

УДК 616.211(048.8)

С.М. ПУХЛИК, А.А. СУВОРКИНА

## НАЗАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Одес. нац. мед. ун-т (ректор – акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан)

Назальная гиперреактивность определяется как “индукция одного или нескольких назальных симптомов, таких как ринорея, чихание/зуд или обструкция при встрече с раздражителями окружающей среды, такими как сигаретный дым, изменения температуры/влажности, сильные запахи/ароматизаторы и другие раздражители” [1]. НГР встречается при всех типах ринитов, начиная от инфекционного ринита, такого как простуда, и заканчивая неаллергическим ринитом (НАР) и аллергическим ринитом (АР) [2]. Однако доступны и ограниченные данные о распространенности НГР при различных фенотипах ринита. Segboer и соавторы [2] сообщили, что распространенность НГР составляет 66,9% у пациентов с НАР и 63,4% – у пациентов с АР в относительно больших группах, состоящих из 408 и 585 пациентов, соответственно (рис. 1). Последнее исследование [3] было в основном основано на опроснике, хотя подгруппа включенных пациентов (18 пациентов с АР и 21 пациент с НАР) также проходила тест с провокацией холодным сухим воздухом, который объективно подтвердил наличие назальной гиперреактивности у всех пациентов, которые отметили ее наличие в анкетах, и исключил НГР в контрольной группе здоровых людей. До настоящего времени только в одном исследовании сообщалось об одновременных субъективных (на основе опросника) и объективных (тест на назальную провокацию с сухим воздухом) способах диагностики НГР, которые обнаружили хорошую корреляцию между ними. Эти наблюдения по распространенности НГР сход-

ны с исследованиям Линдберга и соавторов [4], основанным на анкетировании, (60% НГР как при НАР, так и при АР). В 2017 г. Van Gerven и соавторы [5] продемонстрировали наличие НГР в 58% случаев в группе пациентов с идиопатическим ринитом (ИР) в сравнительном исследовании с подгруппой пациентов с НАР, основанном на опроснике. В этой недавней публикации была изучена патофизиология ИР, а не ее распространенность, и включение критерия ИР было более строгим, чем для НАР, что объясняет меньшее количество пациентов (рис. 1). Что касается инфекционного ринита, то поствирусная НГР задокументирована в более 80% случаев, что аналогично распространенности поствирусной гиперреактивности бронхов в нижних дыхательных путях [6, 7] (рис.1).



Рис. 1. Распространенность назальной гиперреактивности при различных эндотипах ринита, что свидетельствует о потребности в углублении и улучшении отчетности.

До настоящего времени у пациентов с НАР и АР не наблюдалось четкой разницы между химическими триггерами, такими как сигаретный дым, ароматизаторы, чистящие средства (раздражители), и физическими триггерами: изменения температуры, физические нагрузки, эмоциональный стресс и влажность, что указывает на то, что НГР является более общим “результатом” пораженной слизистой оболочки полости носа/слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

То же самое относится к гиперреактивности бронхов, распространенному и специфическому симптому пораженной слизистой оболочки нижних дыхательных путей у пациентов с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), без исключительной чувствительности к физическим или химическим раздражителям [8], встречается у большинства пациентов с неконтролируемым заболеванием верхних (ринит) и нижних (астма) дыхательных путей [9].

**Цель этой статьи** состояла в том, чтобы предоставить краткий обзор диагностики назальной гиперреактивности, основных патофизиологических механизмов и вариантов ее лечения.

### **Диагностика**

Хотя распространенность НГР составляет около 60-70% во всех подгруппах ринита, в клинической практике им часто пренебрегают из-за отсутствия хорошего диагностического теста. Несмотря на то, что в течение последних десятилетий было описано много индуцирующих тестов, ни один из этих тестов не мог быть реализован в повседневной практике [10-16]. Основная причина этого заключается в том, что ни один из тестов не обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, не является удобным для пациентов и исследователей. Термин **“дружественный к пациенту”** применяется, когда требуется небольшое сотрудничество с пациентами и когда пациент не подвергается “неудобным” исследованиям, таким как назальные промывания или раздражающие вещества, например, капсаицин. Термин **“дружественный к исследователю”** в основном фокусируется на том факте, что протокол не зани-

мает много времени (15-20 минут, сравнении со временем, необходимым для проведения прик-теста) и прост в применении без необходимости в обширном оборудовании.

Назальные провокационные тесты с гиперосмолярными растворами [10, 11], гистамином [7, 13], холодным сухим воздухом (ХСВ) [12-14, 16], и капсаицином [15,17] описаны для диагностики НГР в основном в исследовательских условиях. Среди них холодный сухой воздух оказался наиболее физиологичным, безопасным и переносимым стимулом для слизистой оболочки полости носа, а также наиболее щадящим для пациента с точки зрения применения (назальная ингаляция по сравнению с назальной инстилляцией). В провокационных тестах следует избегать назальных промываний для диагностики НГР, поскольку они могут влиять на результат из-за механической стимуляции слизистой оболочки полости носа, которая впоследствии сама может вызывать симптомы. Кроме того, для хорошего назального лаважа необходима высокая степень сотрудничества с пациентом, и поэтому его труднее выполнить. Vraat и соавторы [13] продемонстрировали, что раздражение сухим холодным воздухом превосходят назальные гистаминовые тесты как у пациентов с ИК, так и в контрольной группе здоровых обследованных. Чувствительность к тесту ХСВ составила 87% по сравнению со 100% для провокационных тестов с гистамином, но специфичность составила 71% для ХСВ и 0% для провокационного теста с гистамином. Кроме того, воспроизводимость результатов теста с ХСВ как для проходимости носа, так и для образования слизи была очень хорошей. Однако протокол, использованный в последнем исследовании, занимает очень много времени (> 45 минут) и, следовательно, мало пригоден для использования в повседневной практике. По этой причине Van Gerven и соавторами был протестирован более короткий протокол с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100% для выявления НГР как при АР, так и при ИР. В этом исследовании пациенты подвергались воздействию холодного (<-10 ° C), сухого (<10% влажности) воздуха в течение 15 минут, и в качестве предопределенного порогового зна-

чения было выбрано уменьшение пикового носового дыхательного потока (PNIF) на 20% или более, что позволяло оценить наличие НГР. В настоящее время высказывается единодушное мнение о полезности та-

кого метода, поскольку НГР часто остается не диагностированной и не может быть принята во внимание в исследованиях, оценивающих последствия медикаментозного лечения ринита [18, 19].

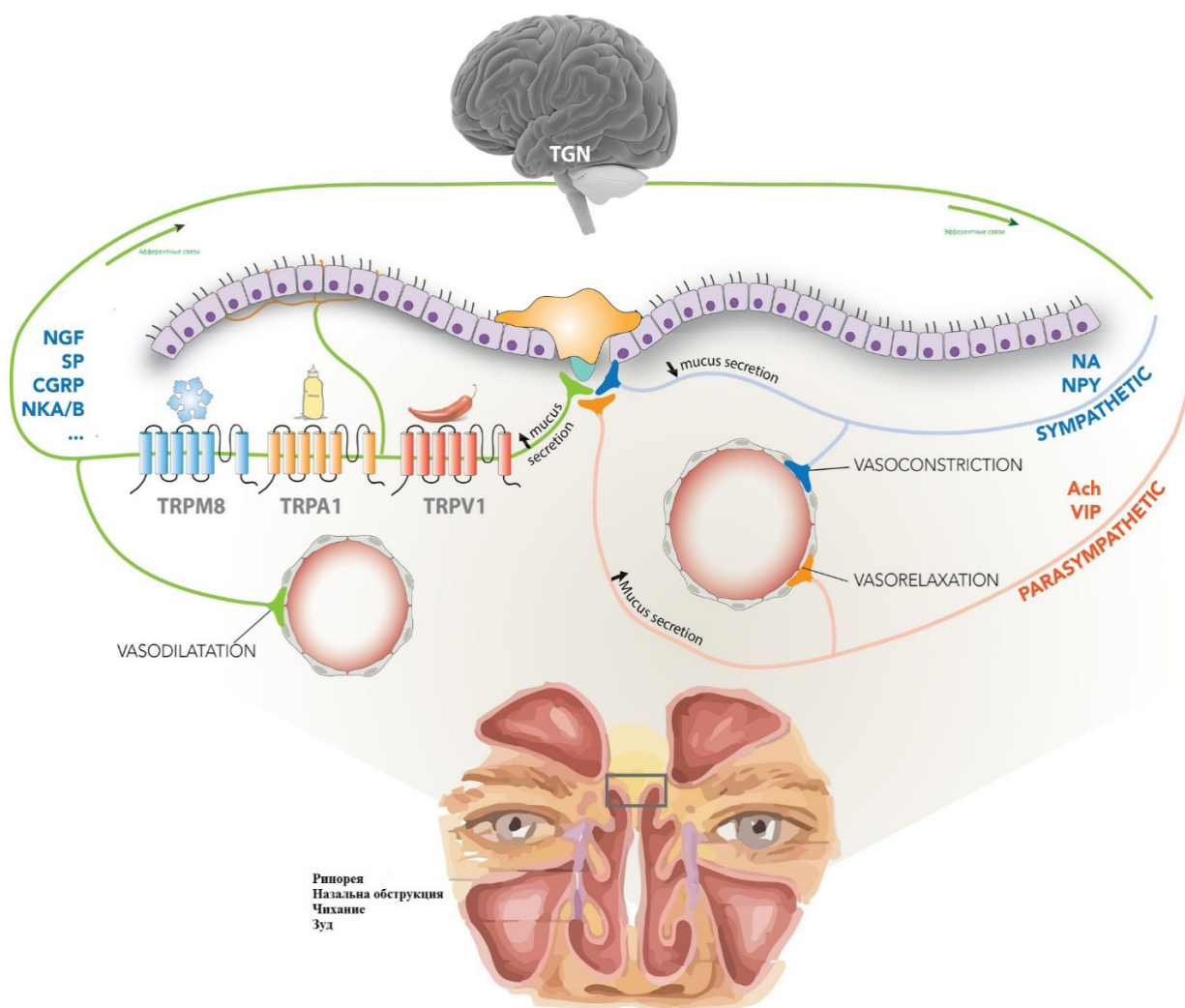


Рис. 2. Схематическое изображение назальной иннервации, двух классических ортодромных и антидромных путей.

### Патофизиология назальной гиперреактивности

Считается, что патофизиология НГР или назальной “гиперчувствительности” является следствием “изменений” в иннервации носа. Механизм нервной регуляции верхних дыхательных путей является сложным и состоит из ряда взаимодействующих нервных систем (рис. 2). Базальная нейрональная регуляция в верхних дыхательных путях поддерживается симпатической (адренергической) и парасимпатической (холи-

нергической) нервной системой, которые регулируют эпителиальные, сосудистые и железистые процессы [20]. Симпатические нервные волокна иннервируют в основном сосудистые структуры и, в меньшей степени, – секреторные железы, где они высвобождают норэпинефрин и нейропептид Y (НПY), вызывая преимущественно вазоконстрикцию и уменьшая назальную секрецию [21]. Парасимпатические волокна иннервируют как кровеносные сосуды, так и экзокринные железы слизистой оболочки по-

лости носа, которая, по-видимому, иннервируется более плотно. Эти нервные волокна преимущественно выделяют ацетилхолиновые и нейропептидные трансмиттеры, такие как вазоактивный кишечный пептид (ВКП). Местное высвобождение ВКП и ацетилхолина увеличивает назальную секрецию и вызывает вазорелаксацию, приводящую к заложенности носа. ВКП в основном действует посредством связывания рецепторов ВКП типа 1 (VPAC1) и рецепторов VPAC2, что приводит к секреции желез. В нормальных условиях симпатическая нервная система является доминирующей, обеспечивая тонус сосудов.

Активация ортодромного пути: стимул (раздражитель, изменение температуры и т.д.) воздействует во время ингаляции и стимулирует TRP-каналы, присутствующие на афферентных нервах в эпителии полости носа, сигнал передается в тригеминальную систему мозга, и активация афферентных волокон приводит к образованию слизи и расширению сосудов (парасимпатическое) или сужению сосудов (симпатическое). Активация антидромного пути: при сильной стимуляции TRP-каналов афферентные нервные волокна могут немедленно высвободить нейропептиды, такие как Р субстанция (SP), фактор роста нервов (NGF), нейрокинины А и В (НКА/В) и связанный с геном кальцитонина пептид (CGRP) с последующей прямой активацией клеток, продуцирующих слизь, и вазодилатацией. Пиктограммы: холодная температура (снежинка) – активатор TRPM8, аллилизотиоцианат (горчичное масло) – активатор TRPA1/V1, капсаицин (красный перец) – агонист TRPV1.

Некоторые эндотипы НГР основаны на относительно простом регуляторном расстройстве этой афферентной назальной нервной системы. Ринит пожилых людей, по-видимому, является нарушением регуляции парасимпатического/симпатического нервного баланса, вызванным дегенерацией симпатической системы в пользу парасимпатического пути. Следовательно, ринит пожилых людей в основном характеризуется такими симптомами, как водянистая ринорея, которую можно лечить антихолинэргическим препаратом ипратропиума бромидом [22]. Также при медикаментозном рини-

те дисрегуляция адренергических рецепторов в слизистой оболочке полости носа приводит к относительному увеличению парасимпатического стимула, что вызывает значительную носовую обструкцию с ринореей или без нее [23].

При многих других фенотипах ринита патофизиологический механизм является более сложным и включает изменения в афферентной нервной системе. Несколько десятилетий назад в слизистой оболочке полости носа человека было обнаружено наличие интраэпителиальных и периваскулярных неадренергических (нехолинэргических) чувствительных нервных волокон [24]. В настоящее время общепризнано, что эти афферентные нервы играют решающую роль в назальном гомеостазе и могут даже вызывать так называемое “нейрогенное воспаление” при патологических состояниях. В основном немиелинизированные сенсорные С-волокна содержат различные нейропептиды, включая вещество Р (SP) [25], пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) [26], нейрокинины А и В (НКА и НКВ), которые могут высвобождаться медиаторами воспаления, такими как гистамин и брадикинин, а также рядом вдыхаемых раздражителей, таких как никотин, хлор и формальдегид. Высвобождение SP, НКА и НКВ в основном инициируется активацией переходного рецепторного потенциала, катионного канала, подсемейства V, рецептора 1 (TRPV1) и TRPA1 [27, 28]. Холодные температуры или другие факторы окружающей среды также могут напрямую активировать (антидромные) афферентные нервы в слизистой оболочке полости носа (рис. 1) [29].

В физиологическом состоянии эти сенсорные нервные волокна (NANC) играют вместе с парасимпатическими нервными волокнами важную роль в защитных очищающих назальных рефлекссах (ортодромных), таких как чихание, образование слизи и застой в ответ на вредные раздражители (рис. 2). Несколько исследований [27, 30] указывают на роль этой афферентной нейрогенной системы в профессиональных и идиопатических заболеваниях дыхательных путей и, более конкретно, в симптомах, вызванных раздражителями, которые по оп-

ределению являются активаторами тройничных нервных окончаний.

Действительно, исследования Van Gerven и соавторов [31] убедительно подтверждают участие активации ноцицепторов TRPV1 и TRPA1 в патофизиологии ИР, в которой НГР является ключевой характеристикой. Можно документально подтвердить повышенную химическую чувствительность носа к аллилизотиоцианату-агонисту TRPA1 и TRPV1 (АИТЦ) (= горчичное масло) у пациентов с ИК с явным снижением чувствительности к АИТЦ и НГР после лечения капсаицином. Базовая сверхэкспрессия TRPV1 в сочетании с повышенной химической чувствительностью у пациентов с ИР иллюстрирует решающую роль ноцицептивного сигнального пути TRPV1 Р субстанции в патофизиологии ИР как структурно, так и функционально (рис 3). Триггер, который вызывает активацию TRPV1, на сегодняшний день неизвестен.

Недавние исследования, проведенные Abdullah и соавторами [32] показали, что TRPV1/A1 и TRPM8 были активированы на нейрональных клетках после инфицирования риновирусом. Однако у этой груп-

пы пациентов с ИР и у аналогичной группы обследованных, описанной Van Rijswijk и соавторами [33] не было никаких признаков инфекции, но это наблюдение может объяснить наличие постинфекционной НГР. Также известно, что брадикинин усиливает экспрессию TRPV1, что может объяснить наличие НГР при аллергическом рините [34]. Аналогичная связь была обнаружена у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и гиперактивностью нейрогенного мочевого пузыря, демонстрируя повышенную экспрессию TRPV1 и гиперчувствительность кишечника и мочевого пузыря, соответственно [35-37]. McGarvey и соавторы [38] в исследованиях, опубликованных в 2014 г., показали, что у пациентов с тяжелой астмой присутствует повышенная экспрессия TRPV1 на эпителиальных клетках бронхов. Точно так же Groneberg и соавторы [39] уже много лет назад показали повышенную экспрессию TRPV1 в дыхательных путях пациентов с хроническим сухим кашлем. Тем не менее, клинические испытания [40, 41] с антагонистами TRPV1 не смогли подтвердить клиническое улучшение у этих пациентов.

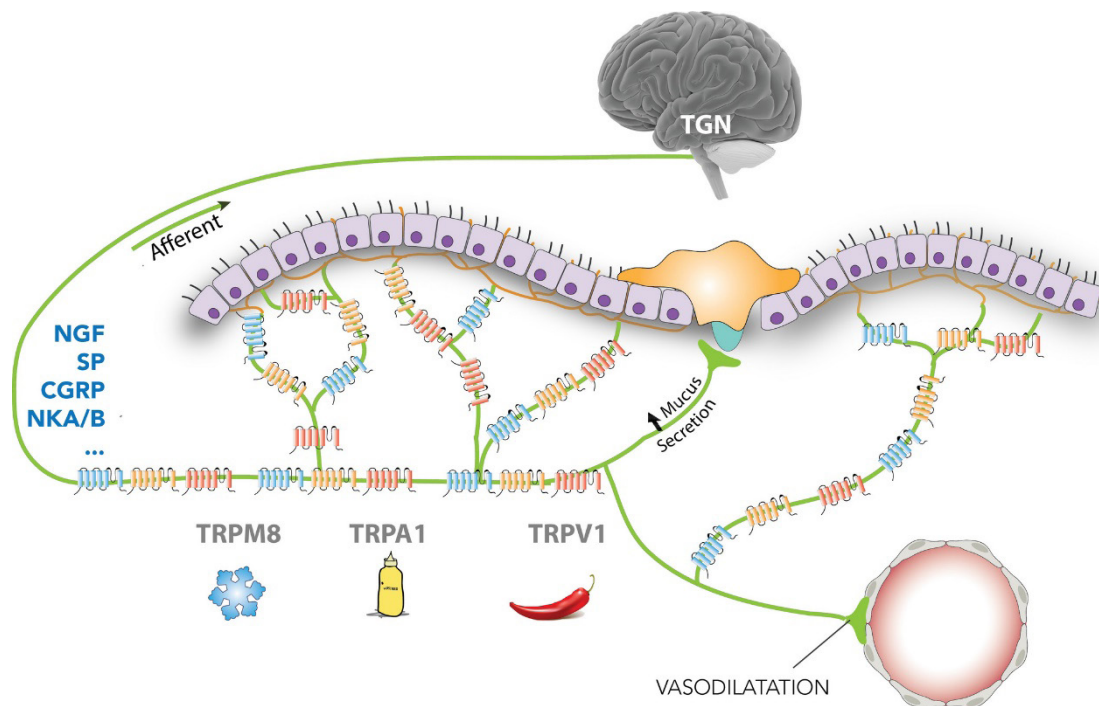


Рис. 3. Схематическое изображение патофизиологических механизмов идиопатического ринита (ИР).

Помимо изменений в назальной иннервации, постулируется, что в патогенез НГР вовлечены как факторы окружающей среды, так и микробные факторы. Низкомолекулярные агенты или раздражители, присутствующие в рабочей и/или рекреационной среде, могут нарушать целостность эпителиальных клеток, активировать тучные клетки и/или запускать чувствительные нервные окончания в высоко иннервированных дыхательных путях. Назальный эпителий формирует первый физический и иммунный барьер, предотвращая чрезмерное проникновение патогенных микроорганизмов, аллергенов, токсинов и других триггеров окружающей среды в подслизистую область. Отдельные эпителиальные клетки связаны друг с другом через различные межклеточные комплексы, такие как плотные соединения (ПС), адгезивные соединения (АС) и десмосомы, которые контролируют целостность эпителиального слоя носа [42]. ПС представляют собой апикально расположенные мультипротеиновые комплексы, состоящие из трансмембранных белков, таких как окклюдин, клаудины и трицеллулин, которые связаны с цитоскелетом через белки-адаптеры скаффолдов, такие как zonula occludens-ZO-1 (апикальная часть), регулирующие транспорт воды, ионов и некоторых макромолекул [43]. Когда эпителиальный барьер разрушается, факторы окружающей среды и микробов могут легко получить доступ к подслизистой области, вызывая сильный ответ. Действительно, в литературе описана барьерная дисфункция как часть патологии различных респираторных воспалительных заболеваний.

Недавно исследовательская группа наблюдала нарушение носового эпителиального барьера у пациентов с АР, вызванное клещами домашней пыли, из-за потери экспрессии окклюдина и ZO-1 [44]. Кроме того, лечение интраназальными стероидами стимулировало экспрессию окклюдина и восстановление ZO-1, целостности эпителиального барьера у пациентов с АР. Остается открытым вопрос, является ли воспаление причиной разрушения барьера или это дефектный барьер, который приводит к сенсибилизации и aberrantным воспалительным реакциям. Поразительно, но наблюда-

лись дефекты эпителиального барьера у строго отобранных пациентов с ИР по сравнению с пациентами с АР [45]. Вероятно, за эти изменения ответственны различные механизмы, ответственные за индукцию назальных симптомов, а именно – нейрогенное воспаление при ИР и, опосредованно, – IgE-зависимое воспаление при АР.

Гистологическими методами было показано, что НГР при идиопатическом рините связана с повышенной экспрессией нейропептидов CGRP и Р-субстанции в периглангулярных нервных волокнах, что считается признаком нейрональной гиперактивности [46]. Уровни Р-вещества в назальных выделениях пациентов с ИР были значительно выше, чем в контрольной группе [31]. Нерп и соавторы [47] продемонстрировали увеличение Р-субстанции-содержащих сенсорных нервов в слизистой оболочке полости носа у пациентов с ИР.

Более того, различные внешние факторы могут влиять на эпителиальные клетки, что приводит к индукции НГР. Действительно, было показано, что микробные факторы, такие как энтеротоксины *Staphylococcus Aureus*, активируют эпителиальные клетки полости носа и проникают через слизистую оболочку полости носа под эпителиальными слоями [48]. Недавно сообщалось об изменении барьерной функции эпителия при хроническом синоназальном воспалении и аллергии с ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  и снижение трансэпителиального назального сопротивления [49].

#### *Лечение назальной гиперреактивности*

Хотя НГР присутствует при многих назальных состояниях, в литературе не описано шаблонного лечения. В клинической практике назальную гиперреактивность, связанную с аллергическим ринитом, лечат в соответствии с рекомендациями ARIA [50], тогда как НГР при неаллергическом и идиопатическом рините часто лечится интраназальными кортикостероидами с различным эффектом [51-53].

К сожалению, НГР рассматривалась основной конечной точкой только в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Этот “пробел” в литературе можно объяснить отсутствием хорошо-

го диагностического оснащения для оценки НГР в качестве объективной конечной точки. Van Rijswijk и соавторы [33] показали снижение НГР после назального применения капсаицина у пациентов с ИР. Капсаицин – агент, содержащийся в красном перце чили и являющийся агонистом TRPV1. Исследователи продемонстрировали понимание основополагающего терапевтическо-

го механизма. Было обнаружено, что отмена капсаицина сигнальным путем TRPV1-SP ответственна за уменьшение вызванных НГР симптомов у пациентов с ИР. Вероятно, активация сверхэкспрессированных каналов TRPV1 на афферентных нервах капсаицином вызывает массивный приток  $Ca^{2+}$  с последующим разрушением этих афферентных нервов (рис. 4).

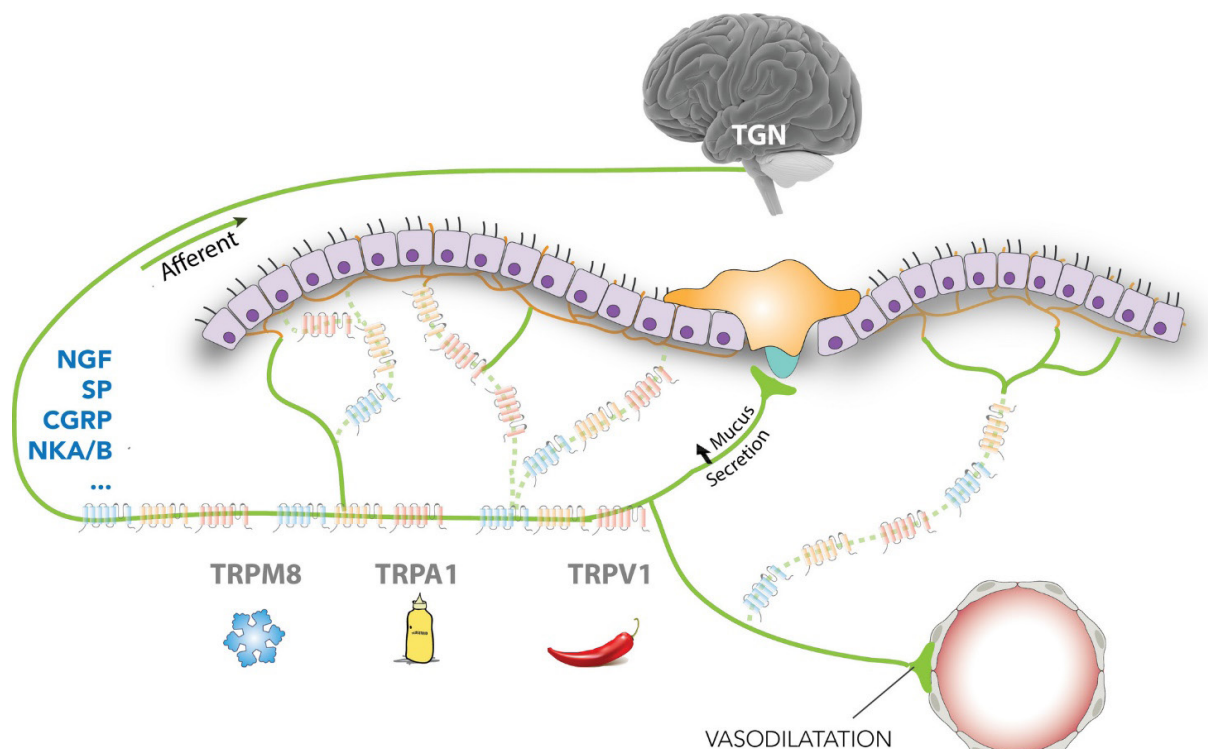


Рис. 4. Схема последствий лечения капсаицином у больных идиопатическим ринитом. Активация сверхэкспрессированного канала TRPV1 капсаицином (специфическим агонистом TRPV1) вызывает массивный приток кальция с последующей гибелью / дисфункцией афферентного нерва.

Кроме того, снижение назальной химической чувствительности может быть продемонстрировано с помощью измерений потенциала слизистой оболочки полости носа после лечения капсаицином параллельно с уменьшением симптомов НГР. В недавнем Кокрановском обзоре [54] говорится, что, учитывая тот факт, что многие другие варианты не работают должным образом у пациентов с ИР, капсаицин является разумным вариантом для пробы под наблюдением врача. Назальное лечение капсаицином, как было показано, не является эффективным при АР, где IgE-опосредованный путь является преобладающим, и до сих пор не может

быть продемонстрировано никакой избыточной экспрессии TRPV1 [55]. Несмотря на эти убедительные данные, капсаицин широко не используется для лечения НГР [54]. Основной причиной, вероятно, является то, что лечение капсаицином отнимает много времени (5 часов в условиях стационара) и финансово неинтересно для ЛОР-врачей и фармацевтической промышленности. До настоящего времени компания GlaxoSmithKline разработала один антагонист TRPV1 (SB-705498) для интраназального применения и протестировала его на контрольной группе здоровых лиц с публикацией предварительных результатов [17]. Антагонист пока-

зал соответствующий профиль безопасности и фармакокинетики у здоровых обследованных, но потенциальное влияние интраназального SB-705498 на симптомы ринита нуждается в дальнейшей оценке. Небольшое исследование влияния 3% крема для местного применения SB-705498 на зуд, вызванный гистамином и бархатными бобами (*Mucuna pruriens*), показало отсутствие клинически значимых различий в зуде, вызванном любым провокационным агентом, по сравнению с плацебо [56]. Отрицательный результат этого исследования может быть легко объяснен тем фактом, что это исследование было выполнено на здоровых людях, у которых, как известно, нет избыточной экспрессии пути TRPV1-SP, и тот факт, что назальное введение капсаицина 0,1 ммоль/л нацелено не только на TRPV1, но также, вероятно, на все каналы TRP, которые экспрессируются на назальных афферентных нервах (например, TRPA1).

Многими исследованиями было доказано, что применение азеластина эффективно у пациентов с НАР [57], но только недавно было продемонстрировано, что азеластин проявляет активность в отношении канала TRPV1 посредством модуляции передачи сигналов Ca<sup>2+</sup> на сенсорные нейроны и в назальные эпителиальные клетки [58].

### **Выводы**

Несмотря на увеличивающееся количество новых данных, остается много важных вопросов, касающихся механизмов, лежащих в основе назальной гиперреактивности, ее влияния на ринит, а также эффективного лечения НГР в повседневной практике. Определение или измерение молекулярных медиаторов, ответственных за назальную гиперреактивность и хронический риносинусит, будет иметь важное значение для определения новых терапевтических тактик.

### **Литература**

1. Gerth van Wijk RG, Graaf-in 't Veld C, Garrelds IM. Nasal hyperreactivity. *Rhinology*. 1999; 37: 50-5.
2. Segboer, CL, Holland, CT, Reinartz, SM, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013 Nov; 68(11): 1427-34. doi: 10.1111/all.12255.
3. Kim, YH, Jang, TY. Usefulness of the Subjective Cold Hyperresponsiveness Scale as Evaluated by Cold Dry Air Provocation. *Am J Rhinol Allergy*. 2012; 26: 45- 48. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3694.
4. Lindberg, S, Malm, L. Comparison of allergic rhinitis and vasomotor rhinitis patients on the basis of a computer questionnaire. *Allergy*. 1993 Nov;48(8):602-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb00756.x.
5. Van Gerven L, Alpizar YA, Steelant B, Callebaut I, Krohn IK, Wouters M, et al. Enhanced chemosensory sensitivity in idiopathic rhinitis patients and its reversal by nasal capsaicin treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):437-446. e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.014.
6. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar; 151 (3 Pt 1): 879-86. doi: 10.1164/ajrc-  
cm/151.3\_Pt\_1.879.
7. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phentolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991 Apr;16(2):133-7. doi: 10.1111/j.1365-2273.1991.tb01961.x.
8. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol*. 2001 Mar;125(1-2):145-54. doi: 10.1016/s0034-5687(00)00210-3.
9. Hellings, PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*. 2013 Jan;68(1):1-7. doi: 10.1111/all.12040.
10. Sanico, AM, Philip, G, Lai, GK, Togias, A. Hyperosmolar saline induces reflex nasal secretions, evincing neural hyperresponsiveness in allergic rhinitis. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Apr;86(4):1202-10. doi: 10.1152/jap-  
pl.1999.86.4.1202.
11. Koskela H, Di Sciascio MB, Anderson SD, Andersson M, Chan HK, Gadalla S, et al. Nasal hyperosmolar challenge with a dry powder of mannitol in patients with allergic rhinitis. Evidence for epithelial cell involvement. *Clin Exp Allergy*. 2000 Nov;30(11):1627-36. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00923.x.



12. Togias AG, Naclerio RM, Proud D, Fish JE, Adkinson Jr NF, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1375-81. doi: 10.1172/JCI112113.
13. Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic non-infectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun; 157(6 Pt 1): 1748-55. doi: 10.1164/ajrcm.157.6.9701016.
14. Kim YH, Jang TY. Diagnostic criteria of non-specific hyperreactivity using cold dry air provocation with acoustic rhinometry. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jan;144(1):91-5. doi: 10.1177/0194599810390886.
15. Kowalski ML, Dietrich-Milobedzki A, Majkowska-Wojciechowska B, Jarzebska M. Nasal reactivity to capsaicin in patients with seasonal allergic rhinitis during and after the pollen season. *Allergy*. 1999 Aug;54(8):804-10. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00897.x.
16. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope*. 2012 Dec;122(12):2615-20. doi: 10.1002/lary.23495.
17. Holland C, Drunen C, Denyer J, Smart K, Segboer Ch, Terreehorst I, et al. Inhibition of capsaicin-driven nasal hyper-reactivity by SB-705498, a TRPV1 antagonist. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 May;77(5):777-88. doi: 10.1111/bcp.12219.
18. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings P. Update on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2012 Sep;50(3):227-35. doi: 10.4193/Rhin11.152.
19. Hellings PW, Akdis CA, Bachert C, Bousquet J, Pugin B, Adriaensen G, et al. EUFOREA Rhinology Research Forum 2016: report of the brainstorming sessions on needs and priorities in rhinitis and rhinosinusitis. *Rhinology*. 2017 Sep 1;55(3):202-210. doi: 10.4193/Rhin17.028.
20. Baraniuk JN, Merck SJ. Neuroregulation of human nasal mucosa. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Jul;1170:604-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04481.x.
21. Baraniuk JN, Castellino S, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Merida M, et al. Neuropeptide Y (NPY) in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990 Aug;3(2):165-73. doi: 10.1165/ajrcmb/3.2.165.
22. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1983 Aug;8(4):273-6. doi: 10.1111/j.1365-2273.1983.tb01441.x.
23. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010 Mar;40(3):381-4. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03450.x.
24. Lundblad L, Lundberg JM, Brodin E, Anggård A. Origin and distribution of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive nerves in the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol*. Nov-Dec 1983;96(5-6):485-93. doi: 10.3109/00016488309132735.
25. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Goff J, Mullol J, Merida M, et al. Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991 Mar;4(3):228-36. doi: 10.1165/ajrcmb/4.3.228.
26. Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Castellino S, Merida M, et al. Calcitonin gene-related peptide in human nasal mucosa. *Am J Physiol*. 1990 Feb;258(2 Pt 1):L81-8. doi: 10.1152/ajplung.1990.258.2.L81.
27. Hox V, Vanoirbeck JA, Alpizar YA, Voedisch S, Callebaut I, Bobic S, et al. Crucial role of transient receptor potential ankyrin 1 and mast cells in induction of nonallergic airway hyperreactivity in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):486-93. doi: 10.1164/ajrcm.201208-1358OC.
28. Alarie, Y. Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1973 Feb;24(2):279-97. doi: 10.1016/0041-008x(73)90148-8.
29. Keh SM, Facer P, Yehia A, Sandhu G, Saleh HA, Anand P. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*. 2011 Oct;49(4):453-7. doi: 10.4193/Rhin11.089.
30. Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1471-81. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00975.x.
31. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1332-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.026.
32. Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LPA. Rhinovirus Upregulates Transient Receptor Potential Channels in a Human Neuronal Cell Line: Implications for Respiratory Virus-Induced Cough Reflex Sensitivity. *Thorax*. 2014 Jan;69(1):46-54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203894.
33. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PGH, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):754-61. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00203.x.
34. Lukacs V, Yudin Y, Hammond GR, Sharma E, Fukami K, Rohacs T. Distinctive changes in plas-

- ma membrane phosphoinositides underlie differential regulation of TRPV1 in nociceptive neurons. *J Neurosci*. 2013 Jul 10;33(28):11451-63. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5637-12.2013.
35. Wanrooij SJM, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, Mondelaers S, Kollmann P, et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol*. 2014 Jan;109(1):99-109. doi: 10.1038/ajg.2013.371.
  36. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JRF, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*. 2008 Jul;57(7):923-9. doi: 10.1136/gut.2007.138982. Epub 2008 Feb 5.
  37. Apostolidis A, Brady CM, Yiangou Y, Davis J, Fowler CJ, Anand P. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesicalresiniferatoxin. *Urology*. 2005 Feb;65(2):400-5. doi: 10.1016/j.urology.2004.10.007.
  38. McGarvey LP, Butler CA, Stokesberry S, Polley L, McQuaid S, Abdullah H, et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):704-12. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.016.
  39. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Dec 15;170(12):1276-80. doi: 10.1164/rccm.200402-174OC.
  40. Belvisi MG, Birrell MA, Wortley MA, Maher SA, Satia I, Badri H, et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 15;196(10):1255-1263. doi: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
  41. Khalid S, Murdoch R, Newlands A, Smart K, Kelsall A, Holt K, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):56-62. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.038.
  42. Steelant B, Seys SF, Boeckxstaens G, Akdis CA, Ceuppens JL, Hellings PW. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology*. 2016 Sep;54(3):195-205. doi: 10.4193/Rhin15.376.
  43. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):509-20. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.049.
  44. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1043-1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
  45. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P, et al. Histamine and T helper cytokine driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):951-963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039.
  46. Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Schrom T. Allergic and idiopathic rhinitis: an ultrastructural study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Aug;266(8):1249-56. doi: 10.1007/s00405-008-0898-z.
  47. Heppt W, Peiser C, Cryer A, Dinh QT, Zweng M, Witt Ch, et al. Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflective rhinitis. *J Occup Environ Med*. 2002 Oct;44(10):924-9. doi: 10.1097/00043764-200210000-00011.
  48. Huvenne W, Callebaut I, Reekmans K, Hens G, Bobic S, Jorissen M, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy*. 2010 Aug;65(8):1013-20. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02313.x.
  49. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1087-1096.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.052.
  50. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias 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 Apr; 63 Suppl 86: 8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
  51. Jacobs R, Lieberman P, Kent E, Silvey M, Locantore N, Philpot EE. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy Asthma Proc*. Mar-Apr 2009;30(2):120-7. doi: 10.2500/aap.2009.30.3206.
  52. Lundblad L, Sipilä P, Farstad T, Drozdziwicz D. Mometasonefuroate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. 2001 Jun; 121(4): 505-9.
  53. Varricchio A, Capasso M, De Lucia A, Avvisati F, Varricchio AM, Bettoncelli G, et al. Intranasal flunisolide treatment in patients with non-allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. Apr-Jun 2011;24(2):401-9. doi: 10.1177/039463201102400213.
  54. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, Drunen

- CM, Fokkens W. Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 14;(7):CD010591. doi: 10.1002/14651858.CD010591.pub2.
55. Gerth Van Wijk R, Terreehorst IT, Mulder PG, Garrelds IM, Blom HM, Popering S. Intranasal capsaicin is lacking therapeutic effect in perennial allergic rhinitis to house dust mite. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2000 Dec;30(12):1792-8. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00920.x.
56. Gibson RA, Robertson J, Mistry H, McCallum S, Fernando D, Wyres M, et al. A randomised trial evaluating the effects of the TRPV1 antagonist SB705498 on pruritus induced by histamine, and cowhage challenge in healthy volunteers. *PLoS One.* 2014 Jul 21;9(7):e100610. doi: 10.1371/journal.pone.0100610.
57. Gehanno P, Deschamps E, Garay E, Baehre M, Garay RP. Vasomotor rhinitis: clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* Mar-Apr 2001;63(2):76-81. doi: 10.1159/000055714.
58. Singh U, Bernstein JA, Haar L, Luther K, Jones WK. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: a potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* May-Jun 2014;28(3):215-24. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4059.
59. Birrell MA, Bonvini SJ, Dubuis E, Maher SA, Wortley MA, Grace MS, et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: a beneficial off-target effect? *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):679-87.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.003.

Поступила в редакцию 08.05.2020

© С.М. Пухлик, А.А. Суворкина, 2020