

# Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией

Д.В. Шабанов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения аллергических заболеваний (АЗ) обусловлена тенденцией к росту их распространенности как в развитых, так и в развивающихся странах. Распространенность АЗ в большинстве стран мира составляет 10–30% среди городского и сельского населения. В разных регионах России распространенность АЗ достигает 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков. В данной статье освещаются понятие атопии, генетические механизмы и средовые факторы ее реализации. Рассмотрены основные аспекты патогенеза аллергического ринита как самой часто встречающейся патологии у пациентов с атопией, проблема крапивницы — аллергодерматоза со множеством этиологических факторов. Показано, что наличие атопии у пациентов с крапивницей, безусловно, оказывает влияние на ее течение и тяжесть воспалительного процесса. Рассмотрены особенности антигистаминной терапии современными препаратами 2-го поколения и их влияние на звенья воспалительного процесса. Приведены данные исследований эффективности и безопасности различных антигистаминных препаратов, в т. ч. эбастина в увеличенной дозировке.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, крапивница, атопия, гистамин, антигистаминные препараты, эбастин, Эспа-Бастин.

**Для цитирования:** Шабанов Д.В. Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 59–63.

## ABSTRACT

Therapy with antihistamine medications with allergic rhinitis and urticaria in patients with atopia

D.V. Shabanov

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Relevance of study of allergic diseases (AD) is conditioned by a tendency to increase in prevalence both in developed and developing countries. The prevalence of AD in most countries of the world is from 10 to 30% of urban and rural populations. In various regions of Russia, the prevalence of AD ranges from 19 to 40% among adult population and over 27% in children and adolescents. This article highlights a concept of atopy, genetic mechanisms and environmental factors of its implementation. Main aspects of pathogenesis of allergic rhinitis are considered as the most common pathology in patients with the atopy. And a problem of urticaria — an allergic dermatosis with a lot of etiological factors, is shown that presence of the atopy in patients with the urticaria certainly has an effect on its course and severity of inflammatory process. Features of antihistamine therapy with modern drugs of the second generation, and their influence on links of the inflammatory process are considered. Data studies on efficacy and safety of various antihistamines, including ebastine in increased dosage, is presented.

**Key words:** allergic rhinitis, urticaria, atopy, histamine, antihistamines, ebastine, Espa-Bastin.

**For citation:** Shabanov D.V. Therapy with antihistamine medications with allergic rhinitis and urticaria in patients with atopia // RMJ. 2018. № 8(1). P. 59–63.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире постоянно растет как в развитых, так и, особенно, в развивающихся странах. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АЗ в таких странах, как Германия, Англия, Франция, составляет 10–30% среди городского и сельского населения [1, 2]. По данным, опубликованным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, распространенность АЗ в разных регионах России составляет 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков [3]. В Европе и США около 20% населения страдают аллерги-

ей, а первые симптомы регистрируются у 40–50%, причем в некоторых экологически неблагоприятных районах их распространенность достигает 60% [4].

Значительная роль в столь широком распространении АЗ принадлежит атопии. Термин «атопия», или «странная болезнь», был впервые предложен А.Ф. Соса и Р.А. Кооке для обозначения семейных случаев бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) и атопического дерматита (АтД), или экземы [5]. В современной аллергологии понятие атопии утверждено номенклатурным комитетом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии в 2001 г. Атопия — это индивидуальная или семей-

ная предрасположенность к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно протеинов, и к развитию таких симптомов, как астма, риноконъюнктивит или экзема (дерматит) [6].

Проблема выяснения эпидемиологии атопии весьма затруднительна, если не сказать нерешаема. Связано это прежде всего с тем, что атопия сама по себе не является отдельной нозологией, атопический профиль у пациента — отягощающий фактор течения различных заболеваний. Известно утверждение, что АЗ передается ребенку в 50% случаев, если от него страдает хотя бы один из родителей, и в 75% случаев, если оно имеется и у отца, и у матери. По некоторым данным, такими заболеваниями страдают до 10% населения.

Наследственный характер атопии свидетельствует о роли генетических факторов в его детерминации. Многочисленные данные, полученные в близнецовых и эпидемиологических исследованиях, однозначно указывают на генетическую предрасположенность к атопии, а современные работы с изучением генома конкретизируют, какие именно наследственные факторы имеют для этого наибольшее значение [7].

В настоящее время опубликованы результаты 12 широкогеномных скрининговых исследований по проблемам атопии, АтД и БА с тестированием большого количества маркеров, равномерно распределенных по всем хромосомам человека. Согласно результатам этих работ, гены атопии и связанных с ней заболеваний расположены в основном в 10 участках генома человека [7, 8]. Установлено, что гены, ответственные за развитие аллергии, локализованы преимущественно на 5, 6, 11 и 14-й хромосомах [9]. Одной из главных хромосом, связанных с атопией, является хромосома 5q31-33. На ней локализованы гены, кодирующие продукцию IL-3, -4, -5, -6, -9, -13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Также установлена связь атопических заболеваний с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости, например, выявлена положительная ассоциация АтД с антигенами HLA-A24, -B5, -B9, -B12 и -B27 [10].

Однако, как говорилось выше, наличие генетической предрасположенности не всегда приводит к развитию заболевания, реализация генетических факторов осуществляется под действием факторов окружающей среды и других экзогенных стимулов, чаще всего это аллергенное воздействие. Развитию атопических заболеваний также способствуют стрессы, хроническая усталость, экзогенные интоксикации.

Влияние окружающей среды продемонстрировано в гигиенической теории возникновения аллергии, которая была предложена в 1989 г. английским эпидемиологом Дэвидом Страчаном. Его гипотеза в качестве основной причины возникновения атопии рассматривает снижение микробной нагрузки на организм ребенка. Улучшение условий жизни и даже такой фактор, как уменьшение размера семьи влияют на частоту контакта с бактериальными антигенами, и это приводит к преобладанию Th2-клеточного иммунного ответа над Th1-клеточным, их баланс нарушается, что и способствует развитию аллергии.

Таким образом, атопия является весьма неблагоприятным отягощающим фактором, представляющим собой чрезмерный IgE-опосредованный иммунный ответ при аллергических реакциях 1-го типа.

Наиболее часто встречающимися АЗ являются АР, атопическая БА и АтД. Крапивницу принято считать

аллергодерматозом, который представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс. Истинная аллергическая крапивница встречается редко, однако наличие атопии у пациента, безусловно, оказывает влияние на ее течение и тяжесть воспалительного процесса.

Из всего многообразия АЗ в настоящей статье рассмотрены АР (как самый частый аллергоз) и крапивница, особенности их течения у больных с атопией, а также значимость антигистаминных препаратов в составе комплексной терапии.

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

АР — заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы 2-х из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими АЗ, такими как аллергический конъюнктивит, АтД, БА. АР рассматривается как фактор риска развития БА. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [11, 12].

АР входит в пятерку наиболее распространенных хронических заболеваний и, по данным исследований международной программы ISAAC, регистрируется у 10–30% взрослого населения и у 42% детей [13–16].

### Классификация АР

Вопросы классификации и рационального лечения различных форм АР постоянно пересматриваются на основании огромного числа работ, посвященных изучению патогенеза заболевания и эффективности различных методов его лечения с позиций доказательной медицины. Полученные данные представлены в основных международных, региональных клинических рекомендациях и позиционных документах ВОЗ [17].

### Патогенез и клиническая картина АР

Основными симптомами АР являются зуд, чихание и водянистые выделения из носа, которые развиваются в результате реакции гиперчувствительности немедленного типа, заключающейся в IgE-зависимой активации тучных клеток в слизистой оболочке полости носа под действием аллергенов. Эти симптомы могут утомлять и раздражать, негативно влиять на качество жизни больного.

Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антиген-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Th2-клеткам. Th2-клетки в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности, интерлейкины IL-4, -5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшиеся аллерген-специфические IgE фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Таким образом завершается процесс сенсибилизации организма к конкретному аллергену. При наличии у пациента атопии дан-

ный процесс проходит более интенсивно, и часто развивается сенсibilизация ко многим аллергенам.

При повторном поступлении аллерген связывается с IgE, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D<sub>2</sub>, сульфидопептидные лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>), фактор активации тромбоцитов, активация плазменных кининов. Высвобождаемые медиаторы содержатся в гранулах или в оболочке клеток. При этом триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза вызывают повреждение межклеточного соединительнотканного матрикса. Гистамин и гепарин резко повышают проницаемость сосудов и являются причиной сокращения гладких мышц стенок сосудов. В ходе аллергического воспаления выделяется множество иммуномедиаторов: IL-3, -4, -5, -13, GM-CSF. Если IL-4 и IL-13 стимулируют ответ Th2 и тем самым усиливают продукцию IgE, то IL-3, IL-5 и GM-CSF вызывают дифференцировку, привлечение и активацию эозинофилов, роль которых в патогенезе АР до недавнего времени недооценивалась. Особую роль в развитии аллергического воспаления играет и фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), который в преформированном виде находится в гранулах тучных клеток. Этот медиатор сам по себе может индуцировать весь каскад реакций воспаления, но при этом он также стимулирует продукцию цитокинов различными типами клеток и вызывает активацию эндотелия, что способствует привлечению в формирующийся очаг аллергического воспаления различных клеток воспаления, прежде всего нейтрофилов и макрофагов. Эту функцию хемоаттрактанта выполняет и белок MIP-1 $\alpha$ , также содержащийся в гранулах тучных клеток. Еще одним медиатором является фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который вызывает миграцию всех лейкоцитов в очаг воспаления, усиливает продукцию лейкотриенов и простагландинов, а также способствует активации нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа. Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. Кроме того, афферентная стимуляция (особенно под влиянием гистамина) может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция P, тахикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

В течение нескольких минут после контакта с аллергеном появляются зуд, чихание и ринорея. В зависимости от дозы аллергена и индивидуальной чувствительности к нему у части больных через 6–12 ч развиваются проявления поздней фазы аллергической реакции [18]. Последняя характеризуется еще большей гиперреактивностью слизистой оболочки носа, которая может быть специфической (по отношению к определенному аллергену) или неспецифической (повышенная чувствительность к раздражающим стимулам, таким как табачный дым или бытовые аэрозоли). Исследование смывов из полости носа подтвердило наличие повышенного числа медиаторов гиперчувствительности как в раннюю, так и в позднюю фазу аллергической реакции. В смывах было обнаружено увеличение числа эозинофилов, особенно в позднюю фазу, а также базофилов.

## ЛЕЧЕНИЕ АР

Терапия АР подразделяется на три основных направления: элиминационная терапия, иммунотерапия и медикаментозная терапия.

Задача *элиминационной терапии* состоит в устранении аллергенов (пыльцевых, пылевых и т. д.) и в контроле за состоянием окружающей среды. При атопическом заболевании меры по устранению аллергенов должны быть приняты в первую очередь. Они призваны уменьшить симптомы и развитие воспалительных реакций.

Результаты исследований убедительно доказали эффективность *аллерген-специфической иммунотерапии* (АСИТ) аллергенами пыльцы трав, деревьев, клещей домашней пыли и др.

*Медикаментозная терапия* АР наиболее распространена и имеет важное значение. Появившиеся в середине прошлого столетия **антигистаминные препараты** остаются основной группой фармакологических препаратов при лечении АР.

Новое поколение антигистаминных препаратов включает неседативные агенты дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, эбастин и слабоседативные агенты цетиризин и левоцетиризин. Лоратадин, эбастин метаболизируются в печени, цетиризин метаболизируется почками. Эти препараты в целом так же активны, как и обычные антигистаминные препараты, но у них нет снотворного действия, снижен антихолинергический и антисеротониновый эффект, хотя иногда встречаются сухость во рту и затруднение мочеиспускания. Они предпочтительны у пациентов с тенденцией к синуситам, т. к. не вызывают чрезмерного снижения назальной секреции.

## Крапивница

Второй рассматриваемой нозологией является крапивница — группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков.

### Классификация и клиническая картина крапивницы

Единой общепринятой классификации крапивницы не существует. Один из вариантов — классифицировать крапивницу по течению заболевания. Различают острую и хроническую персистирующую крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней.

*Острая крапивница* развивается вследствие аллергической реакции на пищевые продукты (орехи, яйца, рыба, морепродукты) или медикаменты (пенициллин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты). У детей острая крапивница может быть связана с вирусной инфекцией. Для нее характерны острое начало, появление зудящих волдырей. Волдыри имеют бледно-розовую окраску, округлую или удлиненную форму, склонны к слиянию и образованию обширных очагов с неровными полициклическими краями. Они могут появляться на любом участке тела, включая слизистые оболочки полости рта. У отдельных больных, особенно при развитии гигантской крапивницы, нарушается общее состояние (озноб, недомогание, повышение температуры тела), возможны боли в суставах — это так называемая крапивная лихорадка. При острой крапивнице волдыри существуют нес-

колько часов и исчезают бесследно, а общая длительность острой крапивницы составляет несколько дней. В 90% случаев она спонтанно исчезает в течение 4–6 нед. [19].

*Хроническая крапивница* у большинства больных является идиопатической, т. е. причина заболевания остается неизвестной, поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Распространенность острой крапивницы составляет 8–20%. Продолжительность заболевания у взрослых достигает 6–12 нед. у 52,8%, 3–6 мес. — у 18,5%, 7–12 мес. — у 9,4%, от 1 года до 5 лет — у 8,7%, более 5 лет — у 11,3%. Взрослые болеют чаще детей, женщины — чаще мужчин [20, 21].

Патогенез крапивницы является сложным, в различных типах крапивницы могут быть задействованы разные звенья патогенеза, в т. ч. аутоантитела к рецепторам IgE, а также связанные с хроническими инфекциями и неаллергической непереносимостью пищи [22]. Нередки случаи псевдоаллергической реактивности. Существует несколько механизмов реализации псевдоаллергических реакций: механизм прямой активации комплемента, прямого высвобождения медиаторов, повреждения фермента, реакция Яриша — Герксгеймера, нейрорпсихогенный механизм. В качестве лабораторного теста при подозрении на псевдоаллергическую реакцию используют клеточные тесты антигенной стимуляции. Для подтверждения диагноза назначают также провокационную диету, богатую биогенными аминами [19].

Однако в конечном счете симптомы крапивницы возникают в результате высвобождения медиаторов тучных клеток и базофилов, в частности, гистамина, вызывающего повышенную проницаемость капилляров и расширение сосудов, что приводит к образованию волдырей, характерных для крапивницы [23]. Экспериментально значение гистамина в патогенезе крапивницы подтверждается при внутрикожном введении гистамина, когда формируется кожная реакция, аналогичная высыпаниям, наблюдаемым при крапивнице. Хорошая клиническая эффективность антигистаминных препаратов у больных крапивницей также свидетельствует о патогенетической значимости гистамина. Роль атопии в развитии аллергической крапивницы очевидна, так же как и при любом другом аллергозе, из-за высокого содержания IgE базофилы и тучные клетки способны к возможной реакции при воздействии небольших доз незначительных аллергенов. Однако удельный эпидемиологический вес таких реакций относительно небольшой. Наиболее часто встречаются идиопатические формы крапивницы. Исследования, проведенные в Европе, показывают, что у половины пациентов с идиопатической крапивницей обнаруживаются аутоантитела против высокоаффинного рецептора FcεRI или самого IgE, а их взаимодействие вызывает дегрануляцию тучных клеток [24]. Следовательно, логично предположить, что у пациентов с атопией данный процесс может быть спонтанным и часто рецидивирующим.

#### *Лечение крапивницы*

Так же как и при лечении АР, при лечении крапивницы новые **антигистаминные препараты** 2-го поколения рассматриваются как препараты первой линии. Эти лекарственные средства (лоратадин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин) имеют значительные преимущества по сравнению с классическими, т. к. они, в отличие от последних, не оказывают нежелательного воздей-

ствия на центральную нервную систему. Поскольку новые антигистаминные препараты не обладают множеством побочных эффектов, характерных для препаратов 1-го поколения, они могут применяться в более высоких дозах.

#### **Особенности АЗ у пациентов с атопией**

Таким образом, и при АР, и при крапивнице ведущая роль принадлежит клеточному звену, а именно базофилам, дегранулирующим под действием различных факторов. Для IgE характерна одна важная особенность, а именно высокая тропность к базофилам. Так, на поверхности 1 базофила присутствует примерно от 40 до 100 тыс. рецепторов, которые связываются с 5–40 тыс. молекул IgE. Это одна из причин нормального и/или пониженного содержания IgE в периферической крови у больных АЗ. В Швейцарии было проведено исследование атопии и пигментной крапивницы на 33 больных в сравнении с 52 здоровыми пациентами. Было выявлено, что распространенность атопии у пациентов с пигментной крапивницей была сходной с таковой, наблюдаемой у здоровых лиц, на основе данных как анамнеза (21%), так и положительных кожных тестов (36%). А уровни общего IgE были значительно ниже (среднее значение — 16,8 кU/l), чем в контрольной группе (среднее значение — 43,0 кU/l). Специфические IgE к основным ингаляционным аллергенам также реже встречались у больных с пигментной крапивницей. Низкие общие и специфические значения IgE у пациентов с пигментной крапивницей были, вероятней всего, вследствие адсорбирования циркулирующих IgE на поверхности базофилов и тучных клеток [25]. Следовательно, у пациентов с атопией, т. е. с высоким содержанием IgE, базофилы с большим количеством адсорбированных молекул IgE имеют более высокую «настороженность» к воздействующим факторам. У данной группы пациентов высока вероятность более тяжелого течения аллергического процесса.

Гистамин является ключевым медиатором, участвующим в патофизиологии как АР, так и крапивницы [26]. Гистамин действует главным образом через H1-рецепторы в соответствующих тканях. Следовательно, антагонисты H1-рецепторов играют важную роль в лечении аллергических расстройств. Возможно, эти препараты фактически действуют как обратные агонисты, стабилизируя рецептор в неактивной конформации [27].

К настоящему времени проведено много исследований и сравнительных анализов различных антигистаминных препаратов, их эффективности и других параметров. В клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов отмечается необходимость увеличения дозы антигистаминных препаратов 2-го поколения для достижения значимого терапевтического эффекта [28]. Из препаратов, представленных на отечественном рынке, двойная дозировка возможна лишь у **эбастина** (например, **Эспа-Бастин**). Данный факт имеет особую актуальность для пациентов с атопией и АР и/или крапивницей [26].

Недавно проведенное исследование сравнительной эффективности различных антигистаминных препаратов 2-го поколения у взрослых больных с сезонным АР показало более высокую эффективность при терапии эбастином 20 мг в сравнении с эффективностью цетиризина и лоратадина в дозах 10 мг, при одинаковой безопасности [29]. Эффективность и безопасность также подтверждаются данными 12-недельного плацебо-контролируемого исследова-

ния терапии AP эбастин в дозировке 10 мг и 20 мг [30]. Использование эбастина 20 мг при крапивнице также показывает хорошую эффективность и безопасность [31]. По данным 2 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, эбастин 10 мг 1 р./сут был значительно более эффективным, чем плацебо, отмечалось уменьшение симптомов крапивницы, включая зуд, а также количество и размер волдырей. Эффективность эбастина была отмечена через 1 нед. после начала лечения [32, 33]. При лечении острой крапивницы применение 10 мг эбастина менее эффективно по сравнению с применением 20 мг. Эффективность эбастина в дозе 20 мг сопоставима с эффективностью левоцетиризина 5 мг, однако эбастин лучше переносится пациентами [34].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подборе лекарственной терапии выбор препарата должен проводиться с учетом потребностей и возможностей пациента, а также доказательной базы конкретного препарата. Пациенты с атопией — чаще всего сложные больные, требующие тщательного наблюдения и более интенсивного лечения для достижения контроля над респираторными и кожными симптомами. Эбастин (Эспа-Бастин) в повышенной дозировке 20 мг показывает высокую эффективность и безопасность, что особенно актуально для пациентов с атопией.

### Литература

- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122. P. 81–84.
- Orhan F., Karakas T., Cakir M. et al. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey // J. Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. P. 1027–1035.
- Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. 2008. № 6. С. 3–14 [Bogova A.V., Ilina N.I., Luss L.V. Tendentsii v izuchenii epidemiologii allergicheskikh zabolevaniy v Rossii za posledniye 10 let // Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal. 2008. № 6. S. 3–14 (in Russian)].
- Yuksel H., Dinc G., Sakar A. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2008. Vol. 18(1). P. 31–35.
- Coca A.F., Cooke R.A. On the phenomenon of hypersensitiveness // J. Immunol. 1923. Vol. 8. P. 163–182.
- Johansson S.G., Hourihane J.O., Busquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force // Allergy. 2001. Vol. 56. P. 813–824.
- Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика атопии: современное состояние // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 492–503 [Freidin M.B., Bragina E.Yu., Ogorodova L.M., Puzirev V.P. Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie // Vestnik VOGiS. 2006. T. 10, № 3. S. 492–503 (in Russian)].
- Cookson W. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? // Trends Genet. 2003. Vol. 19. P. 169–172.
- Cookson W.O. Genetics, Atopy and asthma // Allergol. Intern. 1996. Vol. 45. P. 3.
- Leung D.Y.M. Current Allergy And Clinical Immunology // Clinical experimental Immunology. 1996. Vol. 107. P. 24–29.
- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хайтов, проф. Н.И. Ильина. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с. [Allergologia. Federal'nie klinicheskie rekomendacii. Glavnie redaktori: akademik RAN R.M. Khaitov, prof. N.I. Il'ina. M.: Farmarus Print Media, 2014. 126 s. (in Russian)].
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 140(4). P. 950–958.
- Nathan R.A. Management of Patients with Allergic Rhinitis and Asthma // South Med. J. 2009. Vol. 102 (9). P. 935–941.
- Davila I., Sastre J., Mullol J. et al. Effect of Bilastine Upon Nasal Obstruction // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2011. Vol. 21(3). P. 2–8.
- Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. 1999. № 1. С. 23–24 [Il'ina N.I. Epidemiologia allergicheskogo rinita // Rossiyskaya rinologia. 1999. № 1. S. 23–24 (in Russian)].
- Клиническая аллергология / под ред. акад. Р.М. Хайтова. М., 2002. 623 с. [Klinicheskaya allergologia / pod red. akad. R.M. Khaitova. M., 2002. 623 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Регистрационный номер:  
ЛП-003460 от 16.02.2016

## ЭСПА-БАСТИН®

средство для лечения аллергии



**Антигистаминное действие  
начинается через 1 час**



**Эффект сохраняется в течение  
48 часов, а после 5-дневного курса  
в течение 72 часов**



**Не оказывает седативного эффекта**

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.  
Тел.: +7 (499) 579-33-70. Факс: +7 (499) 579-33-71  
[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)



## НОВИНКА\*

\* Новый препарат в портфеле компании «Эспарма ГмбХ» в РФ.

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА