

Н.В. Минаева, Д.М. Ширяева

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования

Контактная информация:

Минаева Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел.: +7 (3422) 212-79-16, e-mail: docnm@mail.ru

Статья поступила: 23.07.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Цель исследования: оценить эффективность назального спрея на основе эктоина в лечении детей с сезонным аллергическим ринитом. **Методы:** в открытое рандомизированное исследование включили детей в возрасте 3–17 лет с обострением раннего весеннего поллиноза. Все участники получали пероральный антигистаминный препарат, а дети основной группы — дополнительно назальный спрей на основе эктоина. Анализ симптомов заболевания и объема дополнительной медикаментозной терапии выполнен на 1, 10 и 21-е сут лечения. **Результаты:** в группе, получавшей назальный спрей на основе эктоина ($n = 24$), отмечено значимое в сравнении с контролем ($n = 18$) уменьшение степени выраженности всех симптомов ринита — заложенности носа с 14-х ($p = 0,010$), выделений из носа — с 15-х ($p = 0,036$), зуда в носу и чихания — с 17-х сут лечения ($p = 0,020$), а также симптомов аллергического конъюнктивита, таких как зуд в глазах — с 18-х сут ($p = 0,020$), гиперемия конъюнктив — с 19-х сут терапии ($p = 0,040$). Применение назального спрея на основе эктоина сопровождалось снижением частоты назначения медикаментозных средств для дополнительной терапии ринита. **Заключение:** назальный спрей на основе эктоина в комбинации с антигистаминным препаратом позволяет добиться более быстрого купирования основных симптомов сезонного аллергического ринита, аллергического конъюнктивита у детей, а также достигнуть снижения потребности в дополнительной медикаментозной терапии по сравнению с монотерапией антигистаминным препаратом.

Ключевые слова: дети, поллиноз, аллергический ринит, лечение, назальный спрей, эктоин.

(Для цитирования: Минаева Н.В., Ширяева Д.М. Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 483–488. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1387)

N.V. Minaeva, D.M. Shiryayeva

Perm State Medical University n.a. acad. E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study

Objective: Our aim was to evaluate the efficacy of an ectoine nasal spray in treating children with seasonal allergic rhinitis. **Methods:** An open randomized study of children aged 3–17 with the aggravation of early spring hay fever. All participants received oral antihistamine, and the children of the treatment group — oral antihistamine plus ectoine nasal spray. The symptoms of the disease and the amount of additional drug therapy were analyzed on the 1st, 10th and 21st day of treatment. **Results:** The group with patients who received an ectoine nasal spray ($n = 24$) showed a significant, if compared to the control group ($n = 18$), decrease in the severity of all symptoms of rhinitis — nasal congestion from the 14th day of treatment ($p = 0.010$), nasal discharge — from the 15th day of treatment ($p = 0.036$), nasal irritation and sneezing — from the 17th day of treatment ($p = 0.020$), as well as the symptoms of allergic conjunctivitis such as itchy eyes — from the 18th day of treatment ($p = 0.020$) and conjunctival hyperemia — from the 19th day of treatment ($p = 0.040$). The use of an ectoine nasal spray was accompanied by a decrease in the frequency of the assignment of drugs for the additional rhinitis treatment. **Conclusion:** An ectoine nasal spray in combination with antihistamines induces a more rapid relief of major symptoms of seasonal allergic rhinitis and allergic conjunctivitis in children, as well as reduces the need for additional medical treatment of the disease, if compared to the antihistamine monotherapy.

Key words: children, hay fever, allergic rhinitis, treatment, nasal spray, ectoine.

(For citation: Minaeva N.V., Shiryayeva D.M. Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 483–488. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1387)

ОБОСНОВАНИЕ

По данным международных и российских исследований, аллергический ринит — это широко распространенная аллергическая патология верхних отделов респираторного тракта, частота которой имеет тенденцию к дальнейшему росту [1]. Пыльца растений лидирует среди причин сезонных форм аллергического ринита. Экспозиция аллергенной пыльцы обуславливает увеличение числа эозинофилов в слизистой оболочке носа, что может привести к развитию тяжелых симптомов болезни [2, 3].

При лечении сезонных ринитов рекомендуют ограничивать контакт детей с причинно-значимым аллергеном [4]. На практике это достигается переездом в другую климатическую зону на время обострения, использованием фильтров, защитных пленок для носа, пребыванием в закрытых помещениях, оборудованных системами очистки воздуха от пыльцы, использованием орошений носа растворами морской воды [5–7]. Изотонические формы растворов морской воды для элиминации и увлажнения слизистой оболочки носа наиболее близки по своему осмотическому составу к плазме крови и оптимальны с точки зрения максимального сохранения функции мукоцилиарного аппарата [8].

Для предотвращения контакта аллергена с клетками слизистой оболочки носа предложено использовать вещество эктоин, являющееся продуктом жизнедеятельности способных выжить в экстремальных условиях микроорганизмов-экстремофилов [8]. Эктоин создает комплексы из молекул воды на поверхности слизистой оболочки, образуя «гидратационный щит», защищающий клетки слизистой оболочки от неблагоприятных условий внешней среды, в т.ч. от контактов с аллергенами. Важно, что эктоин инертен к эпителию и способен оказывать местное защитное действие без токсических, химических и метаболических воздействий. Физико-химические свойства образующейся гидропленки из эктоина и молекул воды позволяют ей продвигаться с помощью реснитчатого аппарата респираторного эпителия как «слизистому одеялу», не нарушая защитной функции слизистой оболочки.

В зарубежных исследованиях в период 2009–2011 гг. были получены данные об эффективности и безопасности использования 2% эктоина в назальном спрее и глазных каплях у детей и взрослых пациентов при аллергическом рините в сравнении с лечением кромоглициевой кислотой, азеластинном, беклометазоном [8]. В России зарегистрирован препарат Аква Марис Сенс на основе эктоина для интраназального применения (АО «Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия). Способность формировать гидропленку за счет притягивания молекул воды к эктоину позволяет рассматривать это средство как способ барьерной защиты слизистой оболочки.

Целью исследования было изучение эффективности назального спрея на основе эктоина в лечении сезонного аллергического ринита у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте от 3 до 17 лет с установленным диагнозом сезонного аллергического ринита (при выраженности симптомов ринита не ниже 2 баллов) и сенсibilизацией к пыльце деревьев с ранним весенним пылением (береза, ольха и/или лещина). Все дети в период обострения получали антигистаминный препарат.

Критерии не включения: плановый прием интраназальных глюкокортикоидов в течение 1 мес до начала исследования.

Критерии исключения: прием интраназальных глюкокортикоидов в период исследования; присоединение симптомов конъюнктивита в течение основного периода наблюдения или появление признаков острой респираторной инфекции.

Условия проведения

Включение в исследование осуществляли аллергологи 4 детских городских поликлиник: 3 на территории Перми и 1 — в г. Березники (Пермский край).

Процедура рандомизации

Исследователь каждого из 4 центров получал случайный набор запечатанных конвертов числом, соответствующим запланированному числу пациентов (22, 18, 14 и 9). В конверте содержались сведения только об одном варианте лечения («антигистаминный препарат и назальный спрей на основе эктоина» или «только антигистаминный препарат» в соотношении 1,5:1).

При включении в исследование пациент или его законный представитель (родитель для детей младше 14 лет) получал лист самонаблюдения, в котором была представлена шкала субъективной оценки (см. разд. «Методы регистрации исходов»). Пациенту (родителю) разъясняли, что он должен проводить ежедневную оценку симптомов ринита. Если степень выраженности симптомов достигала 2 баллов, пациенту (родителю) рекомендовалось связаться с врачом. Врач вскрывал конверт и по сведениям в нем определял вариант лечения.

Продолжительность исследования

Начало вводного периода — 1 апреля 2015 г.; после рандомизации период наблюдения составил 21 сут; окончание исследования — не позднее 31 мая 2015 г. Процедура рандомизации и начало периода сравнительного исследования проведены с 10 апреля по 11 мая 2015 г. Выбор периода исследования обусловлен ожидаемыми для данного региона сроками обострения раннего весеннего поллиноза [9].

Описание медицинского вмешательства

Все дети получали пероральные неседативные антигистаминные препараты в возрастной дозе ежедневно в течение периода обострения. После рандомизации пациенты основной группы дополнительно применяли интраназальный спрей с 2% эктоином Аква Марис Сенс 3 или 4 раза/сут ежедневно в течение 21 сут. Пациенты получали препарат за счет средств спонсора исследования.

Исходы исследования

Учитывали следующие суррогатные конечные точки:

- динамику выраженности назальных симптомов на 1, 10 и 21-е сут лечения (после рандомизации);
- потребность в дополнительной медикаментозной терапии ринита;
- выбывание из исследования по причинам, связанным с непереносимостью лекарственных препаратов или неудовлетворенностью эффектом лечения.

Методы регистрации исходов

Пациенты (у детей до 14 лет — родители) ежедневно оценивали выраженность симптомов заболевания (заложенность носа, зуд, чихание, ринорея) по следующей шкале:

- 0 — отсутствие симптомов;
- 1 — слабая выраженность;
- 2 — умеренная выраженность;
- 3 балла — наличие выраженных симптомов.

Диапазон возможных значений составлял от 0 до 12 баллов. Таким же образом оценивали выраженность неназальных симптомов (кашель, глазные проявления). Данные регистрировали в дневнике самонаблюдения.

Пациенты ежедневно учитывали все принятые лекарства: как назначенные врачом, так и эпизодически использованные при необходимости купирования острых симптомов. Сведения заносили в лист учета медикаментов.

Врач контролировал правильность и регулярность заполнения листов самонаблюдения и учета медикаментов, наличие симптомов острых заболевания или возникновение нежелательных явлений при личном осмотре или по телефону не реже 1 раза в 10 дней.

Этическая экспертиза

От каждого пациента или его законного представителя было получено письменное информированное согласие на наблюдение; у пациентов, рандомизированных в основную группу, — дополнительное согласие на применение спрея назального с эктоином. Протокол исследования (№ 3 от 25.03.2015 г.) получил одобрение Локального этического комитета при Пермском государственном медицинском университете им. акад. Е. А. Вагнера.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel

(Microsoft Office 2010). Количественные данные описаны с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения, значимость их различий в сравниваемых группах оценивали с применением *t*-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Качественные признаки выражали в долях (%), различия между ними оценивали с помощью *z*-критерия. Нулевую гипотезу отклоняли при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Для исследования с учетом критериев соответствия было скринировано 63 ребенка, рандомизировано — 50, в т.ч. в основную группу — 30 человек, в контрольную — 20. Досрочно прекратили участие в исследовании 4 человека, по 2 случая в основной и контрольной группе. Двое из них выбыли на основании соответствующих критериев исключения (присоединение острой респираторной инфекции на 8-е сут и развитие симптомов конъюнктивита на 16-е сут исследования), еще двое — в связи с отъездом в другой регион (1) и без объяснения причин на этапе сбора дневников наблюдения (1). Данные 4 пациентов были исключены из анализа в связи с нарушением выбора тактики медикаментозной терапии: детям с признаками тяжелого обострения (оценка степени выраженности симптомов более 8 баллов из 12 за 4 симптома ринита суммарно) не был назначен глюкокортикоид. Всего в обработку с учетом потерь и исключенных из анализа было включено 42 пациента, в т.ч. 24 в основную группу и 18 в группу контроля.

Характеристика пациентов основной и контрольной группы представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, частоте основных клинических признаков болезни, выраженности симптомов ринита. Концентрация общего IgE у детей также не различалась.

Основные результаты исследования

Динамика клинических данных

Анализ симптомов ринита показал, что на 10-е сут исследования они были сопоставимыми в обеих группах, а на 21-е сут зарегистрирована положительная динамика всех симптомов в группе с использованием назального спрея на основе эктоина (табл. 2). Статистически значимые различия выраженности заложенности носа регистрировали начиная с 14-х ($p = 0,01$), ринореи — с 15-х ($p = 0,036$), зуда в носу и чихания — с 17-х сут лечения ($p = 0,02$; рис. 1–4).

Таблица 1. Характеристика пациентов в сравниваемых группах на момент проведения процедуры рандомизации

Признаки	Группы		<i>p</i>
	Основная (<i>n</i> = 24)	Контрольная (<i>n</i> = 18)	
Возраст, мес	128 ± 48	128 ± 39	0,980
Клинические проявления поллиноза, абс. (%):			
• аллергический ринит	24 (100)	18 (100)	-
• аллергический конъюнктивит	19 (79)	15 (83)	0,944
• бронхиальная астма	0	1 (6)	0,817
Выраженность симптомов ринита, баллы	4,6 ± 2,1	3,8 ± 1,9	0,150
Общий IgE, МЕ/мл	413 ± 391	459 ± 314	0,724

Таблица 2. Клиническая оценка симптомов ринита в динамике у детей с сезонным аллергическим ринитом (в баллах)

Признаки	Основная группа (n = 24)			Контрольная группа (n = 18)			p		
	Дни лечения								
	1	10	21	1	10	21	1	10	21
Заложенность носа	1,3 ± 0,9	0,9 ± 0,8	0,1 ± 0,3	1,2 ± 0,6	1,3 ± 1,1	1,1 ± 0,9	0,486	0,261	0,001
Ринорея	1,3 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,20 ± 0,4	1,1 ± 0,9	1,0 ± 1,1	1,0 ± 1,2	0,438	0,582	0,001
Зуд	0,8 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0 ± 0,2	0,7 ± 0,8,	0,7 ± 1,0	0,6 ± 0,9	0,790	0,426	0,022
Чихание	1,2 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,1 ± 0,3	0,9 ± 0,5	0,9 ± 1,1	0,8 ± 0,9	0,124	0,462	0,003
Суммарно	4,6 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,4 ± 0,1	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,2	0,324	0,123	0,003

Рис. 1. Динамика выраженности заложенности носа у детей с сезонным аллергическим ринитом

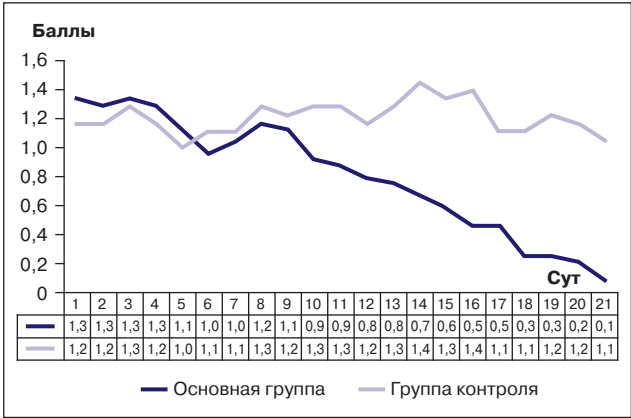


Рис. 2. Динамика выраженности ринореи у детей с сезонным аллергическим ринитом

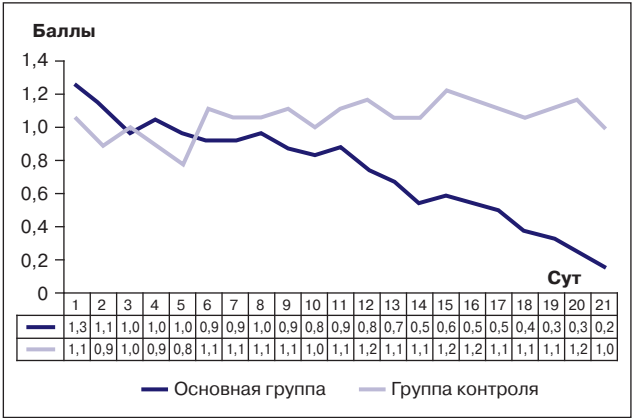


Рис. 3. Динамика выраженности носового зуда у детей с сезонным аллергическим ринитом

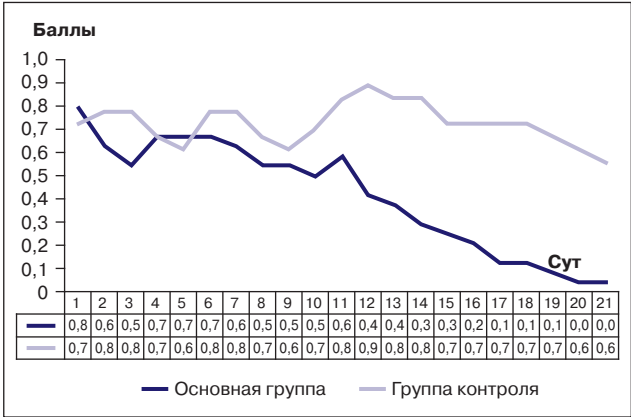
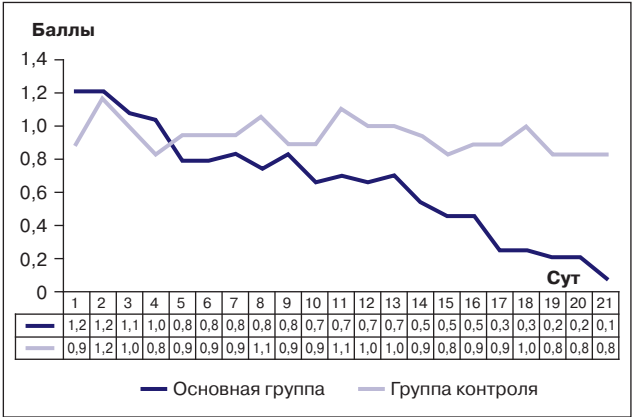


Рис. 4. Динамика выраженности чихания у детей с сезонным аллергическим ринитом



Дополнительные результаты исследования

При анализе динамики выраженности сопутствующего аллергического конъюнктивита было установлено, что 2 из 4 симптомов имели более значимую положительную динамику в основной группе. Зуд в глазах к 18-м сут лечения имел оценку $0,08 \pm 0,28$ балла для основной группы против $0,67 \pm 0,97$ балла для группы контроля ($p = 0,007$); к 21-м сут терапии выраженность этого симптома в основной группе была существенно ниже, чем в группе контроля, составив 0 против $0,44 \pm 0,7$ ($p = 0,016$).

Выраженность гиперемии конъюнктив в начале исследования была существенно выше в основной группе, чем в контрольной: $0,95 \pm 0,8$ и $0,5 \pm 0,51$ балла, соответственно ($p = 0,043$). На 10-е сут выраженность симптома в двух группах была сопоставима ($p = 0,960$). С 19-х сут лечения в основной группе она была существенно меньшей, чем в группе контроля: $0,04 \pm 0,2$ и $0,5 \pm 0,86$, соответственно ($p = 0,015$). Это различие сохранялось к 21-м сут: 0 и $0,33 \pm 0,6$, соответственно ($p = 0,030$).

В 1-е сут лечения выраженность слезотечения была выше в основной группе: $0,42 \pm 0,77$ и $0,05 \pm 0,24$, соот-

ветственно ($p = 0,057$), с 10-х сут терапии различия уже не определялись (для всех контрольных точек $p > 0,05$). Этот симптом купировался на 1 день раньше в группе с применением назального спрея на основе эктоина.

По симптому отечности век и суммарной оценке синдрома конъюнктивита существенных различий в двух группах не отмечено.

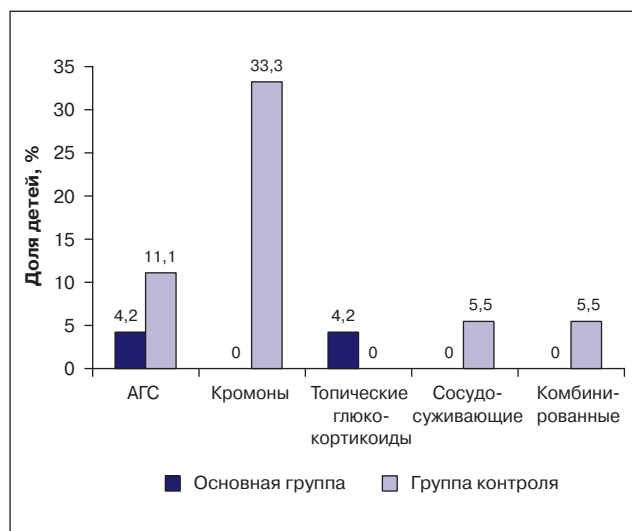
За период исследования кашель наблюдали у 9 (38%) детей основной группы и у 6 (33%) человек группы контроля. Средняя его продолжительность составила 4 ± 6 и 3 ± 5 сут, соответственно. В основной группе у 1 (4%) ребенка имелись жалобы на одышку легкой степени в течение 2 дней. Кашель и одышка купировались самостоятельно, без назначения дополнительных лекарственных препаратов.

Оценка лекарственной нагрузки

Согласно условию протокола, антигистаминные препараты получали все дети, участвовавшие в исследовании. Применяли пероральные неседативные антигистаминные средства (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин) в возрастных дозировках по предсезонно-сезонной схеме (начало за 2–4 нед до предполагаемого обострения и продолжение приема на протяжении всего периода обострения) либо только в сезон обострения (начало с появлением первых симптомов и регулярный прием в течение периода обострения).

В течение всего периода исследования (21 сут) эпизодически лекарственные средства для купирования симптомов ринита самостоятельно применили 2 (8%) пациента основной группы и 10 (56%) — контрольной ($p = 0,002$). Во всех случаях это были топические интраназальные формы лекарственных средств (рис. 5). Топические препараты для лечения аллергического конъюнктивита эпизодически использовали 14 (58%) пациентов основной группы и 8 (44%) — контрольной ($p = 0,557$; рис. 6).

Рис. 5. Дополнительная терапия пациентов с сезонным аллергическим ринитом



Примечание. Здесь и на рис. 6: АГС — антигистаминные средства.

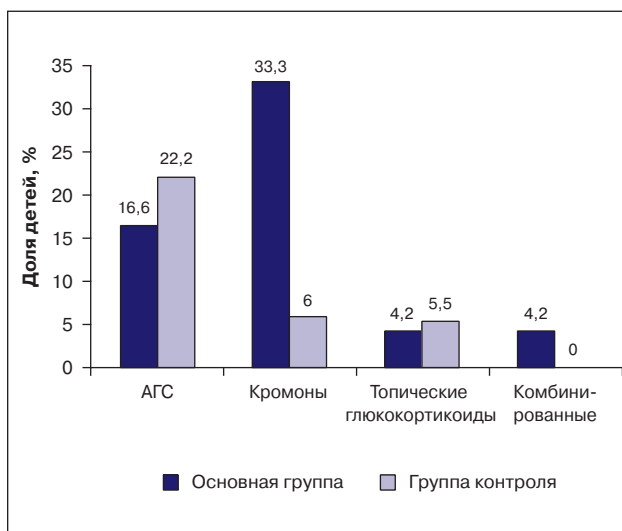
Нежелательные явления

В ходе клинического исследования не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных реакций у пациентов либо отказа от приема препарата, либо прерывания исследования в связи с непереносимостью препарата или неудовлетворенностью терапевтическим эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при концентрации пыльцы березы в воздухе в пределах 20 пыльцевых зерен в кубическом метре (пз/м^3) у некоторых высокочувствительных людей могут развиваться клинические признаки болезни. При увеличении содержания пыльцы до 75 пз/м^3 симптомы могут проявляться у большинства сенсibilизированных к этому аллергену пациентов [10]. В Пермском крае, по данным проведенных ранее наблюдений, пыление ранних весенних деревьев происходит в апреле и мае, максимальные суточные концентрации пыльцы березы могут превышать 3500 пз/м^3 [10]. Основным механизмом реализации действия назального спрея на основе эктоина является элиминация аллергенов или предотвращение их контакта со слизистой оболочкой за счет эффекта гидропленки. Однако сроки купирования симптомов или стойкая положительная динамика зависят от продолжительности периода пыления (естественного выделения основного аллергена). Для региона проведения исследования (Урал, средняя полоса России) основной период пыления главного аллергенного растения — березы — известен и составляет примерно 26–45 дней с началом в последнюю декаду апреля и окончанием в первую декаду июня [10]. Основной период исследования был запланирован так, чтобы он совпал с календарным максимумом пыления. В связи с этим сроки купирования симптомов или их стойкая динамика к 14–19-м сут исследования

Рис. 6. Дополнительная терапия конъюнктивита у пациентов с сезонным аллергическим ринитом



ожидаемы и подтверждают необходимость применения средств барьерной терапии (например, назального спрея на основе эктоина) в течение всего периода активного пыления, на протяжении не менее 3–6 нед (для региона проведения данного исследования и вида поллиноза).

Сопоставимые с уменьшением степени выраженности симптомов аллергического ринита результаты положительной динамики глазных симптомов (зуда и гиперемии конъюнктивы) на фоне лечения, по нашему мнению, связаны не с прямым влиянием интраназального спрея с эктоином, а с опосредованным эффектом снижения интенсивности воспалительного процесса в анатомически близкой области слизистой оболочки носа [11]. Такие эффекты описаны в других исследованиях и могут иметь клиническое значение при лечении пациентов с учетом частого сочетания ринита и конъюнктивита аллергической этиологии.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие данных по объективизации полученных результатов с помощью инструментальных методик (например, риноманометрии для заложенности носа). Кроме того, существует необходимость более строгого контроля эпизодической терапии. Не всегда самостоятельно использованные пациентом средства (кромогликат) относились к симптоматическим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение спрея назального на основе эктоина в комбинации с антигистаминным средством для лечения сезонного аллергического ринита в сравнении с монотерапией антигистаминным препаратом отличается значимым купированием основных симптомов заболевания и снижением потребности в эпизодической терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Ядран».

Н. В. Минаева — получение гонорара за выступления в качестве лектора от компании «Ядран».

Д. М. Ширяева — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопатин А. С., Чучуева Н. Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 2: 3–11.
2. Мокронослова М. А., Сергеев А. В., Кочетова Ю. И. Влияние экспозиции аллергенов пыльцы деревьев на содержание эозинофилов в назальном секрете больных поллинозом. *Успехи современного естествознания*. 2003; 2: 73–76.
3. Ильина Н. И., Луус Л. В., Курбачева О. М., Назарова Е. В., Павлова К. С. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 2: 25–31.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом. М.: *Союз педиатров России*. 2014. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf (дата обращения: 31.07.2015).
5. Мокронослова М. А., Желтикова Т. М., Тарасова Г. Д. Элиминационная терапия аллергического интермиттирующего ринита. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 4: 74–78.
6. Минаева Н. В., Корюкина И. П., Плахина К. В. Непосредственные и отдаленные результаты сальвинитовой спелеоклиматотерапии поллинозов у детей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК*. 2014; 2: 29–32.
7. Терехова Е. П., Ненашева Н. М. Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 44: 24–31.
8. Рязанцев С. В. Барьерная терапия — новое направление в лечении аллергического ринита. *Российская оториноларингология*. 2014; 2: 148–153.
9. Минаева Н. В., Новоселова Л. В., Плахина К. В., Новожилова Е. Н., Ременникова М. В. Аэропаллинологические особенности пыления березы в г. Перми и их медицинское значение. *Здоровье семьи XXI век*. 2014; 2. URL: <http://www.fh-21.perm.ru> (дата обращения: 31.07.15).
10. Rapijko P., Lipiec A., Wojdas A., Jurkiewicz D. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergenic symptoms. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2004; 10 (3): 91–94.
11. Holmberg K., Tonnel A.-B., Dreyfus I., Olsson P., Cougnard J., Mesbah K., Devillier P. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2009; 64 (11): 1663–1670.