

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ И СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ РИНИТОВ

В статье представлены вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения аллергического ринита. Рассмотрены различные виды неаллергического ринита, взаимосвязь аллергического ринита и полипозного риносинусита, эозинофильного неаллергического ринита, медикаментозного ринита. Подробно рассмотрена ведущая роль топических глюкокортикостероидов в терапии ринита, в том числе неаллергического.

Ключевые слова: аллергический ринит, полипозный риносинусит, медикаментозный ринит, топические глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат.

S.V. TSAREV, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow
ALLERGIC RHINITIS: CURRENT ASSESSMENT OF MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS AND METHODS OF TREATMENT. INTRANASAL CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF RHINITIS

The article presents the issues of epidemiology, pathogenesis and treatment of allergic rhinitis. It describes the various types of nonallergic rhinitis, the relationship of allergic rhinitis and rhinosinusitis polyposa, eosinophilic nonallergic rhinitis, and rhinitis medicamentosa. The leading role of topical glucocorticosteroids in the therapy of rhinitis including non-allergic is considered in detail.

Keywords: allergic rhinitis, rhinosinusitis polyposa, rhinitis medicamentosa, topical glucocorticosteroids, fluticasone propionate.

Влияние аллергического ринита (АР) на здоровье и экономические последствия этого заболевания исторически сильно недооценены. Из-за неопасного для жизни характера симптомов болезнь долгое время считалась тривиальной, однако в последние десятилетия АР признан серьезной проблемой. По данным Всемирной аллергологической организации (ВАО), АР в мире страдает более 400 млн человек [1].

Среди всех аллергических заболеваний АР встречается наиболее часто. В Соединенных Штатах он выявляется у 10–30% взрослого населения, а среди детей его распространенность достигает 40%, что делает его пятым из наиболее распространенных хронических заболеваний. Европейский эпидемиологический анализ последних лет показывает, что распространенность АР составляет 15,1–37,8% у подростков в возрасте от 12 до 15 лет [2, 3]. Существует также доказательство того, что распространенность в этой возрастной группе увеличивается [4]. Вероятность возникновения сезонного риноконъюнктивита в течение первых 10 лет жизни составляет около 15% [5, 6]. И при сохранении тенденции ежегодного роста заболеваемости АР в Европе в ближайшей перспективе на 1 ребенка без АР будут приходиться 3 ребенка с этим заболеванием [7].

Рост заболеваемости АР наблюдается во всем мире. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, показывают, что заболеваемость сезонным АР в 1990 г. составила 89,6 пациента на 100 тыс. населения, в 1999 г. – 147,7 на 100 тыс. [8]. Данные Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здра-

воохранения Минздрава России и ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России показывают в 2013 г. общую заболеваемость поллинозом 216,1 на 100 тыс. населения России.

В США прямые медицинские расходы из-за АР возросли с 6,1 млрд долл. в 2000 г. до 11,2 млрд в 2005 г., а в 2010 г. по поводу АР было совершено около 16 млн визитов к врачу и израсходовано около 17,5 млрд долл. [9]. В Европе общие ежегодные затраты на лечение АР составляют 1,3 млрд евро в год в Швеции, от 9,4 млрд до 9,9 млрд евро в Германии, Франции и Великобритании [10]. При этом расчетное снижение производительности труда в размере 600 долл. США на одного работника – пациента с АР в год больше, чем при сахарном диабете, ишемической болезни сердца и бронхиальной астме, т. е. помимо затрат на лечение АР приводит к дополнительному экономическому бремени. Большая часть этого бремени связана с косвенными издержками, в т. ч. в результате высокого уровня абсентизма [11]. Выраженное снижение продуктивности труда отмечается у 52% больных. Затраты возрастают при более тяжелых симптомах ринита [1].

Таким образом, «стоимость» АР огромна. Но еще более важно многогранное влияние АР на здоровье и качество жизни человека, эмоциональное благополучие, работоспособность [12, 13].

Типичные симптомы АР включают ринорею, зуд, чихание, заложенность носа, а также часто встречающиеся экстраназальные симптомы: аллергический конъюнктивит, зуд ушей и неба. Кроме того, уже достаточно хорошо изучена связь АР и бронхиальной астмы (БА) [14]. При неудачной

курации ринита возможно развитие вторичных осложнений, таких как острый или хронический синусит, дисфункция евстахиевой трубы, отит. Эти нарушения, в свою очередь, могут привести к задержке речи у детей и, в редких случаях, к постоянному снижению слуха. У детей ринит может также способствовать черепно-лицевой аномалии.

Типичные симптомы АР включают ринорею, зуд, чихание, заложенность носа, а также часто встречающиеся экстраназальные симптомы: аллергический конъюнктивит, зуд ушей и неба. Кроме того, уже достаточно хорошо изучена связь АР и бронхиальной астмы

И если непосредственные симптомы АР всегда в фокусе врачебного внимания, то психологические и психосоциальные аспекты часто упускаются из виду. Стандартизированная оценка качества жизни показывает отрицательное влияние АР на повседневную жизнь у 62% пациентов. Около 80% пациентов сообщают о сонливости и, следовательно, повышенной утомляемости в дневное время, снижении когнитивного функционирования, сексуальной активности [1]. Это приводит к негативным последствиям для семейной, социальной жизни, уменьшает интеллектуальные возможности [15, 16]. Последствия АР могут быть особенно значимыми у подростков, зависящих от оценки окружающих, склонных к преувеличенно негативным оценкам даже небольших дефектов своего здоровья. АР у подростков может быть фактором, влияющим на обучение и дальнейший карьерный рост.

Влияние ринита на качество жизни в некоторых случаях может быть существеннее влияния БА [17].

В основе лечения АР лежит устранение контакта с источником болезни – причинно-значимым аллергеном. Когда элиминационные мероприятия можно провести в полном объеме (например, исключив контакт с домашним животным при эпидермальной аллергии), то этого может быть достаточно для исчезновения симптомов ринита. Однако в клинической практике такая ситуация встречается нечасто: во-первых, из-за того, что изолированная аллергия к одному конкретному аллергену бывает достаточно редкой; во-вторых, полностью исключить контакт с аллергеном, как правило, бывает невозможно. Наконец, пациенты часто не желают выполнять необходимые элиминационные мероприятия [18].

В таких случаях возникает необходимость проведения аллерген-специфической иммунотерапии (при отсутствии противопоказаний и под наблюдением аллерголога) и медикаментозного лечения.

В практической деятельности основным и наиболее эффективным лекарственным средством являются интраназальные (или топические) глюкокортикостероиды (тГКС). В то же время международные и отечественные стандарты лечения АР предполагают возможность использования различных групп препаратов [19]. Это:

1. Антигистаминные средства местного и системного действия. Эти препараты оказывают влияние на рино-

рею, чихание, зуд при нетяжелых формах АР, при заложенности носа – малоэффективны.

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны или кромогликаты – препараты кромоглициевой кислоты (для местного применения). В основном действие можно наблюдать при легкой степени АР. Для достижения эффекта необходим многократный (4 р/сут) прием препарата. К этой же группе относится кетотифен, обладающий, помимо стабилизирующего действия на мембраны тучных клеток, некоторой антигистаминной активностью. Применение кетотифена обычно ограничено легкой степенью АР и наличием выраженного седативного эффекта (проявляющегося сонливостью, заторможенностью), а также несколько реже встречающейся прибавкой в весе вследствие стимуляции аппетита.
3. Антилейкотриеновые препараты системного действия. Клинические исследования показывают, что данные препараты по эффективности превосходят плацебо, но уступают антигистаминным средствам и тГКС.
4. Глюкокортикостероиды:
 - топические (интраназальные),
 - системного действия.
5. Деконгестанты местного и системного действия. Сосудосуживающие препараты являются симптоматическими средствами, используемыми для восстановления носового дыхания. Их применение должно быть ограничено коротким периодом из-за серьезных побочных эффектов – тахифилаксии и развития медикаментозного ринита.
6. Антихолинергические средства: ипратропия бромид. Влияет только на ринорею, не помогает при заложенности носа и постназальном затеке. В связи с этим его роль в лечении АР незначительна.
7. Барьерные методы лечения: создание барьера на слизистой оболочке носа, препятствующего контакту аллергена и слизистой оболочки, с помощью специальных интраназальных дозированных спреев. Этот метод лечения в большинстве случаев имеет вспомогательное значение.

В основе лечения АР лежит устранение контакта с источником болезни – причинно-значимым аллергеном. Когда элиминационные мероприятия можно провести в полном объеме (например, исключив контакт с домашним животным при эпидермальной аллергии), то этого может быть достаточно для исчезновения симптомов ринита

Общепризнанным является тот факт, что самыми эффективными средствами лечения АР являются тГКС. Они имеют преимущество и перед антигистаминными средствами, и перед антилейкотриеновыми препаратами [14]. Современные препараты в терапевтических дозах хорошо переносятся пациентами, не оказывают системного кортикостероидного воздействия, обладают минимальными местными побочными эффектами. Одним из

наиболее эффективных и безопасных современных средств является Фликсоназе (флутиказона пропионат) (производитель – Glaxo Wellcome S.A.).

Эффективность ГКС объясняется их мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют активность всех клеток, участвующих в воспалительном процессе, вызывают апоптоз незрелых лимфоцитов и эозинофилов, что приводит к снижению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки [20]. Они также уменьшают количество гистаминсодержащих тучных клеток в слизистой оболочке носа, что уменьшает носовой зуд и чихание.

При применении разных методов оценки сродства к рецепторам тГКС располагались в следующей последовательности: флутиказона пропионат > мометазона фуруат > будесонид > флунизолид > триамцинолона ацетонид [21], или мометазона фуруат > флутиказона пропионат > триамцинолона ацетонид > будесонид > дексаметазон [22].

Наиболее высокой липофильностью обладают мометазона фуруат и флутиказона пропионат, что обуславливает их лучшее проникновение в ткани носа и пазух и больший объем распределения в них [23]. Липофильные препараты также могут создавать в тканях депо, из которого медленно высвобождается активное вещество, что приводит к увеличению продолжительности их действия.

Эффективность ГКС объясняется их мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют активность всех клеток, участвующих в воспалительном процессе, вызывают апоптоз незрелых лимфоцитов и эозинофилов, что приводит к снижению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки

ГКС оказывают угнетающее действие на секрецию желез слизистой оболочки и экстравазацию плазмы, а также уменьшают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, что приводит к снижению неспецифической назальной гиперреактивности. Это важно, т. к. для АР характерно минимальное персистирующее воспаление, способствующее возникновению назальной гиперреактивности и предрасполагающее к развитию коморбидности [24]. Для пациентов с АР характерны жалобы на частые простудные заболевания, которые могут быть проявлениями как собственно АР, так и ОРВИ. В последнем случае респираторные инфекции обычно являются следствием не снижения иммунного ответа, а минимального персистирующего воспаления. И в обоих случаях показано применение тГКС.

По способности влиять на аллергию и аллергическое воспаление с ГКС не могут сравниться никакие другие препараты, используемые в лечении АР. Соответственно, снижение активности или полная ликвидация аллергического воспаления приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов АР. Один из основных симптомов заболевания – это хроническая заложенность носа. Лечение заложенности антигистаминными средствами,

кромогликатами, антилейкотриеновыми препаратами по эффективности значительно уступает лечению тГКС. Кроме тГКС, на заложенность носа хорошо влияют и деконгестанты. Однако эти симптоматические средства никак не влияют на аллергическое воспаление, а их применение более 5–7 дней, как правило, приводит к значительному снижению эффективности и развитию зависимости (медикаментозный ринит). Развивающийся синдром рикошета (rebound-syndrome) проявляется снижением чувствительности рецепторов к эндогенному норадреналину и сосудосуживающим средствам, что требует их повторного приема и повышения дозы, а это приводит к прогрессированию сухости, жжения, снижению защитных функций носа, повышению кровоточивости слизистой оболочки [25].

Такой синдром рикошета не возникает при применении Фликсоназе и других тГКС. Они используются и в процессе ухода от медикаментозной зависимости при длительном применении сосудосуживающих средств. В то же время деконгестанты могут быть использованы в случае полной блокады носового дыхания на короткий период – за несколько минут до интраназального введения ГКС.

АР в большинстве случаев сопровождается глазными симптомами, а при поллинозе аллергический конъюнктивит сопровождается ринит практически в 100% случаев. Интраназальное введение ГКС, в отличие от других интраназальных средств, оказывает влияние и на симптомы конъюнктивита.

Клинические наблюдения, начиная с 1960-х гг., показали, что существует связь между АР и БА. АР выявляется у подавляющего большинства больных БА. С другой стороны, около 40% больных АР страдают БА. В определенном смысле АР и БА являются единым заболеванием, что отражено в международном согласительном документе Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) – «Аллергический ринит и его влияние на астму», 2008–2010 гг. [7]. В настоящее время известно, что тГКС эффективны не только в лечении АР, но и улучшают симптомы БА, снижают гиперреактивность бронхов. Соответственно, применение Фликсоназе при АР может предотвратить возникновение БА, а при уже существующей БА позволяет лучше ее контролировать.

Еще одна сочетающаяся с АР патология – полипозный риносинусит (ПРС). Частота встречаемости ПРС у больных АР превышает частоту полипов околоносовых пазух в популяции [26]. Образование полипов, согласно иммунологической гипотезе, происходит вследствие иммунного ответа при воздействии на слизистую оболочку триггерных агентов: респираторных вирусов, плесневых грибов, биопленок, состоящих из кокковой флоры и включений грибов [27]. Результатом является развитие персистирующего эозинофильного воспаления, приводящего к ремоделированию слизистой оболочки и пролиферативному полипозному процессу. ПРС является прямым показанием к применению интраназального флутиказона. Показано, что тГКС подавляют рост полипозной ткани в носу и индуцируют ее регрессию [28]. Высокая эффективность тГКС связана с тем, что основные воспалительные клетки при любом ПРС (даже при отсутствии атопии) – это эозинофилы.

Эффективность тГКС при ПРС (а также при остром синусите) основана на высшем уровне доказательности. В последней версии европейских рекомендаций указано, что у тГКС не только высший уровень доказательств – Ia, но и высшая сила рекомендаций – A (рекомендация основывается непосредственно на доказательствах I уровня) [27]. Причем с точки зрения доказательной медицины эти рекомендации более обоснованы, чем для большинства других лекарственных средств, применяемых для лечения риносинуситов [29].

Как известно, ринит может быть не только аллергическим или инфекционным. И такие неаллергические риниты, не вызванные ОРВИ, также являются причиной обращения к врачу. Пероральные антигистаминные препараты малоэффективны при лечении неаллергического ринита, т. к. гистамин редко участвует в развитии такого ринита, и из-за отсутствия противоотечных свойств у антигистаминных препаратов. При некоторых вариантах неаллергического ринита эффективны тГКС. Однако в случае неаллергического ринита всегда необходимо учитывать конкретный диагноз и лечить «не болезнь, а больного».

Отличить АР от других неинфекционных ринитов не всегда просто. Кроме того, возможно сочетание различных видов ринита. Так, анализ историй болезни пациентов с ПРС, перенесших эндоскопические операции на околоносовых пазухах, показывает, что 24% больных имели предшествующий диагноз АР [30]. В качестве примера гиподиагностики могут служить данные обследования больных с вазомоторным ринитом и искривлением перегородки носа: из всех больных, направленных на септопластику и имеющих АР, этот диагноз был отражен в медицинской документации лишь у 18,1% пациентов [31].

В последние годы отмечается более частое сочетание аллергического и неаллергического ринита. Среди пациентов с неинфекционным ринитом у 43% зарегистрирован АР, у 23% – неаллергический ринит, в 34% случаев – смешанный [32].

АР в большинстве случаев сопровождается глазными симптомами, а при поллинозе аллергический конъюнктивит сопровождает ринит практически в 100% случаев.

Интраназальное введение ГКС, в отличие от других интраназальных средств, оказывает влияние и на симптомы конъюнктивита

Выделяют 8 основных вариантов неаллергического ринита:

- неаллергическая ринопатия (ранее обозначаемая как вазомоторный ринит). Она может развиваться в том числе на фоне анатомических дефектов (искривление носовой перегородки и др.), дисфункции вегетативной нервной системы, в сочетании с АР, ПРС;
- неаллергический эозинофильный ринит (неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES)). Симптоматикой очень напоминает АР; в риноцитограмме об-

наруживается тотальное преобладание эозинофилов, однако аллергию выявить не удается;

- атрофический ринит;
- старческий ринит;
- вкусовой (или ароматический) ринит;
- лекарственно-индуцированный (медикаментозный) ринит. Наиболее часто он возникает на фоне приема деконгестантов, возможен при приеме гипотензивных препаратов (ингибиторов АПФ, β-блокаторов, резерпина, метилдопы), ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов, противозачаточных препаратов (в этом случае ринит можно отнести к гормонально-индуцированным), при вдыхании кокаина;
- гормонально-индуцированный ринит. Симптомы ринита появляются в период эндокринного дисбаланса: половых гормонов (эстрогенного в первую очередь) в период беременности, менструации, полового созревания, на фоне приема эстрогенных препаратов; при акромегалии (гипертрофия слизистой оболочки при повышенной продукции гормона роста), снижении продукции тиреоидных гормонов (как симптом гипотиреоза).

Отдельно выделяют:

- профессиональный ринит, который может быть как аллергическим, так и неаллергическим (вазомоторным, в частности);
- ликворею – утечку цереброспинальной жидкости. Это редкое состояние, связанное с дефицитом костной ткани, отделяющей нос от головного мозга. Отмечается при повреждении костей черепа в области передней черепной ямки, в решетчатой пазухе.

Триггерами неаллергического ринита могут быть холодный воздух, изменения климата (температуры, влажности и атмосферного давления), резкие запахи (парфюмерные, пищевые, ароматы цветов, химические запахи), табачный дым, изменения в уровнях половых гормонов, различные поллютанты (например, летучие органические вещества), физическая нагрузка, употребление алкоголя.

Применение тГКС показано при вазомоторном рините, особенно при его возникновении на фоне полипозного процесса (см. выше) или АР; при АР с локальной продукцией IgE. В этом случае специфические IgE в сыворотке крови или при кожном тестировании (фиксированные в коже) не выявляются, аллергия остается не диагностированной, а тГКС так же эффективны, как и при АР.

Такая нозологическая единица, как неаллергический эозинофильный ринит – еще одно прямое показание для применения тГКС. Более того, эти препараты являются основным, если не единственным на сегодня, способом лечения патологии. В большинстве случаев профессионального ринита также эффективно применение тГКС.

Параллельное использование тГКС может предотвратить проблему медикаментозного ринита [33]. Более того, у пациентов с АР и сформировавшейся зависимостью от сосудосуживающих средств главный способ разорвать этот порочный круг – это полный отказ от использования деконгестантов с параллельным длительным ежедневным приемом тГКС.

Побочные эффекты кортикостероидной терапии напрямую зависят от системной биодоступности ГКС. Именно по пути снижения этого показателя шло совершенствование ГКС-терапии АР. Современные тГКС обладают низкой биодоступностью и, соответственно, минимальными побочными эффектами. Из нежелательных явлений при продолжительном применении отмечаются местные реакции: сухость полости носа и кровоточивость в связи с угнетением продукции слизи в носу.

У взрослых и детей от 12 лет Фликсоназе применяется по 2 дозы в каждую половину носа 1 р/сут; после достижения эффекта доза может быть уменьшена до одной в каждую половину носа. Дети от 4 до 12 лет используют 1 дозу в каждую половину носа 1 р/сут. В 1 дозе содержится 50 мкг флутиказона пропионата. При интраназальном введении не отмечается сколько-нибудь выраженного системно-

го действия и угнетения гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы. Тем не менее беременным и кормящим женщинам препарат Фликсоназе можно назначать только в том случае, когда ожидаемая польза для пациентки превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

В перспективе в клиническую практику лечения аллергии и АР, а также ПРС должны войти антицитокиновые препараты, однако в настоящее время они находятся в стадии разработки. Нет средств биологической терапии, например, для лечения полипоза, официально одобренных для широкого применения [34]. Таким образом, тГКС на сегодня являются ведущей группой лекарственных средств, используемых при АР.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>.
2. Pols DHJ, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*, 2016, 34: 143-150.
3. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of health-care provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 133.
4. Kim JL, Brisman JAL, Aberg MA, Forslund HB, Winkvist A, Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med*, 2014, 108: 701-708.
5. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 805-812.
6. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 894-901.
7. Bousquet J, Khaltaev 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, 63: 8-160.
8. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*, 2008, 6: 3-14. /Bogova AV, Iliina NI, Lousse LV. Trends in the study of epidemiology of allergic diseases in Russia over the past 10 years. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*, 2008, 6: 3-14.
9. Lindner M. When allergies attack. *Fortune*, 2010, 162(2): 14.
10. Cardell L-O, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2016, 26: 15082.
11. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*, 2016, 14: 12.
12. Canonica GW, Mullol J, Pradaliere A, Didier A. Patient perceptions of allergic rhinitis and quality of life: findings from a survey conducted in Europe and the United States. *World Allergy Organ J*, 2008, 1: 138-144.
13. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms, WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract*, 2012, 61: 5-10.
14. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140: 950-958.
15. Poddighe D, Gelardi M, Licari A, del Giudice M M, Marseglia GL. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol*, 2016, 6: 200–213.
16. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 6: 1274-1286.
17. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 1391-1396.
18. Schatz M, Zeiger RS. Telephone-based environmental control interventions in asthmatic patients: what are patients willing to do? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109: 99-102.
19. Braidó F, Arcadipane F, Marugo F, Hayashi M, Pawankar R. Allergic rhinitis: current options and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 2: 168-176.
20. Suzaki H. Action mechanisms of glucocorticoids on rhinosinusitis. *Asian Rhinology Journal*, 2013, 1: 3-13.
21. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101: 434-439.
22. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48: 956-960.
23. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*, 2008, 29: 403-413.
24. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158(3): 260-271.
25. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, 31: 441-455.
26. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*, 1993, 4: 483.
27. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl*, 2012, 50: 1-298.
28. Suzaki H. Action mechanisms of glucocorticoids on rhinosinusitis. *Asian Rhinology Journal*, 2013, 1: 3-13.
29. Potter PC, Pawankar R. Indications, efficacy, and safety of intranasal corticosteroids in rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*, 2012, 5: 14-17.
30. Ahmadiashar A, Farjd HR, Moezzi F, Mousavinasab N. Nasal polyposis in patients with asthma and allergic rhinitis. *J Laryngol Otol*, 2012, 126: 780-783.
31. Польшнер С.А., Козаренко Е.А., Шевцов Е.А. Целесообразность и место риносептопластики в комплексном лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы. *Цитокины и воспаление*, 2012, 12(3): 130-132. /Polner SA, Kozarenko EA, Shevtsov EA. Expediency and the role of rhinoseptoplasty in the complex treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Tsitokiny i Vospalenie*, 2012, 12 (3): 130-132.
32. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, 62: 17–25.
33. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2017, 72: 1657-1665.
34. Saco TV, Pepper A, Casale TB. Uses of biologics in allergic diseases: What to choose and when. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120: 357-366.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Царев Сергей Владимирович – д.м.н., врач поликлинического отделения №1 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва