

Практический подход к лечению аллергических заболеваний

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-5-15>

Статья поступила 01.08.2023

Статья принята в печать 10.09.2023

УДК 616.211-002.193+616.5-002.2+616.514



Конфликт интересов:

Статья подготовлена при финансовой поддержке АО «Байер».

Авторы заявляют о конфликте интересов. Автор входит в редакционную коллегию журнала: Тамразова О. Б.

Статья прошла двойное слепое внешнее рецензирование.

Новик Г. А.¹, Тамразова О. Б.²

¹ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Россия² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия

Новик Геннадий Айзикович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-7571-5460, e-mail: ga_novik@mail.ru.

Тамразова Ольга Борисовна — д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, ORCID ID: 0000-0003-3261-6718, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru.

Резюме

На сегодняшний день отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний, что является тяжким бременем для населения и системы здравоохранения. Высокая распространенность, хроническое течение и выраженное влияние на качество жизни требуют от специалистов рационального подхода к лечению аллергической патологии. С момента своего появления и до настоящего времени антигистаминные препараты широко используются в реальной клинической практике, не теряя своей актуальности. В данной статье рассматривается место антигистаминных препаратов в современной терапии наиболее часто встречающихся аллергических и других гистаминзависимых заболеваний.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, аллергический ринит, крапивница, АСИТ, ОРВИ, дезлоратадин.

Для цитирования: Новик ГА, Тамразова ОБ. Практический подход к лечению аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 3: 5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-5-15>

A practical approach to the treatment of allergic diseases

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-5-15>

Received 01.08.2023

The article is accepted for publication 10.09.2023

Conflict of Interest:

The article was prepared with the financial support of «Bayer» JSC.

The authors declare a conflict of interest. The author are member of the editorial board of the journal: Olga B. Tamrazova.

The article passed a double-blind external review.

Gennadiy A. Novik¹, Olga B. Tamrazova²

¹ FSBEI HPE «SPbSPMU» MOH Russia, 2 Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia² UDN University named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

Gennadiy Aizikovich Novik — Dr. Sci., Professor, Head of I. M. Vorontsov Pediatric diseases Department, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, FSBEI HPE «SPbSPMU» MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-7571-5460, St. Petersburg, e-mail: ga_novik@mail.ru.

Olga Borisovna Tamrazova — Dr. Sci., Professor of the Department of Dermatovenereology with the course of cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University named after Patrice Lumumba, ORCID ID: 0000-0003-3261-6718, Moscow, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru.

Abstract

To date, there has been a steady increase in allergic diseases, which is a heavy burden on the population and the health care system. The high prevalence, chronic course and pronounced impact on the quality of life require specialists to take a rational approach to the treatment of allergic pathology. From the moment of its appearance to the present, antihistamines have been widely used in real

Для корреспонденции:

Новик Геннадий Айзикович, заведующий кафедрой детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Адрес: 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

E-mail: ga_novik@mail.ru.

For correspondence:

Gennadiy Aizikovich Novik, Head of I. M. Vorontsov Pediatric diseases Department, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education FSBEI HPE «SPbSPMU» MOH Russia.

Address: 2 Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia.

E-mail: ga_novik@mail.ru.

clinical practice, without losing their relevance. This article examines the place of antihistamines in modern therapy of the most common allergic and other histamine-dependent diseases.

Keywords: antihistamines, allergic rhinitis, urticaria, AIT, ARVI, desloratadine.

For citation: Novik GA, Tamrazova OB. A practical approach to the treatment of allergic diseases. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-5-15>

Аллергические заболевания (АЗ), согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, относятся к наиболее частым неинфекционным хроническим воспалительным заболеваниям, встречающимся у детей и взрослых [1]. Высокая распространенность и стремительный рост АЗ достаточно тесно связаны с образом жизни и изменениями в окружающей среде, которые сопровождают непрерывный процесс урбанизации и глобализации [2]. На сегодняшний день до 80 % семей по всему миру сталкивается с проявлениями АЗ, а наиболее крупные сообщества аллергологов и иммунологов ежегодно сообщают об увеличении количества пациентов [3].

Высокая распространенность, неуклонный рост заболеваемости и утяжеление клинических проявлений ставят перед врачами и системой здравоохранения задачу по поиску наиболее эффективного и безопасного средства для контроля АЗ.

Свойства гистамина впервые были описаны в 1910 г. Генри Дейлом, который спустя 20 лет доказал роль амина в качестве медиатора анафилактических реакций [4].

Разработка антигистаминных препаратов (АГП) началась в середине прошлого века, был внедрен в клиническую практику целый ряд препаратов, которые позже начали обозначать как «АГП первого поколения», однако данные препараты избирательно действовали на H1-рецепторы, обладали антихолинергическим и седативным действием, что сопровождалось выраженными побочными эффектами (риск апноэ, нарушение ритма сердца, седативный эффект и т.д.) и требовало их усовершенствования [5]. В 80-х годах начали появляться препараты второго поколения, при создании которых в основном удалось избавиться от нежелательных эффектов препаратов первого поколения, прежде всего, угнетающего действия на ЦНС, а также от побочных эффектов, связанных с их неполной селективностью связывания с H1-рецепторами. В настоящее время в клинической практике используются преимущественно препараты второго поколения, в частности для лечения таких распро-

страненных заболеваний, как аллергический ринит, крапивница, аллергодерматозы [5].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

На сегодняшний день в разных странах оценки распространенности аллергического ринита (АР) сильно отличаются, однако крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что от 20 до 30 % взрослых и до 40 % детей могут страдать данным заболеванием [6]. Согласно исследованию глобального бремени болезни, около 1 миллиарда людей страдают хроническими респираторными неинфекционными заболеваниями, 400 млн из которых — аллергическим ринитом [7].

АР — это IgE-зависимая иммунологическая реакция слизистых оболочек носа, возникающая в результате воздействия аллергена у сенситизированного больного и характеризующаяся ринореей, заложенностью носа, зудом и чиханием [8]. АР оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов, вызывая нарушения сна и концентрации внимания, что способствует снижению успеваемости школьников и студентов, а также влияет на работоспособность у взрослых [6]. Более того, в исследовании A. Linneberg и соавт. (2016) было продемонстрировано, что негативное влияние АР на повседневную жизнедеятельность было сопоставимо с таковыми ощущениями у больных с эпилепсией и с хронической мигренью [9]. Несмотря на то что сам АР не является опасным для жизни состоянием, особое беспокойство вызывает его связь с развитием астмы. Так, в своей работе Y. Izuhara и соавт. (2016) отметили, что при сочетании аллергического ринита и дыхания ртом бронхиальная астма у пациентов развивалась в 4 раза чаще, чем у лиц без назальной обструкции [10].

Стандартный алгоритм диагностики АР включает в себя: сбор анамнеза и оценку клинической картины заболевания, определение уровня специфического IgE и (или) проведение кожных проб с аллергенами [8]. К основным принципам лечения АР относятся: медикаментозная терапия, эли-

минационные мероприятия и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [8, 11].

АР является типичным проявлением аллергической реакции немедленного типа (1-го типа по классификации Джейла и Кумбса) и связан с нарушением функции эпителиального барьера, вызванным воздействием экзогенных протеаз аллергенов, бактерий и вирусов [12]. Эти изменения эпителиального барьера могут способствовать абсорбции аллергена и нарушению плотного соединения эпителия. Активированные дендритные клетки презентуют пептиды аллергена наивным Т-клеткам и заставляют их дифференцироваться в клетки Th2, а также в аллерген-специфические клетки Th2A. Поврежденные эпителиальные клетки высвобождают высокий уровень аларминов (TSLP, IL-25 и IL-33), которые активируют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), а также патогенные Т-хелперы памяти (Th2). Все эти клетки продуцируют большое количество провоспалительных медиаторов, включая IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. В свою очередь IL-4 и IL-13 участвуют в переключении В-клеток на синтез иммуноглобулинов класса E [13]. При повторном контакте сенсibilизированного человека с аллергеном, проникающим через слизистую оболочку носа, образуется комплекс антиген-антитело, что в свою очередь приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина (рис. 1) [14]. Гистамин в раннюю фазу аллергической реакции воздействует на чувствительные нервные окончания, секреторный центр слизистых желез и кровеносные сосуды слизистой оболочки носа, вызывая чихание, водянистую ринорею и отек слизистой оболочки носа. Позже (поздняя фаза аллергической реакции) в процесс включаются и другие медиаторы воспаления, такие как лейкотриены, интерлейкины, простагландины и др., которые в свою очередь потенцируют действие гистамина, а также стимулируют продукцию антител, рост клеток эпителия, тем самым приводя к ремоделированию слизистой оболочки полости носа, появлению неспецифической гиперчувствительности и рецидивирующим обострениям заболевания [14].

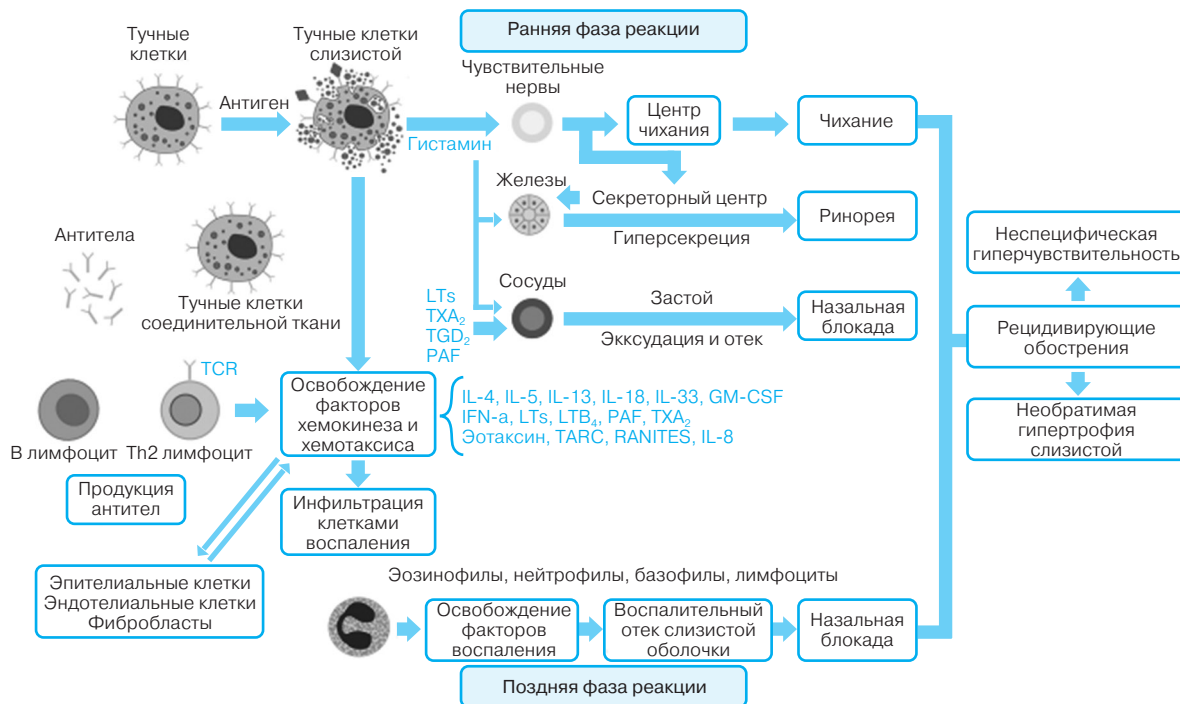
Действие гистамина проявляется через четыре типа гистаминовых рецепторов (рецепторы H1, H2, H3 и H4, которые отвечают за нейротрансмиссию, сокращение гладких мышц, проницаемость сосудов, секрецию желудочного сока, активацию базофилов и т. д.). H1-рецепторы распределены

по всему организму: в базофилах, тучных клетках, клетках центральной нервной системы, гладкой мускулатуры (кровеносных сосудов и дыхательной системы), эндотелиальных клеток, хондроцитах, гепатоцитах, дендритных клетках, моноцитах, нейтрофилах и лимфоцитах [15]. Антигистаминные препараты, воздействующие на H1-рецепторы (H1 — АГП), — это обратные антагонисты, которые, связываясь с рецепторами, и стабилизируя их в неактивном состоянии, предупреждают эффекты гистамина и подавляют аллергическое воспаление, опосредованное через ядерный фактор-κВ (NF-κB) и кальциевые каналы [16].

Современное представление о патогенезе аллергических заболеваний, которые рассматриваются как хроническое воспаление, предполагают использование лекарственных средств, обладающих не только антигистаминными, но и противовоспалительными эффектами [17]. Одним из наиболее изученных АГП является дезлоратадин, эффективность которого объясняется связыванием с H1-рецепторами с очень высоким аффинитетом и выраженным противовоспалительным действием. Противовоспалительное действие включает в себя: предупреждение развития поздней фазы аллергического ответа, ингибирование экспрессии молекул клеточной адгезии и предотвращение образования и высвобождения медиаторов воспаления и цитокинов [18].

Согласно большинству существующих рекомендаций, АГП 2-го поколения являются первой линией при терапии АР любой степени тяжести [11, 17, 19]. На сегодняшний день антигистаминные препараты второго поколения являются наиболее востребованными препаратами для лечения АР с высоким уровнем доказательной базы [20]. В исследовании L. Bjermer и соавт. (2019) было продемонстрировано, что H1-АГП эффективны в достижении контроля АР за счет снижения всех симптомов заболевания [21]. В международном консенсусе ICAR (International consensus in allergy and rhinology), посвященном диагностике и лечению АР, оральные H1-АГП 2-го поколения (неседативные) имеют самый высокий уровень рекомендаций при выборе терапии заболевания [8]. Отечественные клинические рекомендации в ступенчатом подходе к терапии АР также предлагают использовать неседативные H1-АГП на всех ступенях терапии в качестве первой линии [11].

Эффективность дезлоратадина при терапии АР имеет широкую доказательную базу. Так, в метаа-



Примечание: TCR — T-клеточный рецептор, PGD₂ — простагландин D₂, IL — интерлейкин, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN-α — интерферон альфа, LTs — лейкотриены, LTB₄ — лейкотриен B₄, PAF — фактор активации тромбоцитов, TXA₂ — тромбоксан A₂, TARC — тимус-ассоциированный регуляторный хемокин, RANTES — CC хемокиновый лиганд 5.

Comment: TCR — T-cell receptor, PGD₂ — prostaglandin D₂, IL — interleukin, GM-CSF — granulocyte-macrophage colony stimulating factor, IFN-α — interferon alpha, LTs — leukotrienes, LTB₄ — leukotriene B₄, PAF — platelet activation factor, TXA₂ — thromboxane A₂, TARC — thymus-associated regulatory chemokine, RANTES — CC chemokine ligand 5.

Рис. 1. Патофизиология аллергического ринита (адаптировано из [14])

Fig. 1. Pathophysiology of allergic rhinitis (adapted from [14])

нализе, включившем в себя 60 исследований, было установлено, что дезлоратадин значительно улучшает носовое дыхание у больных АР, а также после проведенного лечения отмечается снижение эозинофильной инфильтрации слизистой носа и уровня IL-4 в эпителии [22]. В исследовании С. Vachert и соавт. (2010), в котором приняло участие более 77 880 пациентов, было отмечено, что применение дезлоратадина, помимо купирования основных симптомов АЗ, нормализует сон у 78,5% пациентов с АР, а увеличение дневной активности было зафиксировано у 76% респондентов [23]. По результатам 2 рандомизированных контролируемых международных исследований (15 стран мира) дезлоратадин был рекомендован в качестве препарата первой линии для быстрого и длительного облегчения симптомов у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР [24, 25]. Также было отмечено, что дезлоратадин хорошо переносился пациентами, а частота побочных эффектов при его приеме достоверно не отличалась от таковой при приеме плацебо [26].

В исследовании, в котором приняло участие 17575 человек, было установлено, что эффективность дезлоратадина была значительно выше у 59,4–88,0% пациентов с АР, имевших предшествующую неэффективную монотерапию другими АГП 2-го поколения (лоратадином, цетиризином, фексофенадином, мизоластином), а доля пациентов, у которых на фоне приема дезлоратадина было получено более быстрое облегчение симптомов по сравнению с предшествующим лечением, составила 51,6–82,4% [23].

КРАПИВНИЦА

Ежегодно около 160 млн человек в мире страдает с острой или хронической крапивницей [27]. Крапивница — это этиологически гетерогенная группа заболеваний, объединенная основным симптомом — волдырем, представляющим собой центральный отек, часто окруженный рефлекторной эритемой, который сопровождается зудом или жжением и носит обратимый характер

(бесследно исчезает спустя 24 часа). Крапивница также может сопровождать ангионевротический отек и представлять собой быстроразвивающийся, локальный отек дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя, который разрешается в период до 72 часов [28].

Крапивница классифицируется на основании длительности течения (острая и хроническая), частоты обострений и провоцирующих факторов. Особые трудности для пациента и врача представляет хроническая спонтанная крапивница (ХСК), при которой без очевидных внешних триггеров в течение более 6 недель почти ежедневно появляются зудящие волдыри и (или) ангиоотек [29, 30]. На сегодняшний день патогенез ХСК рассматривается как один из механизмов аутоаллергии [31, 32]. Посредством аутоиммунных реакций I и IIb типа формируются антитела IgG против IgE или высокоаффинного рецептора (FcεRI) к IgE, что приводит к дегрануляции тучных клеток с высвобождением гистамина и других медиаторов воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухоли и т. д.), что клинически проявляется в виде зуда, отека и эритемы.

Диагноз крапивницы является клиническим, который основывается на данных анамнеза и результатах осмотра пациента. Основная трудность заключается в определении триггерных факторов заболевания (стресс, продукты питания, препараты, инфекции, механические или физические воздействия), если это возможно [33].

Современный алгоритм лечения крапивницы, представленный на рисунке 2 (рис. 2), состоит из трех последовательных ступеней терапии, переход на каждую из которых зависит от клинического ответа на лечение [33].

Первой линией терапии крапивницы всегда является применение неседативных H1-АГП в стандартных суточных дозировках или в увеличенных дозах (у взрослых 4-кратно, у детей 2-кратно) при необходимости [33]. Важно отметить, что даже при переходе на последующие ступени терапии H1-АГП всегда остаются компонентом лечения, к которому уже присоединяют остальные методы. В исследовании M. Augustin и S. Ehrle (2009), в котором приняло участие 9 246 пациентов, оценивалась безопасность и эффективность дезлоратадина (оригинальный препарат «Эриус») в терапии ХСК [34]. Терапия дезлоратадином значительно увеличила долю пациентов с полным отсутствием симптомов или легкими симптомами ХСК (с 26

до 86,4 %), также отмечалось значительное снижение зуда и количества волдырей, уменьшение выраженности нарушений сна и повседневной активности.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

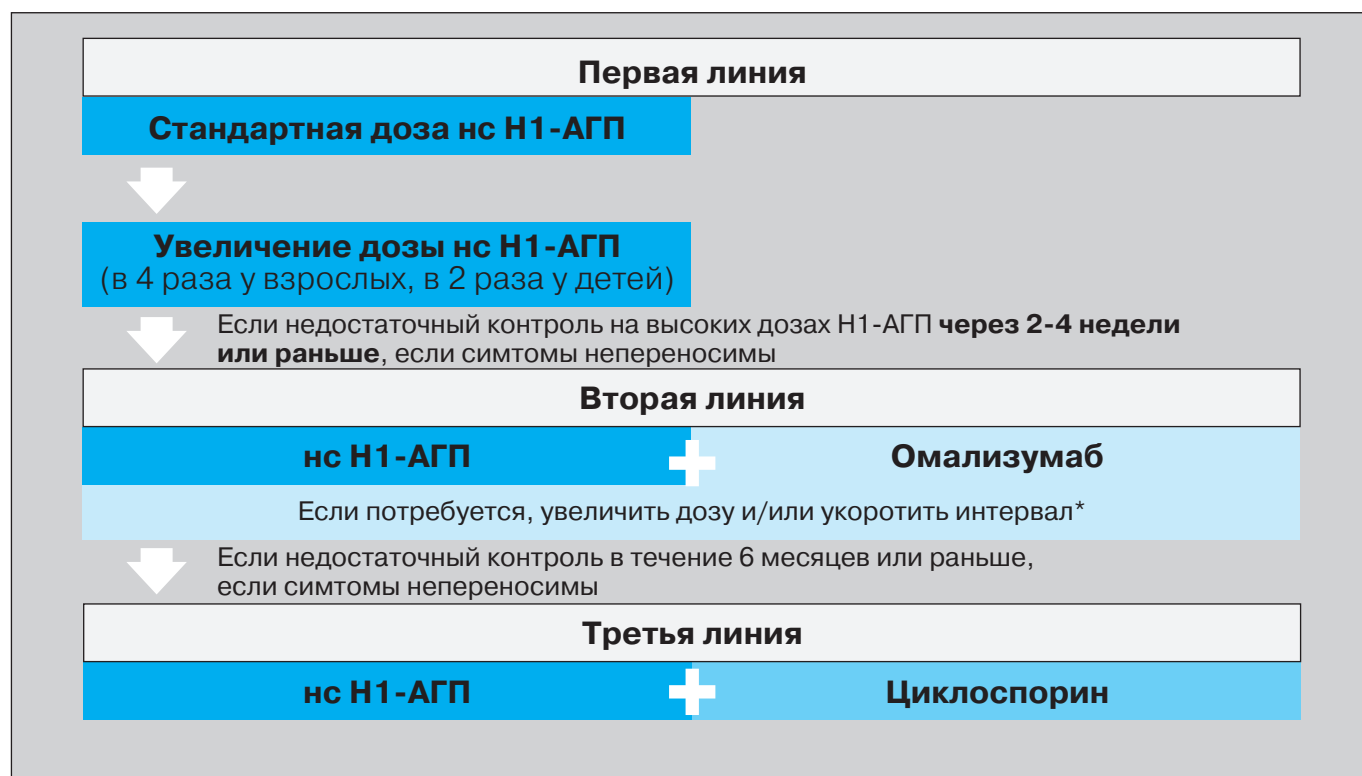
Атопический дерматит (АтД) поражает до 20 % детей по всему миру, а во взрослом возрасте встречается в 10 % случаев [35]. Согласно современному определению атопического дерматита, ключевым симптомом заболевания является зуд, который значительно снижает качество жизни пациентов, а также способствует персистенции высыпаний, их увеличению и присоединению вторичной инфекции [35]. Формирование зуда при АтД происходит за счет ксероза, который сопровождается стягиванием кожи и повышенным раздражением рецепторов, за счет непосредственного контакта с аллергеном и последующим высвобождением гистамина и за счет хронического иммунного воспаления [36]. Гистамин является ключевым медиатором формирования зуда при АтД, именно поэтому во многих согласительных документах H1-АГП являются компонентом лечения АтД [37, 38, 39].

АтД является наиболее частым проявлением пищевой аллергии (ПА), которая поражает до 10 % людей по всему миру [40]. Симптомы ПА многогранны: зудящие дерматозы, нарушения функции ЖКТ, острые реакции. Именно поэтому в реальной клинической практике пациентам, страдающим ПА с различными проявлениями назначаются курсы АГП для купирования симптомов обострения.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ АСИТ

Аллерген-специфическая иммунологическая терапия (АСИТ) на сегодняшний день рассматривается как единственный метод, способный модифицировать естественное течение АЗ. Впервые предложенный более 100 лет назад, данный метод получил широкое распространение и подтвердил свою эффективность в терапии АЗ [41].

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) обладает наиболее высоким профилем эффективности и безопасности. Систематический обзор, проведенный L. S. Cox и соавт. (2006), продемонстрировал, что на 1000 доз СЛИТ приходится 2,7 нежелательных реакций, при этом только 0,056 % из них были классифицированы как тяжелые [42]. Наиболее



Примечание: нс Н1-АГП — неседативные Н1-антигистаминные препараты, *короткий курс системных глюкокортикостероидов может быть назначен в случае тяжелого обострения хронической крапивницы (до 600 мг каждые 2 недели).

Comment: нс Н1-АГП — non-sedative H1 antihistamines, *a short course of systemic glucocorticosteroids can be prescribed in case of severe exacerbation of chronic urticaria (up to 600 mg every 2 weeks).

Рис. 2. Клинические рекомендации по лечению крапивницы (адаптировано из [33])

Fig. 2. Clinical recommendations for the treatment of urticaria (adapted from [33])

частыми нежелательными явлениями СЛИТ являются местные побочные реакции, затрагивающие слизистую оболочку полости рта (зуд, эритема, отек). Как правило, данные реакции бывают слабовыраженными и возникают во время набора дозы аллергена, но у части пациентов это приводит к прерыванию дальнейшего курса лечения [43].

Для уменьшения выраженности побочных эффектов АСИТ рекомендуется назначать адекватную сопутствующую фармакотерапию. Применение Н1-АГП совместно с СЛИТ позволяет снизить количество нежелательных реакций, повышая комплаенс пациента и предоставляя возможность не прерывать иммунотерапию [44].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Острые респираторные инфекции (ОРИ), такие как ларингит, фарингит, назофарингит и ринит, являются одними из наиболее частых заболеваний, с которыми сталкиваются специалисты при оказании первичной медико-санитарной помощи. В 2019 г. число случаев ОРИ в мире достиг-

ло 17,2 миллиарда, что составляет 42,82 % случаев от всех заболеваний в мире [45]. Подавляющее большинство случаев ОРИ имеет вирусную этиологию.

Для больных с АР характерно повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). При наложении вирусной инфекции происходит стимуляция дополнительного выброса данных цитокинов, что приводит к утяжелению течения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и ее пролонгированию [46]. Именно поэтому современные клинические рекомендации по лечению ОРВИ рекомендуют использовать Н1-АГП в комбинированной терапии заболеваний верхних дыхательных путей [47]. При этом следует подчеркнуть, что нельзя использовать Н1-АГП в качестве монотерапии ОРВИ.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что респираторная аллергия способствует как аденоидно-tonsиллярной гипертрофии, так и воспалительным изменениям слизистых оболочек евстахиевой трубы и среднего уха и, таким

образом, может способствовать формированию и сохранению острого среднего (секреторного) отита [48]. Отоларингологи при терапии рецидивирующего среднего отита также должны учитывать аллергическую этиологию заболевания, и в таких случаях применение Н1-АГП может оптимизировать стандартное лечение данного заболевания.

В связи с многочисленными случаями тяжелой вирусной дыхательной недостаточности и затяжного течения, возникших во время пандемии COVID-19, особое внимание на себя обратил постковидный синдром, который встречается у 35% переболевших и включает в себя различные симптомы, такие как утомляемость, одышка, кашель и др. [49]. В своем исследовании P. Glynn и соавт. (2022) продемонстрировали, что затяжной COVID связан с характерными и специфическими изменениями в циркулирующих Т-клетках, которые сохраняются до 400 дней после первоначальной инфекции COVID-19 [50]. У 72% пациентов с различными проявлениями затяжного ковида, получавших АГП, регистрируется исчезновение большинства симптомов, характерных для постковидного синдрома. Для окончательного вывода об эффективности АГП у пациентов с COVID-19 требуется дальнейшее проведение исследований.

ДЕЗЛОРАТАДИН В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основными требованиями к антигистаминным препаратам, сформированными ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) и EAACI (European Academy of Allergy & Clinical Immunology), являются: сильная и селективная блокада Н1-рецепторов, выраженный противоаллергический эффект, быстрое наступление клинического эффекта, продолжительность действия 24 часа, отсутствие угнетающего действия ЦНС, привыкания и клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарствами, транспортными белками и системой цитохромов P4503A [24, 25].

Дезлоратадин соответствует всем этим требованиям, демонстрируя высокую эффективность и профиль безопасности, подтвержденные в крупномасштабных исследованиях [22, 23, 25]. Фармакологический профиль дезлоратадина предполагает исключительные преимущества в выраженности антигистаминного эффекта и высокого профиля безопасности как следствия высокой селективности и аффинности препарата к Н1-гистами-

новым рецепторам [51]. Особо следует подчеркнуть наличие противовоспалительного эффекта дезлоратадина, который осуществляется через down-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и upreg-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток, количества и функции β -адренорецепторов. Дезлоратадин подавляет IgE-зависимое и независимое высвобождение IL из базофилов, а также других провоспалительных медиаторов, а также ингибирует дегрануляцию тучных клеток и последующее высвобождение гистамина [52]. В результате действия дезлоратадина тучные клетки и базофилы человека демонстрируют снижение производства цитокинов, необходимых для воспалительной реакции [53]. В работе G. Canonica и M. Blaiss (2011), проведенной на клеточных культурах, было продемонстрировано, что преинкубация с дезлоратадином приводит к сопоставимому с дексаметазоном снижению высвобождения цитокинов, интерлейкинов (IL), фактора некроза опухолей (TNF- α) и гранулоцитарно-макрофагального фактора (GM-CSF) из тучных клеток [54].

Высокий профиль безопасности отличает дезлоратадин от ряда АГП второго поколения: частота седативного эффекта дезлоратадина до 600–1000 раз ниже, чем в других нс АГП (левоцетиризин, эбастин), почти отсутствует риск лекарственных взаимодействий и кардиотоксичность [55].

В трех рандомизированных исследованиях, в которых приняло участие 486 детей, было продемонстрировано, что оригинальный дезлоратадин в форме сиропа («Эриус») не вызывает аллергических реакций [56, 57, 58]. Не менее важным свойством оригинального дезлоратадина в форме сиропа является отсутствие парабенов в составе вспомогательных веществ. С момента появления в 20-х гг. прошлого столетия парабены стали успешно использоваться в качестве консервантов в составе косметических средств, фармацевтики и продуктах питания. Однако к началу XXI в. стало появляться все больше сообщений о прямом вреде парабенов, что выражалось в нарушении синтеза эндогенных стероидных гормонов и перекисном окислении липидов, приводящем к окислительному стрессу [59]. Так, в исследовании T. Vo и соавторов (2010) было обнаружено, что воздействие на крыс метилпарабензолом приводило к гипертрофии миомерия и гистологическим

изменениям в яичниках (увеличение кистозных фолликулов, истончение фолликулярного эпителия) [60]. Оригинальный дезлоратадин не имеет в своем составе парабенов (метилпарабензол, пропилпарабензол), что делает его более безопасным средством по сравнению с некоторыми АГП в жидких лекарственных формах. Более того, при применении некоторых АГП, в частности препаратов диметиндена, цетиризина, у детей до года требуется оценка рисков апноэ и синдрома внезапной детской смерти, поэтому применение таких препаратов должно быть строго обосновано и проводиться под врачебным контролем. Для оригинального препарата дезлоратадина в форме сиропа подобные риски не установлены, жестких ограничивающих требований к условиям его применения у маленьких детей не требуется [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ростом частоты аллергических заболеваний антигистаминные препараты получили широ-

кое применение в амбулаторной и стационарной практике врачей различных специальностей. С начала 20 века и по сегодняшний день происходит непрерывное изучение влияния гистамина на патогенез аллергических реакций, что расширяет представление о возможностях антигистаминной терапии, более широкому их применению. К тому же применение антигистаминных средств не должно изменять образ жизни современного человека, но повышать ее качество. В связи с этим требования к эффективности и безопасности АГП являются весьма актуальными.

Согласно международным и отечественным рекомендациям, антигистаминные препараты являются первой линией терапии большинства аллергических заболеваний.

Оригинальный дезлоратадин имеет наиболее крупную доказательную базу, демонстрирующую высокий профиль эффективности и безопасности, что позволяет с успехом использовать его в комплексном лечении аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazur M, Czarnobilska M, Dyga W, Czarnobilska E. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *J Clin Med*. 2022; 11 (8): 2188. Published 2022 Apr 14. <https://doi.org/10.3390/jcm11082188>.
2. Fyhrquist N, Werfel T, Bilò MB, Mülleneisen N, Gerth van Wijk R. The roadmap for the Allergology specialty and allergy care in Europe and adjacent countries. An EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9: 3. Published 2019 Jan 24. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0245-z>.
3. Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J*. 2018; 11 (1): 8. Published 2018 Apr 27. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0187-2>.
4. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2011; 12 (7): 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2011.04.012>.
5. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol*. 2020 Feb; 177 (3): 469–489. <https://doi.org/10.1111/bph.14524>. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30341770; PMCID: PMC7012941.
6. Meltzer EO. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 May; 36 (2): 235–248. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.002>. Epub 2016 Mar 4. PMID: 27083099.
7. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16; 390 (10100): 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
8. Wise SK, Damask C, Roland LT et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis — 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Apr; 13 (4): 293–859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
9. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016 Sep 28; 14: 12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9. PMID: 27708552; PMCID: PMC5041537.
10. Izuhara Y, Matsumoto H, Nagasaki T et al. Nagahama Study Group. Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study. *Allergy*. 2016 Jul; 71 (7): 1031–1036. <https://doi.org/10.1111/all.12885>. Epub 2016 Apr 1. PMID: 26991116.
11. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». 2020. Одобрены Научно-практическим советом МЗ РФ. Протокол №38/2-3-4 от 16.10.2020. Разработчики КР: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. [Klinicheskie rekomendacii «Allergicheskij rinit». 2020. Odobreny Nauchno-prakticheskim sovetom MZ RF. Protokol №38/2-3-4 ot 16.10.2020. Razrabotchiki KR:

- Rossiyskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov, Soyuz pediatrov Rossii. (In Russ)].
12. Siddiqui ZA, Walker A, Pirwani MM, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022 Feb 2; 83 (2): 1–9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0570>. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35243888.
 13. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020 Dec; 75 (12): 3039–3068. <https://doi.org/10.1111/all.14582>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32893900; PMCID: PMC7756301.
 14. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K et al; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2020 Jul; 69 (3): 331–345. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.04.001>. Epub 2020 May 27. PMID: 32473790.
 15. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY et al. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (1): 213. Published 2019 Jan 8. <https://doi.org/10.3390/ijms20010213>.
 16. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec; 128 (6): 1139–1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22035879.
 17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr; 63 Suppl 86: 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>. PMID: 18331513.
 18. Du Buske LM. Pharmacology of desloratadine: Special characteristics Clinical Drug Investigation. 2002; 22 (12): 1–11.
 19. Okano M, Fujieda S, Gotoh M et al. Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2023 Jan; 72 (1): 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.003>.
 20. Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky Helal M, et al; ISMAR Study Group. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015 Mar 20; 8 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0057-0>. PMID: 25977744; PMCID: PMC4367873.
 21. Bjermer L, Westman M, Holmström M, Wickman MC. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Apr 16; 15: 24. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0314-1>. PMID: 31015846; PMCID: PMC6469109.
 22. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007 Apr; 62 (4): 359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x>. PMID: 17362245.
 23. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig*. 2010; 30 (2): 109–122. <https://doi.org/10.2165/11530930-000000000-00000>. PMID: 20067329.
 24. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al; ACCEPT-1 study group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy*. 2009 Oct; 64 (10): 1516–1523. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02115.x>.
 25. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al; ACCEPT-2 Study Group. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis — a GA²LEN study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 153 (4): 395–402. <https://doi.org/10.1159/000316351>.
 26. Villa E, Rogkakou A, Garelli V, Canonica GW. Review of Desloratadine Data Using the ARIA Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2012 Jan; 5 Suppl 1: S6–S13. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318216b438>. PMID: 23282891.
 27. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 15; 8 (1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>. PMID: 36109590.
 28. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 1; 95 (11): 717–724. PMID: 28671445.
 29. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul; 69 (7): 868–887. <https://doi.org/10.1111/all.12313>. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24785199.
 30. Федеральные клинические рекомендации РААКИ по диагностике и лечению крапивницы. Утверждено президиумом РААКИ 25.12.2015. *Российский Аллергологический Журнал*. 2016; 1: 37–45. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii RAAKI po diagnostike i lecheniyu krapivnicy. Utverzhdeno prezidiumom RAAKI 25.12.2015. *Rossiyskij Allergologicheskij ZHurnal*. 2016; 1: 37–45. (In Russ)]
 31. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun; 139 (6): 1772–1781.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27777182.

32. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc.* 2006 Mar-Apr; 27 (2): 90–95. PMID: 16724623.
33. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022 Mar; 77 (3): 734–766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34536239.
34. Augustin M, Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Mar; 23 (3): 292–299. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.03034.x>. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Mar; 23 (3): 498. PMID: 19438819.
35. Mosam A, Todd G. Global epidemiology and disparities in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2023 May 24; 188 (6): 726–737. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad042>. PMID: 36881991.
36. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E et al. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol.* 2019 Dec 1; 99 (13): 1201–1209. <https://doi.org/10.2340/00015555-3296>. PMID: 31454051.
37. Lee JH, Kim JE, Park GH et al. Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2021 Dec; 33 (6): 497–514. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.6.497>. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34858001; PMCID: PMC8577915.
38. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». 2021. Одобрены Научно-практическим советом МЗ РФ. Разработчики КР: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. [Klinicheskie rekomendacii «Atopicheskij dermatit». 2021. Odobreny Nauchno-prakticheskim sovetom MZ RF. Razrabotchiki KR: Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov, Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, Soyuz pediatrov Rossii. (In Russ)].
39. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr; 139 (4S): S49–S57. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.009>. PMID: 28390477.
40. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Feb 14; 20 (2): 6. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0898-7>. PMID: 32067114.
41. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Historical document. *Ann Allergy.* 1960 Apr; 18: 427–434. PMID: 13824740.
42. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 May; 117 (5): 1021–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.040>. PMID: 16675328.
43. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17 (1): 55–59. doi:10.1097/ACI.0000000000000335.
44. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2013. Разработчик КР: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Утверждено президиумом РААКИ 23.12.2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po provedeniyu allergen-spezificheskoy immunoterapii. 2013. Razrabotchik KR: Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov. Uтверzhdeno prezidiumom RAAKI 23.12.2013. (In Russ)].
45. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *Clinical Medicine.* 2021 Jun 28; 37: 100986. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100986>. PMID: 34386754; PMCID: PMC8343248.
46. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020 Dec; 75 (12): 3039–3068. <https://doi.org/10.1111/all.14582>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32893900; PMCID: PMC7756301.
47. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician.* 2019 Sep 1; 100 (5): 281–289. PMID: 31478634.
48. Damm M, Jayme KP, Klimek L. Recurrent otitis media with effusion in childhood: when should an otolaryngologist consider an allergic etiology? *HNO.* 2013 Oct; 61 (10): 843–848. German. <https://doi.org/10.1007/s00106-013-2700-9>. PMID: 23913190.
49. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract.* 2022 Jan 19; 39 (1): 159–167. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076>. PMID: 34268556; PMCID: PMC8414057.
50. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Invest Med.* 2022 Jan; 70 (1): 61–67.
51. Anthes JC, Gilchrest H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol.* 2002 Aug 9; 449 (3): 229–237. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02049-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02049-6). PMID: 12167464.

52. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy*. 2001 Sep; 31 (9): 1369–1377. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01130.x>. PMID: 11591186.
53. Weller K, Maurer M. Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *J Invest Dermatol*. 2009 Nov; 129 (11): 2723–2726. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.134>. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19516262.
54. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb; 4 (2): 47–53. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182093e19.
55. Инструкция по применению Эриус® сироп. Регистрационный номер: П №014704/01. 04.03.2019. [Instrukciya po primeniyu Erius® syrup. Registracionnyj nomer: P №014704/01. 04.03.2019. (In Russ)].
56. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec; 20 (12): 1959–1965. <https://doi.org/10.1185/030079904x14148>. PMID: 15701213.
57. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug; 64 (2): 174–184. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02859.x. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17324243; PMCID: PMC2000635.
58. Prenner B, Ballona R, Bueso A et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Ped Asthma Allergy Immunol*. 2006; 19 (2): 91–99.
59. Shah KH., & Verma R.J. (2011). Butyl p-hydroxybenzoic acid induces oxidative stress in mice liver — an in vivo study. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2011; 68 (6): 875–879.
60. Vo TT, Yoo YM, Choi KC, & Jeung EB. (2010). Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a post-natal female rat model. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.). 2010; 29 (3): 306–316. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.01.013>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Новик Г. А. — разработка дизайна публикации, проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

Тамразова О. Б. — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.