

Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние

Царев С.В.

ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва)

Статья посвящена взаимосвязи и взаимовлиянию инфекции и аллергии

Последние несколько десятилетий отмечается повсеместный рост вирусных инфекций, их более тяжелое клиническое течение, с резистентностью и торпидностью к проводимой терапии. Общеизвестным является и неуклонный рост аллергопатологии. Соответственно в клинической практике мы часто можем видеть сочетание инфекции и аллергии у одного пациента. Однако это не простое сложение двух патологий, а более сложный процесс взаимодействия и взаимовлияния. Во-первых, сами инфекционные агенты могут выступать в качестве причинно-значимого аллергена. Во-вторых, инфекция может формировать аллергическое заболевание у предрасположенного к этому человека. Примером может служить формирование бронхиальной астмы после перенесенной в раннем детском возрасте респираторной вирусной инфекции. В-третьих, инфекция выступает в качестве триггера обострения аллергического заболевания и вызывает прогрессирование болезни. Показательный пример – вирусная инфекция у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой (БА). Отмечена корреляция между сезонным подъемом заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и частотой госпитализаций в связи с обострением БА. Наиболее ярко это проявляется у детей. Кроме того, выявлена связь между летальными обострениями астмы и респираторной вирусной инфекцией.

Возможно и обратное действие – влияние аллергии на инфекционный процесс. Во-первых, на фоне аллергии создаются условия для присоединения вторичной инфекции или возникновения инфекционного заболевания. Аллергическое воспаление, особенно длительно сохраняющееся, в т. ч. вялотекущее, порождает склонность к инфицированию и персистенции инфекционного агента. Например, поллиноз, при отсутствии терапии или неадекватном лечении аллергического ринита/риносинусита, в итоге может привести к гнойному гаймориту. Во-вторых, аллергия влияет на клиническую картину инфекционного заболевания и может видоизменять его течение.

Инфекционная аллергия

Аллергию могут вызывать самые различные инфекционные агенты: вирусы, бактерии, микромицеты (плесневые и дрожжевые грибы). В некоторых случаях инфекция может быть единственным фактором сенсибилизации, являясь причинно-значимым аллергеном и источником аллергического заболевания. В других случаях, при полисенсибилизации, инфекционные аллергены могут быть одним из многих этиологических факторов. Так, например, при сезонном аллергическом рините сенсибилизация к пыльцевым аллергенам может сочетаться с аллергией к плесневым грибам (*Alternaria*, *Cladosporium*), споры которых появляются в воздухе ранней весной.

У больных атопическим дерматитом патогенная и условно-патогенная флора – одно из постоянно присутствующих звеньев патогенеза. Основное значение имеют *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*, *P. orbiculare*), *Trichophyton*, *Candida*. Такая инфекция не только и не столько вызывает «вторичное инфицирование», сколько сама выступает важным фактором поддержания аллергического воспаления кожи как сенсибилизатор и суперантиген. Атопический ответ на стафилококки обусловлен продукцией иммуноглобулинов класса E (IgE) как к белковым компонентам их структуры, так и к продуцируемым токсинам.

ОРВИ имеет особое значение в изменении барьерной проницаемости дыхательных путей и, тем самым, в облегчении представления аллергена дендритным клеткам. В этой связи роль вирусной инфекции при формировании респираторной сенсибилизации может быть одной из основных. Отмечено совпадение перенесенной в раннем детском возрасте респираторной инфекции и дебюта развития сенсибилизации к аэроаллергенам. Аллергия в таких случаях обычно развивается через 1–2 мес. после перенесенной респираторной вирусной инфекции. У пациентов с уже имеющейся аллергией сочетание вирусной инфекции и контакта с причинно-значимым аллергеном приводит к повышению уровня сенсибилизации к этому аллергену. Но респираторная вирусная инфекция может сама выступать в качестве аллергена у больных БА и другими аллергическими заболеваниями. У больных атопией при ОРВИ обнаруживаются вирус-специфические IgE, повышение уровня общего IgE (он возрастает у атопиков и остается нормальным у других пациентов), усиление как немедленной, так и поздней фазы аллергической реакции. Причем уровень специфических IgE коррелирует с вероятностью повторения эпизодов свистящих хрипов. Вирусная инфекция у больных аллергическими заболеваниями вызывает эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов, сохраняющееся после клинического выздоровления. Способность активировать эозинофилы, а также увеличивать уровень лейкотриена C4 в назальном секрете больных астмой обнаружена у риновируса и у респираторно-синцитиальной инфекции.

Инфекция как фактор формирования аллергического заболевания

К числу наиболее распространенных и социально значимых вирусных инфекций относят грипп, ОРВИ, герпес-вирусную инфекцию и др. Формирование БА в детском возрасте является многофакторным процессом, включающим генетическую предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды в критические моменты периода развития ребенка. Перенесенная респираторная вирусная инфекция (респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусы и особенно их сочетание), сопровождающаяся свистящим дыханием, у детей первых 3-х лет жизни, повышает риск развития детской БА в последующие годы. Было отмечено, что у детей, рожденных от родителей с аллергией, за 1–2 мес. до дебюта аллергического заболевания выявлялась инфекция верхних дыхательных путей. В тех случаях, когда бронхиальная астма дебютирует после респираторной вирусной инфекции, можно выделить следующие дополнительные предрасполагающие факторы:

курение матери, наличие у матери БА, повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови. Наиболее высок риск развития детской БА при сочетании атопии с синдромом свистящего дыхания в результате ОРВИ. Частые и тяжелые респираторные инфекции в детстве увеличивают риск развития БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) во взрослом возрасте [1–3].

Сочетание курения и перенесенной в детстве респираторно-синцитиальной инфекции еще больше повышает риск развития БА. Исследование 1246 случайно выбранных в момент рождения детей, с последующим анализом их здоровья в 22, 26, 29, 34 года жизни показало, что курение значительно увеличивает ($p=0,003$) вероятность развития БА у людей с вирусологически подтвержденной респираторно-синцитиальной инфекцией, перенесенной в течение первых 3-х лет жизни [4]. В то же время данные о способности вируса Эпштейн – Барр запускать синтез IgE и формировать БА противоречивы.

Различные авторы указывают, что нарушение барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника вследствие вирусного инфицирования создает условия для развития сенсibilизации [5, 6].

По мнению известного патофизиолога профессора В.И. Пыцкого, «роль вирусной и особенно респираторно-синцитиальной инфекции в раннем детском возрасте, по-видимому, сводится к «отбору» и подготовке к развитию бронхиальной астмы у тех детей, у которых существует генетически детерминированная гиперреактивность бронхов... Если не найдется подходящего причинно-значимого фактора или способствующих условий для реализации его действия, то имеющаяся гиперреактивность будет существовать без перехода в бронхиальную астму» [7].

Инфекция как триггер обострения и патогенетический фактор аллергического заболевания

Пациенты с аллергическими заболеваниями чаще болеют респираторными вирусными инфекциями. В условиях инфекции аллергические заболевания имеют клинические и иммунологические особенности, в целом протекая тяжелее. В некоторых случаях вторичная инфекция может определять исход аллергии. Так, при возникновении синдрома Лайелла большую роль в прогнозе и возможном летальном исходе этого тяжелого состояния играет вторичная инфекция. Соответственно, противoinфекционная терапия улучшает течение и прогноз аллергического заболевания, уменьшая тяжесть течения, частоту и тяжесть обострений.

Особое значение при аллергопатологии имеют респираторные вирусы. ОРВИ – наиболее частая причина обострения любой формы бронхиальной астмы. В 9 случаях из 10 респираторная вирусная инфекция провоцирует обострение астмы. Наиболее значимыми являются риновирус и респираторно-синцитиальный вирус.

- В механизме ОРВИ имеется стадийность процесса:
- репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
 - вирусемия, приводящая к развитию токсических и токсико-аллергических реакций;
 - поражение слизистой респираторного тракта с преимущественной локализацией процесса в каком-либо его отделе;
 - возможные бактериальные осложнения со стороны респираторного тракта и других систем организма;
 - обратное развитие патологического процесса.

Поражая эпителий респираторного тракта, вирусы подавляют его активность, функцию клиренса мукоцилиарного аппарата, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов. Нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя поверхностные гликопротеины клеток, способствует адгезии бактерий и развитию вторичной бактериальной инфекции.

У больных БА роль вирусной инфекции определяется не только развитием аллергии и усилением воспаления дыхательных путей. Очень важным является повышение уровня реактивности дыхательных путей. Бронхиальная гиперреактивность – это обязательный компонент БА. На фоне вирусной инфекции повышение реактивности бронхов возникает у всех людей. Однако у больных БА изначально отмечается гиперреактивность, поэтому дополнительное влияние вируса приводит к обострению болезни. При этом вирус-индуцированная гиперреактивность бронхов персистирует у пациентов с атопическими заболеваниями значительно дольше, чем у здоровых людей. Под воздействием вируса отмечается нарушение нейрорегуляторных механизмов:

- повышение активности парасимпатической нервной системы за счет снижения экспрессии функциональной активности пресинаптических M2-рецепторов, что приводит к увеличению секреции ацетилхолина с развитием бронхиальной обструкции и гиперреактивности;
- снижение активности нейтральной эндопептидазы, отвечающей за активацию тахикининов;
- снижение продукции NO.

В развитии бронхиальной обструкции имеют значение и структурно-механические изменения стенки бронхов (ее утолщение), перекрытие просвета мелких бронхов слизью, клеточным детритом.

В последние годы вирус-индуцированную БА принято выделять как особый фенотип астмы. В обзоре сведений о механизмах обострения вирус-индуцированной БА экспертами Европейского респираторного общества показаны наиболее значимые факторы:

- генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям;
- нарушения во врожденном и адаптивном иммунном ответе на вирусную инфекцию [8].

Вирусная инфекция теоретически может вызывать как активацию, так и угнетение иммунной системы. Повреждение цилиндрического мерцательного эпителия и ухудшение мукоцилиарного клиренса облегчает доступ антигенов к подслизистому слою дыхательных путей. Больные БА, как правило, тяжелее переносят ОРВИ по сравнению со здоровыми людьми из-за снижения противовирусного иммунного ответа. Существует связь между атопическим фенотипом БА и снижением противовирусного иммунитета. У атопиков нарушен синтез интерферонов (ИФН- α , - β , - λ), коррелирующий со степенью симптомов астмы, снижением легочной функции и маркерами воспаления. В ответ на экспозицию вируса гриппа дендритные клетки больных атопической БА снижают продукцию ИФН- α . То же самое происходит в мононуклеарных клетках периферической крови больных астмой, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом *ex vivo*: отмечается снижение продукции ИФН- α по сравнению со здоровым контролем [9]. Эпителиальные клетки больных астмой, инфицированные риновирусом

16 ex vivo, также продуцируют пониженный уровень ИФН- β по сравнению со здоровыми индивидуумами [10]. При риновирусной инфекции у больных астмой наблюдается пониженный уровень секреции ИФН- λ в бронхоальвеолярном лаваже и клетках респираторного эпителия [11]. Под воздействием риновирусов происходит также увеличение экспрессии молекул адгезии и изменение активности ICAM-1 (молекулы клеточной адгезии 1-го типа).

Кроме того, у атопических больных нарушена регуляция Толл-подобных рецепторов (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), распознающих РНК респираторных вирусов и стимулирующих продукцию интерферонов. Отмечается также подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов. Все это приводит к активации бактериальной флоры и возникновению микст-инфекции.

Одним из последствий снижения противовирусной защиты является персистенция вируса в дыхательных путях. Более чем у 40% детей 4–12 лет, больных БА, через 8 нед. после ОРВИ в организме сохраняется РНК риновируса. У этих детей приступы астмы носят более тяжелый характер [12].

Большая часть вирусных болезней являются результатом воздействия экзогенных вирусов. Однако в некоторых случаях заболевание развивается вследствие реактивации эндогенных вирусов, скрытых в специфических клетках организма: так могут развиваться заболевания, вызываемые Herpes simplex и Herpes zoster, некоторыми типами цитомегаловирусов, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (паповавирусы JC или BK).

Интересные данные получены о взаимодействии H. zoster и БА. Популяционное исследование типа случай-контроль проведено в США: исследованы 1113 человек, в т. ч. 371 больной опоясывающим лишаем и 742 человека в группе контроля. Среди больных опоясывающим лишаем было 23% с бронхиальной астмой в анамнезе, тогда как в группе контроля – лишь 15%. Ковариантный анализ показал наличие достоверной связи между двумя видами патологии: оказалось, что у больных БА герпетическая инфекция встречается чаще [13].

Для H. simplex было показано, что обострения герпетической инфекции достоверно чаще возникают у пациентов с аллергией и герпес коррелирует с уровнем общего IgE и IL4 (интерлейкина 4), являющегося проаллергическим цитокином.

Лечение вирусной инфекции у больных аллергическими заболеваниями

При возникновении респираторной вирусной инфекции у больных БА и аллергическим ринитом лечение должно иметь два направления: 1) лечение аллергического заболевания в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями; 2) лечение вирусной инфекции. Тактика ведения больных аллергическими заболеваниями при ОРВИ должна предусматривать патогенетический подход, комплексность и этапность терапии.

Лечение вирус-индуцированной БА – довольно сложная задача. Как правило, нет возможности идентифицировать возбудителя, а лекарственные средства с прямым противовирусным действием активны в отношении узкого спектра вирусов (в основном – вирусов гриппа и герпеса). Необходимо также иметь в виду, что даже адекватная базисная терапия астмы не всегда защищает пациента от вирус-индуцированного обострения. В «Клиническом руководстве по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей» (разработано Рабочей группой Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)) отмечено, что не существует доказательств эффективности регулярного приема каких-либо препаратов с целью предотвращения эпизодов вирусной бронхообструкции. Кроме того, мы должны учитывать, как было сказано выше, большую вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейской медицинской ассоциации опубликовал данные аналитического обзора, посвященного риску развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Заключение экспертов PRAC подтверждает, что больные ХОБЛ, получающие лечение ИГКС, имеют повышенный риск пневмонии. Обзор был выполнен по указанию Европейской комиссии от 7 мая 2015 г. (Директива 2001/83/ЕС, статья 31). Это же касается и больных БА с ХОБЛ: в последней обновленной версии 2016 г. Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) (<http://ginasthma.org>) добавлено, что лечение БА ИГКС должно проводиться с учетом «риска побочных эффектов, включая пневмонию». Но и при «чистой» БА (без ХОБЛ) на фоне лечения ГКС возрастает риск пневмонии и инфекций нижних дыхательных путей [14]. Ко всему сказанному необходимо добавить, что на фоне ОРВИ снижается эффективность действия основных бронходилатирующих средств – β_2 -агонистов. Это происходит, скорее всего, из-за развития десенситизации β_2 -адренорецепторов, вызываемой респираторной вирусной инфекцией. Возможно, дополнительную роль играет гиперпродукция слизи, затрудняющая контакт лекарственного средства с соответствующим адренорецептором.

Медикаментозное лечение вирусной инфекции может быть этиотропным (противовирусная терапия), симптоматическим (антипиретики, муколитики, бронхолитики и др.) и профилактическим (вакцинация, иммуномодуляторы). Противовирусная медикаментозная терапия предусматривает специфические и неспецифические методы. К специфическим методам относятся вакцинация, введение иммуноглобулинов, специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия и др. Одним из основных методов неспецифической коррекции дисфункции иммунной системы является иммуномодулирующая терапия. Иммуномодуляторы – лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенный иммунный ответ.

Вопрос о необходимости противовирусной терапии решается индивидуально. Даже при заболевании гриппом противовирусная терапия не является обязательной. По международным рекомендациям, при типичном нетяжелом течении гриппа для большинства людей будет достаточным применение симптоматической терапии для облегчения таких симптомов, как боль и лихорадка, без применения противовирусных препаратов [15]. Тем не менее у больных с респираторной аллергией противовирусная терапия часто оправдана. Применение противовирусных препаратов в ранние сроки вирусной инфекции способствует предотвращению тяжелых форм заболевания, уменьшению частоты осложнений и госпитализаций, а также предотвращает передачу возбудителя. Существуют следующие противовирусные препараты: ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа (осельтамивир и занамивир), ингибиторы М2-белка (амантадин и ремантадин), ингибиторы олигомеризации NP-белка вируса

гриппа (рибавирин). Рибавирин – синтетический аналог нуклеозидов с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром активности против различных ДНК и РНК вирусов, но имеет ограничения в применении в связи с высокой токсичностью. Инозин пранобекс также относится к противовирусным препаратам, сочетает непосредственный противовирусный эффект и иммуномодулирующее действие. В лечении герпетической инфекции используются ацикловир, валацикловир, фамцикловир. Относительный недостаток прямых противовирусных средств – их ограниченная эффективность только при назначении в первые 24 ч, высокая стоимость курса лечения, риск побочных эффектов, развитие устойчивости вируса (достоверно выявлена у амантадина и ремантадина), ограничения применения у некоторых пациентов, в частности у беременных.

К противовирусным средствам относятся также интерфероны и индукторы интерферонов. Учитывая снижение продукции интерферонов при заболевании ОРВИ у больных с атопией и вирус-индуцированной астмой, подобная терапия является патогенетически обоснованной. Доступны рекомбинантные альфа-2b-интерфероны и комбинированные препараты. Считается, что индукторы интерферона имеют преимущество перед собственно интерферонами: синтез интерферона при введении индукторов сбалансирован и физиологичен, что исключает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке интерферона; индукторы не обладают антигенностью, они вызывают пролонгированную продукцию эндогенного интерферона в физиологических дозах и обладают низкой токсичностью [16].

Индукторы интерферона условно можно разделить на синтетические и природные. К синтетическим относят флуорены, акриданоны, пуриновые производные (противовирусный препарат инозин пранобекс), полимеры и др. Природные соединения – это полифенолы, полимеры двуспиральных РНК. Эффект индукции интерферонов заявлен также у многих лекарственных средств, не относящихся к группе индукторов интерферона.

В комплексной терапии ОРВИ у больных с аллергией используется антигемотоксический препарат Энгистол (сублингвальные таблетки). Он обладает антивирусным, противовоспалительным, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действием [17]. В острой фазе принимают по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении не более 2-х часов, затем в стандартной дозировке – по 1 таблетке 3 раза в день, рассасывая под языком за полчаса до еды или спустя 1 ч после приема пищи. Новорожденным и детям до 1 года назначают по 1/4 таблетки; от 1 года до 6 лет – 1/2 таблетки; от 6 лет до 12 – 3/4 таблетки на прием.

Практически у всех больных БА имеется сопутствующий аллергический ринит. Респираторная вирусная инфекция, активируя аллергическое воспаление, приводит к более длительному течению заболевания, увеличивает вероятность осложнений. Характерно затяжное течение ринита, появление риносинусита. Для лечения и предотвращения такой ситуации целесообразно использование в комплексной терапии еще одного антигемотоксического препарата – Эуфорбиум композитум (назальный спрей), эффективного при ринитах и синуситах различного генеза [18]. Взрослым больным и детям старшего возраста Эуфорбиум композитум назначают по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 раз в день; детям до 6 лет – по 1 дозе 3–4 раза в день.

Как известно, на вирусную инфекцию не влияют антибиотики. Тем не менее они могут быть использованы в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции (гайморит, бронхит, пневмония, обострение тонзиллита, пиодермия и др.). Как уже было отмечено, для подобного развития событий у больных аллергическими заболеваниями имеются все условия.

Таким образом, лечение вирусной инфекции у больных аллергическими заболеваниями должно быть комплексным. Оно подразумевает безусловное применение базисных противовоспалительных препаратов, использование симптоматических средств (бронхолитики у больных астмой, деконгестанты – ринитом, антипиретики при высокой температуре). По показаниям используются противовирусные, антибактериальные и иммуномодулирующие препараты.

Литература

1. Jackson D.J, Gangnon R.E, Evans M.D. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008. Vol. 178. P. 667–672.
2. Kusel M.M., de Klerk N.H., Keadze T. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119(5). P. 1105–1110.
3. Sly P.D., Boner A.L., Bjorksten B. et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children // *Lancet*. 2008. Vol. 372. P. 1100–1106.
4. Voraphani N., Stern D.A., Wright A.L. et al. Risk of current asthma among adult smokers with respiratory syncytial virus illnesses in early life // *Am J Resp Crit Care Med*. 2014. Vol. 190(4). P. 392–398.
5. Johnston S.L. Mechanisms of asthma exacerbation // *Clin. Exp. Allergy*. 1998. Vol. 28 (S5). P. 181–186.
6. Martinez F.D. Viruses and atopic sensitization in the first years of life // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Vol. 162. P. 395–399.
7. Пыцкий В.И. Некоторые дискуссионные проблемы аллергологии. II. Взгляд на бронхиальную астму и атопию. Часть I // *Рос. аллергологический журнал*. 2006. № 6. С. 42–59.
8. Papadopoulos N.G., Xerapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document // *Allergy*. 2007. Vol. 62(5). P. 457–470.
9. Gehlhar K., Bilitewski C., Reinitz-Rademacher K. et al. Impaired virus-induced interferon-alpha2 release in adult asthmatic patients // *Clin Exp Allergy*. 2006. Vol. 36. P. 331–337.
10. Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // *J Exp Med*. 2005. Vol. 201. P. 937–947.
11. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations // *Nat Med*. 2006. Vol. 12. P. 1023–1026.
12. Bardin P. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children // *Clin. and Exp. Allergy*. 2005. Vol. 35(5). P. 672–678.

13. Kwon H.J., Bang D.W., Kim E.N. et al. Asthma as a risk factor for zoster in adults: A population-based case-control study // J Allergy Clin Immunol. 2016. Vol. 137(5). P. 1406–1412.
14. McKeever T. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in People With Asthma // CHEST. 2013. Vol. 144(6). P. 1788–1794.
15. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf.
16. Ершов Ф.И.. Антивирусные препараты: справочник. 2-е изд. М., 2006. 312 с.
Diseases of the Ear, Nose and Throat. 2010. Vol. 4(2). P. 22–24.
18. Andraos G. Symptomatic treatment of rhinitis and sinusitis ultra–low-dose nasal spray. Effectively reduces severity of symptoms // J of Biomedical Therapy. Diseases of the Ear, Nose and Throat. 2010 Vol. 4(2). P. 28–31.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/allergologiya/infektsiya-i-allergiya-vzaimosvyaz-i-vzaimovliyanie26953617/?print_page=Y#ixzz58CXpn3q1