

Ингаляционные глюкокортикостероиды в оториноларингологии

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000 0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru
Г.Д. Тарасова^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В настоящее время наблюдают широкое внедрение в оториноларингологическую практику ингаляционных глюкокортикостероидов, что объясняется их локальным воздействием и низкой биодоступностью, а также доказанной высокой терапевтической эффективностью при различных формах риносинусита, аденоидита и аллергического ринита (АР). Целесообразность использования ингаляционных глюкокортикостероидов закреплена в международных согласительных документах. Так, эту группу препаратов рекомендовано использовать при остром поствирусном и бактериальном риносинусите, хроническом риносинусите, полипозном хроническом риносинусите и в послеоперационном периоде при вмешательстве в полости носа и на околоносовых пазухах.

В последнее время в связи с ухудшением экологической обстановки в мире и усовершенствованием диагностики сенсibilизации увеличилось число пациентов, страдающих аллергическим ринитом. Ингаляционные глюкокортикостероиды включены в комплекс лечения среднетяжелого и тяжелого течения интермиттирующего и персистирующего аллергического ринита.

Доказана эффективность применения ингаляционных глюкокортикостероидов при неаллергическом эозинофильном рините. В комплексной терапии аденоидов и хронического аденоидита также с высокой степенью эффективности используют ингаляционные глюкокортикостероиды, особенно при сопутствующем аллергическом рините, что позволяет таким пациентам избежать инвазивных методов лечения, включая аденотомию.

Особо тяжелое течение риносинусита и аденоидитов наблюдают у больных с аллергией. В этой ситуации целесообразность использования ингаляционных глюкокортикостероидов доказана.

Одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов этой группы является флутиказона пропионат – Фликсоназе, особенно при наличии у пациента сенсibilизации к ингаляционным аллергенам. Описаны достоинства и возможные побочные эффекты флутиказона пропионата.

Авторы приводят результаты собственного исследования, в котором использовали флутиказон пропионат в комплексном лечении детей с затруднением носового дыхания, обусловленного аденоидами и различными формами аллергического ринита. В результате 3-месячного лечения и наблюдения у 95,2% пациентов восстановилось носовое дыхание и была исключена необходимость оперативного удаления аденоидов.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат, риносинусит, аллергический ринит, аденоидит

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д. Ингаляционные глюкокортикостероиды в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2020;(1):50-58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-50-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology

Tat'yana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000 0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru
Galina D. Tarasova^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30/2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Currently, there is a wide introduction of inhaled glucocorticosteroids (InGCS) into otorhinolaryngological practice, which is explained by their local impact and low bioavailability, as well as proven high therapeutic effectiveness in various forms of rhinosinusitis (RS), adenoiditis and allergic rhinitis (AR). The feasibility of using InGCS enshrined in international consensus documents. Thus, this group of drugs is recommended for use in acute postviral and bacterial MS, chronic MS, polypous chronic rhinosinusitis, and in the postoperative period when intervening in the nasal cavity and in the paranasal sinuses.

Recently, due to the deterioration of the environmental situation in the world and in connection with the improvement of the diagnosis of sensitization, the number of patients suffering from AR has increased. InGCS are included in the complex of treatment of moderate and severe course of intermittent and persistent AR.

The effectiveness of InGCS in non-allergic eosinophilic rhinitis has been proved.

In the complex therapy of adenoids and chronic adenoiditis, InGCS is also used with a high degree of efficiency, which allows such patients to avoid invasive treatment methods, including adenotomy. Particularly severe course of RS and adenoids is observed in patients with allergies. In this situation, the feasibility of using InGCS has been proven.

One of the most effective and safe drugs in this group is fluticasone propionate (FP) - Flixonase, especially if the patient is sensitized to inhaled allergens. The advantages and possible side effects of FP are described.

The authors cite the results of their own research, which used FP in the complex treatment of children with nasal breathing difficulties caused by adenoids and various forms of AR. As a result of 3 months of treatment and follow-up, 95.2% of patients recovered nasal breathing and no need for surgical removal of adenoids.

The authors consider the feasibility and effectiveness of using inhaled glucocorticosteroids in the treatment of major diseases of the ENT organs, such as various forms of rhinosinusitis (RS), allergic and non-allergic rhinitis, and adenoiditis. It is emphasized that this group of drugs has an evidence base and is included in the main concession documents on otorhinolaryngology. Their advantages, pharmacotherapy and possible side effects are noted. The advantages of the drug fluticasone propionate (Flixonase), the relevance and advantages of its use are highlighted. The paper presents the authors own observations in the treatment of patients with nasal polyposis chronic RS with this drug.

Keywords: inhaled glucocorticosteroids, fluticasone propionate, rhinosinusitis, allergic rhinitis, adenoiditis

For citation: Garashchenko T.I., Tarasova G.D. Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):50-58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-50-58.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В прошлом веке отношение к гормональным препаратам было крайне осторожным и их использовали лишь в чрезвычайных ситуациях. Сейчас, с появлением топических гормональных препаратов, обладающих низкой биодоступностью, они стали весьма популярны, особенно в оториноларингологии. Так, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИнГКС) в настоящее время вошли в гайдлайны и международные согласительные документы по лечению пациентов с риносинуситом (РС), аденоидитом и аллергическим ринитом (АР), то есть при самой распространенной ЛОР-патологии.

В соответствии с основными концессиальными документами [1, 2, 3] в комплекс терапии РС, аденоидита и АР с высоким уровнем доказательности входят топические глюкокортикостероиды (ГКС). Так, при лечении пациентов как с острой, так и с хронической формой РС (даже при наличии полипов) у детей и взрослых рекомендовано с уровнем доказательности А и уровнем рекомендаций А использование ингаляционных форм ГКС. Терапия топическими ГКС в ряде случаев может быть применена и при поствирусной форме острого РС, а при остром бактериальном РС при тяжелом течении эти лекарственные препараты следует назначать совместно с системными антибактериальными средствами. В послеоперационном периоде также согласно EPOS-12 целесообразно использовать ИнГКС. При хроническом РС (ХРС) эффект интраназальных ГКС развивается значительно медленнее и становится заметным только на 3-й неделе систематического лечения. Поэтому их назначают продолжительными курсами (от 3 месяцев) с целью воздействовать локально на воспалительный процесс, купировать отек в полости носа, восстановить проходимость естественных отверстий околоносовых пазух (ОНП) [1–5]. Так, было показано, что препарат флутиказона пропионат (ФП) можно считать неотъемлемой составляющей предоперационной меди-

каментозной терапии у пациентов с ХРС, протекающим на фоне круглогодичного АР, а также он помогает минимизировать проявления АР в послеоперационном периоде, которые могут спровоцировать ухудшение состояния пациента и течения основного заболевания [4].

В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой РС. За последние 10 лет отмечают рост заболеваемости РС в 3 раза [6]. По данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность РС составляет 1420 случаев на 100 000 взрослого населения [7]. Информация о распространенности ХРС достаточно сильно варьирует из-за отсутствия общепринятого определения заболевания [8]. Так, в США ежегодно регистрируется до 32 млн случаев риносинусита, что соответствует поражению данной патологией 16% взрослого населения страны [9].

Распространенность АР среди детей, исходя из их самооценки (данные из вопросников), – 2–25% [10], среди взрослых – 1–40% [11, 12]. Распространенность подтвержденного диагноза АР среди взрослого населения Европы варьирует от 17 до 28,5% [11]. В России распространенность АР составляет 12,7–24%, однако частота этого заболевания значительно выше вследствие необратимости пациентов при легком и среднетяжелом его течении. Однако есть данные, что примерно 53% пациентов с выявленным АР не получают должного лечения [5, 13]. Особо выделяют форму локального АР, которая чаще имеет место в детском возрасте.

Клиническая картина АР в большой степени зависит от спектра сенсибилизации. Известно, что респираторная аллергия чаще начинается с моносенсибилизации, а по мере взросления ребенка увеличивается процент полисенсибилизации. Так, в возрасте до 11 лет полисенсибилизация составляет 54%, в подростковом возрасте – 61,7%, а у взрослых – 64,8% [14]. По другим данным, полисенсибилизация составляет 60–80%. Расширение

круга аллергенов ведет к тому, что снижается эффективность проводимой терапии и требуется повышение дозировок препаратов либо расширение диапазона необходимых лекарственных препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Клиника АР включает: ринорею, чихание, зуд крыльев носа, затруднение носового дыхания, которые могут проявляться с разной степенью выраженности. Наличие зуда легко выявить при общем осмотре пациента: он либо трет нос, либо выполняет движение ладонью снизу вверх, поднимая кончик носа (за счет чего формируется поперечная полоса на спинке носа), либо гримасничает (чаще дети). Нередко присоединяются симптомы аллергического конъюнктивита: покраснение и зуд век, слезотечение [15, 16]. Зуд может проявляться и в области твердого неба. «Синдром оральной аллергии» (СОА) обозначает совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсibilizацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй. В основе СОА лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности молекул [16].

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Диагностика АР включает: анализ жалоб, данных аллергологического анамнеза и клиники, кожные скарификационные пробы (prick-тесты) с подозреваемыми аллергенами, с наиболее статистически вероятными для данного возраста и местности аллергенами, лаборатор-

ную диагностику: эксфолиативный цитологический анализ назального секрета (риноцитограмма), «Фадиа топ», позволяющий выявить в сыворотке крови уровни специфического IgE одновременно нескольких групп; аллерго-чип ImmunoCAP-исследование [15, 17]. В настоящее время в диагностику внедряют новую мультикомплексную систему ALEX на основе чипа для определения специфического IgE одновременно к 300 различным аллергокомпонентам и экстрактам в образце пациента. Этот анализ снижает риск «пропущенной» сенсibilizации, улучшает клиническую специфичность тестирования IgE, дает прогноз тяжести течения аллергического заболевания и помогает дать прогноз эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [18].

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

У больных с АР в схему лечения при среднетяжелом и тяжелом течении входят топические ГКС (табл. 1). При тяжелом неконтролируемом течении АР в дополнение к назальным ГКС вполне обосновано назначение антигистаминных препаратов (АГП) II поколения и антилейкотриенов. При персистирующем течении терапевтический эффект оценивают на протяжении 2–4 недель. Если терапия эффективна, лечение необходимо продолжить минимум на 1 мес. Следует помнить, что действие топических ГКС заключается в снижении количества Т-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и тучных клеток в верхних дыхательных путях (ВДП) и высокой противовоспалительной активности, обусловленной тропностью к эпителию слизистой оболочки полости носа и хорошей растворимостью в назальном секрете, наиболее быстрым развитием клинического эффекта, регистрируемым уже через 12 ч от начала приема. При длительном их применении не наступает снижение противовоспалительного эффекта [4]. ИнГКС опосредованно приводят к снижению

● Таблица 1. Ступенчатая схема терапии аллергического ринита по ARIA

● Table 1. Step-by-step therapy scheme for allergic rhinitis by ARIA

Интерmittирующий аллергический ринит		Персистирующий аллергический ринит	
легкий	среднетяжелый	легкий	среднетяжелый
I ступень	II ступень		III ступень
<ul style="list-style-type: none">• оральные или интраназальные H₁-блокаторы;• и/или деконгестанты;• или антилейкотриеновые средства (не в порядке предпочтения)	<ul style="list-style-type: none">• ИнГКС или оральные либо интраназальные H₁-блокаторы;• и/или деконгестанты;• или антилейкотриеновые средства (либо интраназальные кромоны) (не в порядке предпочтения).• При персистирующем рините при улучшении в течение 2–4 недель продолжить лечение 1 мес, при отсутствии эффекта – ступень вверх		<p>В порядке предпочтения:</p> <ul style="list-style-type: none">• ИнГКС; оральные H₁-блокаторы или антилейкотриеновые средства. <p>При улучшении в течение 2–4 недель – ступень вниз и продолжить лечение в течение 1 мес.</p> <p>При отсутствии эффекта:</p> <ul style="list-style-type: none">• увеличить дозу ИнГКС;• при зуде и ринорее добавить ипратропиума бромид;• при зуде и чихании добавить H₁-блокаторы. <p>При отсутствии эффекта решить вопрос о целесообразности хирургического лечения (например, полипов носа)</p>
При наличии конъюнктивита добавить оральные H ₁ -блокаторы или интраокулярные H ₁ -блокаторы			
При наличии показаний рассмотреть возможность применения иммунотерапии аллергенами на любой ступени терапии			
При улучшении – ступень вниз, при ухудшении – ступень вверх			

гиперпродукции отделяемого, что вместе с восстановлением работы мукоцилиарного клиренса позволяет справиться с назальной обструкцией [19].

Адекватное лечение АР предупреждает развитие осложнений, таких как бронхиальная астма, РС, экссудативный средний отит [20].

В 2004 году было выполнено плацебоконтролируемое сравнительное исследование эффективности препарата ФП в дозе 200 мкг 1 раз в день в виде монотерапии, в виде комбинации с цетиризином 10 мг или монтелукастом 10 мг и в комбинации цетиризин и монтелукаст у пациентов с сезонным АР среднетяжелого и тяжелого течения. При этом и в ряде других исследований не выявили преимуществ монотерапии спреем ФП и сочетанном его использовании. Поэтому Фликсоназе® не показан для применения в комбинации с системными антигистаминными средствами¹ [21–24]. Ускоряет наступление противовоспалительного эффекта ФП при АР комбинация с сосудосуживающими препаратами, в частности оксиметазолином, что обусловлено повышением доступности ингалируемого стероида к ключевым зонам проявления АР в полости носа [25].

Ряд исследований показал, что не получено статистически значимой разницы при оценке влияния различных топических ГКС (флутиказона пропионата, флутиказона фуората или мометазона фуората) на симптомы АР (качество сна и жизни) [26].

НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В клинике особый интерес представляет неаллергический ринит (НАР), который характеризуют гиперреактивностью ВДП к неспецифическим факторам окружающей среды, таким как изменения температуры воздуха и влажности, табачный дым и резкие запахи, загрязнение окружающей среды. НАР так же, как и АР, связан с бронхиальной астмой, чаще встречается в среднем возрасте с выраженными симптомами, особенно по утрам, имеет менее благоприятное течение по сравнению с аллергическими формами, труднее поддается терапии лекарственными препаратами, может быть чувствительным к назначению топических препаратов капсаицина. Однако основным в терапии НАР является использование ИнГКС, которые при этой патологии по своей эффективности превосходят антилейкотриеновые и антигистаминные препараты. В соответствии с результатами контролируемых клинических исследований, выполненных в США, для лечения НАР были рекомендованы ФП и беклометазон (последний по сравнению с ФП имеет более высокую системную биодоступность и уступает ему по профилю безопасности) [5].

АДЕНОИДИТЫ

В международных рекомендациях по ведению детей с аденоидитами также рекомендовано использование

ИнГКС. Этим достигается предотвращение оперативного вмешательства, тем самым сохраняется функционирование адаптивного иммунитета [20].

Лечение аденоидов у детей обычно определяют в соответствии со степенью обструкции дыхательных путей и связанной с этим заболеваемостью. Основными методиками в соответствии с доказательной медициной являются использование ирригационной терапии (ИТ) и ИнГКС. В литературе имеются наблюдения консервативной терапии аденоидов. При этом пациентов при отсутствии выраженного обструктивного синдрома лечили назальными каплями ФП по 400 мкг в день в течение 8 недель. Контрольную группу обрабатывали физиологическим раствором. Все пациенты были вызваны для наблюдения каждые 4 недели. В конце 8 недель статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) наблюдали в группе, получавшей ФП, по сравнению с группой, получавшей ИТ. В конце 8 недель средний суммарный балл симптомов в группе, получавшей ФП, снизился с 13,7 до 2,9, в то время как балл в группе, получавшей ИТ, изменился с 14,8 до 14,6. После 8 недель лечения ФП начальная частота выявления аденоидов снизилась с 87 до 56%, а общее снижение составило 35,6%, а после 8 недель в контрольной группе эта частота снизилась с 87 до 85%. В результате в этом исследовании 76% пациентов не потребовалась операция, и они были исключены из списка ожидания аденотомии [27].

Особо следует отметить, что РС и аденоидит могут развиться и у пациентов, страдающих аллергией [28]. У них чаще происходит переход острой формы воспаления в хроническую, а распространенность инфекционных заболеваний была значительно выше у детей с симптомами аллергического заболевания (астма, АР или атопический дерматит) [29]. Аллергическое воспаление в полости носа изменяет местную микрофлору, повышая восприимчивость организма к развитию острого РС (ОРС) [30].

Существует множество теорий, объясняющих механизм взаимодействия ОРС и АР. Их объединяет общая мысль о том, что аллергическое воспаление формирует благоприятные условия для развития инфекции, к которым относят преобладание Th2-иммунного ответа, повреждение эпителиального барьера, нарушение мукоцилиарного клиренса, механическую обструкцию соустьев ОНП и др. [31].

Аллергический аденоидит определяется как наличие многочисленных ярко флуоресцирующих тучных клеток IgE, проявляющихся в формалино-фиксированной аденоидной ткани иммунофлуоресцентным методом. Так, в исследовании, выполненном L.S. Loesel, из 606 наблюдавшихся пациентов в 16,2% случаев была подтверждена аллергическая природа воспаления. При этом диагностические тесты выявили, что чувствительность составила 58% и специфичность – 89%. При этом близость и общая слизистая оболочка аденоидной ткани и слуховой трубы (СТ) обуславливает вовлечение в воспалительный процесс и среднего уха, чаще в виде экссудативного среднего отита [32, 33]. При аденоидите совместно с АР дисфункция СТ может также иметь функциональный компонент, связанный с аллергией.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Фликсоназе® рег. №: П N01 5682/01 от 08.04.09.

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Впервые глюкокортикоидные препараты в виде интраназальных спреев появились в 1973 г. Их использование без развития нежелательных системных побочных эффектов расширило возможности терапевтических подходов в оториноларингологии.

ФП для интраназального применения в общемировой практике стали использовать с начала 90-х годов. ФП представлял собой удачную попытку создания топического кортикостероида с выраженным противовоспалительным действием и минимальными системными побочными эффектами. Первоначально препарат был выпущен в виде водного назального спрея и впервые разрешен к клиническому применению 8 марта 1990 г. в Великобритании. Показания к назначению фирма-производитель (GlaxoWellcome) ограничила аллергическими ринитами (до сих пор это положение сохраняется, и полипы носа не значатся в списке показаний спрея ФП). К моменту появления ФП на фармацевтическом рынке уже существовали интраназальные ГКС препараты с низкой системной биодоступностью при местном применении, такие как бекламетазона дипропионат, будесонид, флунизолид и триамцинолона ацетонид. В сравнении с преднизолоном и дексаметазоном, чья системная биодоступность при интраназальном введении больше 80%, биодоступность этих препаратов была низка (44, 34, 20 и 44% соответственно), но все же их применение вызывало побочные эффекты. В отличие от них системная биодоступность назального спрея ФП в начале 90-х гг. оценивалась менее 1% (в настоящее время 0,51%), что послужило основанием к широкому внедрению препарата в практическую оториноларингологию (табл. 2).

Самые липофильные и высокоактивные глюкокортикоиды проявляют высокое сродство к ткани слизистой оболочки полости носа. Липофильность молекулы ФП в 3 раза выше, чем у бетаметазона дипропионата и в 300 раз выше, чем у будесонида. ФП относится к высокоактивным стероидам по отношению к воспалительным агентам [34].

● **Таблица 2.** Сравнение аффинности кортикостероидов к стероидным рецепторам в легких человека

● **Table 2.** Comparison of corticosteroid affinity to steroid receptors in the human lung

Кортикостероид	Относительная аффинность к стероидным рецепторам
Флуцинолона ацетонид	1,0
Беклометазон-17-монопропионат	3,3
Триамцинолона ацетонид	0,5
Флунизолид	0,45
Мометазона фураат	3,3
Будесонид	2,5
Флутиказона пропионат	5,0

При интраназальном применении спреев МФ и ФП в исследованиях были продемонстрированы сопоставимые уровни их системной биодоступности. Сочетание терапии интраназальными стероидами и монтелукастом, применяемое в течение месяца, оказывало более значимый и продолжительный положительный терапевтический эффект у детей с хроническим аденоидитом [35].

Препарат Фликсоназе (действующее вещество – флутиказона пропионат), обладающий противоаллергическим и противовоспалительным действием, относится к классу безрецептурных кортикостероидов для интраназального применения в России с 2015 г. Он оказывает быстрое противовоспалительное действие на слизистую оболочку полости носа, а его антиаллергический эффект проявляется уже через 2–4 ч после первого применения. Механизм действия ФП основан на подавлении пролиферации тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов. Также он уменьшает выработку медиаторов воспаления и других биологически активных веществ во время ранней и поздней фазы аллергической реакции. Группа топических ГКС ингибирует раннюю и позднюю фазу аллергического воспаления, предотвращает проникновение воспалительных клеток в слизистую оболочку полости носа и препятствуют экспрессии растворимых медиаторов, таких как гистамин, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон, лейкотриены и фактор некроза опухолей [23]. Недавние экспериментальные исследования выявили влияние ИнГКС на повышение экспрессии секреторного IgA, играющего важнейшую роль в местной иммунной защите. Так, данный иммуноглобулин нейтрализует патогены и экзотоксины, а также способствует их агглютинации, препятствует прикреплению микроорганизмов и вирусов к эпителию и их инвазии [31].

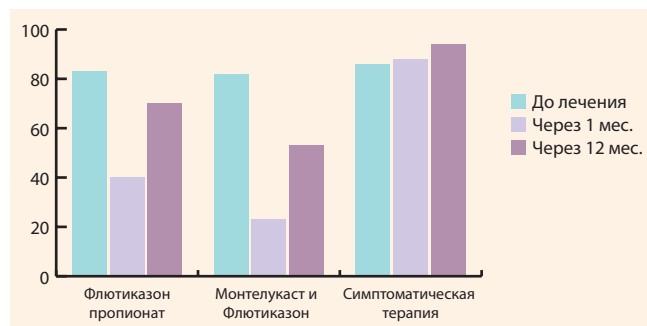
Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного введения спрея ФП в дозе 200 мкг. При интраназальном введении в рекомендованных дозах он практически не угнетает гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему.

По клиническим данным применения препарата ФП у детей в рекомендованных дозах, показатели оценки влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую (ГГА) систему были в пределах физиологической и биологической нормы, и терапия не оказывала значительного влияния на скорость их роста [36]. Результаты годового двойного слепого исследования продемонстрировали, что водный спрей ФП в максимально рекомендованной суточной дозе (200 мг в одну половину носа однократно) эквивалентно плацебо не оказывал влияния на показатели роста у детей препубертатного периода (рис. 1) [37].

При регулярном применении ФП купирует назальные симптомы (заложенность носа, чихание и зуд в носу), облегчает глазные симптомы. ФП в форме интраназального спрея разрешен к применению у детей с 4 лет. Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с персистирующим АР описана также в ряде крупных клинических исследований [28]. Многочисленные исследования использования спрея для носа ФП у детей с

● **Рисунок.** Динамика размеров глоточной миндалины на фоне разных вариантов терапии

● **Figure.** Dynamics of throat amygdala sizes on the background of different therapy options



АР не выявили значительных изменений роста или концентрации кортизола [29]. Системных побочных эффектов, в частности угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при использовании ИнГКС в рекомендованных дозировках отмечено не было [24, 35, 36].

Так, препарат ФП является неотъемлемой составляющей предоперационной медикаментозной терапии у пациентов с ХРС на фоне круглогодичного АР, а также помогает минимизировать проявления АР в послеоперационном периоде, которые могут спровоцировать ухудшение состояния пациента и течения основного заболевания. Исследование, проведенное в 2008 г., показало, что использование топических ГКС, в частности ФП в дозе 400 мкг в сутки в течение 14 дней, является эффективным средством лечения пациентов с АР, однако эффект от лечения быстро нивелируется после отмены препарата. Данный вид лекарственной терапии может использоваться повторными курсами, в те периоды, когда пациент отмечает усиление проявлений постназального синдрома – ощущения стекания слизи по задней стенке глотки [37].

Первой упомянула возможность применения спрея ФП при полипозных РС V.J. Lund в 1995 г. [38]. Разделяя лечение на основное и поддерживающее, автор рассматривала интраназальные спреи как поддерживающую терапию, направленную на сохранение эффекта основного лечения, и рекомендовала назначать их после того, как медикаментозным или оперативным путем достиглось клиническое улучшение [38].

Высокий терапевтический эффект при назначении ФП в послеоперационном периоде (после полипотомии) был получен в работе Д.И. Заболотного [44]. Так, через год после операции в группе получавших ФП спрей дважды в день не наблюдали рецидивы, в контрольной группе рецидивы отмечены в 30% случаев. В исследовании С.К. Боечко [45] рецидивы после полипозтомиотомии в срок от 6 мес до 4 лет возникли лишь у 3 из 72 (4,2%) больных с полипозным ХРС, получавших спрей ФП 200 мкг/сут. Положительный эффект от назначения ФП в дозе 400 мкг/сут отмечал и А.С. Лопатин [46].

Многочисленные работы, выполненные во время испытаний препарата, показали, что ФП спрей в дозе от 50 до 1600 мг в день в течение от 2 недель до 12 месяцев

при лечении интермиттирующего и персистирующего АР не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [47]. В 2002 году P.D. Fowler и соавт. [48] подтвердили эти данные в отношении больных с полипозным РС, не установив значимого угнетения выделения эндогенного кортизола после 8 недель лечения каплями ФП в дозе 400 мкг в сутки.

Известно, что у части больных наблюдают резистентность к ИнГКС, особенно при полипозном ХРС, что в определенной мере связывают с наличием у них повышенного содержания β -изоформы глюкокортикоидного рецептора, отличающейся от обычной α -формы в области С-конца стероидсвязывающего домена. Как результат, этот рецептор не связывается с ГКС, более того, образуемый его гетеродимер действует как доминантный ингибитор α -изоформы рецептора [49, 50]. Повышенную экспрессию β -изоформы рецептора находят при стероидрезистентной астме и язвенном колите, возможно, что данный механизм нечувствительности свойственен многим органам и тканям, в том числе и полипам носа.

Еще одним из возможных механизмов нечувствительности к стероидам считается чрезмерная экспрессия транскрипционных факторов, таких как AP-1 и NF- κ B. Активаторный протеин (AP-1) и ядерный фактор каппа В, названный так из-за того, что первым среди множества открытых эффектов этого фактора была стимуляция синтеза к-легкой цепи иммуноглобулинов в В-лимфоцитах, которые индуцируют экспрессию целого ряда генов, кодирующих воспалительные медиаторы, и при этом сами факторы активируются воспалительными стимулами [3]. Считается, что противовоспалительный эффект ГКС опосредован через супрессию вышеуказанных транскрипционных факторов, и наоборот, повышенная экспрессия транскрипционных факторов ингибирует противовоспалительное их влияние.

Обычно спрей ФП очень хорошо переносится пациентами, но у лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к его компонентам возможно развитие побочных эффектов, таких как: редко реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, сыпь, отек лица и языка, анафилактические реакции; жжение и зуд в носу; сухость слизистой оболочки носа; чихание; нарушение обоняния; перфорация или изъязвление перегородки носа; кандидозные инфекции в полости носа и/или глотки; кровотечения из носа. Риски носовых кровотечений увеличиваются при использовании более высоких доз ИнГКС [51]. Со стороны нервной системы: часто головная боль, ощущение неприятного вкуса и запаха. Со стороны органа зрения: очень редко – глаукома, катаракта, сухость и раздражение глаз. В связи с этим использование топических ГКС не должно превышать 90 дней без консультации врача.

В процессе исследования препарата ФП выработан способ его применения. Так, для взрослых и детей старше 12 лет: 1-я неделя – по два впрыскивания в каждую половину носа 1 раз в сутки (200 мг в сутки); со 2-й недели до 3 месяцев – по 1–2 впрыскивания в каждую половину носа 1 раз в сутки (100–200 мг в сутки). Для детей с 4 до 12 лет – по одному впрыскиванию в каждую половину носа 1 раз в сутки (100 мг в сутки). В этом возрасте

препарат следует использовать в течение максимально короткого периода времени. Эффект от приема препарата проявляется обычно на 3–4 день.

Показаниями к применению препарата ФП являются: лечение всех форм АР с возраста 4 лет; боль или ощущение давления в области околоносовых пазух; заложенность носа, чихание, насморк, зуд в носу; слезотечение.

К противопоказаниям следует отнести: повышенную чувствительность к ФП и другим компонентам препарата; возраст до 4 лет; недавно перенесенную травму носа или операцию в полости носа. Использование препарата ФП необходимо с осторожностью при лечении ВИЧ-инфекции, грибковых заболеваний, при приеме интраканоза и его аналогов, наличии глаукомы или катаракты, наличии инфекции в полости носа и околоносовых пазух.

Доказанная эффективность монотерапии препаратом ФП позволяет снизить лекарственную нагрузку при лечении АР.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия препаратом Фликсоназе является высокоэффективной для подавления не только симптомов всех видов АР, но глазных проявлений при нем.
2. При АР монотерапия препаратом Фликсоназе является достаточно высокоэффективной, не уступает по эффективности комбинированным схемам его лечения, включающим комплекс ФП с антигистаминными или с антилейкотриеновыми препаратами.
3. Флутиказона пропионат может быть высокоэффективным препаратом при патологии ЛОР-органов на фоне АР: при всех его формах, включая локальную, при всех формах риносинусита и при аденоидите.



Поступила / Received 25.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2020

Принята в печать / Accepted 20.01.2020

Список литературы

1. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
2. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
3. Orlandi R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(5):S3–S21. doi: 10.1002/alf.21694.
4. Кочетков П.А., Ракунова Е.Б. Особенности лечения хронического риносинусита у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-78-82.
5. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А. Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропиона. *Лечащий врач*. 2012;(9):91. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435540/>
6. Лопатин А.С. (ред.), Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., Карпищенко С.А., Киселев А.Б., Козлов В.С. и др. *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации*. Москва: Практическая медицина; 2014. 64 с. Режим доступа: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
7. Туровский А.Б. Хронический синусит. Новые возможности медикаментозной терапии. *Политклиника*. 2013;(2):66–68. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302\(1\)/66-68.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302(1)/66-68.pdf).
8. Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рышков Д.Л., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*. 2012;(11):92–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18751240>.
9. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.Б., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=288991>.
10. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;113(5):3–5. doi: 10.1177/000348940411305502.
11. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.H., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
12. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C., Maspero J.F., Cingi C., Lopatin A. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):186–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x.
13. Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит. *Медицинский совет*. 2018;(20):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
14. Тарасова Г.Д. (ред.). *Аллергический риноконъюнктивит у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439555.html>.
15. Сергеев А.В., Мокроносова М.А. Синдром оральной аллергии. *Медицинская иммунология*. 2011;13(1):17–28. Режим доступа: doi: 10.15789/1563-0625-2011-1-17-28.
16. Протасов П.Г., Тарасова Г.Д., Мокроносова М.А., Бейлина В.Б., Казначеева Е.И. *Экспресс-диагностика заболеваний ЛОР-органов*. М.; 2006; 31 с. Режим доступа: <https://medznate.ru/docs/index-20580.html>.
17. Demoly P., Passalacqua G., Pfaff O., Sastre J., Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:2–5. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6.
18. Pelikan Z. Role of nasal allergy in chronic secretory otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009;9(2):107–113. doi: 10.1007/s11882-009-0016-3.
19. Гарашенко Т.И., Бабкина Л.А. Применение препарата Фликсоназе у детей с аллергическими ринитами. В: *Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов*. Сборник научных трудов. М.: ПГМУ; 2001. С. 118–121.
20. Gonzalez C., Macías Fernández L.A., Butron J.L.M., Sih T.M., Chaverri-Polini J., Melendez Medina A.M. et al. *Pan-American Clinical Practice Guideline for Management of Acute Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy*. Available at: <https://www.researchposters.com/Posters/AAOHNSF/AAO2012/SP450.pdf>.
21. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(8):1329–1329. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.2075.1.x.
22. Benincasa C., Lloyd R.S. Evaluation of Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray Taken Alone and in Combination with Cetirizine in the Prophylactic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Drug Invest*. 1994;8(4):225–233. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03258482>.
23. Ratner P., Van Bavel J., Mohar D., Jacobs R.L., Hampel F., Howland W., Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):141–147. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.012.
24. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin and Transl Allergy*. 2013;3. doi: 10.1186/2045-7022-3-33.
25. Baroody F.M., Brown D., Gavanescu L., DeTineo M., Naclerio R.M. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):927–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.037.
26. Demirhan H., Aksoy F., Özturan O., Yildirim Y.S., Veyseller B. Medical treatment of adenoid hypertrophy with "fluticasone propionate nasal drops". *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(7):773–776. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.051.
27. Гарашенко Т.И., Шимарева Е.В. Топическая кортикостероидная терапия в лечении аллергических аденоидитов у детей. *Materia Medica*. 2004;2:42–45.
28. Collins M.P., Church M.K., Bakhshi K.N., Osborne J. Adenoid histamine and its possible relationship to secretory otitis media. *The Journal of*

- Laryngology and Otolaryngology*. 1985;99(7):685–691. doi: 10.1017/S0022215100097486.
29. Chen C.F., Wu K.G., Hsu M.C., Tang R.B. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001;34(1):57–62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321129>.
 30. Choi C.H., Poroyko V., Watanabe S., Jiang D., Lane J., deTineo M. et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasalmicrobiota. *Am J Rhinology Allergy*. 2014;28(4):281–286. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4050.
 31. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(4):S434–S439. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70155-1.
 32. Вавилова В.П., Вайман О.А., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Гаращенко Т.И. Тактика ведения детей с сочетанной патологией лимфоидного кольца и аллергией. *Детская оториноларингология*. 2011;1:64–68. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439.
 33. Кирдеева А.И., Косяков С.Я. Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):91–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29769197>.
 34. Loesel L.S. Detection of allergic disease in adenoid tissue. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(2):170–175. doi: 10.1093/ajcp/81.2.170.
 35. Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D., Marseglia A., Caimmi S., Ciprandi G. et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(6):460–464. doi: 10.1007/s11882-009-0068-4.
 36. Aksoy F., Dogan R., Kocak I., Vayseller B., Ozturan O., Inciret S. Effect of Nasal Corticosteroid on Secretory Immunoglobulin A Measured in Rat Nasal Lavage: Experimental Study. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2015;153(2):298–301. doi: 10.1177/0194599815589073.
 37. Мокроносова М.А. Влияние назального спрея флутиказона пропионата на симптомы аллергического персистирующего ринита и эозинофилии назального секрета. *Фарматека*. 2004;(12):11–12. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5536>.
 38. Boner A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):32–39. doi: 10.1067/mai.2001.115564.
 39. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F. Jr., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M. et al. No Growth Suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(6):407–413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528607>.
 40. Свистушкин В.М., Кочетков П.А., Щенникова Е.С., Карпова О.Ю. Место флутиказона пропионата в современном лечении аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733375>.
 41. Zitt M., Kosoglu T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Safety*. 2007;30(4):317–326. doi: 10.2165/00002018-200730040-00004.
 42. Lund VJ., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):513–518. doi: 10.1001/archotol.124.5.513.
 43. Ягудин Р.К., Внукова М.А. Флутиказона пропионат. 10 лет клинического применения в мировой практике в лечении полипоза носа. *Ринология*. 2005;(2):47–54. Режим доступа: <https://www.sites.google.com/site/entkazan/professional/articles/4-1>.
 44. Заболотный Д.И. Лечение больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, ассоциированными с бронхиальной астмой. *Украинский пульмонологический журнал*. 2000;(2):43–46. Режим доступа: [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj\(dop13\)2000.htm](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj(dop13)2000.htm).
 45. Боечко С.К. Интраназальні кортикостероїди в лікуванні алергічного риніту і поліпозного синуситу. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2002;(5):5–6.
 46. Лопатин А.С. Роль топической кортикостероидной терапии в лечении хронического полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 1999;(2):54–58. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174800&uri=index.html>.
 47. Bryson H.M., Faulds D. Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. *Drugs*. 1992;43(5):760–775. doi: 10.2165/00003495-199243050-00009.
 48. Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol.* 2002;27(6):489–493. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00627.x.
 49. Umland S.P., Schleimer R.P., Johnston S.L. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(1):35–50. doi: 10.1006/pupt.2001.0312.
 50. Roumestan C., Henriquet C., Bousquet J., Mathieu M. Fluticasone propionate and mometasone furoate have equivalent transcriptional potencies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7):895–901. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01709.x.
 51. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Systematic Review – Intervention*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.

References

1. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
2. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
3. Orlandi R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(S1):S3–S21. doi: 10.1002/alr.21694.
4. Kochetkov P.A., Rakunova E.B. Treatment features of chronic rhinosinusitis in patients with perennial allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):78–82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-78-82.
5. Astafeva N.G., Udovichenko E.N., Gamova I.V., Perfilova I.A. Treatment of non-allergic rhinitis symptoms: the estimation of effectiveness, safety and clinical equivalence of generics, containing propionate of flutikazon. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2012;(9):91. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435540/>
6. Lopatin A.S. (ed.), Arefeva N.A., Vishnyakov V.V., Ivanchenko O.A., Karpishchenko S.A., Kiselev A.B., Kozlov V.S. et al. *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles: clinical guidelines*. Moscow, Prakticheskaya meditsina; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
7. Turovskiy A.B. Chronic sinusitis. New drug therapy options. *Poliklinika = Polyclinic*. 2013;(2):66–68. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302\(1\)/66-68.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302(1)/66-68.pdf).
8. Kryukov A.I., Studyoniy M.E., Artemyev M.E., Chumakov P.L., Rynkov D.A., Gorin D.S. Treatment of patients with rhinosinusitis: conservative and surgical treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(11):92–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18751240>.
9. Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shnyder N.A., Gaydukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2019;(3). (In Russ.) Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>.
10. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004;113(5):3–5. doi: 10.1177/00034894041130502.
11. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai Ch. K.W., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
12. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C., Maspero J.F., Cingi C., Lopatin A. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):186–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x.
13. Ryazantsev S.V., Goncharov O.I. Allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
14. Tarasova G.D. (ed.) *Allergic rhinoconjunctivitis in children*. Moscow, GEOTAR-Media; 2017; 128 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439555.html>.
15. Sergeev A.V., Mokronosova M.A. Oral allergy syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2011;13(1):17–28. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2011-1-17-28.
16. Protasov P.G., Tarasova G.D., Mokronosova M.A., Beylina V.B., Kaznacheeva E.I. *Exfoliation cytological analysis in differential diagnosis of ENT diseases*. Moscow; 2006; 31 p. (In Russ.) Available at: <https://medznate.ru/docs/index-20580.html>.
17. Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O., Sastre J., Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy; a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:2–5. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6.
18. Pelikan Z. Role of nasal allergy in chronic secretory otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009;9(2):107–113. doi: 10.1007/s11882-009-0016-3.
19. Garashchenko T.I., Babakina L.A. Fluticasone administration in children with allergic rhinitis. In: *Actual issues of otorhinolaryngology in children and pharmacotherapy of ENT diseases*. Collection of scientific papers. Moscow; 2001, pp. 118–121.

20. Gonzalez C., Macías Fernández L.A., Butron J.L.M., Sih T.M., Chaverri-Polini J., Melendez-Medina A.M. et al. *Pan-American Clinical Practice Guideline for Management of Acute Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy*. Available at: <https://www.researchposters.com/Posters/AAOHNSF/AAO2012/SP450.pdf>.
21. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(8):1329–1329. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.2075_1.x.
22. Benincasa C., Lloyd R.S. Evaluation of Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray Taken Alone and in Combination with Cetirizine in the Prophylactic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Drug Invest.* 1994;8(4):225–233. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03258482>.
23. Ratner P., Van Bavel J., Mohar D., Jacobs R.L., Hampel F., Howland W., Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(2):141–147. doi: 10.1016/j.anaai.2014.11.012.
24. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin and Transl Allergy*. 2013;3. doi: 10.1186/2045-7022-3-33.
25. Baroody F.M., Brown D., Gavanescu L., DeTineo M., Naclerio R.M. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):927–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.037.
26. Demirhan H., Aksoy F., Ozturan O., Yildirim Y.S., Veysseller B. Medical treatment of adenoid hypertrophy with "fluticasone propionate nasal drops". *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(7):773–776. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.051.
27. Garashchenko T.I., Shimareva E.V. Topical corticosteroid therapy in the treatment of allergic adenoids in children. *Materia Medica*. 2004;2:42–45. (In Russ.)
28. Collins M.P., Church M.K., Bakhshi K.N., Osborne J. Adenoid histamine and its possible relationship to secretory otitis media. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*. 1985;99(7):685–691. doi: 10.1017/S0022215100097486.
29. Chen C.F., Wu K.G., Hsu M.C., Tang R.B. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001;34(1):57–62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321129>.
30. Choi C.H., Poroyko V., Watanabe S., Jiang D., Lane J., deTineo M. et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasalmicrobiota. *Am J Rhinology Allergy*. 2014;28(4):281–286. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4050.
31. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(4):S434–S439. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70155-1.
32. Vavilova V.P., Vayman O.A., Chernyuk O.S., Karaul'ova T.A., Garashchenko T.I. Tactics for children with combined lymphopharyngeal ring pathology and allergies. *Detskaya otorinolaringologiya = Children's otorhinolaryngology*. 2011;1:64–68. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439.
33. Kirdeeva A.I., Kosiakov S.Ya. The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):91–94. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29769197>.
34. Loesel L.S. Detection of allergic disease in adenoid tissue. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(2):170–175. doi: 10.1093/ajcp/81.2.170.
35. Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D., Marseglia A., Caimmi S., Ciprandi G. et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(6):460–464. doi: 10.1007/s11882-009-0068-4.
36. Aksoy F., Dogan R., Kocak I., Veysseller B., Ozturan O., Inciret S. Effect of Nasal Corticosteroid on Secretory Immunoglobulin A Measured in Rat Nasal Lavage: Experimental Study. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2015;153(2):298–301. doi: 10.1177/0194599815589073.
37. Mokronosova M.A. Effect of nasal fluticasone propionate spray on allergic rhinitis symptoms and nasal secret eosinophilia. *Farmateka*. 2004;(12):11–12. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5536>.
38. Boner A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):32–39. doi: 10.1067/mai.2001.115564.
39. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F. Jr., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M. et al. No Growth Suppression in Children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(6):407–413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528607>.
40. Svistushkin V.M., Kochetkov P.A., Shchennikova E.S., Karpova O.Yu. Role of fluticasone propionate in modern treatment of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733375>.
41. Zitt M., Kosoglou T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Safety*. 2007;30(4):317–326. doi: 10.2165/00002018-200730040-00004.
42. Lund V.J., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):513–518. doi: 10.1001/archotol.124.5.513.
43. Yagudin R.K., Vnukova M.A. Fluticasone propionate. 10 years of clinical application in world practice in the treatment of polyposis of the nose. *Rinologiya = Rinology*. 2005;(2):47–54. (In Russ.) Available at: <https://www.sites.google.com/site/entkazan/professional/articles/4-1>.
44. Zabolotnyy D.I. Treatment of patients with allergic rhinitis, polyposis rhinosinusitis associated with bronchial asthma. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal = Ukrainian Pulmonology Journal*. 2000;(2):43–46. (In Russ.) Available at: [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj\(dop13\)2000.htm](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj(dop13)2000.htm).
45. Boenko S.K. Intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis and polypous sinusitis. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2002;(5):5–6.
46. Lopatin A.S. The role of topical corticosteroid therapy in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1999;(2):54–58. (In Russ.) Available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174800&uri=index.html>.
47. Bryson H.M., Faulds D. Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. *Drugs*. 1992;43(5):760–775. doi: 10.2165/00003495-199243050-00009.
48. Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol.* 2002;27(6):489–493. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00627.x.
49. Umland S.P., Schleimer R.P., Johnston S.L. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(1):35–50. doi: 10.1006/pupt.2001.0312.
50. Roumestan C., Henriquet C., Bousquet J., Mathieu M. Fluticasone propionate and mometasone furoate have equivalent transcriptional potencies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7):895–901. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01709.x.
51. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Systematic Review – Intervention*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.

Информация об авторах:

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Тарасова Галина Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med), professor, academic secretary, Federal State Budgetary Institution "Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency"; 30/2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; professor of the Department of Otolaryngology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Galina D. Tarasova, Dr. of Sci. (Med), senior researcher, Federal State Budgetary Institution "Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency"; 30/2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: gtarasova@yandex.ru