

Возможности терапии аллергических реакций в педиатрической практике

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, Т.Г. Маланичева¹, Г.Ш. Мансурова², Л.Н. Садриева³, А.Г. Кадриев¹, И.Н. Сердинская¹, Э.Л. Рашитова¹, А.И. Ключкина¹, И.Р. Зарипов¹, Д.А. Кадриев²

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; 420055, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, д. 74

³ Центральная городская клиническая больница №18; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Мавлютова, д. 2

Резюме

Введение. Аллергические заболевания являются глобальной медико-социальной проблемой в связи с неблагоприятным влиянием на физическое, психологическое и социальное состояние человека. Основным принципом фармакологической терапии острых аллергических заболеваний – острая крапивница, ангионевротический отек (Квинке) – контроль/элиминация синдромокомплексов.

Цель. Оценить клиническую эффективность антигистаминного средства диметинден в терапии острых аллергических реакций у детей.

Материалы и методы. Было проанализировано 36 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозами «острая крапивница» и «острая крапивница с ангионевротическим отеком в состоянии средней тяжести». Пациенты ощущали нарушение общего состояния – недомогание (88,89%), озноб/повышение температуры тела (5,56 и 8,34% соответственно), боли в суставах (2,78%). Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование с последующим анализом полученных данных. Для оценки ответа на лечение использованы UAS 7, опросник качества жизни CU-Q2oL.

Результаты и обсуждение. В статье рассмотрены основные аспекты острой крапивницы и ангионевротического отека как наиболее часто встречающихся нозологических форм у пациентов с атопией. Разобраны особенности антигистаминной терапии и влияние ее на этапы процесса воспаления. Уровень эозинофилии в общем анализе крови (медиана и интерквартильный размах) составил 6,5% (1,3%; 19,1%). Повышение общего IgE регистрировалось у 80,56% пациентов. Выявлена отягощенность аллергологического анамнеза у 86,12% пациентов. К концу 1-го дня лечения симптомы отсутствовали у каждого десятого пациента ($\chi^2 = 1,2461$, $p = 0,0865$), сохранялись у каждого пятого ребенка ($\chi^2 = 53,6152$, $p = 0,0057$) и значительно уменьшились у 2/3 исследуемых детей ($\chi^2 = 59,6281$, $p = 0,0062$). К концу 3-го дня терапии диметинденом в комплексе лечения острой крапивницы и ангионевротического отека регистрировалось статистически значимое улучшение клинической динамики ($\chi^2 = 102,1364$, $p = 0,0041$) в совокупной оценке симптомов у 4/5 исследуемых и снижение дискомфорта, связанного со сном, у подавляющего большинства исследуемых ($\chi^2 = 51,4627$, $p = 0,0036$).

Выводы. В результате проведенного собственного исследования по использованию диметиндена у пациентов с острыми аллергическими реакциями показано, что диметинден обладает характеристиками, соответствующими требованиям к экспозиции терапевтического действия, уровню эффективности и профилю безопасности.

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные средства, диметинден, эффективность, безопасность

Для цитирования: Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Мансурова Г.Ш., Садриева Л.Н., Кадриев А.Г., Сердинская И.Н., Рашитова Э.Л., Ключкина А.И., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А. Возможности терапии аллергических реакций в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(1):166–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-166-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of allergic reaction therapy in pediatric practice

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Tatyana G. Malanicheva¹, Guzel Sh. Mansurova², Lilia N. Sadrieva³, Albert G. Kadriev², Inna N. Serdinskaya¹, Elina L. Rashitova¹, Anastasia I. Kliushkina¹, Imil R. Zaripov¹, Danil A. Kadriev²

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

² Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 74, Karl Marx St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russia

³ City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2, Mavlyutov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

Abstract

Introduction. Allergic diseases are a global medical and social problem due to the adverse effect on the physical, psychological and social state of a person. The basic principle of pharmacological therapy of acute allergic diseases is acute urticaria, angioedema (Quincke) – control/elimination of syndromic complexes.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of the antihistamine dimetindene in the treatment of acute allergic reactions in children.
Materials and methods. We analyzed 36 patients aged 3 to 17 years with diagnoses of acute urticaria and acute urticaria with angioedema in a state of moderate severity. Patients felt a violation of the general condition – malaise (88.89%), chills/fever (5.56% and 8.34%, respectively), joint pain (2.78%). All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental examination with subsequent analysis of the data obtained. To assess the response to treatment, UAS 7, the CU-Q2oL quality of life questionnaire were used.

Results and discussion. The article discusses the main aspects of acute urticaria and angioedema, as the most common nosological forms in patients with atopy. The features of antihistamine therapy and its influence on the stages of the inflammation process are analyzed. The level of eosinophilia in the general blood test (median and interquartile range) was 6.5% (1.3%; 19.1%). An increase in total IgE was recorded in 80.56% of patients. The burden of allergic history was revealed in 86.12% of patients. By the end of the 1st day of treatment, symptoms were absent in every tenth patient ($\chi^2 = 1.2461$, $p = 0.0865$), remained in every fifth child ($\chi^2 = 53.6152$, $p = 0.0057$) and significantly decreased in 2/3 children under study ($\chi^2 = 59.6281$, $p = 0.0062$). By the end of the 3rd day of therapy with dimetindene in the complex of treatment of acute urticaria and angioedema, a statistically significant improvement in clinical dynamics was recorded ($\chi^2 = 102.1364$, $p = 0.0041$) in the combined assessment of symptoms in 4/5 of the subjects and a decrease in discomfort associated with sleep in the overwhelming majority of the subjects ($\chi^2 = 51.4627$, $p = 0.0036$).

Conclusion. As a result of our own research on the use of dimetindene in patients with acute allergic reactions, it was shown that dimethindene has characteristics that meet the requirements for the exposure of the therapeutic effect, the level of effectiveness and the safety profile.

Keywords: allergic diseases, antihistamines, dimetindene, efficacy, safety

For citation: Zakirova A.M., Malanicheva T.G., Mansurova G.Sh., Sadrieva L.N., Kadriev A.G., Serdinskaya I.N., Rashitova E.L., Kliushkina A.I., Zaripov I.R., Kadriev D.A. Possibilities of therapy for allergic reactions in pediatric practice. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(1):166–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-166-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания (АЗ) относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям как в развитых, так и в развивающихся странах, особенно в педиатрии, в значительной степени ухудшающим качество жизни пациентов [1–3]. Распространенность АЗ в мире составляет от 10 до 35% среди городского и сельского населения, а в различных регионах России, согласно данным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, достигает 19–40% среди взрослых и превышает 27% среди детского населения [3–6]. У 15–20% пациентов с атопией заболевание протекает в тяжелой форме [7–9], что имеет серьезные последствия для практического здравоохранения, поскольку именно участковый врач наблюдает за клиническим состоянием и результатами лечения таких пациентов.

Ведущую роль в распространении АЗ занимает атопия («странная болезнь»). Термин был предложен А.Ф. Соса и Р.А. Сооке для обозначения индивидуальной или семейной предрасположенности к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов (обычно протеинов) и к развитию симптомов бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) и атопического дерматита (АД) [4, 10, 11]. В 2001 г. понятие «атопия» утверждено номенклатурным комитетом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Эволюция АЗ привела к «аллергическому маршу», при котором развивается полиорганность поражения, и, если не лечить сопутствующую патологию, эффективность терапии АЗ существенно снижается [12]. В настоящее время опубликованы результаты широкогеномных скрининговых исследований по проблемам атопии [4]. Тем не менее,

помимо генетической предрасположенности, развитию атопических заболеваний способствуют хроническая усталость, стрессы, действие факторов окружающей среды и других экзогенных стимулов, включая интоксикацию. Об этом, в частности, в 1989 г. писал David Strachan.

Аллергический ответ представляет собой сложный процесс [13, 14], включающий дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и базофилов, синтез и высвобождение хемокинов. Основой острых аллергических реакций (ОАР) является гиперчувствительность немедленного типа, которую опосредуют молекулы (гистамин, триптаза и мембранные липидные медиаторы – лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов), высвобождающиеся тучными клетками при взаимодействии аллергена с иммуноглобулином Е (IgE) на поверхности клеток. Образование и секреция медиаторов тучными клетками, эозинофилами и базофилами прямо и/или косвенно способствуют появлению симптомов аллергии [15]. Медиаторы тучных клеток играют ключевую роль в развитии анафилаксии, риноконъюнктивита и острой крапивницы (ОК). А. Windaus и W. Vogt в 1907 г. синтезировали один из важнейших медиаторов аллергии – гистамин, обладающий разнообразным спектром биологической активности, которая реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Он считается главным медиатором аллергического воспаления, что является определяющим фактором применения антигистаминных средств (АГС) в начале терапии [3]. Гистамин в тканях синтезируется тучными клетками, в крови – базофилами, также его обнаруживают в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, эндотелиальных клетках и нейронах головного мозга [2].

В практической деятельности значительно чаще мы имеем дело с псевдоаллергическими (параллергия, псевдоаллергия) реакциями (ПАР). ПАР могут быть обусловлены употреблением пищи и лекарств, содержащих химические добавки (консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, красители – кармин, тартразин), большое количество гистамина или тирамина или обладающих гистаминолиберирующими свойствами [16]. Причиной ПАР может стать нарушение всасывания и дезактивации гистамина при снижении активности ферментов печени или повышенный синтез гистамина в кишечнике, чему способствует патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13, 14].

Дегрануляция мембраны тучных клеток (лаброцитов) сопровождается выбросом в экстрацеллюлярную среду готовых, преформированных (вазоактивных аминов – гистамина, серотонина; фактора хемотаксиса гранулоцитов, протеогликанов – гепарина из тучных клеток и хондроитинсульфата из базофилов) или образующихся *de novo* (брадикинина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, простагландинов) медиаторов воспаления, которые вызывают обратимое повышение проницаемости капилляров и клеточных мембран, периваскулярную клеточную инфильтрацию. В результате у пациента формируется клиническая картина ОАР/ПАР: ОК, ангионевротический отек (АНО) и иные симптомы и синдромы. Итак, клиническая картина ПАР схожа с истинными аллергическими, но при обследовании специфические антитела не обнаруживаются. Кроме того, ПАР могут быть спровоцированы физическими факторами: высокими или низкими температурами (при врожденном дефекте клеток), вибрациями, давлением, физической нагрузкой [16].

Лекарственная аллергия (ЛА) представляет собой реакцию на прием лекарственного средства, причем большинство лекарственных препаратов являются не аллергенами, а лишь гаптенами (низкая молекулярная масса не позволяет им запустить иммунный ответ). В организме они соединяются с высокомолекулярным белком-носителем, превращаются в конъюгированные (полные) аллергены и могут индуцировать иммунный ответ. Симптомы ЛА развиваются на 4–5-й день приема препарата (период сенсibilизации) [13, 17].

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет многообразие функций физиологических и патологических реакций, а следовательно, клинических проявлений: со стороны кожи – зуд, отек, гиперемия, различные кожные сыпи; со стороны верхних и нижних дыхательных путей – отек слизистой оболочки носа, гиперсекрецию слизи в носу и бронхах, бронхоспазм; со стороны ЖКТ – кишечные колики, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи; со стороны сердечно-сосудистой системы – падение артериального давления, нарушение сердечного ритма [2].

Поскольку гистамин является ведущим медиатором аллергических реакций, то препаратами выбора в терапии АЗ являются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов [1–2]. В настоящее время исследованиями установлено, что в клетках в норме H_1 -рецепторы представлены в двух

состояниях – активном и неактивном. Гистамин связывается с активными рецепторами и смещает динамическое равновесие в их сторону. АГС, являясь их обратным агонистом, стабилизируют H_1 -рецептор в неактивном состоянии. Итак, АГС предупреждают или нивелируют воспалительные реакции, индуцируемые гистамином [18].

С середины прошлого столетия антигистаминные средства (АГС) применяются в лечении многих АЗ. Известно, что АГС оказывают незначительное влияние на заложенность носовых ходов у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, т. к. антигистаминное действие осуществляется за счет активных метаболитов, которые образуются в печени при участии ферментов системы цитохрома P450 [1]. Первое АГС было внедрено в клиническую практику терапии АЗ в 1942 г. С этого времени АГС I поколения широко нашли свое применение в клинической практике [2]. Прежде всего, это связано с большим количеством клинических исследований, проводимых в течение длительного времени, доказавших положительное влияние; наличием определенных эффектов, которые в некоторых ситуациях оказываются желательными, и с экономической эффективностью – доступностью к применению у широкого круга населения в связи с низкой себестоимостью по сравнению с препаратами последующих поколений [15]. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов в лечении АЗ применяются не только в качестве симптоматического средства, снижающего выраженность клинических проявлений патологического процесса, но и как базовое лечение [19].

К H_1 -АГС I поколения относятся: дифенгидрамин, клемастин, диметинден, хлоропирамин, мебгидролин, хифенадин, гидроксизин и др. АГС I поколения способны проникать через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, связываться с H_1 -рецепторами в головном мозге [18]. Фармакологические (антигистаминное, антихолинергическое, местное анестезирующее, аллергические реакции немедленного типа и др.) эффекты АГС I поколения, к которым относится, в частности, диметинден, определяются чрезвычайно высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов, а центральная холинолитическая активность (седативное воздействие) сопоставима с типичными представителями АГС II поколения [1]. Среди преимуществ АГС I поколения выделяют быстрое купирование аллергических реакций, доказанную в течение длительного времени клиническую эффективность, возможность применения на первом году жизни. Эти препараты показаны для купирования ОАР (ОК, отека Квинке, поллиноза), лечения зудящих дерматитов, пищевой аллергии, а также в ходе премедикации [12]. Препарат выпускается в форме капель, эмульсии и в виде геля. Широкий спектр фармакологической активности расширяет возможности использования диметиндена [1].

В XXI в. АГС нашли широкое применение в фармакотерапии не только аллергических заболеваний. Их применяют в лечении ПАР, комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций у пациентов-атопиков, при введении рентгеноконтрастных препаратов, переливании компонентов крови, в терапии острых состояний аллергии.

В некоторых случаях АГС используют для профилактики нежелательных явлений при введении вакцин [2].

В настоящее время достигнуто понимание причин и механизмов развития аллергического воспаления и в формировании подходов к лечению АЗ, разработаны и приняты международные и национальные согласительные документы по диагностике и лечению отдельных нозологических форм [3]. Предложенная Европейской академией алергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ, 2003 г.) классификация АГС разделяет препараты на поколения. Необходимо отметить, что все они различны по механизмам действия, преимуществам и недостаткам. Так, антихолинергический эффект АГС 1-го поколения значительно снижает зуд и кожные проявления при АД у детей, уменьшает объем назального секрета, а терапевтический эффект при чихании обусловлен блокадой Н1 и мускариновых рецепторов. Таким образом, врач при выборе наиболее подходящего лекарственного средства для пациента всегда должен руководствоваться конкретной клинической ситуацией, знаниями характеристик препарата и опытом применения. АГС 1-го поколения в настоящее время занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии [2]. Приверженность пациентов и их родителей к определенному виду лечения или к конкретному лекарственному средству зависит, прежде всего, от уровня эффективности, профиля безопасности, удобства использования, экономической доступности препарата [18].

Описанный выше длительный опыт широкого применения АГС 1-го поколения при различных нозологических формах тем более возобновляет интерес к ним в современной медицине, и особенно в педиатрии, поскольку многогранные эффекты этих препаратов важны для купирования разнообразных симптомов, встречающихся в клинической практике.

Цель данной работы – оценить клиническую эффективность антигистаминного средства диметинден в терапии острых аллергических реакций у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка клинической эффективности и безопасности использования АГП I поколения диметинден была проведена на базе детского стационара ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани. Было проанализировано 36 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,46 \pm 5,53$ года) с диагнозами «острая крапивница» (31) и «острая крапивница с ангионевротическим отеком с полисенсibilizацией в состоянии средней тяжести» (5). В гендерном составе статистических различий не выявлено: мальчики составили 47,22%, девочки – 52,78%. В возрастном аспекте 41,67% детей были дошкольного возраста (4–6 лет) и 58,33% – школьного (7–17 лет). Диагностику ОК и АНО осуществляли в соответствии с требованиями отечественных согласительных документов (клинические рекомендации 2019 г., федеральные клинические рекомендации 2018 г.) и международных согласительных документов по аллергическому риниту [13].

Критерии включения в исследование: 1) возраст детей старше 3 лет; 2) диагнозы «острая крапивница» и «острая крапивница с ангионевротическим отеком»; 3) согласие родителей на опрос, обследование и лечение ребенка.

Критерии исключения: 1) возраст пациента младше 3 и старше 18 лет; 2) отсутствие подтвержденного диагноза «ОК» и «ОК с АНО»; 3) отсутствие согласия родителей на опрос, обследование и лечение ребенка.

Был проведен анализ клинико-анамнестических данных, истории развития ребенка (форма 112/у), истории болезни, а также сведений, полученных при устном/письменном опросе родителей (начало заболевания, тактика амбулаторного ведения пациента до поступления в клинику). Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование, включая определение уровня общего IgE, с последующим анализом полученных данных. Для оценки ответа на лечение использованы UAS 7, опросник качества жизни CU-QoL. Заполнение анкеты проводилось при устном опросе законного представителя (детей до 14 лет) и/или самого пациента (детей старше 14 лет). Интенсивность симптомов ОК и АНО (зуд, сыпь/отек, нарушение сна) оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – легкие симптомы, 2 балла – симптомы средней тяжести, 3 балла – тяжелые симптомы. Оценивалась также динамика изменений качества жизни (дневная активность). Определяли клиническую эффективность и безопасность препарата в 6 исследовательских точках: 1 – в начале 1-х сут., 2 – в середине 1-х сут., 3 – в начале 2-х сут., 4 – в середине 2-х сут., 5 – в начале 3-х сут., 6 – в середине 3-х сут. от начала лечения.

В качестве АГС применяли один из ярких представителей Н1-антагонистов 1-го поколения Фенистил (диметинден) – блокатор гистаминовых Н₁-рецепторов, конкурентный антагонист гистамина. Препарат оказывает антиаллергическое, противозудное, антибрадикининовое и слабое М-холиноблокирующее действие, снижает повышенную проницаемость капилляров, связанную с аллергическими реакциями. Антигистаминный эффект диметиндена начинает проявляться через 30 мин после приема внутрь, достигает максимальной выраженности в течение 5 ч. После приема внутрь всасывается быстро и достаточно полно. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 2 ч, биодоступность составляет около 70%. Связывание с белками плазмы составляет 90%, хорошо проникает в ткани. Метаболизируется в печени путем гидроксирования и метоксилирования. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 6 ч: выводится с желчью и мочой (90% – в виде метаболита, 10% – в неизменном виде). Эффективен при АЗ, таких как ОК, сенная лихорадка, круглогодичный АР, пищевая и ЛА, АНО; синдроме кожного зуда различного генеза: экземе, других зудящих дерматозах, в т. ч. АД, зуде при кори, краснухе, ветряной оспе, укусах насекомых. Широко используется в качестве профилактики аллергических реакций во время проведения гипосенсибилизирующей терапии. Препарат Фенистил имеет несколько лекарственных форм и обеспечивает возможность гибкого дозирования для всех возрастных

групп детей начиная с первого месяца жизни. Препарат принимают внутрь, режим дозирования зависит от возраста. Детям в возрасте от 1 мес. до 12 лет рекомендованная суточная доза должна быть разделена на три приема и составлять 100 мкг/кг массы тела – эквивалентно двум каплям на килограмм массы тела. Так, в нашем исследовании дети с 3 до 12 лет принимали 15–20 капель. Детям старше 12 лет рекомендованная суточная доза составляла 3–6 мг (60–120 капель), принималась трижды в день, разовая доза – 20–40 капель. Капли Фенистил имеют приятный ванильный вкус, и их не следует подвергать воздействию высокой температуры [12]. Побочные эффекты в нашем исследовании не возникали, что согласуется с данными литературы, указывающими на крайне редкое их возникновение, временный характер и быстрое нивелирование после отмены препарата¹.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Сравнительная характеристика различий по данным анкетирования пациентов проводилась по критерию χ^2 (с коррекцией Йетса), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медико-социальное значение ОК определяется ее высокой распространенностью [20]. Из международных и национальных рекомендаций и проведенных метаанализов известно, что уртикарный васкулит, макуло-папулезный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница), аутовоспалительные синдромы (криопирин-ассоциированные периодические синдромы или синдром Шнитцлера и др.), не связанный с активацией тучных клеток (ТК) ангиоотек (отек, обусловленный брадикинином, и т. д.) и другие заболевания и синдромы, которые могут начинаться с развития кожных волдырей, ангиоотеков, не считаются подтипами крапивницы из-за различных патофизиологических механизмов [20–22]. Гистамин и другие медиаторы, такие как фактор активации тромбоцитов и цитокины, высвобождаемые из активированных тучных клеток кожи, приводят к активации сенсорных нервных окончаний, вазодилатации, экстравазации плазмы и к привлечению других клеток в кожу. Эти эффекты и формируют уртикарные высыпания и зуд. Они специфичны как для ОК, так и для других воспалительных кожных заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями. Причиной развития крапивницы могут быть аутоиммунные заболевания, в частности аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В, норовирус и др.), бактериальные инфекции, такие как заболевания ЖКТ, вызванные *Helicobacter pylori*, *Yersinia spp.*, и др., паразитарные инвазии (*Giardia lamblia*, *Blastocystis spp.*, *Entamoeba spp.*, *Anisakis simplex*), неинфекционные хронические воспалительные процессы (рефлюкс-эзофагит, гастрит, холецистит), неаллергическая пищевая гиперчувствительность или атопия (редко) [20]. Общепринятой классификации крапивницы не существует, поэтому ее класси-

фицируют по течению заболевания. ОК развивается вследствие аллергической реакции на пищевые продукты (облигатные аллергены), медикаменты (пенициллин, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) или связана с вирусной инфекцией (дети). Симптомы ОК возникают вследствие высвобождения медиаторов тучных клеток и базофилов, в частности гистамина, что приводит к повышенной проницаемости капилляров, расширению сосудов и образованию волдырей, а клиническая эффективность АГС у пациентов с крапивницей доказывает патогенетическую значимость гистамина. Гистамин является основным медиатором, участвующим в патофизиологии крапивницы. Поскольку гистамин действует главным образом через H1-рецепторы в соответствующих тканях, то антагонисты H1-рецепторов имеют важное значение в терапии аллергических расстройств [4].

Даже легкие проявления АЗ при постоянном воздействии аллергенов и полисенсibilизации могут оказывать неблагоприятное влияние на физическое, психологическое состояние и социальную жизнь человека [3, 23, 24]. Заболеваемость ОК и АНО значительно ухудшает качество жизни и сопоставима с такими нозологическими формами, как псориаз и АД [24]. Синдромокомплекс ОК включает тяжелый зуд, усталость, нарушение сна, снижение работоспособности [20, 25, 26].

Велико значение коморбидной патологии. Влияние ее на клинические проявления, прогноз и лечение многих заболеваний индивидуально. Коморбидная патология оказывает негативное влияние на тяжесть основного заболевания, ухудшает качество жизни пациента, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностические мероприятия [3].

При лечении ОК необходимо руководствоваться детальным сбором анамнеза, тщательным физикальным обследованием. Не рекомендуется проводить обследование при ОК, кроме ситуаций, когда в анамнезе есть указания на провоцирующий фактор. Пациенты с атопией требуют тщательного наблюдения и интенсивной терапии для достижения контроля над патологическими симптомами [4].

Терапия ОК и АНО включает элиминационные мероприятия и применение лекарственных средств. Задачей элиминационной терапии является устранение аллергенов (пыльцевых, бытовых, пищевых и др.) и контроль за состоянием окружающей среды с целью купирования симптомов воспалительной реакции. Медикаментозная терапия имеет важное значение, и в этой связи АГС считается основой при лечении АЗ [4].

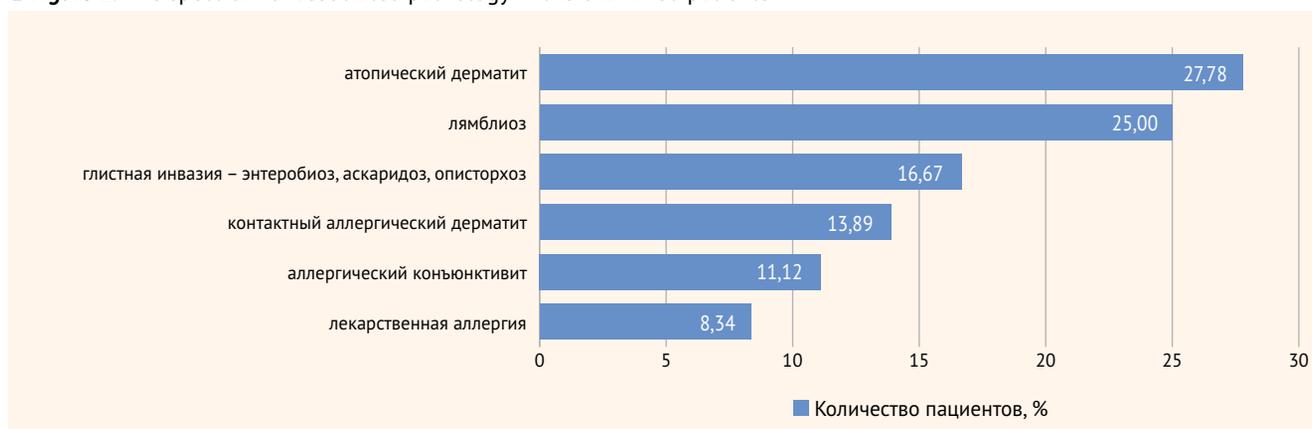
В подавляющем большинстве случаев ОК эффективно лечится АГС и может самостоятельно нивелироваться в течение 10–14 дней, а в тяжелых случаях возможно использование коротких курсов глюкокортикостероидов (ГКС) [21]. При ОК показан непрерывный ежедневный прием H1-АГС. При некоторых формах физической крапивницы (например, холодовой) вместо непрерывного лечения возможно использование H1-АГС по требованию. Так, пациент, зная о возможном воздействии (ожидаемое холодное воздействие при купании летом в озере), с целью предотвращения развития синдромокомплекса может принять H1-АГП за 2 ч до купания [20].

¹ Диметинден. Инструкция к применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7432.htm.

● **Рисунок 1.** Спектр сопутствующей патологии у обследованных пациентов
 ● **Figure 1.** The spectrum of concomitant pathology in the examined patients



● **Рисунок 2.** Спектр ассоциированной патологии обследованных пациентов
 ● **Figure 2.** The spectrum of associated pathology in the examined patients



В нашем исследовании в качестве сопутствующей патологии у обследованных пациентов выделены: дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному и гипермоторному типу, хронический гастроудоденит в стадии ремиссии, метаболический синдром (ожирение 1–2-й степени), рецидивирующий бронхит, дисметаболическая нефропатия, инфекция мочевыводящих путей в анамнезе, вторичный пиелонефрит в стадии ремиссии (рис. 1).

Среди ассоциированной патологии выявлены: контактный аллергический дерматит, АД, АР, аллергический конъюнктивит, ЛА, глистная инвазия – энтеробиоз, аскаридоз, описторхоз, лямблиоз (рис. 2).

Проведенный анализ анкетных данных выявил отягощенность аллергологического анамнеза у 86,12% пациентов, что коррелирует с данными литературы и подчеркивает важность наследственности в этиологии аллергопатологии [1, 27–31]. У 2,36% детей сведений о наличии аллергических заболеваний у родственников собрать не удалось ввиду отсутствия родителей. Отмечено, что 94,45% пациентов с различной периодичностью принимали АГС разных поколений в возрастной дозировке задолго до настоящего исследования.

Появление симптомов пациенты и их родители связывали со стрессом, употреблением пищевых продуктов (прием облигатных аллергенов: орехов, меда, консервантов, морепродуктов, цитрусовых, клубники), контактом

с животными и продуктами их жизнедеятельности, уборкой помещения, сменой нательного и постельного белья, постиранного новым порошком, и другими причинами. Симптомы ОК у пациентов характеризовались острым началом, сопровождалась зудом, наличием уртикарной сыпи (до волдырей) бледно-розового цвета, округлой/удлиненной формы, склонной к слиянию и образованию обширных очагов с неровными полициклическими краями на любом участке тела, включая слизистые оболочки глаз, полости рта, и явлениями инфильтрации, преимущественно в области шеи, плеч, бедер, локтевых и подколенных складок. У подавляющего большинства пациентов элементы сыпи отмечались от нескольких часов до нескольких дней и не оставляли следов. При поступлении (1 исследовательская точка) пациенты ощущали нарушение общего состояния – недомогание (88,89%), озноб/повышение температуры тела (5,56 и 8,34% соответственно), боли в суставах (2,78%).

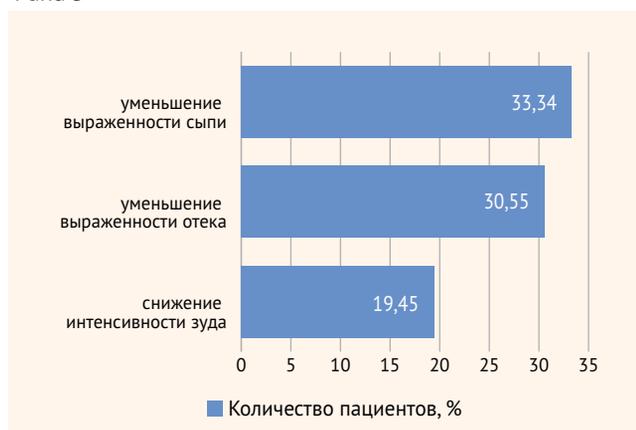
Специфическая аллергодиагностика, проведенная до момента настоящего поступления в клинику у 83,34% госпитализированных пациентов, выявила бытовую сенсibilизацию, в основном к аллергенам клеща домашней пыли и пера подушки, а также пыльцевую сенсibilизацию – к аллергенам пыльцы злаковых, сорных трав и деревьев. У подавляющего большинства обследованных пациентов выявлено сочетание нескольких аллергенов: ассоциация бытовых и пыльцевых; бытовых, пыльце-

- **Рисунок 3.** Показатели специфической алергодиагностики по анамнестическим данным обследованных пациентов
- **Figure 3.** Findings of specific allergy diagnostic testing according to the anamnestic data of the examined patients



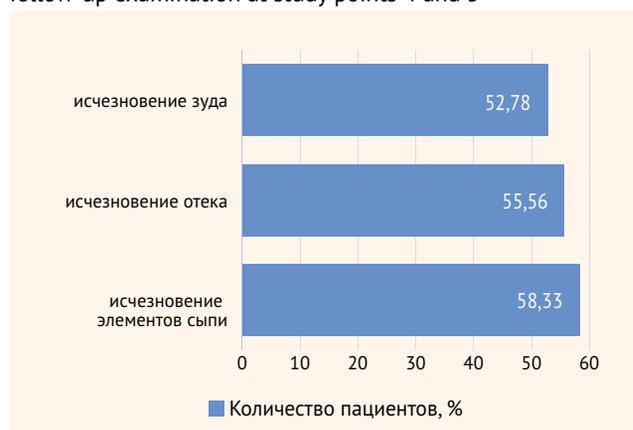
- **Рисунок 4.** Снижение интенсивности и выраженности клинических симптомов при динамическом обследовании на 4-й и 5-й исследовательских точках

- **Figure 4.** Reduction in intensity and severity of clinical symptoms during the follow-up examination at study points 4 and 5



- **Рисунок 5.** Исчезновение клинических симптомов при динамическом обследовании на 4-й и 5-й исследовательских точках

- **Figure 5.** Disappearance of clinical symptoms during the follow-up examination at study points 4 and 5



вых и пищевых. Анализ аллергенов внутри одной панели (бытовая/пыльцевая/пищевая) выявил более плотную ассоциацию, которую мы посчитали целесообразным разделить на группы: до 10, до 20 и более 20 аллергенов (рис. 3). Причем пациенты и их родители отмечали различную степень выраженности интенсивности реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа при проведении кожных проб.

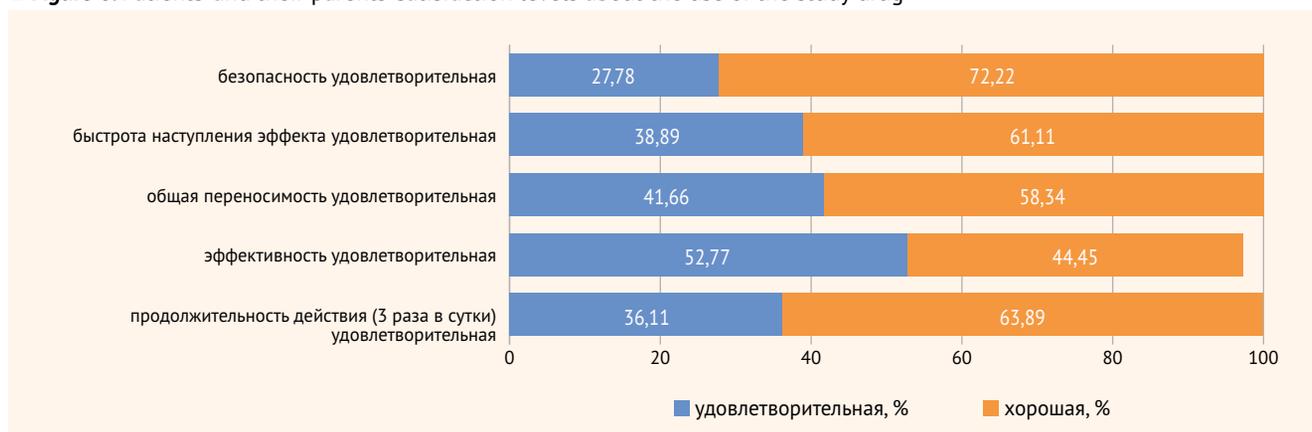
Инфузионная терапия (0,9%-ный изотонический раствор хлорида натрия, ацесоль) проводилась в первые сутки у всех обследованных пациентов, применение ее на 2-е и 3-и сут. потребовалось 27,78% ($p < 0,005$) и 5,56% ($p < 0,0001$) соответственно в связи с самостоятельными погрешностями в диете, несмотря на гипоаллергенный стол.

Клиническая эффективность диметиндена (Фенистил в каплях) у пациентов с ОК и в сочетании с АНО средней тяжести проявилась значимым снижением выраженности элементов уртикарной сыпи, инфильтрации и отека уже с первых суток. Так, к концу 1-го дня лечения симптомы отсутствовали у каждого десятого пациента ($\chi^2 = 1,2461$, $p = 0,0865$), сохранялись у каждого пятого ребенка ($\chi^2 = 53,6152$, $p = 0,0057$) и значительно уменьшились

у 2/3 исследуемых детей ($\chi^2 = 59,6281$, $p = 0,0062$). Таким образом, на фоне терапии диметинденом уже на 2–3 исследовательских точках статистически значимо уменьшились основные симптомы ОК и АНО. Динамика купирования исследуемых симптомов характеризовалась снижением интенсивности кожного зуда, выраженности сыпи (значительно побледневшая сыпь при отсутствии новых элементов) и отека и исчезновением указанных симптомов уже к концу 2-х сут. (4–5-я исследовательские точки) от начала лечения по сравнению с клиникой на момент госпитализации в стационар (рис. 4, 5). Необходимо отметить, что различия в клинической картине заболевания до лечения и к концу 3-го дня (6-я исследовательская точка) оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 102,1364$, $p = 0,0041$) – улучшение клинической динамики в совокупной оценке симптомов отмечено у 4/5 исследуемых.

В отношении влияния симптомов заболевания на качество жизни следует подчеркнуть, что все обследованные пациенты испытывали дискомфорт из-за наличия изучаемых симптомов. Нарушение сна (трудности с засыпанием и тревожный сон вследствие зуда) отмечали 91,67% исследуемых при поступлении, в то время как

● **Рисунок 6.** Результаты удовлетворенности пациентов и их родителей применением исследуемого препарата
 ● **Figure 6.** Patients' and their parents' satisfaction levels about the use of the study drug



к концу 1-го дня лечения нарушения сна отсутствовали у каждого третьего ребенка ($\chi^2 = 31,1643$, $p = 0,0168$), а к концу 3-го дня отмечалось статистически значимое снижение дискомфорта, связанного со сном, у подавляющего большинства исследуемых ($\chi^2 = 51,4627$, $p = 0,0036$).

При поступлении в стационар относительный уровень эозинофилии в общем анализе крови исследуемых детей (медиана и интерквартильный размах) составил 6,5% (1,3%; 19,1%). Повышенный уровень общего IgE регистрировался у 80,56% пациентов, причем у большинства детей достоверно более высокое значение уровня общего IgE отмечалось при наличии ассоциированной аллергической патологии.

Пациентам предлагали самостоятельно заполнять опросник в начале исследования: ежедневно в течение первых 3 дней от начала терапии диметинденом. Анализировали данные об эффективности, переносимости, безопасности, характере реакции на терапию и удовлетворенность лечением пациента. В конце периода наблюдения удовлетворение результатом лечения было практически у всех пациентов ($p < 0,0001$), один пациент посчитал, что прием антигистаминного средства позволяет ему употреблять в пищу продукты, содержащие облигатные аллергены (симптомы ОК продлились до 5 дней). Результаты оценки удовлетворенности эффективностью, безопасностью, переносимостью, быстротой наступления эффекта, продолжительностью действия препарата представлены на рис. 6. Отдельно необходимо выделить седативный эффект, который указали 52,78% опрошенных, причем выделяя его как положительный эффект препарата, учитывая выраженность кожного зуда и наличие нарушенного сна, особенно стадии засыпания.

Результаты исследования показали, что крапивница и ангионевротический отек с одинаковой частотой встречались среди детей обоего пола. Была выявлена высокая частота сочетанных форм аллергической патологии, что соответствует литературным данным [32]. Фенистил проявил себя эффективным препаратом в отношении клинических проявлений ОК и АНО, показал хорошим профилем безопасности, улучшал качество жизни пациентов. Указанные положительные эффекты Фенистила позволяют рекомендовать его в составе комплексного лечения ОК и АНО у пациентов со среднетяжелым течением.

ВЫВОДЫ

Таким образом, под диагнозами «острая крапивница» и «ангионевротический отек (Квинке)» могут скрываться как иммунные, так и неиммунные механизмы развития патологического состояния. Родители таких пациентов должны знать об опасности повторного употребления аллергена или контакта с ним. Причинные продукты, облигатные и пыльцевые аллергены, а также контактные аллергенные средства должны быть исключены из быта. Родители, учителя (воспитатели) и сам ребенок должны быть информированы об имеющемся у него заболевании и при питании вне дома интересоваться рецептурой предлагаемых блюд. Пациентам с анафилактическими или рецидивирующими ОАР на лекарства, продукты питания, укусы насекомых (особенно с клиникой отека) необходимо иметь дома АГС I поколения в качестве средства скорой помощи. На сегодняшний день АГС активно применяются врачами в клинической практике в качестве базовых средств лечения широкого спектра аллергических и воспалительных заболеваний. Несмотря на широкий спектр АГС, при выборе ЛС врач должен учитывать аллергологический анамнез пациента, конкретную клиническую ситуацию, диагноз, экспозицию наступления эффекта, возраст пациента, профиль безопасности препарата, особенно при использовании в детской практике и при наличии коморбидной патологии, а также курс лечения. Следование четким алгоритмам диагностики, лечения и профилактики АЗ, представленным в современных международных и российских клинических рекомендациях, способствует положительным результатам терапии. Диметинден занимает достойное место в комплексной терапии аллергических заболеваний в популяции людей разной возрастной категории. Как показали наши исследования, высокая клиническая эффективность и профиль безопасности диметиндена, наряду с хорошей переносимостью его у пациентов с острыми аллергическими заболеваниями, позволяют судить о возможности широкого применения данного препарата в качестве базисной противовоспалительной терапии при острых АЗ у детей.

Поступила / Received 21.12.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2022
 Принята в печать / Accepted 31.01.2022

Список литературы / References

1. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(1):18–24. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/802/802357cec6479b7dd97d515df4fa8838.pdf>. Fomina D.S., Goryachkina L.A. The choice of an antihistamine from the perspective of evidence-based medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(1):18–24. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/802/802357cec6479b7dd97d515df4fa8838.pdf>.
2. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;(11):854–856. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike. Revyakina V.A. Antihistamines in clinical practice. *RMJ. Medical Review*. 2014;(11):854–856. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike.
3. Надей Е.В., Нечаева Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией. *РМЖ*. 2019;(3):57–61. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_lechenii_allergicheskogo_rinita_v_fokuse_vnimaniya_pacienty_s_komorbidnoy_allergopatologiyey. Nadey E.V., Nechaeva G.I. Antihistamines for allergic rhinitis: focus on the patients with allergic comorbidities. *RMJ*. 2019;(3):57–61. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_lechenii_allergicheskogo_rinita_v_fokuse_vnimaniya_pacienty_s_komorbidnoy_allergopatologiyey/#ixzz71kbCqZyG.
4. Шабанов Д.В. Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией. *РМЖ*. 2018;8(1):59–63. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Terapiya_antigistaminnyimi_preparatami_pri_allergicheskoy_rinite_i_krapivnice_u_pacientov_s_atopiyey. Shabanov D.V. Therapy with antihistamine medications with allergic rhinitis and urticaria in patients with atopia. *RMJ*. 2018;8(1):59–63. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Terapiya_antigistaminnyimi_preparatami_pri_allergicheskoy_rinite_i_krapivnice_u_pacientov_s_atopiyey/#ixzz71kbHU00.
5. Gray C.L., Levin M.E., Du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *S Afr Med J*. 2017;107(10):904–909. Available at: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/12080>.
6. Liccardi G., Calzetta L., Baldi G., Berra A., Billeri L., Ciminati M. et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:3. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0081-z>.
7. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
8. Brozek G., Lawson J., Szumilas D., Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014. *Respir Med*. 2015;109(8):982–990. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.010>.
9. Bousquet J., Bedbrook A., Czarlewski W., Onorato G., Arnavielhe S., Laune D. et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin Transl Allergy*. 2019;11(9):16. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0252-0>.
10. Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В., Валева Ж.А., Попова С.М. Клиническая эффективность базисной противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):15–18. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-15-18>. Fayzullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V., Valeeva Zh.A., Popova S.M. Clinical efficacy of basic anti-inflammatory therapy for allergic rhinitis in children. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(1):15–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-15-18>.
11. Ненашева Н.М. Современная терапия атопического дерматита: роль эмолентов и антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2016;1(6):16–24. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>. Nenasheva N.M. Current Therapy of Atopic Dermatitis: a Role of Emollients and Antihistamines. *Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology*. 2016;1(6):16–24. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>.
12. Ревякина В.А. Роль антигистаминных средств в клинической практике. В: Взгляд врача на привычные вопросы. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(1):51–55. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_antigistaminnykh_sredstv_v_pediatricheskoy_praktike.html. Revyakina V.A. The role of antihistamines in clinical practice. A doctor's perspective on common questions. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(1):51–55. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/primenenie_antigistaminnykh_sredstv_v_pediatricheskoy_praktike.html.
13. Астафьева Н.Г., Борзова Е.Ю., Вишнева Е.А., Данильчева И.В., Елисотина О.Г., Ильина Н.И. и др. *Крапивница: клинические рекомендации*. М.; 2019. 57 с. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf>. Astaf'yeva N.G., Borzova E.Yu., Vishneva E.A., Danilycheva I.V., Yelisyutina O.G., Il'ina N.I. et al. *Urticaria in children: clinical guidelines*. Moscow; 2019. 57 p. (In Russ.) Available at: <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf>.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. *Пищевая аллергия: клинические рекомендации*. М.; 2018. 50 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaïtov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. *Food allergy: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 50 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf.
15. Тузлукова Е.Б., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Антигистаминные препараты. *РМЖ*. 2002;10(5):269. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty. Tuzlukova E.B., Ilyina N.I., Luss L.V. Antihistamines. *RMJ*. 2002;10(5):269. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty.
16. Барденикова С.И., Снитко С.Ю., Довгун О.Б., Лобанова Е.А., Дроздова Н.И. Острые аллергические реакции у детей: в фокусе провоцирующие факторы. *РМЖ*. 2019;1(11):66–70. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ostrye_allergicheskie_reakcii_u_detey_v_fokuse_provociruyuschie_faktory. Bardenikova S.I., Snitko S.Yu., Dovgun O.B., Lobanova E.A., Drozdova N.I. Acute allergic reactions in children: initiating agents in focus. *RMJ*. 2019;1(11):66–70. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ostrye_allergicheskie_reakcii_u_detey_v_fokuse_provociruyuschie_faktory.
17. Файзулина Е.В., Давыдов Ю.Ф. Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика. *Лечащий врач*. 2015;(11):16–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436368>. Fayzulina E.V., Davydov Yu.F. Drug allergies: classification, treatment, prevention. *Lechaschi Vrach*. 2015;(11):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436368>.
18. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Пятилова П.М. Антигистаминные препараты в клинической практике: оптимизация выбора с позиций фармакоэкономики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2015;23(4):230. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike_optimizaciya_vybora_s_pozitsiy_farmakoeconomiki. Belousova T.A., Goryachkina M.V., Pyatilova P.M. Antihistamines in clinical practice: optimization of choice from the standpoint of pharmacoeconomics. *RMJ. Medical Review*. 2015;23(4):230. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike_optimizaciya_vybora_s_pozitsiy_farmakoeconomiki.
19. Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., Eckers N., Nitsche O., Schramm D. et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2015;26(5):431–437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>.
20. Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты в терапии хронической крапивницы. *РМЖ*. 2018;8(1):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_vterapii_hronicheskoy_krapivnicy. Nenasheva N.M. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *RMJ*. 2018;8(1):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_vterapii_hronicheskoy_krapivnicy.
21. Zuberbiy T., Aberer W., Asero R., Abdul Latif A., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
22. Guillén-Aguinaga S., Jauregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., Guillén-Grima F., Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. <https://doi.org/10.1111/bjd.14768>.
23. Tantilipikorn P., Siriboonkoom P., Sookrong N., Thianboonsong A., Suwanwech T., Pinkaew B., Asanasan P. Prevalence of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in chronic rhinitis with negative skin prick test. *J Allergy Immunol*. 2019. Available at: https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/07/10_AP-170918-0408.pdf.

24. Bonertz A., Roberts G., Slater J.E., Bridgewater J., Rabin R., Hoefnagel M. et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: an analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy*. 2018;73(4):816–826. <https://doi.org/10.1111/all.13357>.
25. Mendelson M.H., Bernstein J.A., Gabriel S., Balp M., Tian H., Vietri J., Leibold M. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat*. 2016;28(3):229–236. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1227421>.
26. Balp M.M., Vietri J., Tian H., Isherwood G. The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: a Survey in Five European Countries. *Patient*. 2015;8(6):551–558. <https://doi.org/10.1007/s40271-015-0145-9>.
27. Maurer M., Abuzakouk M., Berard F., Canonica W., Oude Elberink H., Giménez-Arnau A. et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–2016. <https://doi.org/10.1111/all.13209>.
28. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf. Astafyeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
29. Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов. *РМЖ*. 2018;8(1):46–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskij_rinit_Problemy_vedeniya_pacientov. Nikiiforova G.N., Fedoskova T.G., Svistushkin V.M. Allergic rhinitis. Challenges of patients management. *RMJ*. 2018;8(1):46–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskij_rinit_Problemy_vedeniya_pacientov.
30. Ненасшева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2015;(1):14–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/dostizhenie_kontrolya_allergicheskogo_rinita_s_pomoshchyu_stupenchatoy_terapii.html. Nenasheva N.M. Stepwise Therapy for Reaching Control over Allergic Rhinitis. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonology & Otorhinolaryngology*. 2015;(1):14–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/dostizhenie_kontrolya_allergicheskogo_rinita_s_pomoshchyu_stupenchatoy_terapii.html.
31. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2018. 23 с. Режим доступа: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf. Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Pol'ner S.A. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 23 p. (In Russ.) Available at: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf.
32. Басс Е.А., Тузанкина И.А. Ранняя экспозиция аллергенов кошки и особенности течения аллергического ринита у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(5):12–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Rannyaya_ekspozitsiya_allergenov_koshki_i_osobennosti_techeniya_allergicheskogo_rinita_u_detey. Bass E.A., Tuzankina I.A. Allergic rhinitis in children and early exposure of cat allergens. *RMJ. Medical Review*. 2019;(5):12–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Rannyaya_ekspozitsiya_allergenov_koshki_i_osobennosti_techeniya_allergicheskogo_rinita_u_detey.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Закирова А.М.

Написание текста – Закирова А.М., Маланичева Т.Г.

Сбор и обработка материала – Сердинская И.Н., Ключкина А.И., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А.

Обзор литературы – Закирова А.М., Мансурова Г.Ш., Кадриев А.Г., Сердинская И.Н., Ключкина А.И., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А.

Перевод на английский язык – Рашитова Э.Л.

Анализ материала – Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Мансурова Г.Ш., Кадриев А.Г.

Статистическая обработка – Садриева Л.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Tatyana G. Malanicheva

Collection and processing of material – Inna N. Serdinskaya, Anastasia I. Kliushkina, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Guzel Sh. Mansurova, Albert G. Kadriev, Inna N. Serdinskaya, Anastasia I. Kliushkina, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Translation into English – Elina L. Rashitova

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Tatyana G. Malanicheva, Guzel Sh. Mansurova, Albert G. Kadriev

Statistical processing – Lilia N. Sadrieva

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; Scopus Author ID: 56175496000; SPIN-код: 4214-9400; azakirova@gmail.com

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>; Scopus Author ID: 8305600100; SPIN-код: 4230-3389; tgmal@mail.ru

Мансурова Гюзель Шамильевна, доцент, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>; Scopus Author ID: 57201640958; gsm98@mail.ru

Садриева Лилия Науфановна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Центральная городская клиническая больница №18; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Мавлютова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6958-6060>; aero77@ya.ru

Кадриев Альберт Гамилевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Сердинская Инна Николаевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>; inserz@yandex.ru

Рашитова Элина Ленаровна, преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; Scopus Author ID: 57214085589; SPIN-код: 1196-2131; elina.rashitova@gmail.com

Ключкина Анастасия Ивановна, студент, педиатрический факультет, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0846-9842>; nastashik@gmail.com

Зарипов Имиль Радикович, студент, педиатрический факультет, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-0427-4645>; zaripov.imil@yandex.ru

Кадриев Данил Альбертович, студент, лечебный факультет, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; 420055, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, д. 74; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; Scopus Author ID: 56175496000; azakirova@gmail.com

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>; Scopus Author ID: 8305600100; tgmal@mail.ru

Guzel Sh. Mansurova, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medical Aid and Simulation Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 74, Karl Marx St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>; Scopus Author ID: 57201640958; gsm98@mail.ru

Lilia N. Sadrieva, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2, Mavlyutov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6958-6060>; aero77@ya.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Inna N. Serdinskaya, Resident of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>; inserz@yandex.ru

Elina L. Rashitova, Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; Scopus Author ID: 57214085589; elina.rashitova@gmail.com

Anastasia I. Kliushkina, Student, Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0846-9842>; nastashik@gmail.com

Imil R. Zaripov, Student, Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; zaripov.imil@yandex.ru

Danil A. Kadriev, Student, Faculty of Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 74, Karl Marx St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru