

Современный взгляд на аллергический ринит: патогенез, диагностика и терапия

З. Д. Хаджиева, Д. И. Поздняков, А. Е. Рыбалко, Л. П. Лежнева, Н. С. Алейникова

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета;
Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хаджиева Зара Джамалеевна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (928) 822-05-99. E-mail: zara-farm@mail.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, заведующий лабораторией живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (918) 756-08-89. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Рыбалко Анастасия Евгеньевна – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. Тел.: +7 (918) 337-85-51. E-mail: Rybalko.nastya95@yandex.ru

Лежнева Лариса Петровна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (906) 461-89-27. E-mail: laralezhneva@yandex.ru

Алейникова Нелли Сергеевна – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. Тел.: +7 (928) 822-05-99. E-mail: zara-farm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена обзору этиологии, особенностей патофизиологии, диагностики и фармакотерапии аллергического ринита.

Аллергический ринит является распространенным заболеванием. Классические симптомы заболевания – заложенность носа, зуд носовой полости, ринорея и чихание. Негативные последствия аллергического ринита включают: нарушение сна, усталость, снижение концентрации внимания и ограничение в повседневной деятельности. Отрицательные последствия аллергического ринита связаны с хроническим воспалением слизистой оболочки носовой полости, что приводит к заложенности носа и негативно сказывается на общем состоянии больного, в частности нарушение вентиляционной функции носовых ходов может провоцировать инсомнию. Значительная вариабельность клинической симптоматики, факторы риска и последствия аллергического ринита диктуют необходимость постановки точного диагноза аллергического ринита, а также требуют разработки оптимальной стратегии терапии заболевания. Критерии, позволяющие наиболее точно диагностировать аллергический ринит: изучение анамнеза, физикальное обследование и накожное аллертестирование.

В рациональной терапии аллергического ринита определяющую роль играет назначение антиаллергических лекарственных препаратов – пероральных антигистаминных препаратов 2-го и 3-го поколений, а также интраназальных кортикостероидов, которые являются средствами базисной терапии аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергия, ринит, аллергический ринит, антигистаминные препараты.

Для цитирования: Хаджиева З.Д., Поздняков Д.И., Рыбалко А.Е., Лежнева Л.П., Алейникова Н.С. Современный взгляд на аллергический ринит: патогенез, диагностика и терапия. Фармация, 2019; 68 (4): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-01>

A MODERN VIEW ON ALLERGIC RHINITIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND THERAPY

Z.D. Khadzhiyeva, D.I. Pozdnyakov, A.E. Rybalko, L.P. Lezhneva, N.S. Aleinikova
Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Prospect, Pyatigorsk 357532,
Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zara Dzhamaleyevna Khadzhievna – Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a course of medical biotechnology at the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the VolgGMU Ministry of Health of Russia, Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (928) 822-05-99. E-mail: zara-farm@mail.ru

Pozdnyakov Dmitry Igorevich – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, Head of Living Systems of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of VolgGMU of the Ministry of Health of Russia. Tel.: + 7 (918) 756-08-89. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Rybalko Anastasia Evgenievna – postgraduate student of the full-time course of the Department of Pharmaceutical Technology with a course of medical biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of VolgGMU of the Ministry of Health of Russia. Tel.: + 7 (918) 337-85-51. E-mail: Rybalko.nastya95@yandex.ru

Lezhneva Larisa Petrovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology with a course of medical biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of VolgGMU of the Ministry of Health of Russia. Tel.: + 7 (906) 461-89-27. E-mail: laralezhneva@yandex.ru

Aleynikova Nelli Sergeevna – postgraduate student of the correspondence course of the Department of Pharmaceutical Technology with a course of medical biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of VolgGMU of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (928) 822-05-99. E-mail: zara-farm@mail.ru

SUMMARY

The paper reviews the etiology, features of pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy of allergic rhinitis.

Allergic rhinitis is a common disease. The classic symptoms of the disease are nasal congestion, nasal itching, rhinorrhea, and sneezing. The negative sequelae of allergic rhinitis include sleep disorders, fatigue, decreased concentration, and restricted daily activities and are associated with chronic nasal mucosal inflammation, which leads to nasal congestion and adversely affects a patient's general condition; in particular ventilation dysfunction of the nasal passages can provoke insomnia. Significant clinical symptom variability, risk factors, and sequelae of allergic rhinitis necessitate an accurate diagnosis of allergic rhinitis and also require the elaboration of an optimal treatment strategy for the disease. The criteria for the most accurate diagnosis of allergic rhinitis are history data, physical examination, and allergy skin testing.

The use of anti-allergic drugs, such as second- and third-generation oral antihistamines, as well as intranasal corticosteroids, which are basic therapy for allergic rhinitis, plays a decisive role in the rational therapy of allergic rhinitis.

Key words: allergy, rhinitis, allergic rhinitis, antihistamines.

For citation: Khadzhieva Z.D., Pozdnyakov D.I., Rybalko A.E., Lezhneva L.P., Aleynikova N.S. A modern view on allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (4): 5–10. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-04-01>

Аллергический ринит – распространенное заболевание, значительно ухудшающее качество жизни. Классическими симптомами заболевания являются заложенность носа, зуд носовой полости, ринорея и чихание. Негативные последствия аллергического ринита включают: нарушение сна, усталость, снижение концентрации внимания и ограничение в повседневной деятельности. Значительная вариабельность клинической симптоматики, факторы риска и последствия аллергического ринита диктуют необходимость постановки точного диагноза аллергического ринита, а также требуют разработки оптимальной стратегии терапии заболевания. Критерии, позволяющие наиболее точно диагностировать аллергический ринит: изучение анамнеза, физикальное обследование и накожное алерготестирование [1].

В рациональной терапии аллергического ринита определяющую роль играет назначение антиаллергических лекарственных препаратов – пероральных антигистаминных препаратов 2-го и 3-го поколений, а также интраназальных кортикостероидов, которые являются средствами базисной терапии аллергического ринита.

Хотя аллергический ринит является распространенным заболеванием, его диагностируют

и назначают первоначальную фармакотерапию чаще всего лицам, страдающим аллергическим ринитом с сопутствующей дисфункцией нижележащих отделов респираторной системы (например, бронхиальной астмой), в отличие от пациентов с изолированной формой аллергического ринита. Следовательно, аллергический ринит может привлекать внимание практических специалистов только при возникновении других осложнений, например астмы [2].

В статье представлен обзор этиологии, особенностей патофизиологии, диагностики и фармакотерапии аллергического ринита [3, 4]. Для обзора литературы были использованы публикации общего доступа за последние 5 лет, большинство которых были опубликованы в журналах, имеющих индексацию ВАК, Scopus или WoS.

Ринит в патогенетическом отношении представляет собой воспаление слизистой оболочки носовой полости, сопровождаемое следующей клинической симптоматикой: заложенность носа, ринорея, чихание и носовой зуд. Известны 2 этиологических варианта ринита: аллергического и неаллергического генеза. При аллергическом рините (АР) наблюдается типичный симптомокомплекс, развивающийся в ответ на действие аллергена. Неаллергический ринит

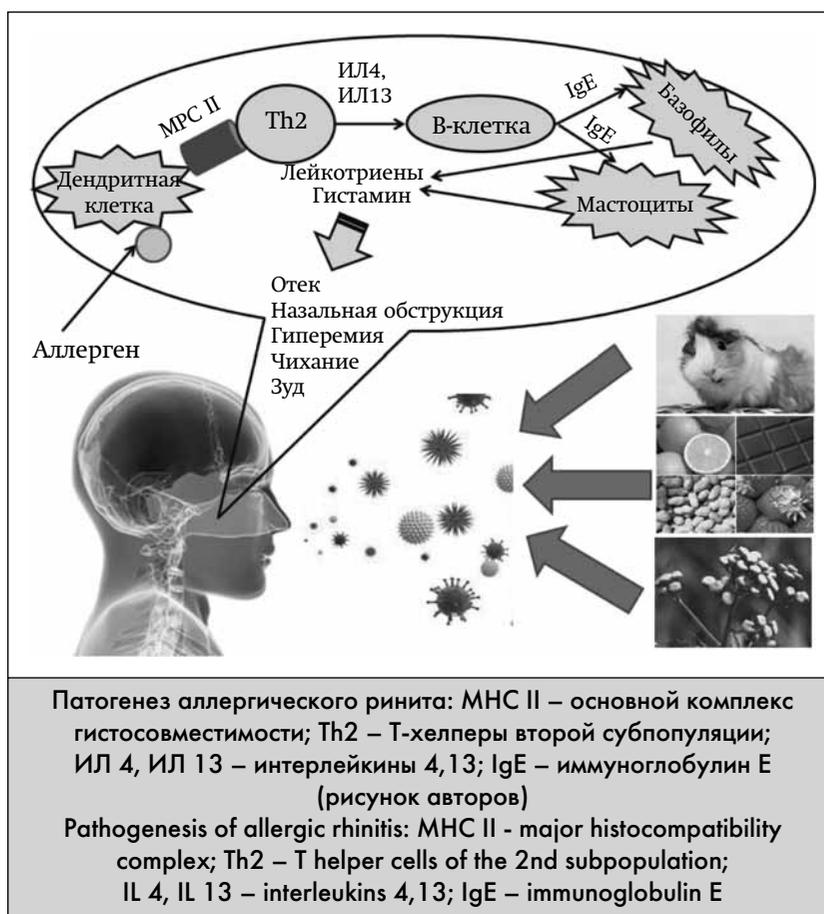
(НР) представляет собой состояние, при котором классические симптомы ринита опосредованы неаллергическими и неинфекционными триггерами. В зависимости от ведущей причины возникновения заболевания различают следующие виды НР: вазомоторный, профессиональный, гормональный, атрофический, сенильный, ятрогенный и др. [5].

Несмотря на вариабельность этиопатогенетических форм ринита в общей структуре заболеваемости, основная доля приходится на его аллергическую форму. Эпидемиологические исследования показывают, что от 20 до 30% взрослых и до 40% детей страдают от АР. При отсутствии адекватной диагностики и лечения АР является одним из основных предикторов развития тяжелых патологий респираторной системы аллергического генеза, например бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, сопутствующий АР симптомокомплекс существенно снижает качество жизни пациента [6, 7]. Установлено, что пациенты с АР в 1,8 раза чаще страдают от респираторной дисфункции во время сна, по сравнению с пациентами без заложенности носа, при отсутствии аллергии. При этом нарушение легочной вентиляции, вызванное обструкцией носовых ходов, проявляющейся в виде обструктивного апноэ во сне, является одной из основных причин интрасомнической формы бессонницы [8]. Возникающая инсомния может привести к негативным последствиям для социальной адаптации пациента, снижению когнитивных способностей, нарушению концентрации внимания, раздражительности, агрессии [9]. Установлена прямая корреляционная связь между АР и частотой возникновения аллергического конъюнктивита, симптомы которого обычно включают покраснение интраокулярных областей, разрывы сосудов глазного яблока и зуд глаз [10, 11].

Патогенез АР представляет собой типичный каскад аллергической реакции реактивного типа (см. рисунок). Тучные клетки, CD4-позитивные Т-клетки, В-клетки, макрофаги и эозинофилы прони-

кают в носовую оболочку при воздействии аллергена (воздушно-пылевых клещей, продуктов жизнедеятельности насекомых, шерсти животных, плесени и пыльцы).

У пациентов с аллергическим статусом Т-клетки, инфильтрирующие слизистую оболочку носа, преимущественно представлены Т-хелперами 2-й субпопуляции (Th2), которые высвобождают цитокины (например, интерлейкины: IL-3, IL-4, IL-5 и IL-13). Выделяющиеся IL, в свою очередь, являются факторами дополнительного релизинга иммуноглобулина E (IgE) плазматическими клетками. IgE связывается Fcε1 (высокоаффинные рецепторы к IgE) – быстро реагирующими рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. Последующая специфическая реакция аллергена с фиксированными на поверхности иммунокомпетентных клеток IgE приводит к дегрануляции и высвобождению медиаторов аллергии гистамина и лейкотриенов, которые вызывают артериальную вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, зуд, ринорею, бронхорею и спазм гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Вторичные мессенджеры и цитокины, высвобождение которых



имело место на ранней стадии иммунного ответа на аллерген, вызывают дополнительный клеточный воспалительный ответ в течение следующих 4–8 ч (поздний фазовый воспалительный ответ), что приводит к рецидивирующим, часто длительно сохраняющимся симптомам (обычно – заложенность носа) [12].

Тяжесть течения АР зависит от характера аллергена. Тщательное изучение анамнеза и физикальное обследование – ключевые принципы для точной постановки диагноза АР. Для определения потенциальных аллергенов рекомендуется оценка состояния окружающей среды пациента, а также консультация врача-аллерголога и проведение «специфических кожных проб» [13]. Для кожных проб разумно использовать специфические для аллергенов IgE-тесты (например, с помощью твердофазного иммуноферментного анализа), которые обеспечивают измерение *in vitro* конкретных уровней IgE пациента против конкретных аллергенов. Однако кожные тесты обычно считаются более чувствительными и экономически выгодными, чем тесты на сывороточные IgE [12].

Значительная эпидемиологическая составляющая АР, комплексный характер патогенеза, обширный спектр осложнений и неблагоприятных процессов, сопутствующих АР (обструктивное апноэ во сне, носовые полипы, средний отит), делают рациональную фармакотерапию данного заболевания одной из важных составляющих стратегии улучшения качества жизни населения [14].

Основная цель фармакотерапии АР – облегчение его симптомов. Терапевтические варианты, доступные для достижения этой цели, включают применение солевых растворов для промывания носовой полости, пероральные антигистаминные препараты, интраназальные кортикостероиды, комбинированные интраназальные кортикостероидные препараты с антигистаминами, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и иммунотерапия аллергеном. Дополнительно могут быть назначены противоотечные средства и пероральные кортикостероиды [1,2]. Выбор схемы лечения основан на оценке уровня эффективности и безопасности препаратов, а также экономической доступности применяемых лекарственных средств [15].

Фармакологическая коррекция АР носит комплексный, ступенчатый характер [16]. На 1-м этапе при лечении АР осуществляется предотвращение воздействия соответствующих аллергенов

(например, клещей домашней пыли, плесени, шерсти домашних животных, пыльцы) и раздражителей (например, табачного дыма). Пациентам, страдающим аллергией на домашних пылевых клещей, следует поддерживать в жилых помещениях относительную влажность ниже 50%, использовать кондиционеры, максимально ограничивать время пребывания в возможных местах контакта с аллергеном. Меры по снижению воздействия аллергенов плесени включают очистку фунгицидами.

К фармакотерапии обычно прибегают при неэффективности гигиенических мероприятий. Старт-терапию начинают с пероральных антигистаминных препаратов. Известно, что антигистамины 2-го поколения при регулярном применении во время появления первых симптомов или до воздействия аллергена эффективно уменьшают чихание, зуд и ринорею. Применение антигистаминов 1-го поколения с выраженным седативным эффектом (например, дифенгидрамин, хлорфенирамин) в равной степени терапевтически эквивалентно H1-блокаторам 2-го поколения. Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов нередко приводят к появлению большого числа нежелательных лекарственных реакций. Доказано, что они негативно влияют на когнитивный потенциал и функционирование органов и систем. Поэтому их обычно не рекомендуют для лечения АР [12]. Интраназальные антигистаминные препараты обеспечивают более быстрое наступление эффекта, чем пероральные антигистамины, и могут улучшить течение заболевания в аналогичной степени. В частности, назальные антигистамины эффективнее устраняют заложенность носа, по сравнению с пероральными H1-гистаминовыми блокаторами [17].

Согласно анализу Государственного реестра лекарственных средств РФ, на фармацевтическом рынке России в номенклатуре назальных спреев антигистаминного действия имеются следующие препараты: Момат Рино Адванс, Фринозол, Виброцил, Димиста, Аллергодил и Тизин Аллерджи. Среди них комбинированные: Виброцил (диметинден+фенилэфрин), Фринозол (цетиризин+фенилэфрин), Димиста (азеластин+флутиказон), Момат Рино (азеластин + мометазон) [18].

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются высокоэффективными препаратами для лечения ринита при интраназальном введении. Их можно применять отдельно или в комбинации с пероральными антигистаминами. Применение ГКС ограничивается из-за развития серьезных

побочных эффектов [19]. Побочные эффекты часто связаны с длительным или широко распространенным применением местных кортикостероидов и обычно коррелируют с повышенной клинической активностью [20]. Наиболее распространенные побочные эффекты интраназальных ГКС – кандидоз полости рта и глотки, дисбактериоз носоглотки, частые инфекции верхних и нижних дыхательных путей, носовые кровотечения, повышение внутриглазного давления [18].

Широко используются в медицинской практике и селективные антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст). Они могут быть рекомендованы в качестве монотерапии на начальных этапах заболевания или в качестве дополнительной терапии в комплексе с ингаляционными кортикостероидами. Их преимущества – низкий риск развития побочных эффектов и быстрое начало действия [21].

Относительно редко применяют аллергенную иммунотерапию, которая включает подкожное введение соответствующих аллергенов с постепенным увеличением их дозы до достижения необходимого уровня, что является эффективным методом в индукции иммунологической толерантности к аллергену. Аллергенная иммунотерапия является эффективным средством лечения АР, особенно для пациентов с прерывистым (сезонным) заболеванием. Поскольку эта форма терапии несет риск анафилактических реакций, ее следует проводить только под наблюдением врача-аллерголога и назначать в тяжелых клинических случаях, когда другие способы фармакокоррекции неэффективны [22].

Оральные и интраназальные средства (например, псевдоэфедрин, фенилэфрин) часто используются как вспомогательная терапия для облегчения заложенности носа у пациентов с АР. Однако при передозировке и постоянном (в течение нескольких недель и более) приеме этих средств развиваются такие побочные эффекты и осложнения, как тахифилаксия, гипертрофия носовых раковин, необратимые изменения слизистой оболочки носа [23].

Заключение

Таким образом, профилактика, диагностика и лечение АР является существенной проблемой современного здравоохранения, а классическая терапия этого заболевания сопряжена со значительным числом нежелательных лекарственных реакций. Поэтому разработка новых подходов

фармакокоррекции АР представляет несомненный научно-практический интерес. Наиболее перспективным направлением терапии АР можно считать топическое использование антигистаминных средств, не оказывающих седативного действия, поскольку рациональное применение данных препаратов практически исключает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций и повышает эффективность проводимой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Kakumanu S., Glass C., Craig T. Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: significance of nasal congestion. *Send to Am. J. Respir. Med.*, 2002; 1 (3): 195–200.
2. Sinha B., Vibha, Singla R, Chowdhury R. Allergic Rhinitis: A neglected disease - A community based assessment among adults in Delhi. *J. Postgrad. Med.*, 2015; 61 (3):169–75. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.159418>.
3. Черняк Б.А., Воржева И.И. Коморбидные заболевания при аллергическом рините. *Астма и аллергия*, 2017; 1. 3–7 [Chernyak B.A., Vorzheva I.I. Comorbid diseases in allergic rhinitis. *Astma i allergiya*. 2017. 1. 3–7 (in Russian)].
4. Хаджиева З.Д., Алейникова Н.С., Лежнева Л.П., Рыбалко А.Е. Перспективы применения препаратов растительного происхождения в терапии заболеваний верхних дыхательных путей. *Успехи современной науки и образования*, 2016; 11 (4): 154–6. [Hadzhieva Z.D., Alejnikova N.S., Lezhneva L. P., Rybalko A. E. Prospects for the use of herbal drugs in the treatment of diseases of the upper respiratory tract. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*, 2016; 11 (4): 154–6 (in Russian)].
5. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res.*, 2011; 3 (3): 148–56. <https://doi.org/10.4168/AAIR.2011.3.3.148>.
6. Poddighe D., Licari A., Caimmi S., Marseglia G.L. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis: The clinical evidence. *World J. Clin. Pediatr.*, 2016; 5 (1): 47–56. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.47>
7. Хаджиева З.Д., Алейникова Н.С. Изучение классификационных признаков заболеваний верхних дыхательных путей. *Успехи современной науки и образования*, 2017; 3 (6): 199–203. [Hadzhieva Z.D., Alejnikova N.S. The study of the classification signs of diseases of the upper respiratory tract. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*, 2017; 3 (6): 199–203 (in Russian)].
8. Zheng M., Wang X., Ge S., Gu Y., Ding X., Zhang Y., Zhang L. Allergic and Non-Allergic Rhinitis Are Common in Obstructive Sleep Apnea but Not Associated With Disease Severity. *Journal of Clinical Sleep Medicine: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 2017; 13 (8): 959–66. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6694>

9. Lee Y.S., Kim S.H., You J.H. et al. Attention deficit hyperactivity disorder like behavioral problems and parenting stress in pediatric allergic rhinitis. *Psychiatry Investig.*, 2014; 11 (3): 266–271. <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.3.266>.
10. Young T., Finn L., Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep disordered breathing. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1997; 99 (2): 757–62.
11. Челенкова И.Н., Утешев Д.Б., Бунятян Н.Д. Острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. *Русский медицинский журнал*, 2010; 80 (30): 1878–82. [Chelenkova I.N., Uteshev D.B., Bunyatyan N.D. Acute and chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Russkiy medicinskiy zhurnal*, 2010; 80 (30): 1878–82 (in Russian)].
12. Small P., Keith P.K., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2018; 14. (Suppl 2): 51. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>
13. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. J Rhinitis и sinusitis. *Allergy Clin Immunol*. 2010, 125 (2 Suppl 2): 103–15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.989>.
14. Campo P., Rondon C., Gould H.J., Barrionuevo E., Gevaert P., Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.*, 2015; 45 (5): 872–81. <https://doi.org/10.1111/cea.12476>
15. Хаджиева З.Д., Алейникова Н.С. Изучение фармацевтического рынка комбинированных лекарственных препаратов противовоспалительного действия. *Успехи современной науки и образования*, 2017; 9 (3): 152–6. [Hadzhieva Z.D., Alejnikova N.S. Study of the pharmaceutical market of combined anti-inflammatory drugs. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2017; 9 (3): 152–6 (in Russian)].
16. Varshney, Jitendra and Himanshu Varshney. Allergic Rhinitis: an Overview. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery*, 2015; 67 (2): 143–9. <https://doi.org/10.1007/S12070-015-0828-5>
17. Hoyte F.C., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. 2018; 7: 1000–1333. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15367.1>
18. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. [State Register of medicinal products. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)]
19. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Бабак С.Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литтерра, 2004; 874. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Arhipov V.V., Babak S.L. et al. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. Moscow: Litterra, 2004; 874 (in Russian)].
20. Spada F., Barnes T.M., Greive K.A. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *The Australasian journal of dermatology*, 2017; 59 (3), 168–74. <https://doi.org/10.1111/ajd.12762>.
21. Haarman M.G., van Hunsel F., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacology research & perspectives*, 2017; 5 (5). <https://doi.org/10.1002/prp2.341>
22. Moote W., Kim H., Ellis A.K. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2018. 14 (Suppl 2), 53. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0282-5>
23. Хаджиева З.Д., Алейникова Н.С. Анализ номенклатуры готовых лекарственных средств для наружного применения. *Успехи современной науки и образования*, 2017; 9 (4): 151–5. [Hadzhieva Z.D., Alejnikova N.S. Analysis of the range of finished medicinal products for external use. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*, 2017; 9 (4): 151–5 (in Russian)].

Поступила 26 ноября 2018 г.

Received 26 November 2018

Принята к публикации 7 февраля 2019 г.

Accepted 7 February 2019