

ОНИХОМИКОЗ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: АНАТОМИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

ONYCHOMYCOSIS AND BRONCHIAL ASTHMA: ANATOMY OF RELATIONSHIPS

*M. Zhuchkov
N. Yermoshina
D. Rakita
M. Tarasova*

Annotation

This article presents a brief review the data and results of our studies of the mutual influence of bronchial asthma and mycotic lesions of the foot have comorbid patients.

Keywords: mikogennaya asthma, mikogennaya sensitization, onychomycosis.

Жучков Михаил Валерьевич

Зам. гл. врача ГБУ РО "Областной клинический
кожно-венерологический диспансер" по
организационно – методической и научной работе,
член Правления РРО ООО "РОДВК"

Ермошина Надежда Петровна

К.мед.н., доцент, зав. каф. дерматовенерологи
ГБОУ ВПО "Рязанский государственный
медицинский университет им. акад.

И.П. Павлова" Министерства здравоохранения РФ

Ракита Дмитрий Романович

Д.мед.н., профессор, гл. врач
ГБУ РО "Областной клинический
кардиологический диспансер"

Тарасова М.А.

К.мед.н., гл. врач ГБУ РО "Областной клинический
кожно-венерологический диспансер", ассистент
каф. дерматовенерологии ГБОУ ВПО "Рязанский
государственный медицинский университет
им.акад. И.П.Павлова Министерства
здравоохранения РФ", Председатель Рязанского
регионального отделения ООО "РОДВК"

Аннотация

В данной статье представлены обзорные данные и краткие результаты собственных исследований авторов о взаимном влиянии бронхиальной астмы и микотического поражения стопы у коморбидных пациентов.

Ключевые слова:

Микогенная бронхиальная астма, микогенная сенсibilизация, онихомикоз.

В настоящее время, бронхиальная астма является одной из наиболее распространенных респираторных патологий нижних дыхательных путей в общей популяции. В соответствии с данными экспертов комитета GINA (Global Initiative for Asthma) сегодня на нашей планете проживает более 300 миллионов пациентов страдающих различными клинико – иммунологическими формами бронхиальной астмы [1]. Экономический ущерб, наносимый бронхиальной астмой ежегодно мировой экономике, исчисляется миллионами, а в развитых странах десятками миллионов долларов. При этом, не смотря на колоссальные затраты на оказание специализированной медицинской помощи данной категории пациентов, как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, показатель смертности от бронхиальной астмы продолжает неуклонно возрастать [2].

Справедливости ради, стоит отметить, что на террито-

рии Российской Федерации количество проведенных масштабных популяционных исследований по оценке распространенности бронхиальной астмы не велико. Именно поэтому особый интерес представляют данные о распространенности бронхиальной астмы среди взрослого населения, полученные по результатам одного из наиболее корректно спланированного исследования, получившего название "ISSAC" [3]. Популяционная распространенность бронхиальной астмы, по результатам данной научно – исследовательской программы, колеблется в пределах от 5,6 % в Иркутске до 7,3 в Санкт-Петербурге. К сожалению, Российская Федерация, по прежнему продолжает удерживать "лидирующие" позиции по показателю смертности от бронхиальной астмы, уступая по данному эпидемиологическому параметру, только Китаю [4].

Руброфитийный онихомикоз, как медицинская и ме-

дико – социальная проблема, является, как минимум, не менее актуальной, чем бронхиальная астма в современном здравоохранении, так как, в настоящее время, по праву считается самым распространенным грибковым заболеванием в дерматологической практике [5]. Его эпидемиологические особенности на протяжении последних десяти лет явилась предметом пристального и детального изучения в рамках сразу нескольких крупных клинических исследований. Так по результатам, прошедшей первой всероссийской массовой компании по выявлению и лечению онихомикоза "Горячая линия" была продемонстрирована значительная распространенность микотического поражения ногтей среди респондентов принимавших участие в исследовании.

Учитывая такую значительную распространенность как бронхиальной астмы, так и *Trichophyton rubrum* ассоциированного онихомикоза в общей популяции, и особенно среди лиц старше 50 лет, значительно возрастает риск обнаружения обоих этих заболеваний у одного и того же пациента, т.е. формирование у больных своеобразной дермореспираторной коморбидности. При планировании тактики ведения таких больных, как у врачей пульмонологов, так и у врачей дерматовенерологов возникает один весьма принципиальный вопрос: "На сколько клинически значимо сочетание этих заболеваний и стоит ли учитывать наличие этой коморбидности при планировании тактики лечения респираторной и/или дерматологической патологии?". В нашей статье мы попытаемся, ответить на этот, отнюдь не риторический вопрос.

С одной стороны "взаимоотношений" астмы и онихомикоза все достаточно понятно. Бронхиальная астма, как таковая, не является фактором риска микотического поражения стопы, в отличие от системной терапии глюкокортикостероидами [6], которую на территории нашей страны получают огромное количество больных с данной респираторной патологией. К счастью, с появлением ингаляционных форм кортикостероидов, агонистов бета-2-адренергических рецепторов длительного действия, антилейкотриеновых препаратов, моноклональных антител к IgE и самое главное внедрение в клиническую практику основных принципов контроля астмы, частота назначения системных глюкокортикостероидных гормонов при данном заболевании уменьшается с каждым годом, в том числе и на территории нашей страны. Поэтому вопрос о возможности влияния персистирующей бронхиальной астмы и ее медикаментозной терапии, на течение грибковой инфекции стопы, в настоящее время, не стоит так остро [7].

С другой же стороны этих "взаимоотношений" находится вопрос, заслуживающий сегодня намного большего внимания – возможность влияния микотического процесса на тяжесть течения респираторной патологии.

Бронхиальная астма, является хроническим воспалительным заболеванием преимущественно нижних отделов респираторного тракта. Основу персистирующего в

дыхательных путях воспаления, определяющего практически всю клиническую картину астмы, составляет так называемая бронхиальная гиперреактивность. Последняя в свою очередь, представляет собой особую, как правило, генетическую, предрасположенность бронхов к избыточному сужению в ответ на различные провоцирующие стимулы. Одним из таких стимулов могут быть аллергены патогенных и не патогенных для человека грибов. Пристальное изучение данного вопроса берет свое начало с 1924 года. Тогда основными "виновниками" персистирующего воспаления в дыхательных путях человека считались исключительно микромицеты (*Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp. и др.). Именно они, по мнению большинства исследователей того времени могли формировать микогенную аллергию у пациентов страдающих бронхиальной астмой [8]. Большое количество научных публикаций, с того времени и до сегодняшнего дня, посвящено изучению роли плесневой и дрожжевой сенсibilизации в патогенезе данной респираторной патологии [9]. "Львиная доля" этих научных работ, рассматривала влияние грибковых аэроаллергенов, как в окружающей атмосфере, так и микобиоте помещений, на показатели тяжести течения и контроля симптомов бронхиальной астмы и лишь немногие научные работы были посвящены различным клинико-иммунологическим аспектам взаимоотношений астмы с грибковыми инфекциями слизистых, кожи, ее придатков не дерматофитной этиологии (в том числе *Candida* spp. – ассоциированной патологии кожи и слизистых) [10]. К сожалению, в те годы вопросы влияния аллергенов грибов дерматофитов на тяжесть респираторной патологии у коморбидных больных с дерматофитной инфекцией кожи и бронхиальной астмы, в научной периодической литературе практически не рассматривались.

Исторически первое сообщение о возможном влиянии персистирующей дерматофитной инфекции гладкой кожи и ногтей стоп на состояние больных страдающих сопутствующей бронхиальной астмой было сделано только в 1930 году [11]. В этой научно – исследовательской работе, опубликованной двумя выдающимися американскими дерматологами того времени Марионом Балдуrom Сульцбергером и Фредом Вайсом, был проведен детальный и хорошо спланированный ретроспективный анализ небольшого числа наблюдений пациентов страдающих одновременно респираторной и грибковой патологией. Но различия в тяжести течения респираторного заболевания между подгруппами больных были настолько выраженными, что авторы, даже не смотря на крайнюю ограниченность выборки, выдвинули гипотезу о вероятной определенной роли *Trichophyton* – ассоциированной грибковой аллергии в иммунопатогенезе бронхиальной астмы у пациентов, страдающих сопутствующим микозом стоп. Спустя несколько десятков лет эти данные были неоднократно подтверждены не только с клинической, но и с иммунологической позиции [12].

Не вызывает сомнения в настоящее время, тот факт, что грибы дерматофиты (в частности *Trichophyton* spp.) являются наиболее распространенными возбудителями микоза кожи и ногтей стоп [13]. В связи с этим частота выявления дерматофитийной грибковой аллергии представляется весьма актуальным вопросом. Различные аспекты эпидемиологии такого рода сенсibilизации у пациентов страдающих бронхиальной астмой изучались в исследовании Mari A. et al. [14]. Эта группа итальянских исследователей в своей этой работе провела обследование 4962 пациентов с респираторной аллергией в возрасте от 3 до 80 лет. Более чем у 19 % пациентов в данном исследовании демонстрировали положительные результаты стандартизированных кожных "prick – тестов" с аллергенами хотя бы 1 из 7 используемых в протоколе исследования видов грибов. Стоит отметить, что грибы рода *Trichophyton* вместе с *Candida* spp. и *Alternaria* spp. были тремя наиболее часто выявляемыми "виновниками" грибковой аллергии у больных астмой. Данная работа итальянских исследователей была одной из первых публикаций подтвердившей гипотезу Сульцбергер и Вайса относительно существования дерматофитийной аллергии у пациентов бронхиальной астмой.

Одной из примечательных публикаций по данному вопросу было исследование Mansuoka H. et al., которое продемонстрировало, что у 32,4 % пациентов страдающих тяжелой бронхиальной астмой и не имеющих признаков дерматофитийной инфекции, выявляется сенсibilизация *Trichophyton* – ассоциированная сенсibilизация [15]. В этой научно-исследовательской работе было так же выявлено, что специфические антитела класса IgE к поверхностным антигенам *Trichophyton* spp. статистически достоверно чаще определяются в плазме крови пациентов с тяжелым персистирующим течением бронхиальной астмы (severe asthma), по сравнению с больными имеющими интермиттирующую астму или персистирующую легкую или среднюю степень тяжести данной респираторной патологии. Авторы цитируемого исследования полагают, что такой специфический IgE – ответ на антигены гриба трихофитона у больных бронхиальной астмой, может служить предиктором тяжелого течения респираторного заболевания.

В опубликованном исследовании Ward G.W. et al. Было показано, что 10 из 12 больных бронхиальной астмой демонстрировали положительные результаты стандартизированного бронхопровокационного теста с экстрактом *Trichophyton tonsurans* [16]. Авторы приводимой работы так же отмечали, что эти пациенты имели определенные клинико-анамнестические черты т.н. эндогенной формы бронхиальной астмы ("intrinsic" asthma), вероятнее всего ассоциированной с трихофитийной инфекцией кожи и ее придатков.

Таким образом, в настоящее время, можно с уверенностью констатировать значительные показатели распространенности дерматофитной аллергии (сенсibilизации) среди пациентов различными клиническими ва-

риантами бронхиальной астмы, страдающих сопутствующим микозом стоп. Учитывая изложенное, можно считать абсолютно оправданным широкое распространение, в настоящее время, термина "микогенная астма", а так же повышенный интерес исследователей к данной проблеме.

Именно поэтому с целью унифицирования терминологии и классификационных принципов среди практикующих врачей терапевтов и дерматовенерологов А.В. Соколовым была предложена следующая классификация "микогенной бронхиальной астмы":

1. Аллергическая бронхиальная астма:

- 1.1. Бытовая бронхиальная астма;
- 1.2. Профессиональная бронхиальная астма;
- 1.3. Экологическая бронхиальная астма;

2. Бронхиальная астма с механизмом инфекционной зависимости:

- 2.1. с интрапульмональным очагом инфекции;
- 2.2. с экстрапульмональным очагом инфекции;

Персистирующая и/или интермиттирующая бронхиальная астма, ассоциированная с грибковой патологией кожи и ее придатков может относиться, в соответствии с данной классификации не только к пункту 2.2., но и к пункту 1.2. "профессиональная бронхиальная астма", не смотря на то, что, в настоящее время, описаны лишь единичные случаи формирования симптомов респираторной (дерматофития – ассоциированной) аллергии у лиц, не страдающих грибковой инфекцией кожи и ее придатков, а контактирующих с аэроаллергенами грибов дерматофитов ингаляционно. Одним из наиболее ярких примеров таких работ, является исследование A. Alonso et al. в котором было продемонстрировано появление клинических симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у специалистов по маникюру и педикюру (подиатров) обрабатывающих ногтевые пластины пораженные *Trichophyton rubrum* [17]. Данное наблюдение, описанное группой аргентинских ученых, было подтверждено определением специфических IgE – антител к *Trichophyton rubrum* в сыворотке крови специалистов подиатров. Кроме того, стоит отметить, что далеко не у всех подиатров в исследовании, у которых развивались клинические проявления бронхиальной астмы (и/или аллергического ринита) в исследовании, имела место атопическая конституция.

Грибковая инфекция стопы в целом и онихомикоз в частности, являются наиболее стойким резервуаром микотической инфекции, способным сенсibilизировать организм коморбидного пациента страдающего бронхиальной астмой. В большинстве исследований изучавших особенности такого рода сенсibilизации, подтверждалась возможность трансдермальной адсорбции аллергенов грибов – возбудителей микозов стоп (причем как дерматофитов, так и не дерматофитных грибов). В своей работе Woodfolk J.A., изучая различные аспекты аллер-

гии к грибам рода *Trichophyton*, в когорте пациентов страдающих дерматофитным онихомикозом и "стопой атлета", признает возможность трансдермального проникновения антигенов грибковых клеток [18]. Автор так же подчеркивает немаловажную роль *Trichophyton spp.* в формировании немедленного IgE – зависимого иммунного ответа у пациентов астмой.

Стоит отметить, что некоторые исследователи обращают внимание на отсутствие строгой корреляции между клиническими признаками и иммунологическими маркерами грибковой аллергии у пациентов бронхиальной астмой. Так *Palmo-Carlos A.G.* и *Palmo-Carlos M.L.* в группе пациентов имеющих клинические признаки трихофитийной сенсibilизации (id – реакция), подтвержденной положительными результатами антифунгальной терапии, обнаружили IgE – антитела к *Trichophyton spp.* только в 69,3%, а не в 100% случаев [19]. Чрезвычайно интересное исследование, посвященное этой проблеме было опубликовано *D. Mundan et al.* [20]. Этой группой турецких иммунологов было показано, что частота выявления высоких титров специфических IgE к антигенам *Tr.rubrum* у пациентов с неаллергической бронхиальной астмы и онихомикозом была достоверно выше, по сравнению с коморбидными больными имеющими аллергический генез бронхиальной астмы (в соответствии с критериями GINA) и микотическое поражение ногтевых пластин.

Вероятно, механизмы патогенетического влияния грибковой колонизации кожи и ее придатков на формирование и, что более важно, персистенцию хронического воспаления дыхательных путей, а также бронхиальной гиперреактивности у пациентов БА, выходят далеко за пределы простой "аллергии к дерматофитам". В этой связи, влияние антимикотиков на течение БА ассоциированной с грибковой инфекцией кожи и ее придатков представляет огромный интерес.

Одной из первых работ в этой области является исследование *R.J. Nau*, в котором на небольшом контингенте пациентов хронической дерматофитной инфекцией, 57% из которых страдали различной сопутствующей патологией, в том числе атопическим дерматитом и астмой, автор продемонстрировал эффективность применявшегося тогда (1979 год) для системной терапии антимикотика гризофульвина [21]. Это исследование стало первым доказательством *ex juvantibus* эффективности системных антимикотиков у коморбидных пациентов астмой и дерматофитным поражением стопы в плане их влияния на течение именно респираторного процесса.

После появления в начале 1980-х годов на фармацевтическом рынке двух других антимикотических лекарственных препаратов тербинафина и итраконазола, активно применяемых в настоящее время, большинство публикаций было посвящено их клинической эффективности. Так *Hurlimann A.* и *Fah J.* наблюдали двух пациентов страдавших руброфитийным онихомикозом и атопической формой бронхиальной астмы [22]. У описываемых больных также периодически отмечались симптомы

атопического ринита и конъюнктивита. После проведенной в течение нескольких месяцев пероральной терапии тербинафином в дозе 250 мг в сутки, авторы констатировали значительное улучшение симптомов не только атопического риноконъюнктивита, но и бронхиальной астмы. В плацебо контролируемом исследовании *G.W. Ward et al.* не небольшой выборке пациентов продемонстрировали эффективность флуконазола в дозе 100 мг в сутки на показатели тяжести БА у коморбидных пациентов страдающих дерматофитной инфекцией [23].

Более того, в своей работе американские дерматологи *B.E. Elewski* и *H.J. Schwartz* описали случаи "выздоровления" от БА после успешной терапии микоза гладкой кожи стопы и онихомикоза [24]. Вероятно, в данном случае, корректнее говорить о длительной клинической ремиссии респираторного заболевания, а не о "выздоровлении" пациентов. Но, так или иначе, это исследование, как и многие другие, является надежным доказательством эффективности антифунгальной терапии у пациентов с сочетанной БА и грибковой инфекцией кожи и ногтей стоп.

В наших исследованиях так же была подтверждена клиническая значимость микогенной (дерматофитной) сенсibilизации у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и руброфитийным онихомикозом. Частота обнаружения у данной когорты коморбидных больных IgE к *Trichophyton rubrum* составляла 79,6%. Но при этом, стоит отметить, что у остальных коморбидных пациентов, страдавших персистирующей бронхиальной астмой и руброфитийным онихомикозом стоп в исследовании, на фоне медикаментозной терапии астмы и онихомикоза были выявлены статистически достоверно более высокие значения спирометрических параметров (отражающих тяжесть бронхиальной обструкции) по сравнению с пациентами, не страдающими грибковой патологией стопы. Этот факт еще раз подтверждает, что обнаружение специфических IgE у данной категории пациентов является важным, но не единственным маркером микогенной сенсibilизации.

Результаты этих исследований важны не только для врачей интернистов, занимающихся ведением пациентов страдающих бронхиальной астмой, но и для врачей дерматовенерологов. Зачастую принятие решения о целесообразности начала системной антимикотической терапии у пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией, у врача дерматовенеролога ассоциируется в весами. На одной чаше которых эпидемиологическая польза от излечения онихомикоза и непреодолимое желание пациента иметь "чистые" ногтевые пластины, а на другой чаше потенциальные нежелательные лекарственные реакции от длительного приема триазоловых или алиламиновых антимикотиков. Данные, которые мы получаем сегодня о клиническом значении микогенной сенсibilизации позволяют нам по-другому взглянуть на эту категорию коморбидных больных. Результаты этих исследований "водружают на вторую чашу весов" брон-

хиальную астму, как потенциальное дополнительное показание для назначения системных антимикотиков у таких коморбидных больных. Более того, в наших исследованиях были выявлены клинические предикторы наибольшей эффективности антимикотиков в отношении улучшения показателей контроля симптомов бронхиальной астмы: субуногвинальный гиперкератоз, анамнестическое обнаружение *id* – реакции и значительного количества эпизодов интертригинозного микоза стоп. Именно в этих подгруппах пациентов на фоне почти идентичной противоастматической и антифунгальной терапии прирост показателей контроля симптомов астмы был максимальным.

В заключении, хотелось бы напомнить читателю, что врач – дерматовенеролог является той "последней инстанцией", которая "разрешает" или накладывает "вето" на назначение системных антимикотиков у коморбидных пациентов страдающих бронхиальной астмой и онихомикозом стоп. Именно поэтому целью нашей статьи было напомнить специалистам дерматовенерологам о том, что при оценке соотношения "польза и риск", важным аргументом в пользу "разрешения" системной медикаментозной терапии онихомикоза у коморбидных пациентов астмой, является наличие у них микогенной сенсibilизации, а значит и вероятного микогенного генеза респираторного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study / E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836–844.
2. Barley E.A. Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument / E.A. Barley, F.H. Quirk, P.W. Jones // *Respir. Med.* – 1998. – Vol. 92, № 10. – P. 1207–1214.
3. Zharikova N.E. Etiology of onychomycosis in Russia: new species, prevalence of yeasts and molds and quality of micologic diagnosis / N.E. Zharikova, V.E. Malikov, A.Y. Sergeev // *JEADV.* – 2002. – Vol. 16., Suppl.: 1. – P. 237.
4. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study / E.D. Bateman [et al.] // *J. Asthma* – 2007. – № 44. – P. 667–673.
5. Sergeev A.Y. Severity of onychomycosis measured with SCIO revealed in Onychindex project / A.Y. Sergeev, V.I. Lusenko, D.N. Rasskasov // *Mycoses.* – 2002. – Vol. 45, Suppl.: 2. – P. 36.
6. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R.A. Nathan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 59–65.
7. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation / D. Dusser [et al.] // *Allergy* – 2007. – № 62. – P. 591–604.
8. Horner W.E. Fungal allergens / W.E. Horner, A. Helbling, J.E. Salvaggio // *Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 161–179.
9. Fungal allergies: a yet unsolved problem / R. Cramer [et al.] // *Chem. Immunol. Allergy* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 1–14.
10. Chronic asthma and rhinitis due to *Candida albicans*, *Epidermophyton* and *Trichophyton* / P. Gumowski [et al.] // *Ann. Allergy.* – 1997. – Vol. 59, № 1. – P. 48–51.
11. Wise F. Urticaria and hay fever due to *Trichophyton* / F. Wise, M.B. Sulzberger // *JAMA* – 1930. – Vol. 95. – P. 1504–1509.
12. Woodfolk J.A. Diversity of the human allergen-specific T-cell repertoire associated with distinct skin test reactions: delayed-type hypersensitivity-associated major epitopes induce Th1- and Th2-dominated responses / J.A. Woodfolk, T.A. Platts-Mills // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 9. – P. 5412–5419.
13. Occurrence of common mold and non-fungal allergen sensitization revealed in immunoblot testing of atopic patients / E.L. Sergeeva [et al.] // XXII Congress EAACI. – Paris, 7–11 June 2003. – Abstract Number. P. 1364.
14. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts / A. Mari [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, № 10. – P. 1429–1438.
15. Specific IgE response to trichophyton and asthma severity / H. Mansuoka [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 898–903.
16. Treatment of late-onset asthma with fluconazol / G.W. Ward [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – T. 104, Vol. 3. – P. 541–546.
17. Hypersensitivity to *Trichophyton rubrum* antigens in atopic and non-atopic podiatrists / A. Alonso [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2003. – Vol. 31., № 2. – P. 70–76.
18. Woodfolk J.A. The immune response to intrinsic and extrinsic allergens: determinants of allergic disease / J.A. Woodfolk, T.A. Platts-Mills // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 129, № 4. – P. 277–285.
19. Palma-Carlos A.G. *Trichophyton* allergy: review of 89 cases / A.G. Palma-Carlos, M.L. Palma-Carlos // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 38, № 6. – P. 177–181.
20. *Trichophyton* sensitivity in allergic and nonallergic asthma / D. Mungan [et al.] // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 558–562.
21. Hay R.J. Chronic dermatophyte infection. Clinical and mycological features / R.J. Hay // *Br. J. Dermatol.* – 1982. – Vol. 106, № 1. – P. 1–7.
22. Hurliman A. Asthma, rhinitis and dermatitis triggered fungal infection: therapeutic effects of terbinafine / A. Hurliman, J. Fah // *Dermatology.* – 2002. – Vol. 202, № 4. – P. 330–332.
23. *Trichophyton* asthma: sensitization of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen / G.W. Ward [et al.] // *Lancet.* – 1989. – Vol. 22, № 1. – P. 859–862.
24. Elewski B.E. Asthma induced by allergy to *Trichophyton rubrum* / B.E. Elewski, H.J. Schwartz // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 1999. – Vol.