

Отражение современных концепций терапии при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

С.С. Павлова[✉], ORCID: 0000-0001-9976-3830, e-mail: s-ultraviolet@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

В статье освещается актуальная проблема современной медицины – аллергические заболевания. На протяжении последних десятилетий отмечается значительный рост распространенности данной патологии, удельный вес которой в общей структуре заболеваемости населения и поныне остается высоким. Статистика ошеломляет: по различным данным, разнообразными проявлениями аллергии страдает от 10 до 40% населения планеты. По скромным подсчетам, более 500 млн человек в мире. По данным эпидемиологических исследований, количество атопии растет с каждым годом на 5–6%. Огромное влияние заболевание оказывает и на качество жизни пациента. Стоит ли говорить, что аллергическое заболевание может сопровождаться осложнениями, в т. ч. и жизнеугрожающими. Большим финансовым бременем ложатся на бюджет нашей страны экономические затраты на борьбу с аллергией и ее осложнениями. Поэтому вопросы терапии данной нозологии являются одними из ключевых как в мировом, так и в российском здравоохранении.

Интраназальные (топические) кортикостероиды являются препаратом выбора в лечении пациентов с диагнозом «аллергический ринит». Однако интраназальные кортикостероиды широко применяются в клинической практике и при лечении других заболеваний носа и околоносовых пазух. В зависимости от характера патологического процесса длительность применения препарата может варьировать в широких пределах: от двух недель до нескольких месяцев или лет. Цель данной работы – систематизировать релевантные публикации и проанализировать возможные варианты применения данной группы препаратов. В статье отражены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза аллергического ринита. Последовательно рассматриваются современные методы лечения, в частности использование интраназальных кортикостероидов в схемах терапии. Приводятся результаты международных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований, целью которых являлось определение и оценка эффективности и переносимости интраназальных кортикостероидов, в частности флутиказона пропионата. Сделаны выводы о том, что флутиказона пропионат является современным и эффективным средством для патогенетического лечения больных не только с аллергическим, но и неаллергическим ринитом и может быть рекомендован в современной схеме лечения как аллергического, так и неаллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллергия, застойные явления, назальная обструкция, ринорея, лечение, интраназальные глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат

Для цитирования: Рязанцев С.В., Павлова С.С. Отражение современных концепций терапии при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух *Медицинский совет*. 2020;(6):78–84. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-78-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Reflection of modern concepts of therapy in the treatment of allergic diseases of the nose and paranasal sinuses

Sergey V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Svetlana S. Pavlova[✉], ORCID: 0000-0001-9976-3830, e-mail: s-ultraviolet@mail.ru

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., Saint Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The article highlights the urgent problem of modern medicine - allergic diseases. Over the past decades, there has been a significant increase in the prevalence of this pathology, the share of which in the general structure of the incidence of the population remains high to this day. The statistics are staggering. According to various sources, various manifestations of allergies affect from 10% to 40% of the world's population. According to conservative estimates, more than 500 million people in the world. According to epidemiological studies, the amount of atopy is growing by 5-6% every year. The disease has a huge impact on the quality of life of the patient. Needless to say, an allergic disease can be accompanied by complications, including life-threatening. The big financial burden on the budget of our country is the economic costs of combating allergies and its complications. Therefore, the treatment of this nasology is one of the key issues both in the global and in Russian healthcare.

Intranasal (topical) corticosteroids (ICS) are the drug of choice in the treatment of patients diagnosed with allergic rhinitis (AR). However, ICS are widely used in clinical practice and in the treatment of other diseases of the nose and paranasal sinuses.

Depending on the nature of the pathological process, the duration of the drug can vary widely: from two weeks to several months or years. The purpose of this work is to systematize relevant publications and analyze possible uses for this group of drugs. The article reflects the issues of epidemiology, etiopathogenesis of allergic rhinitis. Consistently considered modern methods of treatment, in particular the use of (ICS) in therapy regimens. The results of international multicenter randomized controlled clinical trials are presented, the purpose of which was to determine and evaluate the efficacy and tolerability of ICS, in particular fluticasone propionate. It is concluded that fluticasone propionate is a modern and effective agent for the pathogenetic treatment of patients with not only allergic but also non-allergic rhinitis and can be recommended in the modern treatment regimen for both allergic and non-allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, allergy, congestion, nasal obstruction, rhinorrhea, treatment, nasal corticosteroid, fluticasone propionate, fluticasone

For citation: Ryazantsev S.V., Pavlova S.S. Reflection of modern concepts of therapy in the treatment of allergic diseases of the nose and paranasal sinuses. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(6):78–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-78-84.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания – актуальная проблема современной медицины. На протяжении последних десятилетий отмечается значительный рост распространенности данной патологии [1]. Данные статистики неутешительны. По различным данным, проявлениями аллергического ринита (АР) страдает более 40% населения планеты (рис. 1, 2).

Согласно Всемирной организации здравоохранения, АР страдает около 100 млн человек по всему миру [2]. По статистике иностранных коллег, более 50 млн американцев отмечают различные проявления аллергических реакций каждый год. Аллергия является 6-й ведущей причиной хронических заболеваний в США. Ежегодные расходы на лечение тех или иных проявлений аллергии превышают 18 млрд долл. [2] По данным эпидемиологических исследований, количество атопии растет с каждым годом на 5–6% [3, 4].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации, выявлено, что распространенность АР колеблется от 3,3 до 35% и в среднем составляет 16,5% [5]. Максимальный пик заболеваемости АР отмечается в молодом возрасте в интервале 18–24 лет [6, 7]. АР может привести к развитию таких осложнений со стороны лор-органов, как острый и

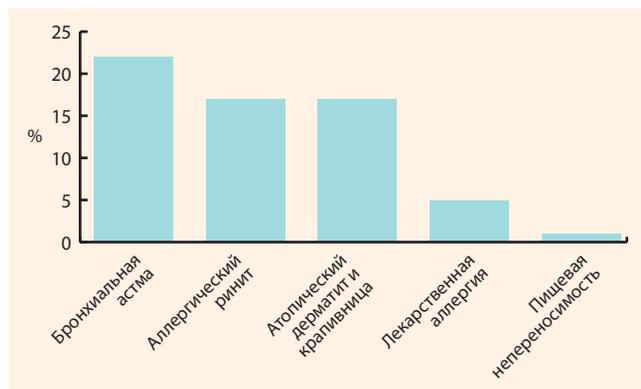
хронический риносинусит, хронический фарингит, эксудативный отит, сопровождающийся ухудшением слуха. Установлено, что у 24% детей с различными проявлениями АР развивается острый и хронический средний отит, у 28% – хронический риносинусит с частыми рецидивами хронического инфекционного процесса [8, 9]. В данных, опубликованных в 2014 г. в рамках Национального опроса по вопросам здравоохранения (NHIS), 8,4% детей в возрасте до 18 лет в США страдали от поллиноза, 10% – от респираторной аллергии [2]. Отмечено, что у детей младшего и среднего возраста симптомы АР часто обостряются на фоне острых респираторных инфекций, что приводит к длительной безуспешной антибактериальной терапии [10]. У 50% пациентов с АР, чаще всего с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, имеются и сопутствующие симптомы аллергического конъюнктивита. У различных групп пациентов возможны проявления бронхиальной астмы, атопического дерматита [2, 5, 9, 11].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез развития аллергического воспаления хорошо изучен. Аллергическая реакция, как правило, возникает в результате IgE-опосредованного ответа, вызывающего воспаление слизистой оболочки полости носа. Под

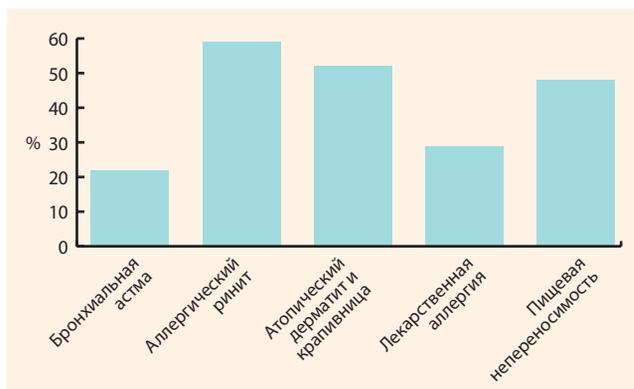
● **Рисунок 1.** Распределение атопии по нозологическим формам в 1992 г.

● **Figure 1.** Distribution of atopy by nosological forms in 1992



● **Рисунок 2.** Распределение атопии по нозологическим формам в 2012 г.

● **Figure 2.** Distribution of atopy by nosological forms in 2012



воздействием аллергенов в слизистой формируется хроническое воспаление, развивающееся вследствие нарушения баланса T1/T2 в сторону преобладания T2-ответа на экспозицию аллергена. Это каскадный процесс с участием нескольких типов клеток и медиаторов [12], в ходе которого выделяются интерлейкины IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). IL-4 и IL-13 стимулируют ответ Т-хелперов типа 2, усиливая продукцию IgE, IL-3, IL-5 и GM-CSF, вызывают дифференцировку, привлечение и активацию эозинофилов, роль которых в патогенезе АР до недавнего времени недооценивалась [13, 14]. Еще одним медиатором является ФАТ, который вызывает миграцию всех лейкоцитов в очаг воспаления, усиливает продукцию лейкотриенов и простагландинов, а также вызывает активацию нейтрофилов, эозинофилов и кровяных пластинок.

Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа. Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. Кроме того, афферентная стимуляция может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов, которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток [12]. При постоянном воздействии аллергенов воспаление может персистировать многие годы. При сезонном воздействии аллергенов воспаление имеет интермиттирующий характер, постепенно регрессирует при прекращении воздействия причинного аллергена.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно программе ARIA «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma» (Аллергический ринит и его влияние на астму) [15], разработанной в сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения, предлагается следующая классификация: на основании длительности сохранения симптомов выделяют интермиттирующий и персистирующий АР (рис. 3).

Существует также профессиональный АР, который чаще всего сопровождается поражением нижних дыхательных путей и находится в компетенции врачей-профпатологов.

Интермиттирующий АР: длительность проявления симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году. Течение заболевания легкое. При этом не нарушен сон, у пациента сохранена нормальная повседневная активность, он может заниматься спортом. Профессиональная деятельность или учеба в школе не страдают. Отсутствуют мучительные симптомы.

Персистирующий АР: длительность проявления симптомов более 4 дней в неделю или более 4 недель в году. Течение заболевания среднетяжелое или тяжелое. Характерно наличие по крайней мере одного из следующих признаков: нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность заниматься спортом, нормально отдыхать, нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе.

Для адекватной оценки тяжести процесса, правильного выбора метода лечения и точного прогнозирования течения заболевания большое значение имеет изучение жалоб и анамнеза. Необходимо точно определить форму АР для каждого пациента. Основные жалобы пациентов: выделения из носа, заложенность носа и приступы чихания. Для установления диагноза необходимо наличие двух или более симптомов продолжительностью не менее 1 ч/сут на протяжении длительного времени.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов АР можно выделить два варианта клинического течения заболевания, т. н. экссудативный и обструктивный.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Своевременная диагностика и правильная классификация пациентов с АР необходимы для подбора адекватной терапии и предупреждения осложнений [16]. Терапия АР включает комплекс мероприятий, каждое из которых направлено на купирование симптомов и предупреждение обострения болезни. Необходимо подробно разъяснить пациенту и членам его семьи важность соблюдения персонализированных мероприятий по исключению контакта с причинно-значимым аллергеном, важность патогенетического лечения и соблюдения схемы приема медикаментозных средств [17–19].

Лечение АР должно осуществляться по нескольким направлениям:

- предупреждение контакта с аллергенами,
- аллерген-специфическая иммунотерапия,
- фармакотерапия (применяются следующие группы ЛС: солевые растворы, антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды, блокаторы лейкотриеновых рецепторов, деконгестанты).

- **Рисунок 3.** Классификация АР согласно программе ARIA
- **Figure 3.** AR classification according to ARIA program



Элиминационная терапия является обязательной в лечении всех форм АР, т. к. не только способствует удалению секрета, но и уменьшает концентрацию аллергенов на поверхности слизистой оболочки полости носа. Использование солевых растворов важно для предотвращения риска развития перекрестной сенсибилизации и с профилактической целью. Для элиминационной терапии могут использоваться различные растворы, изготовленные из морской воды, содержание солей в которой доведено до гипо-, гипер- или изотонической концентрации. Согласно рекомендациям ARIA, подход к терапии АР должен иметь ступенчатый характер с учетом тяжести заболевания. При легком неосложненном течении АР целесообразна рекомендация пациенту современных антигистаминных препаратов.

Аллерген-специфическая иммунотерапия – это лечение возрастающими дозами аллергена, который чаще всего вводят подкожно (реже интраназально или сублингвально). Данные об эффективности и безопасности подкожной иммунотерапии противоречивы. Считают, что иммунотерапия наиболее эффективна у детей и подростков с моновалентной сенсибилизацией и нетяжелым течением заболевания. Проводить ее необходимо строго по показаниям. Достаточно часто используют альтернативные методы лечения, такие как гомеопатия, акупунктура, фитотерапия. Однако в настоящее время научные данные, подтверждающие эффективность этих методов, отсутствуют.

Терапии антигистаминными препаратами отводится важное место в лечении АР. Основным механизмом их действия является блокада H1-рецепторов и предупреждение патологических эффектов гистамина, который высвобождается из базофилов и тучных клеток в ранней фазе аллергической реакции. При приеме антигистаминных препаратов у больных значительно уменьшаются такие симптомы, как зуд слизистых носа, носоглотки, глаз, чиханье, ринорея. Антигистаминные средства подразделяют на препараты 1-го и 2-го поколений. В настоящее время антигистаминные препараты 1-го поколения не включены в международные рекомендации ARIA по лечению АР и практически не применяются из-за серьезных нежелательных эффектов [20].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) являются перспективными препаратами как в моно-, так и в комбинированной терапии АР. Механизм действия АЛТР заключается в блокировке цистеиновых лейкотриеновых рецепторов первого подтипа, что приводит к уменьшению продукции слизи, стимуляции мукоцилиарного клиренса, торможению хемотаксиса и активации эозинофилов. К тому же отмечается снижение проницаемости сосудов и, следовательно, уменьшение отека слизистой полости носа. Данная группа лекарственных средств доказала свою эффективность при сезонном АР. Особенно показан прием АЛТР пациентам, у которых АР сочетается с бронхиальной астмой.

Однако многие исследования продемонстрировали, что механизм воспалительных реакций при АР связан с IgE-зависимым механизмом запуска каскада аллергиче-

ских реакций с участием многих медиаторов воспаления. Становится понятна недостаточная эффективность антигистаминных препаратов [21–23]. Высокий риск трансформации АР в бронхиальную астму требует назначения высокоэффективных препаратов, влияющих на весь каскад аллергических реакций, развивающихся в слизистой оболочке носа при АР как в ранней, так и в поздней фазе. В рандомизированном слепом контролируемом исследовании изучена эффективность местного применения топического H1-гистаминоблокатора с интраназальным кортикостероидом (ИКС) для облегчения симптомов АР [24]. Симптоматические случаи были распределены в две группы. В первой группе назначался топический H1-гистаминоблокатор олопатадин, во второй, соответственно, флутиказона пропионат. Затем в каждой группе регистрировали общий балл симптомов и индивидуальные баллы симптомов до и после лечения с помощью визуально-аналоговой шкалы. В ходе анализа также использовались критерий хи-квадрат, критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни. Результаты сравнения были учтены и проанализированы.

В течение четырехнедельного периода исследования как общий балл симптомов, так и индивидуальная оценка симптомов были снижены ($p < 0,05$) в обеих группах. Общий балл симптомов снизился в среднем на 85,07% для тех, кто лечился олопатадином, и на 95,55% для тех, кто лечился флутиказоном. По результатам установлено, что в целом флутиказона пропионат превосходил олопатадин в плане купирования симптомов АР ($p < 0,005$). Исходя из приведенных данных, препаратом выбора в лечении различных форм АР являются топические кортикостероиды. При легкой форме персистирующего АР показано назначение интраназальных кортикостероидных препаратов в низких дозах или пероральных антигистаминных препаратов. При среднетяжелых и тяжелых формах персистирующего АР назначают высокие дозы ИКС.

Выпуск глюкокортикостероидных препаратов в форме интраназальных спреев стартовал в 1973 г. Изобретение новой лекарственной формы и отсутствие системных побочных эффектов открыло новые возможности терапии в области оториноларингологии. Проявления АР, поллиноза, а вкупе с ними острого и хронического синусита лечить стало значительно проще.

В клинической практике результаты терапии топическими стероидами характеризуются уменьшением всех симптомов аллергического воспаления, включая заложенность носа у больных АР и назальную гиперреактивность. ИКС являются препаратами выбора при лечении больных АР с преобладанием назальной обструкции. Выбор топических стероидов определяется особенностями течения АР, его тяжестью, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Наиболее высокой противовоспалительной активностью обладают мометазон и флутиказон, у препаратов беклометазона и будесонида противовоспалительная активность несколько ниже. Системная биодоступность и вероятность развития системных эффектов определяются уровнем инактивации

ции стероидов при первичном прохождении через печень. Наиболее быстрой и полной инактивацией характеризуется флутиказон [20].

На протяжении последних десятилетий разработано множество спреев для интраназального использования. На данный момент для продажи на территории Российской Федерации зарегистрировано около 10 различных глюкокортикостероидных спреев для интраназального применения. Первым и наиболее известным безрецептурным ИКС является спрей, содержащий в своем составе действующее вещество флутиказона пропионат (fluticasone propionate), Фликсоназе. Данный препарат выпускает одна из крупнейших фармацевтических компаний мира GlaxoSmithKline. Препарат является оригинальным.

Почему стоит выбирать именно флутиказона пропионат для облегчения симптомов АР? Формула спрея позволяет работать действующему веществу непосредственно в области возникновения симптомов АР, что способствует облегчению симптомов АР на 24 часа. Он оказывает противовоспалительный, противоаллергический и противоотечный эффект. Вступая во взаимодействие со специфическими рецепторами на слизистой оболочке носа, флутиказона пропионат угнетает размножение клеток, которые являются возбудителями воспалительного аллергического процесса. Достижение хорошего эффекта возможно только при соблюдении режима дозирования и регулярном использовании ИКС-спрея. Максимальный результат отмечается на 3–4-й день после первого применения. Дозировка зависит от возраста. Так, взрослым и детям, достигшим 12 лет, назначается по 2 ингаляции в каждую ноздрю (200 мкг) 1 раз в сутки в течение первых 7 дней использования, после чего дозу следует уменьшить до 100 мкг и продолжить лечение до 3 месяцев. Детям от 4 до 12 лет максимальная суточная дозировка, которую не следует превышать, составляет 100 мкг, по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход. Курс лечения необходимо закончить сразу после исчезновения проявлений АР у маленького пациента. Применение у детей младше 4 лет противопоказано. Флакон оснащен специальным дозатором-распылителем. В одной упаковке спрея может содержаться по 60 или 120 доз.

Группой авторов было проведено исследование по сравнению доступных данных по характеристикам: структура – активность, фармакокинетика и системная биодоступность флутиказона пропионата и мометазона фууроата. Был проведен систематический обзор выявленной литературы, где затрагиваются вопросы по молекулярной структуре, местной потенции, липофильности, фармакокинетике и биодоступности двух агентов. Кроме того, фармакология двух группировок была оценена путем оценки по аффинности связывания с рецептором, трансактивации и трансрепрессивной активности и ингибированию экспрессии цитокинов воспалительных клеток. На основании полученных данных установлено, что флутиказона пропионат и мометазона фууроат имеют сходные физико-химические свойства и взаимосвязь «структура – активность». Сообщается, что при интраназальном

введении мометазона фууроат имеет сравнимую относительную системную биодоступность с биодоступностью флутиказона пропионата (средняя площадь плазмы под кривой составляет 123 пмоль × ч/л против 112 пмоль × ч/л соответственно) [25].

В последние годы в литературных источниках появились публикации, в которых приводятся данные о преимуществе мометазона фууроата над флутиказона пропионатом [26]. Однако последующие исследования установили, что системное действие обоих молекул, а также концентрация в плазме крови статистически значимо не отличались и имели значения ниже 1%. Для сравнения приведем некоторые исследования, опровергающие преимущества мометазона фууроата. Доказано, что системная доступность мометазона фууроата (МФ) и флутиказона пропионата (ФП) схожи, системная доступность напрямую связана с дозой, а также что метаболиты присутствуют в моче при назначении обоих действующих веществ и определяются в очень низких концентрациях. Наблюдаемое подавление кортизола МФ и ФП связано с минимальными концентрациями в плазме и, по-видимому, согласуется с их наблюдаемой системной доступностью, связыванием белков плазмы и средством связывания рецепторов [27].

Процент связывания белков плазмы МФ и ФП измеряли с использованием ультрацентрифугирования. Концентрации ФП в плазме были нормализованы по различиям в аффинности связывания рецептора по сравнению с МФ и связаны с ночным кортизолом/креатинином в моче с ингибирующим E_{\max} . График установившихся концентраций ФП и МФ в плазме в зависимости от дозы показал, что оба препарата демонстрируют линейную дозу. МФ имеет сравнимую биодоступность с ФП на основе концентраций в стационарном состоянии, наблюдаемых для разных доз. Концентрация свободной плазмы, вызывающая подавления кортизола в моче (IC50), для МФ статистически не отличалась от свободной нормализованной IC50 для ФП [28].

В ряде исследований, проведенных зарубежными авторами, установлено, что использование пациентами ФП для купирования симптомов АР также значительно уменьшает проявления и аллергического конъюнктивита, который в 40% случаев сопровождает течение АР [29–31].

В РФ сохраняется некоторая стероидофобия: многих пациентов пугает гормональный состав интраназальных спреев, в результате чего они отказываются от его использования. Однако, прежде чем паниковать, необходимо попробовать понять механизм воздействия средства на слизистую оболочку. Так как ФП практически не растворяется в воде, даже при проглатывании вероятность всасывания в кровь приближена к нулю. Препарат, попавший в органы пищеварения, не всасывается, а преобразуется в печени в неактивные субстанции. Врачу при назначении данной группы лекарственных средств следует объяснить пациенту, что ФП является препаратом местного применения, который воздействует только локально в слизистой и не проникает в другие органы и системы, тем самым не оказывает при использовании в рекомендуемых дозах системного влияния на организм. Препарат Фликсоназе

соответствует всем критериям ARIA/EAACI по эффективности и безопасности, в т. ч. при длительной терапии АР, и из числа ИКС может быть рекомендован в качестве средства первого выбора для лечения этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР всегда будет занимать лидирующее положение в общей структуре оториноларингологических заболеваний. Без сомнения, лечение различных форм АР сводится к совокупности местной и системной терапии. При выборе препарата для местного лечения необходимо учитывать его эффективность, биодоступность, безопасность, низкую стоимость по сравнению с другими лекарствен-

ными средствами и простоту использования. Например, препарат Фликсоназе на основе флутиказона позволяет достигнуть положительных результатов лечения в виде как уменьшения общеклинических проявлений, так и купирования основных симптомов заболевания: ринореи, заложенности носа, чихания и отека слизистой оболочки полости носа. Препарат соответствует всем критериям ARIA/EAACI и может быть препаратом выбора среди различных групп ИКС. Удобный режим и схема применения, а также приемлемая цена позволят добиться удовлетворительного комплаенса.



Поступила / Received 27.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2020

Принята в печать / Accepted 22.04.2020

Список литературы

1. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. *Российский аллергологический журнал*. 2014;(3):3–10. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/3-2014.pdf>.
2. Гурьянова С.В. Интегрированные подходы в диагностике и терапии аллергических заболеваний. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2018;22(1):75–85. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85.
3. Eder W., Ege M.J., von Mutius E. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2226–2235. doi: 10.1056/NEJMra054308.
4. Barnes P., Drazen J., Rennard S., Thomson N. (ed.). *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. 2nd ed. Elsevier; 2009. 896 p. doi: 10.1016/B978-0-12-374001-4.X0001-6.
5. Рязанцев С.В. *Аллергический ринит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии. Методические рекомендации*. СПб.: Национальный регистр лечения синуситов; 2006. 28 с. Режим доступа: <https://nikio.ru/wp-content/uploads/2016/07/%D0%90%D0%9B%D0%9B%D0%95%D0%A0%D0%93%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%99-%D0%A0%D0%98%D0%9D%D0%98%D0%A2.pdf>.
6. Лопатин А.С. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: пособие для врачей*. СПб.: РИА:АМИ; 2004. 48 с.
7. Козулина И.Е., Курбачева О.М. И вновь об аллергии: эпидемиология и основы патогенеза, диагностики, терапии. *Российская ринология*. 2014;22(4):46–50. doi: 10.17116/rosrino201422446-50.
8. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
9. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(1):9–15. doi: 10.1067/mai.2001.115562.
10. Пешикова М.В., Лебедев Н.Е., Тетьябаум О.В. Пути повышения диагностики аллергических ринитов у детей. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015;(2):39–45. Режим доступа: http://xn--74-dlcpmp5aj.xn--p1ai/vestnik/v2015_2.pdf.
11. Min Y.G. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2010;2:65–76. doi: 10.4168/air.2010.2.2.65.
12. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Фанта И.В., Павлова С.С. Аллергический ринит: современные аспекты терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(3):56–60. doi: 10.17116/otorino201883356.
13. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):73–80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
14. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M., Montefort S., Djukanovic R., Mueller R. et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(5):471–480. doi: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179909.
15. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. 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):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
16. Радциг Е.Ю., Варавина М.А., Радциг А.Н. Дифференциальный диагноз и лечение аллергического ринита с позиции европейских согласительных документов. *Российская оториноларингология*. 2018;(5):73–81. doi: 10.18692/1810-4800-2018-5-73-81.
17. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
18. Bousquet J., Schunemann H.J., Zuberbier T., Bachert C., Baena-Cagnani C.E., Bousquet P.J. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy*. 2010;65(10):1212–1221. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02439.x.
19. Ильина Н.И. (ред.), Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. *Аллергический ринит. Клинические рекомендации*. 2013. Режим доступа: http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf.
20. Сидоренко И.В. Аллергический ринит. *Медицинский совет*. 2007;(1):10–15. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=31680>.
21. Greiff L., Andersson M., Svensson C., Persson C.G. Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of α_2 -macroglobulin into human nasal airways. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(4):438–444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146938>.
22. Korsgren M., Andersson M., Larsson L., Aldén-Raboisson M., Greiff L. Onset of action of a topical antihistamine as assessed by histamine challenge-induced plasma exudation responses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):345–348. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61246-X.
23. Svensson C., Baumgarten C.R., Pipkorn U., Alkner U., Persson C.G. Reversibility and reproducibility of histamine induced plasma leakage in nasal airways. *Thorax*. 1989;44(1):13–18. doi: 10.1136/thx.44.1.13.
24. Havle A., Jain V., Ahmed M.F., Shedde S., Dokania V., Bagwe V. Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):MC04–MC07. doi: 10.7860/JCDR/2016/20810.9120.
25. Crim C., Pierre L.N., Daley-Yates P.T. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther*. 2001;23(9):1339–1354. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80113-2.
26. Fardon T.C., Lee D.K.C., Haggart K., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Adrenal suppression with dry powder formulations of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):960–966. doi: 10.1164/rccm.200404-5000C.
27. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
28. Tayab Z.R., Fardon T.C., Lee D.K.C., Haggart K., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of urinary cortisol suppression after inhalation of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(5):698–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02919.x.
29. Bernstein D.I., Levy A.L., Hampel F.C., Baidoo C.A., Cook C.K., Philpot E.E., Rickard K.A. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):952–957. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01952.x.
30. 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.
31. Hadley J.A., Derebery J.M., Marple B.F. Comorbidities and allergic rhinitis: not just a runny nose. *J Fam Pract*. 2012;61(2):11–15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312619>.

References

- Kozulina I.E., Kurbacheva O.M., Il'ina N.I. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2014;(3):3–10. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/3-2014.pdf>
- Guryanova S.V. Integrated approaches in diagnostics and therapy of allergic diseases. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina = RUDN. Journal of Medicine*. 2018;22(1):75–85. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85.
- Eder W., Ege M.J., von Mutius E. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2226–2235. doi: 10.1056/NEJMra054308.
- Barnes P., Drazen J., Rennard S., Thomson N. (ed.). *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. 2nd ed. Elsevier; 2009. 896 p. doi: 10.1016/B978-0-12-374001-4.X0001-6.
- Ryazancev S.V. *Allergic rhinitis – etiology, pathogenesis, pharmacotherapy features. Methodological recommendations*. Saint Petersburg: Nacional'nyy registr lecheniya sinusitov; 2006. 28. (In Russ.) Available at: <https://nikio.ru/wp-content/uploads/2016/07/%D0%90%D0%9B%D0%9B%D0%95%D0%A0%D0%93%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%99-%D0%A0%D0%98%D0%9D%D0%98%D0%A2.pdf>.
- Lopatin A.S. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis: a manual for physicians*. Saint-Petersburg: RIA:AMI; 2004. 48 p. (In Russ.)
- Kozulina I.E., Kurbacheva O.M. One again about allergy: Epidemiology and the essentials of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Rossijskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2014;22(4):46–50. (In Russ.) doi: 10.17116/roirino20142246-50.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
- Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(1):9–15. doi: 10.1067/mai.2001.115562.
- Peshikova M.V., Lebedev N.E., Tetel'baum O.V. Ways to improve of the diagnostics of the allergic rhinitis in children. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2015;(2):39–45. (In Russ.) Available at: http://xn--74-dcmpmt5aj.xn--p1ai/vestnik/v2015_2.pdf.
- Min Y.G. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2010;2:65–76. doi: 10.4168/air.2010.2.2.65.
- Yanov YU.K., Ryazancev S.V., Artyushkin S.A., Fanta I.V., Pavlova S.S. Allergic rhinitis: the modern aspects of therapy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(3):56–60. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883356.
- Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):73–80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
- Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M., Montefort S., Djukanovic R., Mueller R. et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(5):471–480. doi: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179909.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. 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):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Radtsig E.Yu., Varavina M.A., Radtsig A.N. Differential diagnosis and treatment of allergic rhinitis from the viewpoint of European consensus. *Rossijskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(5):73–81. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2018-5-73-81.
- Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halcken S., Hellings P.W. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
- Bousquet J., Schunemann H.J., Zuberbier T., Bachert C., Baena-Cagnani C.E., Bousquet P.J. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy*. 2010;65(10):1212–1221. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02439.x.
- Il'ina N.I. (ed.), Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Pol'ner S.A. *Allergic rhinitis. Clinical recommendations*. 2013. (In Russ.) Available at: http://nrcii.ru/docs/2/allergic_rhinitis.pdf.
- Sidorenko I.V. Allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2007(1):10–15. (In Russ.) Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=31680>.
- Greiff L., Andersson M., Svensson C., Persson C.G. Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of β_2 -macroglobulin into human nasal airways. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(4):438–444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/9146938>.
- Korsgren M., Andersson M., Larsson L., Aldén-Raboisson M., Greiff L. Onset of action of a topical antihistamine as assessed by histamine challenge-induced plasma exudation responses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):345–348. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61246-X.
- Svensson C., Baumgarten C.R., Pipkorn U., Alkner U., Persson C.G. Reversibility and reproducibility of histamine induced plasma leakage in nasal airways. *Thorax*. 1989;44(1):13–18. doi: 10.1136/thx.44.1.13.
- Havle A., Jain V., Ahmed M.F., Shedde S., Dokania V., Bagwe V. Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):MC04–MC07. doi: 10.7860/JCDR/2016/20810.9120.
- Crim C., Pierre L.N., Daley-Yates P.T. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther*. 2001;23(9):1339–1354. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80113-2.
- Fardon T.C., Lee D.K.C., Haggart K., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Adrenal suppression with dry powder formulations of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):960–966. doi: 10.1164/rccm.200404-5000C.
- Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halcken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
- Tayab Z.R., Fardon T.C., Lee D.K.C., Haggart K., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of urinary cortisol suppression after inhalation of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(5):698–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02919.x.
- Bernstein D.I., Levy A.L., Hampel F.C., Baidoo C.A., Cook C.K., Philpot E.E., Rickard K.A. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):952–957. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01952.x.
- 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.ana.2014.11.012.
- Hadley J.A., Derebery J.M., Marple B.F. Comorbidities and allergic rhinitis: not just a runny nose. *J Fam Pract*. 2012;61(2):11–15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312619>.

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Павлова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник организационно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: s-ultraviolet@mail.ru

Information about the authors:

Sergei V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work with the Regions, Federal State Budgetary Institution Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaia St., Saint Petersburg, 190013, Russia; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, junior researcher of the organizational and methodical department, research associate, Federal State Budgetary Institution Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaia St., Saint Petersburg, 190013, Russia; e-mail: s-ultraviolet@mail.ru