 28 (3): 260–266. <https://doi.org/10.1177/000456329102800311>
355. Park D.Y., Kim S., Kim Ch.H., et al. Alternative method for primary nasal epithelial cell culture using intranasal brushing and feasibility for the study of epithelial functions in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8 (1): 69–78. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.69>
356. Meltzer E.O., Orgel H.A., Rogenes P.R., Field E.A. Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94 (4): 708–715. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(94\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90178-3)
357. Pipolo C., Bianchini S., Barberi S., et al. Nasal cytology in children: scraping or swabbing? *Rhinology.* 2017; 55 (3): 242–250. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.287>
358. Macharadze D.Sh., Ruzhentsova T.A., Meshkova N.A. Rhinocytogram results in children with prolonged rhinitis. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery.* 2025; 3(1): 16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-3-1-15-22>
359. Prat J., Xaubet A., Mullol J., et al. Immunocytologic analysis of nasal cells obtained by nasal lavage: a comparative study with a standard method of cell identification. *Allergy.* 1993; 48 (8): 587–591. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb00753.x>

360. Heffler E., Landi M., Caruso C., et al. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48 (9): 1092–1106. <https://doi.org/10.1111/cea.13207>
361. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
362. Heinzerling L., Adriano M., Bergmann K.-C., Bresciani M., Burbach G., Darsow U., Durham S., Fokkens W., Gjomarkaj M., Haahtela T., Bom A.T., Wöhrl S., Maibach H., Lockey R. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 3. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
363. Allergicheskiy rinit. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii allergologov i klinicheskikh immunologov, Natsionalnoy meditsinskoy assotsiatsii otorinolaringologov, Soyuza pediatrov Rossii, 2020. (In Russ.) Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/allergic\\_rhinitis.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf) (дата обращения: 17.11.2023).
364. Balabolkin I.I., Macharadze D.Sh. Skin tests: indications and contraindications. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):31-37. (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20226890>
365. Middleton's Allergy — Principles and Practice. Edited by: Adkinson N.J., Yunginger J., Busse W., Bochner B., Holgate S., Simons F. Philadelphia: Mosby; 2003:430-439.
366. Horak F. The allergen quick test: a simple allergy test to prove existing sensitization. *Arch Otorhinolaryngol*. 1985; 242 (3): 233–238. <https://doi.org/10.1007/BF00453545>
367. Dimou M.V., Xepapadaki P., Lakoumentas J., et al. Levels of IgE sensitization drive symptom thresholds in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024; 133 (2): 177–185.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.04.026>
368. Castelli S., Arasi S., Tripodi S., et al. IgE antibody repertoire in nasal secretions of children and adults with seasonal allergic rhinitis: A molecular analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31 (3): 273–280. <https://doi.org/10.1111/pai.13148>
369. Campo P., Eguiluz-Gracia I., Bogas G., et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49 (1): 6–16. <https://doi.org/10.1111/cea.13192>
370. Chung D., Park K.T., Yarlagaadda B., Davis E.M., Platt M. The significance of serum total immunoglobulin E for in vitro diagnosis of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4 (1): 56–60. <https://doi.org/10.1002/alr.21240>
371. Lin X., Xu Y., Shen L., Lin Z., Liu P., Yang Z. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2022; 36 (4): 269–274. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2022.04.006>
372. Jung Y.G., Kim K.H., Kim H.Y., Dhong H.J., Chung S.K. Predictive capabilities of serum eosinophil cationic protein, percentage of eosinophils and total immunoglobulin E in allergic rhinitis without bronchial asthma. *J Int Med Res*. 2011; 39: 2209–2216.
373. Hatcher J.L., Cohen S.D., Mims J.W. Total serum immunoglobulin E as a marker for missed antigens on in vitro allergy screening. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3: 782–787.
374. Ahlstedt S., Murray C.S. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2006; 15 (4): 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.05.004>
375. Blöndal V., Sundbom F., Zhou X., et al. Allergic sensitisation and type-2 inflammation is associated with new-onset and persistent allergic disease. *Clin Transl Allergy*. 2023; 13 (4): e12240. <https://doi.org/10.1002/clt2.12240>
376. Tschoep J.M., Sistek D., Schindler C., et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Allergy*. 1998; 53 (6): 608–613. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x>
377. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 34 Suppl 28: e13854. <https://doi.org/10.1111/pai.13854>
378. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017; 72: 1156–1173.
379. Barycheva L.Yu., Dushina L.V., Medvedenko Yu.N. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins e influenced by allergen-immunotherapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 1 (64): 15–23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>
380. Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Kuropatnikova E.A., Barycheva L.Yu., Kozmova N.A. Izmenenie urovney IgE, IgE Bet v 1 i IgG4 posle uspešnoy allergen-spetsificheskoy terapii sublingvalnym preparatom berezy. *Medical Immunology*. 2025; 27 (3): 613–624. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CII-3064>
381. Casas M.L., et al. VALIDA project: Validation of allergy in vitro diagnostics assays (Tools and recommendations for the assessment of in vitro tests in the diagnosis of allergy). *Adv Lab Med*. 2020; 1 (4): 20200051. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0051>

382. Duran-Tauleria E., Vignati G., Guedan M.J., Petersson C.J. The utility of specific immunoglobulin E measurements in primary care. *Allergy*. 2004; 59 Suppl 78: 35–41. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00566.x>
383. Wickman M., Lilja G., Söderström L., van Hage-Hamsten M., Ahlstedt S. Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy*. 2005; 60 (5): 650–657. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00764.x>
384. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11 (6): 447–453. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0226-3>
385. Emanuel I.A. In vitro testing for allergy diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003; 36 (5): 879–893. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(03\)00051-3](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(03)00051-3)
386. Buzzulini F., et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2019; 493: 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.025>
387. Bala A.M., Kleshchenko A.B., Chursinova Yu.V. Sovremennye vozmozhnosti laboratornoy allergodiagnostiki. *RMJ*. 2019; 1 (II): 56–61. (In Russ.)
388. Walsemann T., Böttger M., Traidl S., et al. Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases. *Allergy*. 2023; 78 (3): 731–742. <https://doi.org/10.1111/all.15553>
389. Hasegawa A., Utsumi D., Lund K., Okano M., Ohashi-Doi K., Okubo K. Correlation between sensitization to house dust mite major allergens, age, and symptoms in Japanese house dust mite allergic subjects. *Int Immunopharmacol*. 2022; 107: 108640. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108640>
390. Grzywnowicz M., Majsiak E., Gawel J., Miśkiewicz K., Doniec Z., Kurzawa R. Inhibition of cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnostics. In: *Advances in experimental medicine and biology*. New York: Springer; 2018: 75–79.
391. Leśniak M., et al. Comparison of the basophil activation test versus the nasal provocation test in qualifying for specific immunotherapy. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126 (7–8): 521–529. <https://doi.org/10.20452/pamw.3525>
392. Barycheva L.Yu., et al. Diagnosticheskaya tsennost testa aktivatsii bazofilov pri sensibilizatsii k allergenam sornykh trav. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020; 15 (4): 479–483. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15112>
393. Barycheva L.Yu., et al. Dinamika reaktivnosti bazofilov u patsientov s allergicheskim rinitom na fone allergen-spetsificheskoy immunoterapii. *Russian Allergological Journal*. 2020; 17 (4): 75–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1410>
394. Gomez E., Campo P., Rondon C., et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: e1–e5.
395. Incorvaia C., Fuiano N., Martignago I., Gritti B.L., Ridolo E. Local allergic rhinitis: evolution of concepts. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 38. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0174-7>
396. Campo P., Rondón C., Gould H.J., Barrionuevo E., Gevaert P., Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (5): 872–881. <https://doi.org/10.1111/cea.12476>
397. Prilutskiy A.S., Prilutskaya I.A., Rogovaya Yu.D., Lesnichenko D.A. Sochetanie bronkhialnoy astmy i allergicheskogo rinita, vyzvannykh lokalnoy bytovoy sensibilizatsiey. Opisanie sluchaya s kratkim analizom literatury. *Russian Allergological Journal*. 2017; 14 (1): 47–53. (In Russ.)
398. Manole F., Bayar Muluk N., Oğuz O., Ulusoy S., Scadding G.K., Prokopakis E., Kalogjera L., Rombaux P., Cingi C. Local allergic rhinitis — a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(3):1077-1088. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202402\\_35344](https://doi.org/10.26355/eurrev_202402_35344)
399. Gauvreau G.M., Davis B.E., Scadding G., et al. Allergen provocation tests in respiratory research: building on 50 years of experience. *Eur Respir J*. 2022; 60 (2): 2102782. <https://doi.org/10.1183/13993003.02782-2021>
400. Krzych-Falta E., Czerwińska M.E., Bialek S., et al. Methodological Principles of Nasal Food Challenge. *Nutrients*. 2023; 15 (17): 3816. <https://doi.org/10.3390/nu15173816>
401. Kim Y.H. Appropriate Antigen Concentrations and Timing of a Nasal Provocation Test. *Yonsei Med J*. 2021; 62 (8): 750–757. doi:10.3349/ymj.2021.62.8.750
402. Eguiluz-Gracia I., Testera-Montes A., González M., et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019; 74 (6): 1125–1134. <https://doi.org/10.1111/all.13728>
403. Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L., Makarova I.V. Endonazalnaya provokatsionnaya proba s allergenami kleshchey domashney pyli u detey s bronkhialnoy astmoy i allergicheskim rinitom: voprosy metodiki i bezopasnosti. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2020; 62 (3): 15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00002>

404. Majchel A.M., Proud D., Freidhoff L., Creticos P.S., Norman P.S., Naclerio R.M. The nasal response to histamine challenge: effect of the pollen season and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90 (1): 85–91. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(06\)80014-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(06)80014-x)
405. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L., Spínola Santos A., Santos C., Pedro E., Pregal A. Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 49 Suppl 1: S207–S211. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(99\)00162-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(99)00162-7)
406. Wojdas A., Rapiejko P., Zielnik-Jurkiewicz B., Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen. *Ann Agric Environ Med.* 2005; 12: 173–176.
407. Augé J., Vent J., Agache I., et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy.* 2018; 73 (8): 1597–1608. <https://doi.org/10.1111/all.13416>
408. Fauquert J.L., Alba-Linero C., Gherasim A., et al. Organ-specific allergen challenges in airway allergy: Current utilities and future directions. *Allergy.* 2023; 78 (7): 1794–1809. <https://doi.org/10.1111/all.15731>
409. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Yu., Izotova G.N., Arkhangelskaya I.I. Sindrom nazalnoy obstruktsii: algoritm diagnostiki i terapii u detey i vzroslykh. *Medical Council.* 2016;6:8-10. (In Russ.)
410. Bodnya O.S. Fenotipy rinita: differentsialnyy diagnoz. *Effective Pharmacotherapy. Allergology and immunology.* 2016; 1 (6): 50–62. (In Russ.)
411. Koroleva A.E., Bekezin V.V., Meshkova R.Y. Features of sensitization and humoral immunity in children with allergic rhinitis depending on body mass index. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2021;20(1):107-112. (In Russ.)
412. Al-Rabia M.W. Food-induced immunoglobulin E-mediated allergic rhinitis. *J Microsc Ultrastruct.* 2016; 4 (2): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.11.004>
413. Ahrens B., Mehl A., Lau S., Kroh L., Magdorf K., Wahn U., Beyer K., Niggemann B. Think twice: misleading food-induced respiratory symptoms in children with food allergy. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49 (3): E59–E62. <https://doi.org/10.1002/ppul.22816>
414. Ponezheva Zh.B., Turapova A.N., Marzhokhova A.R., Yatsyshina S.B., Khlypovka Yu.N., Ploskireva A.A. Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation. *Lechaschi Vrach.* 2023; 4 (26): 57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.4.008>
415. Tamrazova O.B. Antihistaminnye preparaty v lechenii prostudnykh zabolevaniy u detey. *Current Pediatrics.* 2015; 14 (2): 281–286. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1299>
416. Bochkov Y.A., Gern J.E. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (4): 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0608-7>
417. Bodnya O.S. Differentsialnyy diagnoz allergicheskogo i neallergicheskogo rinita: fenotipy i endotipy. *Prakticheskaya allergologiya.* 2021; 2: 86–94. (In Russ.) [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_2\\_86\\_94](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_86_94)
418. Lee A., Lee S.Y., Lee K.S. The use of heated tobacco products is associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17699. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54102-4>
419. Andre E., Campi B., Materazzi S., et al. Cigarette smoke induced neurogenic inflammation is mediated by alpha, beta-unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents. *J Clin Invest.* 2008; 118 (7): 2574–2582. <https://doi.org/10.1172/JCI34886>
420. Yao T.C., Chang S.W., Hua M.C., et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy.* 2016; 71 (1): 90–98. <https://doi.org/10.1111/all.12775>
421. Becker C.G., Levi R., Zavec J. Induction of IgE antibodies to antigen isolated from tobacco leaves and from cigarette smoke condensate. *Am J Pathol.* 1979; 96 (1): 249–255.
422. Kurlandsky L.E., Uppal R., Walcott S.E. Effect of allergy testing to tobacco leaf on passive smoke exposure in a pediatric pulmonary/allergy practice. *Clin Pediatr (Phila).* 2000; 39 (8): 485–487. <https://doi.org/10.1177/000992280003900807>
423. Ortega N., Quiralte J., Blanco C., Castillo R., Alvarez M.J., Carrillo T. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82 (2): 194–197. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62596-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62596-3)
424. Penven E., Poussel M., Thaon I., Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: a very delayed diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25 (2): 144–145.
425. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017; 72 (11): 1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>
426. Ellegard E., Hellgren M., Toren K., Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49 (2): 98–101. <https://doi.org/10.1159/000010223>

427. Binkley K.E. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-16>
428. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>
429. Ellegard E., Oscarsson J., Bougoussa M., et al. Serum level of placental growth hormone is raised in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124 (4): 439–443. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.4.439>
430. Kulekci Ozturk S., Sakci E., Kavvasoglu C. Rhinitis in patients with acquired hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (1): 87–92. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06254-7>
431. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S., et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (1): 28–39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
432. Jenkins C., Costello J., Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 2004; 328 (7437): 434. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7437.434>
433. Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.1.2010080>
434. Schäper C., Noga O., Koch B., et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21 (1): 51–58.
435. Lee D.K., Haggart K., Robb F.M., Lipworth B.J. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2004; 24 (2): 226–230. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00100303>
436. Pinargote P., Guillen D., Guarderas J.C. ACE inhibitors: upper respiratory symptoms. *Case Reports.* 2014; 2014: bcr2014205462.
437. Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Yu. Lekarstvenno-indutsirovanny rinit. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020; 85 (3): 75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>
438. Wahid N.W.B., Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023.
439. Marple B., Roland P., Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (1): 131–141.
440. Ramey J.T., Bailen E., Lockey R.F. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006; 16 (3): 148–155.
441. Maselli Del Giudice A., Barbara M., Russo G.M., Fiocca Matthews E., Cassano M. Cell-mediated non-allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76 (12): 1741–1745. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.08.013>
442. Groger M., Klemens C., Wendt S., et al. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 171–178. <https://doi.org/10.1159/000336169>
443. Lieberman P. The role of antihistamines in the treatment of vasomotor rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2009; 2 (8): 156–161. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181b35322>
444. Poddighe D., Brambilla I., Licari A., Marsegli G.L. Pediatric rhinosinusitis and asthma. *Respir Med.* 2018; 141: 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.016>
445. Candelo E., McCalla M., Valderrama O.A., et al. Relationship Between Alcohol Intolerance and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD): Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 169 (1): 12–20. <https://doi.org/10.1002/ohn.248>
446. Emelyanova M.P., Karpova E.P., Tulupov D.A. Polipoznyy rinosinusit u detey. *Epidemiologiya i veroyatnye prichiny. Allergology and immunology in pediatrics.* 2017; 1 (48): 28–31. (In Russ.)
447. Teul I., Zbislawski W., Baran S., Czerwinski F. Deformation of the nasal septum in children, adolescents, and adults in Western Pomerania province of Poland. *Eur J Med Res.* 2009; 14 Suppl 4 (Suppl 4): 244–247. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-244>
448. Mokronosova M.A. Pollinoz i semeynny byudzhnet. *Russian Allergological Journal.* 2011; 4: 79–83. (In Russ.)
449. Pavlova K.S., Kurbacheva O.M. Kliniko-ekonomicheskii analiz terapii bolnykh pollinozom. *Problems of standardization in healthcare.* 2005; 4: 47–55. (In Russ.)
450. Bulgakova V.A., et al. Sovremennyye tendentsii farmakoterapii allergicheskogo rinita u detey. *Current Pediatrics.* 2007; 6 (6): 85–91. (In Russ.)
451. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014; 5 (2): 202. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>
452. Klimov V.V., Koshkarova N.S., Sviridova V.S., Klimov A.V. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya pri allergicheskom rinite. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022; 21 (2): 168–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>

453. Tomé M., Lourenço O. Avoidance Measures for Patients with Allergic Rhinitis: A Scoping Review. *Children* (Basel). 2023; 10 (2): 300. <https://doi.org/10.3390/children10020300>
454. Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.019>
455. Hong D., Weng J., Ye M., Liu Y. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023; 89 (4): 101272. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.03.009>
456. Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (6 Pt 1): 1101–1107. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105525>
457. Hampel F. Jr., Howland W. 3rd, Van Bavel J., Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14 (1): 56–63.
458. Day J.H., Briscoe M., Widlitz M.D. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101 (5): 638–645. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70172-1)
459. Murris-Espin M., Melac M., Charpentier J.C., Didier A. Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80 (5): 399–403. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62991-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62991-2)
460. Gehanno P., Bremard-Oury C., Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 76 (6): 507–512. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63269-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63269-3)
461. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L., Reynolds R., Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (5): 927–933. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70070-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70070-9)
462. Nunes C., Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000; 10 (1): 20–23.
463. Martínez-Cócera C., De Molina M., Martí-Guadaño E., et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005; 15 (1): 22–29.
464. Canonica G.W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy.* 2007; 62 (4): 359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x>
465. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2009; 31 (5): 921–944. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.017>
466. Singh Randhawa A., Mohd Noor N., Md Daud M.K., Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 12: 731201. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.731201>
467. Brown K.R., Bernstein J.A. Clinically relevant outcome measures of novel pharmacotherapy for nonallergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15 (3): 204–212. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000166>
468. Kaliner M.A., Berger W.E., Ratner P.H., Siegel C.J. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (2 Suppl): S6–S11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.010>
469. LaForce C.F., Corren J., Wheeler W.J., Berger W.E. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (2): 154–159. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61468-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61468-8)
470. Torres M.I., Gil-Mata S., Bognanni A., et al. Intranasal Versus Oral Treatments for Allergic Rhinitis: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (12): 3404–3418. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.09.001>
471. Du K., Qing H., Zheng M., Wang X., Zhang L. Intranasal antihistamine is superior to oral H1 antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125 (5): 589–596.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.038>
472. Krishnamoorthy M., Mohd Noor N., Mat Lazim N., Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 2020; 80 (17): 1831–1851. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>
473. Dockhorn R.J., Baumgartner R.A., Leff J.A., et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax.* 2000; 55 (4): 260–265. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.260>

474. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016; 83: 989–997. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.003>
475. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C., et al. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects — new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022; 310: 121056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>
476. Tunca S., Yilmaz O., Ocalan M., et al. Potentially Overlooked Risk for Neuropsychiatric Symptoms in Children: Montelukast Treatment. *J Paediatr Child Health*. 2025; 61 (8): 1287–1294. <https://doi.org/10.1111/jpc.70092>
477. Kim J.W., Kim M., Seo M.S., Shin J. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with montelukast use in children and adolescents: a population-based case-crossover study. *BMJ Paediatrics Open*. 2024; 8: e002483. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002483>
478. Sobczak M., Pawliczak R. Montelukast: risk of mental disorders vs. efficacy-a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1659852. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1659852>
479. Marketon J.I., Sternberg E.M. The glucocorticoid receptor: a revisited target for toxins. *Toxins (Basel)*. 2010; 2 (6): 1357–1380. <https://doi.org/10.3390/toxins2061357>
480. Chetta A., Olivieri D. Role of Inhaled Steroids in Vascular Airway Remodelling in Asthma and COPD. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 397693. <https://doi.org/10.1155/2012/397693>
481. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S., Panasov S.A. Intranazalnye glyukokortikosteroidy — preparaty vybora pri lechenii vospalitel'noy patologii polosti nosa i okolonosovykh pazukh. *RMJ*. 2016; 21: 1403–1406. (In Russ.)
482. Baroody F.M., Shenaq D., DeTineo M., Wang J., Naclerio R.M. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (6): 1342–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.015>
483. Shilenkova V.V. Chto my znaem o bezopasnosti intranazalnykh kortikosteroidov? *Current Pediatrics*. 2012; 2: 112–126. (In Russ.)
484. Verkerk M.M., Bhatia D., Rimmer J., Earls P., Sacks R., Harvey R.J. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29 (1): 3–18. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4111>
485. Mohya O.H., Alghamdi A.A., Alomar A.A., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in treating nasal polyposis : a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024;16(9):e70498. <https://doi.org/10.7759/cureus.70498>
486. Soe K.K., Krikeerati T., Pheerapanyawaranun C., Niyomnaitham S., Phinyo P., Thongngarm T. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose intranasal corticosteroids for moderate-to-severe allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1184552. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184552>
487. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005; 28 (8): 707–719. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00005>
488. Hoang M.P., Chitsuthipakorn W., Seresirikachorn K., Snidvongs K. As-needed intranasal corticosteroid spray for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2022; 60 (4): 242–251. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.355>
489. Khatiyawittayakun L., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9 (1): 72–78. <https://doi.org/10.1002/alr.22204>
490. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80 (3): 372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>
491. Donaldson A.M., Choby G., Kim D.H., Marks L.A., Lal D. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163 (6): 1097–1108. <https://doi.org/10.1177/0194599820931455>
492. Donaldson A.M., Choby G., Kim D.H., Marks L.A., Lal D. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163 (6): 1087–1096. <https://doi.org/10.1177/0194599820931454>
493. Skoner D.P., Rachelefsky G.S., Meltzer E.O., et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics*. 2000; 105 (2): E23. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e23>
494. Skoner D.P., Berger W.E., Gawchik S.M., Akbary A., Qiu C. Intranasal triamcinolone and growth velocity. *Pediatrics*. 2015; 135 (2): e348–e356. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1641>
495. Murphy K., Uryniak T., Simpson B., O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (5): 723–730. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61072-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61072-1)

496. Wolthers O.D., Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy*. 1994; 49 (2): 96–99. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00807.x>
497. Lee L.A., Sterling R., Máspero J., Clements D., Ellsworth A., Pedersen S. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (4): 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.04.008>
498. Skoner D.P., Meltzer E.O., Milgrom H., Stryszak P., Teper A., Staudinger H. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in children 4–9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma*. 2011; 48 (8): 848–859. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.604883>
499. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016; 11: 18. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>
500. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A., et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000; 105 (2): E22. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e22>
501. Karpova E.P., Tulupov D.A. Mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis in children. *Medical Council*. 2013;(2):66-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-66-70>
502. Segboer C., Gevorgyan A., Avdeeva K., et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019 (11): CD010592. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010592.pub2>
503. Wu E.L., Harris W.C., Babcock C.M., Alexander B.H., Riley C.A., McCoul E.D. Epistaxis Risk Associated with Intranasal Corticosteroid Sprays: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 161 (1): 18–27. <https://doi.org/10.1177/0194599819832277>
504. Nenasheva N.M., Shilenkova V.V. Control of allergic rhinitis symptoms in adults in the Russian Federation: results of an online survey. *RMJ. Medical Review*. 2021; 5 ( ): 1–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5--1-8>
505. Chitsuthipakorn W., Hoang M.P., Kanjanawasee D., Seresirikachorn K., Snidvongs K. Combined medical therapy in the treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analyses. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022; 12 (12): 1480–1502. <https://doi.org/10.1002/alr.23015>
506. Bodnya O.S., Nenasheva N.M. Antagonisty leykotrienovykh retseptorov — mesto v terapii allergicheskikh zabolevaniy. *Prakticheskaya allergologiya*. 2021;1:24-29. (In Russ.) [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_1\\_24-29](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_24-29)
507. Liu G., Zhou X., Chen J., Liu F. Oral Antihistamines Alone vs in Combination with Leukotriene Receptor Antagonists for Allergic Rhinitis: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 158 (3): 450–458. <https://doi.org/10.1177/0194599817752624>
508. Wang Q., Liu B., Hu Y. Effects of montelukast on allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2025;17(10):7557-7568. <https://doi.org/10.62347/ZBEV1016>
509. Shao M., Sun J., Zheng Q. Efficacy and safety of montelukast-levocetirizine combination therapy in combined allergic rhinitis and asthma syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2025; 62 (3): 376–385. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2415544>
510. Kim J.S., Stybayeva G., Hwang S.H. Efficacy of a Combination Therapy of Montelukast and Antihistamines in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2025; 17 (6): 692–708. <https://doi.org/10.4168/aaair.2025.17.6.692>
511. Panchal S., et al. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 7 (1): 83–90. <http://www.ijorl.com>
512. Kim C.K., Hwang Y., Song D.J., et al. Efficacy and Safety of Montelukast+Levocetirizine Combination Therapy Compared to Montelukast Monotherapy for Allergic Rhinitis in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024; 16 (6): 652–667. <https://doi.org/10.4168/aaair.2024.16.6.652>
513. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (6): 949–955. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124467>
514. Saengpanich S., deTineo M., Naclerio R.M., Baroody F.M. Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):557-562. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.5.557>
515. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34 (2): 259–267. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01877.x>
516. Pinar E., Eryigit O., Oncel S., Calli C., Yilmaz O., Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2008; 35 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.06.004>

517. Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): 264–271. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60452-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60452-8)
518. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31 (1): 61–68.
519. Ghanbari N., Eftekhari K., Samadzadeh-Mamaghani M., Sedighiyan M., Diaz D.N., Shafiei A. Comparative Efficacy of Mometasone Nasal Spray Combined with Different Doses of Desloratadine, and Montelukast in Childhood Allergic Rhinitis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2024; 23 (4): 366–373. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v23i4.16211>
520. Seresirikachorn K., Mullol J., Limitlaohaphan K., Asvapoositkul V., Snidvongs K. Leukotriene receptor antagonist addition to intranasal steroid: systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021; 59 (1): 2–9. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.126>
521. Goh B.S., Ismail M.I., Husain S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.* 2014; 128 (3): 242–248.
522. Chen H., Zhang L., Lou H., Wang Y., Cao F., Wang C. A randomized trial of comparing a combination of montelukast and budesonide with budesonide in allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2021; 131 (4): E1054–E1061. <https://doi.org/10.1002/lary.28433>
523. Esteitie R., deTineo M., Naclerio R.M., Baroody F.M. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2): 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.05.017>
524. Patel D., Garadi R., Brubaker M., et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28 (5): 592–599. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3033>
525. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (4): 261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4223>
526. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124 (2): 171–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>
527. Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (5): 301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>
528. Prenner B.M., Amar N.J., Hampel F.C. Jr., Caracta C.F., Wu W. Efficacy and safety of GSP301 nasal spray in children aged 6 to 11 years with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129 (5): 618–626.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.07.029>
529. Debbaneh P.M., Bareiss A.K., Wise S.K., McCoul E.D. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 161 (3): 412–418. <https://doi.org/10.1177/0194599819841883>
530. Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Khattiyawittayakun L., Snidvongs K. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (10): 1083–1092. <https://doi.org/10.1002/alr.22166>
531. Spangler D.L., Abelson M.B., Ober A., Gotnes P.J. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal allergen challenge models. *Clin Ther.* 2003; 25 (8): 2245–2267. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80217-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80217-5)
532. Birchall M.A., Henderson J.C., Studham J.M., Pride N.B., Fuller R.W. The effect of topical sodium cromoglycate on intranasal histamine challenge in allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994; 19 (6): 521–525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1994.tb01281.x>
533. Vermeulen J., Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5 (4): 209–213. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1994.tb00241.x>
534. Njaa F., Baekken T., Bjaamer D., Holme J.I., Korsrud F., Woxen O., Olsen A.K. Levocabastine compared with sodium cromoglycate eye drops in children with both birch and grass pollen allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992; 3(1): 39–42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1992.tb00025.x>

535. Palma-Carlos A.G., Chieira C., Conde T.A., Cordeiro J.A. Double-blind comparison of levocabastine nasal spray with sodium cromoglycate nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1991; 67 (4): 394–398.
536. Gane J., Buckley R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1 (1): 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.07.001>
537. Hardas A., Singh N., Mohanty A., Sahu S.K. Efficacy of montelukast in preventing seasonal recurrence of vernal keratoconjunctivitis in children. *Eye (Lond)*. 2022; 36 (5): 978–984. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01484-3>
538. Naclerio R. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(2):129-139. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.027>
539. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011; 66 (5): 686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x>
540. Juel-Berg N., Darling P., Bolvig J., et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31 (1): 19–28. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4397>
541. Ural A., Oktmer T.K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol*. 2009; 123 (5): 517–521.
542. Head K., Snidvongs K., Glew S., Scadding G., Schilder A.G., Philpott C., Hopkins C. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6 (6): CD012597. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012597.pub2>
543. Garavello W., Somigliana E., Acaia B., Gaini L., Pignataro L., Gaini R.M. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 151 (2): 137–141. <https://doi.org/10.1159/000236003>
544. Gao X.P., Zhou Y., Feng N.Y., et al. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016; 30 (9): 702–711. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2016.09.008>
545. Kryukov A.I., Nosulya E.V., Kim I.A. Promyvanie nosa: vozmozhnosti i nedostatki. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018; 83 (6): 76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20188306176>
546. Negrini A.C., Troise C., Voltolini S., Horak F., Bachert C., Janssens M. Oral antihistamine/decongestant treatment compared with intranasal corticosteroids in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1995.tb01003.x>
547. Barnes M.L., Bialosterski B.T., Gray R.D., Fardon T.C., Lipworth B.J. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005; 43 (4): 291–295.
548. Morris S., Eccles R., Martez S.J., Riker D.K. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline. *Rhinology*. 1997;35(3):117-122.
549. Luyten A., Bürgler A., Glick S., et al. Ambient pollen exposure and pollen allergy symptom severity in the EPOCHAL study. *Allergy*. 2024;79(7):1908-1920. <https://doi.org/10.1111/all.16130>
550. Orban N.T., Jacobson M.R., Nouri-Aria K.T., Durham S.R., Eifan A.O. Repetitive nasal allergen challenge in allergic rhinitis: Priming and Th2-type inflammation but no evidence of remodelling. *Clin Exp Allergy*. 2021; 51 (2): 329–338. <https://doi.org/10.1111/cea.13775>
551. Bonay M., Neukirch C., Grandsaigne M., et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*. 2006; 61 (1): 111–118. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00967.x>
552. Noyama Y., Okano M., Fujiwara T., et al. Effect of intranasal corticosteroid on pre-onset activation of eosinophils and mast cells in experimental Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2016; 65 (3): 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.12.007>
553. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001; 56 (10): 928–936. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x>
554. Mizuguchi H., Kitamura Y., Kondo Y., et al. Preseasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses nasal symptoms and expression of histamine H<sub>1</sub> receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010; 32 (10): 745–748. <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.10.1533687>
555. Stern M.A., Darnell R., Tudor D. Can an antihistamine delay appearance of hay fever symptoms when given prior to pollen season? *Allergy*. 1997; 52 (4): 440–444. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb01026.x>
556. Wu P., Mitchell S., Walsh G.M. A new antihistamine levocetirizine inhibits eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 under flow conditions. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (8): 1073–1079. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02290.x>
557. Yonekura S., Okamoto Y., Yamamoto H., et al. Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162 (1): 71–78. <https://doi.org/10.1159/000350926>
558. Matsune S., Saruya S., Sawaki S., et al. *Arerugi*. 2016; 65 (1): 57–65. <https://doi.org/10.15036/arerugi.65.57>

559. Yonekura S., Okamoto Y., Okubo K., et al. Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in the prevention of cedar pollinosis in a community setting. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(3):195-203.
560. Tang R., Lei S., Zhu L., Lv Y., Li H. Prevention of omalizumab for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a retrospective cohort study. *Front Immunol.* 2022; 13: 913424. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.913424>
561. Di Bona D., Plaia A., Leto-Barone M.S., La Piana S., Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (8): 1301–1309. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840>
562. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007; 62 (8): 943–948. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
563. Valovirta E., Petersen T.H., Piotrowska T., et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (2): 529–538.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.014>
564. Bédard A., Basagaña X., Anto J.M., et al. Treatment of allergic rhinitis during and outside the pollen season using mobile technology. A MASK study. *Clin Transl Allergy.* 2020; 10 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00342-x>
565. Canonica G.W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J.* 2011; 4 (2): 47–53. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182093e19>
566. Salmun L.M., Lorber R. 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC Fam Pract.* 2002; 3: 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-3-14>
567. Horak F., Stübner U.P., Zieglmayer R., Harris A.G. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (6): 956–961. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124657>
568. Petrov V.I., Maljuzhinskaya N.V., Shishimorov I.N. Clinical efficiency of desloratadine therapy in children with persistent form of allergic rhinitis and its effect on bronchial asthma symptoms. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010; 6 (1): 73–76.
569. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
570. Nosulya E.V., Kim I.A., Kunelskaya V.Ya., Luchsheva Yu.V. Advanced Therapy of Allergic Rhinitis: Possibilities, Limitations and Prospects. *Russian Rhinology.* 2023; 31 (1): 54–59. <https://doi.org/10.17116/rosrino20233101154>
571. Dai Q., Duan C., Liu Q., Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2017; 38 (3): 321–324. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.01.034>
572. Nakajima R., Morita N., Watanabe F., Kosuge Y. Association Between Inappropriate Use of Over-The-Counter Drugs for Allergic Rhinitis and Side Effects on the Central Nervous system-a Cross-Sectional Survey. *Patient Prefer Adherence.* 2022; 16: 3111–3118. <https://doi.org/10.2147/PPA.S388226>
573. Kim C.K., Hwang Y.H., Song D.J., Yu J., Sohn M.H., Park Y.M., et al. A randomized, multicenter, controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of montelukast/levocetirizine combination therapy compared to montelukast monotherapy for allergic rhinitis with or without asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(2):AB158. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.501>
574. Chen H., Luo X., Xiong Q., Yang L. Meta-analysis of efficacy and safety of intranasal corticosteroids combined with oral H<sub>1</sub>-antihistamine in the treatment of allergic rhinitis. *China Pharmacy.* 2025;36(23):2985-2989. Chinese. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.18>
575. Trusova O.V., Kamaev A.V., Korostovtsev D.S. The feasibility of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma in children with polysensitization. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2024; (2): 60–67. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>
576. Nosulya E.V., Kim I.A., Kunelskaya V.Ya., Luchsheva Yu.V., Yushkina M.A., Aleksanyan T.A. Efficacy of mometasone—olopatadine fixed combination in clinical trials and real-life clinical settings. *Russian Rhinology.* 2023; 31 (2): 131–136. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021131>
577. Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Karneeva O.V., et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Russian Otorhinolaryngology.* 2020; 19 (3): 88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>

578. Yudina S.M., Tarabrina O.V., Ivanova I.A., Makeeva I.Yu. Osobennosti mestnykh i sistemnykh mekhanizmov allergicheskogo vospaleniya pri sezonnom allergicheskom rinite. *Human and His Health*. 2018; (2): 38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-2/06>
579. Stezhkina E.V., Belykh N.A., Ulyanov K.I., Busareva E.S., Agapova A.I., Seleznyova Yu.M., Karaseva V.S. Vliyanie intensivnosti pyleniya berezy na osobennosti techeniya pollinoza u detey. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2025; (4): 9–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-9-23>
580. Karaki M., Akiyama K., Mori N. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40 (3): 277–281. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2012.09.004>
581. Wandalsen G.F., Miranda C., Ensina L.F., et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83 (6): 633–639. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.08.009>
582. Ukhanova A.P., Dzhabarova A.A., Sivun V.I., Burindina E.I. Perspectives of genetically engineered therapy in severe seasonal allergic rhinitis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018; 11 (2): 36–40. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(2\).36-40](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40)
583. Pavlova K.S., Kulichenko D.S., Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I. Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022; 19 (2): 164–174. <https://doi.org/10.36691/rja1539>
584. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S., et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (2): 274–280. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121949>
585. Chervinsky P., Casale T., Townley R., et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91 (2): 160–167.
586. Tsabouri S., Ntritsos G., Koskeridis F., Evangelou E., Olsson P., Kostikas K. Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021; 59 (6): 501–510. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.159>
587. Xu B., Tang L., Huang W., Xie S., Ye J., Luo G. Meta-analysis of the adoption of omalizumab in the treatment of pediatric allergic diseases. *Heliyon*. 2024; 10 (8): e29365. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29365>
588. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (3): 332–340. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.001>
589. Okubo K., Okano M., Sato N., et al. Add-On Omalizumab for Inadequately Controlled Severe Pollinosis Despite Standard-of-Care: A Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (9): 3130–3140.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.068>
590. Kopp M.V., Hamelmann E., Zielen S., et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39 (2): 271–279.
591. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N., et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (1): 134–140.
592. Busse W.W., Maspero J.F., Lu Y., et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (5): 565–576.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.026>
593. Fiocchi A.G., Phipatanakul W., Zeiger R.Z., et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J*. 2021; 58 (6): 2100558.
594. Bragança M., Pereira A.M., Plácido J.L., Amaral L. Dupilumab in pediatric severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2024; 141 (1): 55–56. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.06.006>
595. Peters A.T., Wagenmann M., Bernstein J.A., et al. Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2023; 44 (4): 265–274. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230015>
596. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S., et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (1): 171–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.051>
597. Gupta A., Pouliquen I., Austin D., et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54: 1957–1967.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Публикация документа поддержана Ассоциацией детских аллергологов и иммунологов России

## FUNDING SOURCES

The publication of the document was supported by the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

### **Смолкин Юрий Соломонович**

Разработка концепции (формулировка ключевых целей и задач документа)

Методология (разработка общей структуры и подходов)

Консультации (общее научное руководство)

Управление проектом (координация и планирование)

Подготовка текста – оценка и редактирование (финальная редакция)

### **Масальский Сергей Сергеевич**

Разработка концепции (соучастие в концепции и алгоритмах)

Методология (создание диагностических и терапевтических алгоритмов)

Консультации (руководство разделом «Дифференциальная диагностика»)

Управление проектом (составление документа, координация)

Подготовка текста – оценка и редактирование (редакция и составление текста)

### **Барычева Людмила Юрьевна**

Разработка концепции (раздел «Алгоритм диагностики»)

Методология (разработка диагностического алгоритма)

Консультации (руководство диагностической группой)

Проведение исследования (сбор и анализ диагностических данных)

Подготовка текста (написание черновика раздела)

Подготовка текста – оценка и редактирование

Проверка (валидация диагностических критериев)

### **Белых Наталья Анатольевна**

Проведение исследования (сбор и анализ клинических данных)

Подготовка текста (написание отдельных фрагментов)

Работа с данными (обработка данных)

### **Бочарова Ксения Александровна**

Разработка концепции (разделы «Клинические особенности по возрастам» и терапия)

Методология (разработка возрастных групп и критериев)

Консультации (руководство возрастным разделом)

Проведение исследования (анализ клинических проявлений)

Подготовка текста (написание черновика)

Подготовка текста – оценка и редактирование

Визуализация (создание таблиц и схем)

Проверка (проверка данных)

### **Емелина Юлия Николаевна**

Разработка концепции (раздел «Факторы риска»)

Методология (разработка подхода к оценке триггеров)

Консультации (руководство группой факторов риска)

Проведение исследования (сбор данных по регионам, мониторинг пыльцы)  
Подготовка текста (написание черновика раздела)  
Подготовка текста – оценка и редактирование  
Работа с данными (обработка эпидемиологических данных)

**Ермакова Маргарита Кузьминична**

Проведение исследования (анализ средовых и аллергенных факторов)  
Подготовка текста (написание фрагментов по триггерам)  
Работа с данными (обработка данных по аллергенам)

**Камаев Андрей Вячеславович**

Проведение исследования (сбор и анализ данных)  
Подготовка текста (написание соответствующих разделов)  
Формальный анализ (статистическая обработка, если применимо)

**Камалтынова Елена Михайловна**

Проведение исследования (сбор данных по омоложению проявлений АР)  
Подготовка текста (написание эпидемиологических разделов)  
Работа с данными (обработка данных)

**Карпова Елена Павловна**

Проведение исследования (диагностический раздел – эндоскопия, цитология, ЛОР-аспекты)  
Подготовка текста (написание фрагментов по диагностике)  
Проверка (валидация риноскопических и дифференциально-диагностических данных)

**Ларькова Инна Анатольевна**

Проведение исследования (раздел терапии, комбинированные препараты)  
Подготовка текста (написание по ступенчатой терапии)  
Работа с данными (анализ эффективности препаратов)

**Лепешкова Татьяна Сергеевна**

Проведение исследования (диагностика – специфический IgE, мультиплексные анализы, организационные вопросы)  
Подготовка текста (написание соответствующих разделов)  
Проверка (валидация лабораторных данных)

**Макарова Светлана Геннадиевна**

Проведение исследования (анализ зон сенсибилизации и течения АР)  
Подготовка текста (написание по региональным особенностям)  
Работа с данными (обработка данных по пыльце и аллергенам)

**Мигачёва Наталья Бегиевна**

Разработка концепции (раздел «Патогенез»)  
Методология (описание механизмов развития АР)  
Консультации (руководство группой патогенеза)  
Проведение исследования (анализ клеточных и молекулярных механизмов)  
Подготовка текста (написание черновика раздела)  
Подготовка текста – оценка и редактирование  
Формальный анализ (анализ литературы по патогенезу)

**Никонова Екатерина Сергеевна**

Проведение исследования (сбор и анализ клинических данных)  
Подготовка текста (написание отдельных фрагментов)  
Работа с данными (обработка данных пациентов)

**Прилуцкий Александр Сергеевич**

Проведение исследования (диагностика, биологическая терапия)  
Подготовка текста (написание фрагментов по методам диагностики)  
Проверка (валидация диагностических алгоритмов)

**Стежкина Елена Викторовна**

Разработка концепции (раздел «Организационные моменты: профилактика, диспансеризация, работа в поликлинике»)  
Методология (разработка подходов к диспансерному наблюдению)  
Консультации (руководство организационной группой)  
Проведение исследования (сбор данных по организации здравоохранения)  
Подготовка текста (написание раздела)  
Подготовка текста – оценка и редактирование

**Трусова Ольга Валерьевна**

Проведение исследования (диагностика – чек-лист симптомов, провокационное тестирование)  
Подготовка текста (написание, по клинической оценке)  
Работа с данными (обработка данных по симптомам)

**Тулупов Денис Андреевич**

Проведение исследования (возрастные группы, диагностика – назальная цитология, дифференциальная диагностика)  
Подготовка текста (написание соответствующих фрагментов)  
Проверка (валидация эндоскопических и цитологических данных)

**Файзуллина Резеда Мансафовна**

Проведение исследования (дифференциальная диагностика и терапия, педиатрические ограничения)  
Подготовка текста (написание по сложным случаям)  
Проверка (валидация алгоритмов для детей раннего возраста)

**Хакимова Резеда Фидаиловна**

Проведение исследования (патогенез и терапия – комбинированные препараты)  
Подготовка текста (написание по биологической терапии и комбинациям)  
Формальный анализ (анализ данных по эффективности)

**Чурюкина Элла Витальевна**

Подготовка текста (написание соответствующих разделов (факторы риска – акарициды, животные, плесень; диагностика – эндоскопия; дифференциальная диагностика))  
Проверка (валидация данных по аллергенам и коморбидности)

**Шахова Наталья Викторовна**

Разработка концепции (раздел «Введение» – актуальность, эпидемиология, проблемы раннего возраста)  
Методология (разработка подхода к оценке распространенности и коморбидности)

Консультации (руководство вводной группой)  
Проведение исследования (сбор данных по эпидемиологии и качеству жизни)  
Подготовка текста (написание введения)  
Подготовка текста – оценка и редактирование  
Управление проектом (координация начальных этапов)

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Все авторы участвовали в обсуждении и согласовании финального текста (что соответствует ролям «Проверка» и «Редактирование» в широком смысле). Роли «Создание программного обеспечения» и «Привлечение финансирования» в данном проекте не применялись.

## THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Below is the complete list of authors of the consensus document “Allergic Rhinitis” (ADAIR, 2023/2026) with their contributions according to the CRediT taxonomy (ANSI/NISO Z39.104-2022). Roles are given in English.

### **Smolkin Yuri Solomonovich**

Conceptualization (formulation of key goals and objectives)  
Methodology (design of overall structure and approaches)  
Supervision (general scientific guidance)  
Project Administration (coordination and planning)  
Writing – Review & Editing (final editing)

### **Masalsky Sergey Sergeevich**

Conceptualization (co development of concept and algorithms)  
Methodology (creation of diagnostic and therapeutic algorithms)  
Supervision (leadership of the differential diagnosis section)  
Project Administration (document compilation, coordination)  
Validation (verification of clinical data)  
Resources (provision of clinical materials)  
Writing – Review & Editing (text editing and composition)

### **Barycheva Lyudmila Yurievna**

Conceptualization (section “Diagnostic algorithm”)  
Methodology (development of diagnostic algorithm)  
Supervision (leadership of diagnostic group)  
Investigation (collection and analysis of diagnostic data)  
Writing – Original Draft (drafting the section)  
Writing – Review & Editing  
Validation (validation of diagnostic criteria)

### **Belykh Natalia Anatolievna**

Investigation (collection and analysis of clinical data)  
Writing – Original Draft (drafting separate fragments)  
Data Curation (data processing)

### **Bocharova Ksenia Alexandrovna**

Conceptualization (sections “Clinical features by age” and therapy)  
Methodology (design of age groups and criteria)  
Supervision (leadership of age related section)

Investigation (analysis of clinical manifestations)

Writing – Original Draft (drafting)

Writing – Review & Editing

Visualization (creation of tables and schemes)

Validation (data verification)

**Emelina Yulia Nikolaevna**

Conceptualization (section “Risk factors”)

Methodology (design of approach to trigger assessment)

Supervision (leadership of risk factors group)

Investigation (data collection by regions, pollen monitoring)

Writing – Original Draft (drafting the section)

Writing – Review & Editing

Data Curation (processing of epidemiological data)

**Ermakova Margarita Kuzminichna**

Investigation (analysis of environmental and allergen triggers)

Writing – Original Draft (drafting fragments on triggers)

Data Curation (processing allergen data)

**Kamaev Andrey Vyacheslavovich**

Investigation (collection and analysis of data, comorbidity or therapy)

Writing – Original Draft (drafting relevant sections)

Formal Analysis (statistical processing, if applicable)

**Kamaltynova Elena Mikhailovna**

Investigation (collection of data on earlier manifestation of AR)

Writing – Original Draft (drafting epidemiological sections)

Data Curation (data processing)

**Karpova Elena Pavlovna**

Investigation (diagnostic section – endoscopy, cytology, ENT aspects)

Writing – Original Draft (drafting fragments on diagnostics)

Validation (validation of rhinoscopic and differential diagnostic data)

**Larkova Inna Anatolievna**

Investigation (therapy section, fixed combinations)

Writing – Original Draft (drafting on stepwise therapy)

Data Curation (analysis of drug efficacy)

**Lepeshkova Tatiana Sergeevna**

Investigation (diagnostics – specific IgE, multiplex assays, organisational issues)

Writing – Original Draft (drafting relevant sections)

Validation (validation of laboratory data)

**Makarova Svetlana Gennadievna**

Investigation (analysis of sensitisation zones and AR course)

Writing – Original Draft (drafting on regional features)

Data Curation (processing pollen and allergen data)

**Migacheva Natalia Begievna**

Conceptualization (section “Pathogenesis”)  
Methodology (description of AR mechanisms)  
Supervision (leadership of pathogenesis group)  
Investigation (analysis of cellular and molecular mechanisms)  
Writing – Original Draft (drafting the section)  
Writing – Review & Editing  
Formal Analysis (literature analysis on pathogenesis)

**Nikonova Ekaterina Sergeevna**

Investigation (collection and analysis of clinical data)  
Writing – Original Draft (drafting separate fragments)  
Data Curation (processing patient data)

**Prilutsky Alexander Sergeevich**

Investigation (diagnostics – physical examination, provocation tests)  
Writing – Original Draft (drafting fragments on diagnostic methods)  
Validation (validation of diagnostic algorithms)

**Stezhkina Elena Viktorovna**

Conceptualization (section “Organisational aspects: prevention, follow up, outpatient care”)  
Methodology (design of follow up approaches)  
Supervision (leadership of organisational group)  
Investigation (data collection on healthcare organisation)  
Writing – Original Draft (drafting the section)  
Writing – Review & Editing

**Trusova Olga Valerievna**

Investigation (diagnostics – symptom checklist, history taking)  
Writing – Original Draft (drafting on clinical assessment)  
Data Curation (processing symptom data)

**Tulupov Denis Andreevich**

Investigation (age groups, diagnostics – nasal cytology, differential diagnosis)  
Writing – Original Draft (drafting relevant fragments)  
Validation (validation of endoscopic and cytological data)

**Faizullina Rezeda Mansafovna**

Investigation (differential diagnosis and therapy, paediatric limitations)  
Writing – Original Draft (drafting on complex cases)  
Validation (validation of algorithms for young children)

**Khakimova Rezeda Fidailovna**

Investigation (pathogenesis and therapy – combination drugs)  
Writing – Original Draft (drafting on biological therapy and combinations)  
Formal Analysis (data analysis on efficacy)

**Churyukina Ella Vitalevna**

Investigation (risk factors – acarids, animals, mould; diagnostics – endoscopy; differential diagnosis)

Writing – Original Draft (drafting corresponding sections)

Validation (validation of allergen and comorbidity data)

**Shakhova Natalia Viktorovna**

Conceptualization (section “Introduction” – relevance, epidemiology, early age issues)

Methodology (design of approach to prevalence and comorbidity assessment)

Supervision (leadership of introductory group)

Investigation (data collection on epidemiology and quality of life)

Writing – Original Draft (drafting the introduction)

Writing – Review & Editing

Project Administration (coordination of initial stages)

**NOTE:** All authors participated in the discussion and approval of the final text (corresponding broadly to the roles of Validation and Review & Editing). The roles of Software and Funding Acquisition were not applicable to this project.