



Роль антигистаминных препаратов второго поколения в лечении клинических проявлений пищевой аллергии у подростков и взрослых

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144031@gmail.com

Последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению распространенности пищевой аллергии. Этим заболеванием страдают миллионы людей (дети, подростки, взрослые). В статье рассматривается роль современных антигистаминных препаратов в лечении симптомов, прежде всего кожных, аллергической реакции на пищевой продукт у взрослых и подростков. Кроме того, обсуждаются вопросы распространенности пищевой аллергии, классификация реакций пищевой гиперчувствительности, иммунологические механизмы, клинические проявления, диагностические и терапевтические подходы к пищевой аллергии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, пищевая гиперчувствительность, антигистаминные препараты

Тенденция к увеличению распространенности пищевой аллергии, наблюдаемая на протяжении последних десятилетий, побудила Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) к разработке Руководства по пищевой аллергии и анафилаксии – EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Документ был опубликован в этом году [1].

Определение, классификация и распространенность пищевой аллергии

Под пищевой аллергией понимаются побочные реакции на пищевой продукт, обусловленные иммунологическими механизмами (IgE, не IgE или и тем и другим) и развивающиеся у сенситивизированных лиц. Пищевая аллергия, известная со времен Гиппократов, а возможно и раньше (Вавилонский Талмуд упоминает о непереносимости

яичного белка и предлагает варианты лечения), – наиболее очевидный для пациентов вид аллергии, который подтверждается клинико-диагностическими процедурами и врачебным заключением значительно реже, чем утверждается пациентами. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности пищевой аллергии по данным самооценки с помощью вопросников и в несколько раз более низкой распространенности по результатам специфического аллергологического обследования. Данные последнего Европейского систематического обзора эпидемиологических исследований пищевой аллергии [2] показали, что в среднем в Европе распространенность пищевой аллергии по данным самооценки в момент проведения исследования достигает 6%, а распространенность пищевой аллергии, отмечаемой когда-либо в жизни, – 17%. В то же время частота подтвержденной провокационным тестом пищевой аллергии составляет только 1%. Ее частота выше среди детской популяции, а также в странах Северо-Западной Европы. В Южной



Европе частота пищевой аллергии значительно ниже, хотя в обзоре указывается на недостаток исследований в Восточной и Южной Европе с применением стандартизованного двойного слепого плацебоконтролируемого провокационного теста для подтверждения диагноза пищевой аллергии [2]. Отметим, что распространенность пищевой аллергии в некоторых избранных популяциях значительно выше, чем в популяции в целом. Пищевую аллергию имеют:

- от 30 до 50% детей с атопическим дерматитом [3, 4];
- от 2 до 8% лиц с бронхиальной астмой [5];
- 1–5% пациентов с хронической крапивницей [6];
- свыше 10% лиц, перенесших анафилактический шок [7].

Пищевая аллергия относится к побочным реакциям на пищу, а именно к реакциям пищевой гиперчувствительности, которые могут быть аллергическими, если обусловлены иммунологическими механизмами, и неаллергическими (рис. 1) [8].

Неаллергическая пищевая гиперчувствительность нередко становится следствием метаболических нарушений. В ряде случаев механизм гиперчувствительности известен. Это непереносимость молока и молочных продуктов из-за дефицита фермента лактазы, гиперреактивность на вазоактивные амины, входящие в состав ряда пищевых продуктов (кофеин – в кофе и чае, гистамин – в ферментированных продуктах и напитках, консервированной рыбе, томатах, шпинате, тирамин – в ферментированных сырах, пивных дрожжах, маринованной сельди, серотонин – в ананасах, бананах, арахисе, крапиве, фенилэтиламин – в шоколаде, бананах, сырах, красных винах, фасоли). Однако во многих случаях механизм гиперчувствительности остается неясным. Понятно одно: иммунные механизмы не участвуют в формировании неаллергической пищевой гиперчувствительности. Таким образом, пищевая гиперчувствительность, обусловленная

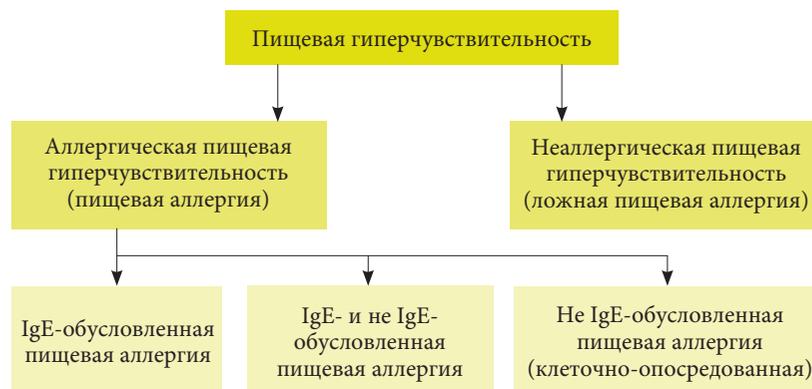


Рис. 1. Классификация реакций пищевой гиперчувствительности

иммунологическими механизмами, называется пищевой аллергией. Эта реакция не связана с рядом физиологических или токсических эффектов пищевых продуктов и может возникать после употребления небольшого количества продукта. Пищевая аллергия может быть опосредована IgE-антителами. Именно аллергические реакции первого типа индуцируются большинством идентифицированных пищевых аллергенов (более 170 пищевых продуктов). В последнее время особое внимание уделяется не IgE-обусловленной (клеточно-опосредованной) и комбинированной IgE- и клеточно-опосредованной пищевой аллергии с такими клиническими проявлениями, как атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит.

Пищевые продукты, наиболее часто вызывающие аллергические реакции

Теоретически любой пищевой продукт способен вызвать аллергическую реакцию. Однако на практике симптомы клинически значимой аллергии чаще вызывают несколько пищевых продуктов: коровье молоко, куриные яйца, пшеница, соя, арахис, лесные орехи, рыба и ракообразные. Это было еще раз продемонстрировано в недавнем Европейском систематическом обзоре [9]. Как правило, аллергия к коровьему молоку и куриным яйцам отмечалась у детей младшего возраста, а аллергия

к арахису, лесным орехам, рыбе и ракообразным – в популяции более старших детей, подростков и взрослых [9].

Традиции питания, существующие в разных странах и регионах мира, способны влиять на частоту аллергических реакций на разные пищевые продукты. Например, в Италии, как и в других европейских средиземноморских странах, часто имеют место аллергические реакции на свежие фрукты и овощи, в странах Северной Европы – аллергические реакции на рыбу (треску), в США – на арахис.

Существует мнение, что частота пищевой аллергии возрастает в результате использования генетически модифицированных продуктов. Между тем достоверных данных, которые подтверждали бы этот факт, нет, а результаты исследований показывают, что лица, имеющие аллергию к нативному продукту, аналогичным образом реагируют и на генетически модифицированный продукт [10]. Вместе с тем удаление основного аллергенного белка, например, из арахиса способно привести к созданию безопасного продукта [10]. Еще один распространенный миф – связь пищевой аллергии с пищевыми добавками: консервантами, красителями, ароматизаторами и т.д. Аллергические реакции на пищевые добавки редки: от 0,01 до 0,23% в общей популяции, поскольку большинство пищевых добавок имеет простую химическую структуру и низкий молекулярный вес [11].



Истинную IgE-обусловленную аллергию вызывают только ферменты и некоторые белки, получаемые из животных и растений и используемые в процессе приготовления пищи. Такие реакции могут быть индуцированы папаином, желатином, альфа-амилазой, кармином, аннато [11, 12].

Молекулярный вес большинства пищевых аллергенов от 10 до 70 kD. Аллергены с более высокой молекулярной массой должны быть фрагментированы. Это так называемые скрытые аллергены. В зависимости от температурного воздействия пищевые аллергены подразделяются на две группы: термостабильные (устойчивые к нагреванию) и термолабильные (не устойчивы к нагреванию).

В термостабильную группу аллергенов, характеризующихся линейной структурой белка, входят аллергены арахиса, рыбы, лактоглобулин молока, яичный альбумин. Все они устойчивы к высоким температурам и способны вызывать аллергические реакции даже после приготовления продукта.

Пищевые аллергены термолабильной группы имеют пространственную структуру белка. Под воздействием высокой температуры трехмерная структура белка изменяется и аллергены утрачивают активность. К этой группе отно-

сятся аллергены фруктов, овощей, мяса, которые часто утрачивают аллергенность при термической обработке, но активны в сырых фруктах и овощах.

Иммунологические механизмы и клинические проявления пищевой аллергии

В таблице 1 представлены иммунологические механизмы и развивающиеся на их основе клинические проявления пищевой аллергии [12]. Как видим, клинические проявления пищевой аллергии разнообразны и неспецифичны.

Симптомы пищевой аллергии могут появиться через несколько минут или часов после употребления в пищу «виновного» пищевого продукта и варьировать по тяжести – от легких до жизнеугрожающих. Клинические проявления наиболее распространенной IgE-обусловленной пищевой аллергии возникают, как правило, в течение нескольких минут или одного-двух часов после употребления пищевого аллергена и могут быть:

- локальными (оральный аллергический синдром);
- системными (анафилаксия);
- гастроинтестинальными (тошнота, рвота, боли в животе колющего или спастического характера, диарея);
- респираторными (ринит, бронхиальная астма);

- кожными (зуд, эритема (покраснение кожных покровов), крапивница и/или ангиоотек, атопический дерматит (участвуют и Т-обусловленные реакции), кореподобная сыпь).

Тяжесть клинических проявлений пищевой аллергии зависит от количества и вида (сырой или приготовленный) съеденного продукта, сопутствующих обстоятельств (физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов, употребление алкоголя). Возраст пациента и имеющиеся у него заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит и др.) также влияют на тяжесть симптомов. Например, развитие наиболее тяжелого клинического проявления пищевой аллергии – анафилаксии зачастую определяется наличием таких факторов риска, как возраст больных (чаще у детей, подростков и лиц молодого возраста), наличие атопических заболеваний (прежде всего бронхиальной астмы) и/или адъювантных факторов (физическая нагрузка, стресс, гормональные изменения в течение менструального цикла, лекарственные средства: ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, кодеин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы и др.).

Одно из наиболее распространенных клинических проявлений пищевой аллергии у взрослых – крапивница. Она может сопровождаться ангиоотеком, развивающимся в результате отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или подслизистых тканей. Обычная спонтанная крапивница может быть острой, если продолжается менее шести недель, и хронической в случае персистенции высыпаний более шести недель [13].

В патофизиологии крапивницы ключевую роль играют тучные клетки кожи, активация которых иммуно- или неиммунообусловленными триггерами приводит к высвобождению из них преформированных и вновь образованных медиаторов. При пищевой аллергии таким триггером

Таблица 1. Иммунологические механизмы и клинические проявления пищевой аллергии

Иммунологические механизмы	Клинические проявления
IgE-опосредованный	Оральный аллергический синдром Анафилаксия (в том числе индуцированная физической нагрузкой) Крапивница и ангиоотек Контактная крапивница Ринит и бронхиальная астма Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность
Комбинированный IgE- и клеточно-опосредованный	Атопический дерматит Эозинофильный эзофагит Эозинофильный гастроэнтерит
Не IgE-опосредованный (клеточный)	Пищевой энтероколит Пищевой проктоколит Аллергический контактный дерматит Синдром Хейнера



являются IgE-антитела к пищевому аллергену. Гистамин, брадикинин, лейкотриен C₄, простагландин D₂ и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – основные биологически активные вещества, секретируемые тучной клеткой в ответ на взаимодействие пищевого аллергена со специфическими IgE, фиксированными на ее мембране. Эти медиаторы вызывают экстравазацию плазмы в дерму, что и приводит к формированию волдыря. Интенсивный зуд, сопровождающий этот процесс, – результат активации гистамином немиелинизированных С-волокон нервных окончаний в коже. Гистамин – естественный лиганд для четырех типов связанных с мембраной рецепторов – H₁, H₂, H₃, H₄. Наиболее изучены и значимы H₁- и H₂-рецепторы. Они присутствуют на многих типах клеток. H₁-рецепторы (постсинаптические) представлены в клетках гладких мышц бронхов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сердца и сосудов, головного мозга. H₂-рецепторы (постсинаптические) имеются на клетках слизистой желудка, матки, головного мозга. Активация H₁-рецепторов гистамина на эндотелиальных и гладкомышечных клетках приводит к увеличению проницаемости капилляров. Активация H₂-рецепторов гистамина приводит к вазодилатации артериол и венул.

Как известно, гистамин – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, обладающий широким спектром биологической активности, осуществляемой путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Основные фармакологические эффекты гистамина проявляются повышением проницаемости сосудов, отеком, гиперсекрецией и спазмом гладкой мускулатуры. Именно эти эффекты гистамина блокируют антигистаминные препараты. Однако из тучной клетки секретируются и другие медиаторы, которые также являются фармакологически активными субстанциями и вносят свой вклад в формирование

симптомов аллергической реакции. В частности, таким фармакологически активным медиатором тучной клетки является ФАТ.

Роль ФАТ в патогенезе пищевой аллергии и анафилаксии

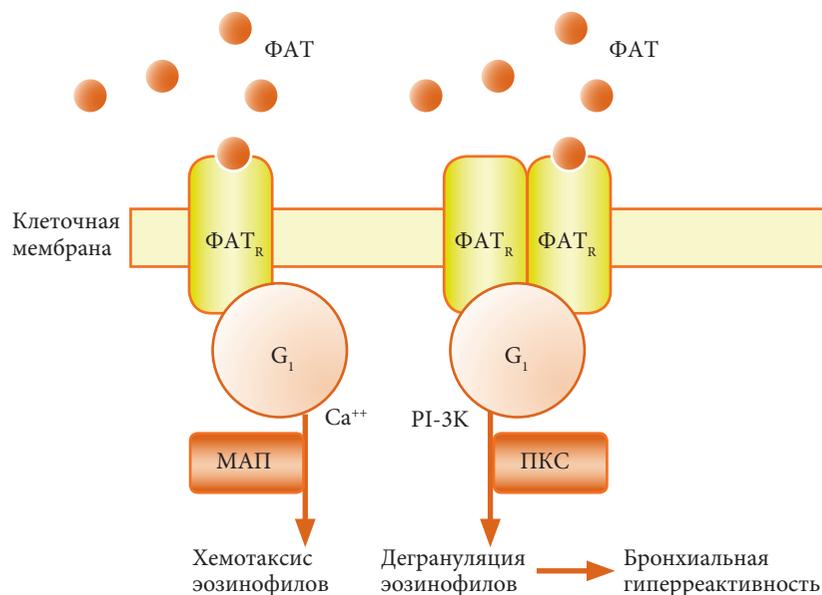
ФАТ – провоспалительный фосфолипид, синтезируемый клетками воспаления (базофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки) под воздействием бактерий и вирусов, иммунных комплексов, компонентов комплемента (C₃A, C₅A), а также в результате IgE-опосредованной стимуляции тучных клеток и базофилов, в том числе под воздействием пищевых аллергенов. ФАТ обладает следующими свойствами:

- вызывает агрегацию тромбоцитов;
- активирует тучные клетки легких человека;
- вызывает дегрануляцию эозинофилов мышей и человека;
- привлекает эозинофилы и нейтрофилы, активирует их;
- при ингаляционном пути введения может вызвать кратко-

временную бронхиальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию;

- повышает сосудистую проницаемость, причем это действие в 1000 раз сильнее, чем у гистамина;
- стимулирует биосинтез циклооксигеназных (тромбоксан A₂) и липоксигеназных (цис-лейкотриены) продуктов [14–17].

Фармакологические эффекты ФАТ так же, как эффекты гистамина, реализуются через специальные рецепторы на клетках (G₁ и G₂), которые экспрессируются на тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах, В-лимфоцитах, кератиноцитах, клетках легкого, головного мозга, почек, печени, селезенки (рис. 2). Логично предположить, что блокада рецепторов ФАТ на клетках будет приводить к уменьшению или полной отмене фармакологических эффектов этого медиатора. Кроме того, циркулирующий уровень ФАТ контролируется активностью специальных ферментов ФАТ-ацетилгидролаз, приводящих к деградации ФАТ [18, 19].



ФАТ_R – мономерный и димерный рецепторы, G₁ и G₂ – G-белки, МАП – митоген-активируемая протеинкиназа, PI-3K – фосфоинозитид-3-киназа, ПКК – протеинкиназа С.

Рис. 2. Взаимодействие ФАТ со специфическими рецепторами на клетках



ФАТ участвует в патогенезе самого грозного проявления аллергической реакции – анафилаксии. Пищевая аллергия – одна из распространенных причин анафилаксии (и самая частая у детей). Как показали результаты исследования у животных, трансдукция биологических сигналов после связывания ФАТ со специфическими рецепторами на тромбоцитах, моноцитах, макрофагах и нейтрофилах приводит к манифестации симптомов анафилаксии [20]. Применение антагонистов ФАТ-рецепторов у мышей, кроликов и крыс предупреждает развитие анафилаксии [20]. Мыши, лишённые ФАТ-рецепторов, не развивают фатальную анафилаксию в отличие от обычных мышей [21]. Инактивация ФАТ-ацетилгидролазы также защищает от анафилаксии и позволяет предположить, что у лиц

со сниженным уровнем ФАТ-ацетилгидролаз следует ожидать тяжелые проявления анафилаксии.

R. Vadas и соавт. изучали плазменный уровень ФАТ и активность ФАТ-ацетилгидролаз у 41 пациента (26 женщин и 15 мужчин в возрасте от 15 до 74 лет) с анафилаксией и 23 контрольных больных без анафилаксии [22].

Проспективная часть исследования включала анализ плазменного уровня ФАТ и активности ФАТ-ацетилгидролаз в зависимости от тяжести системной реакции. В ретроспективную часть исследования вошли девять больных, умерших от тяжелой анафилаксии. Анафилактическая реакция у 22 пациентов была вызвана пищевыми продуктами, у 12 – лекарствами, у двоих – ужалением насекомых. У пяти пациентов была идиопатическая анафилаксия. Как показали результаты исследования, сывороточный уровень ФАТ прямо коррелировал, а активность ФАТ-ацетилгидролаз в сыворотке крови обратно коррелировала с тяжестью анафилаксии (рис. 3). У пациентов с фатальной анафилаксией на арахис уровень ФАТ в сыворотке крови был максимальным, тогда как активность ФАТ-ацетилгидролаз минимальной, что могло свидетельствовать об участии ФАТ-ацетилгидролаз и ФАТ в развитии тяжелой анафилаксии [22].

Таким образом, ФАТ обуславливает большинство гемодинамических нарушений при анафилаксии, вызывая выраженную редукцию коронарного кровотока и сократимости миокарда [23], прямой аритмогенный эффект за счет взаимодействия с ионными каналами на кардиомиоцитах [23], активируя эозинофилы и нейтрофилы в миокарде [24], в системном кровотоке периферическую вазодилатацию с относительной гиповолемией и тяжелой гипотензией [24].

Кроме того, ФАТ-активируемая агрегация тромбоцитов является основной причиной ДВС-синдрома, часто ассоциированно-

го с тяжелой анафилаксией [25]. Важно, что большая часть сердечно-сосудистых эффектов ФАТ вызывается пикомолярными концентрациями медиатора, что обуславливает необходимость контроля эффектов ФАТ.

Диагностика пищевой аллергии

Учитывая неспецифичность клинических проявлений пищевой аллергии, основное внимание следует уделять связи симптомов с пищевыми продуктами. При этом надо помнить, что аллергическая реакция может быть спровоцирована не только при употреблении/проглатывании пищевого аллергена, но и при его поступлении в организм ингаляционным путем или при контакте с кожей. Тщательно собранный анамнез и анализ пищевого рациона нередко позволяют определить пищевой аллерген. На рисунке 4 представлен алгоритм диагностики пищевой аллергии, предложенный международными экспертами [1]. Результаты исследований свидетельствуют, что прогностическая ценность анамнеза и клинических симптомов для диагностики немедленной пищевой аллергии (изолированно или в комбинации с кожными тестами или определением специфических IgE в сыворотке крови) составляет от 50 до 100% [26–28]. При наличии клинических симптомов их редукция в результате назначения элиминационной диеты с исключением подозреваемого пищевого аллергена на две – четыре недели служит дополнительным подтверждением диагноза пищевой аллергии. Кожные тесты и определение специфических IgE-антител к пищевым аллергенам считаются первостепенными в диагностике немедленной IgE-обусловленной аллергии. Однако как и анамнез, эти тесты не всегда способны точно диагностировать пищевую аллергию. Именно поэтому диагностическая элиминационная диета и оральная провокационный тест с подозреваемым пищевым аллергеном являются необходимыми диагностическими приемами для подтверждения

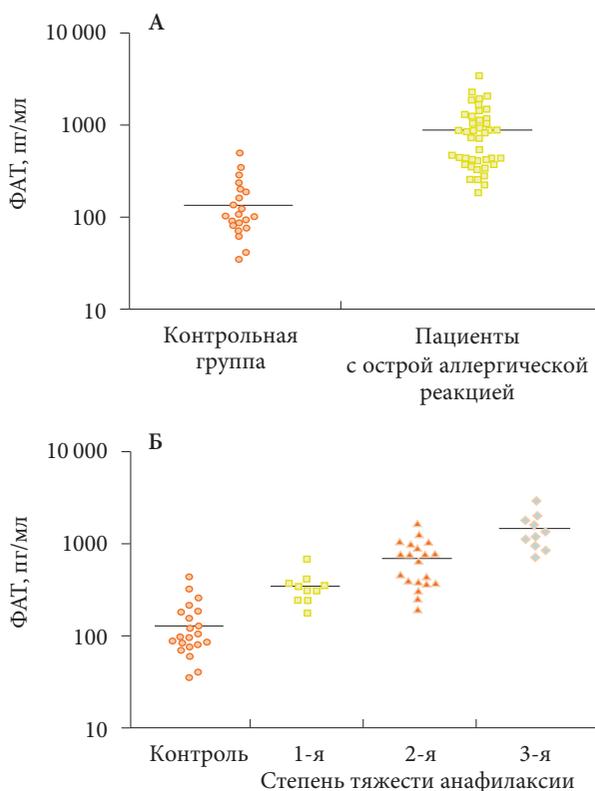


Рис. 3. Уровень ФАТ в сыворотке крови: повышен у больных с острой аллергической реакцией по сравнению с пациентами контрольной группы (А) и коррелирует с тяжестью анафилаксии больных (Б)



диагноза как IgE-обусловленной, так и не IgE-обусловленной пищевой аллергии.

Вместе с тем для большинства пищевых аллергенов положительный результат кожного прик-теста с аллергенными экстрактами хорошего качества высоко коррелирует с клиническими симптомами. В отсутствие таких диагностических аллергенов и/или при подозрении на участие минорных или нестабильных аллергенов (фрукты и овощи) возможна постановка кожных тестов с нативными продуктами [1]. Для подтверждения диагноза индуцированных пищей энтеропатий необходимо проведение эндоскопических исследований и биопсии.

Современные методы молекулярной или компонентной диагностики позволяют выявить специфические IgE (sIgE) против главных (мажорных) антигенов пищевых продуктов, что увеличивает специфичность метода диагностики и может быть полезно в случае неубедительных данных кожных тестов и результатов определения sIgE. Например, определение sIgE к главному аллергену арахиса Ara h2 показывает 100%-ную чувствительность и 70–80%-ную специфичность [29], а определение омега-5-глиадина имеет высокую диагностическую значимость для пищевой аллергии к пшенице, индуцированной физической нагрузкой [30]. Методы молекулярной аллергической диагностики в настоящее время широко изучаются и активно внедряются в клиническую практику.

В современном Европейском руководстве по пищевой аллергии вновь обращается внимание на то, что такие тесты, как биорезонансная диагностика, иридодиагностика, кинезиология и диагностика по волосам, а также цитотоксические тесты и определение IgG и IgG₄, не являются валидизированными методами и не могут быть рекомендованы для диагностики пищевой аллергии [1]. Так, наличие специфических к пищевым аллергенам IgG₄ свидетельствует лишь о том, что пациент, особенно с атопичес-



Рис. 4. Алгоритм диагностики пищевой аллергии (sIgE – специфические IgE)

ким заболеванием, многократно и длительно контактировал с данным пищевым продуктом, который воспринимается иммунной системой как чужеродный белок. Она реагирует на него синтезом антител (IgG₄), не обладающих сенсibiliзирующей и функциональной высвобождения медиаторов аллергической реакции.

Как уже отмечалось, провокационный оральнй тест в большинстве случаев является обязательным диагностическим приемом для подтверждения диагноза пищевой аллергии, а двойной слепой плацебоконтролируемый провокационный тест уже давно признан золотым стандартом диагностики пищевой аллергии. Провокационный тест с пищевыми аллергенами может быть открытым и слепым. В настоящее время опубликованы специальные руководства по проведению оральнго провокационного теста с пищевыми аллергенами, содержащие все детали процедуры, дозы и виды аллергенов [31, 32].

Лечение пищевой аллергии

Лечение пищевой аллергии складывается из симптоматической

терапии в период клинических проявлений и профилактической стратегии для минимизации риска будущих реакций аллергической пищевой гиперчувствительности, предусматривающей прежде всего элиминационную диету с исключением аллергенного пищевого продукта, образование пациента и разработку фармакологической и нефармакологической стратегии в отношении возможных будущих реакций. Активно исследуются возможности аллергенспецифической иммунотерапии пищевой аллергии, которая демонстрирует многообещающие результаты, но пока не рекомендована для клинической практики [33].

Симптоматическое лечение пищевой аллергии в период клинических проявлений определяется видом и тяжестью симптомов. При развитии анафилаксии первостепенным препаратом считается адреналин. При кожных и гастроинтестинальных проявлениях применяются антигистаминные и глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. Респираторные симптомы эффективно устраняются антигистаминными, бронхолитическими препаратами или ГКС.



Таблица 2. Антигистаминные препараты (классификация, химическое и оригинальное торговое наименование)

Антигистаминные препараты	
седативные (первого поколения)	неседативные (второго поколения)
Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин)
Клемастин (Тавегил)	Цетиризин (Зиртек)
Прометазин (Пипольфен)	Фексофенадин (Телфаст)
Мехитазин (Прималан)	Эбастин (Кестин)
Хлоропирамин (Супрастин)	Дезлоратадин (Эриус)
Диметинден (Фенистил)	Левоцетиризин (Ксизал)
Гидроксизин (Атаракс)	Рупатадин (Рупафин)
Ципрогептадин (Перитол)	Для местного применения
Хифенадин (Фенкарол)	Азеластин (Аллергодил)
Секвифенадин (Бикарфен)	Олопатадин (Опатанол)
	Левокабагин (Тизин Алерджи, Визин Алерджи)

Роль антигистаминных препаратов в лечении симптомов пищевой аллергии

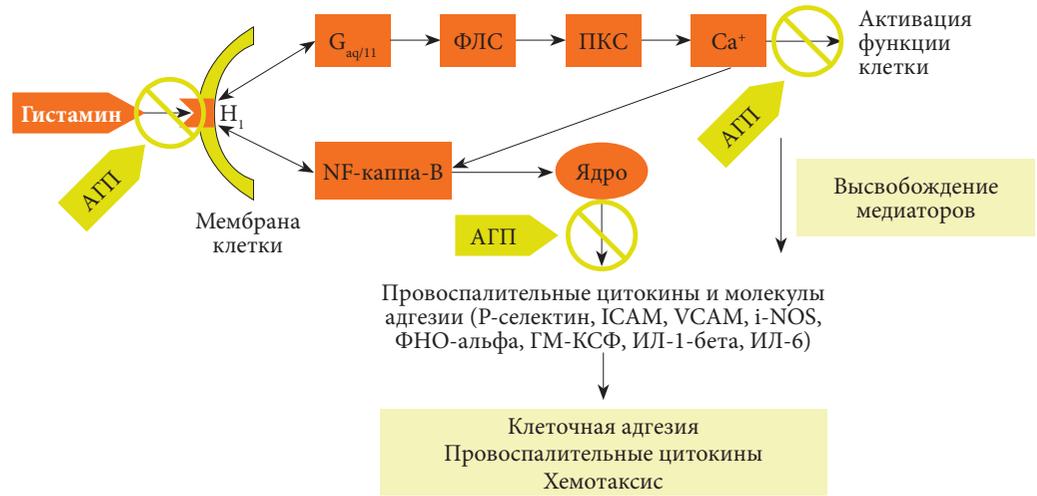
Систематический обзор, выполненный в рамках Европейского руководства по пищевой аллергии и посвященный неотложной и длительной терапии пищевой аллергии, показал, что доказательных данных о неотложной терапии нежизнеугрожающих проявлений пищевой аллергии мало. Однако применение H_1 -антигистаминных препаратов может быть эффективно. Результаты трех рандомизированных и двух нерандомизированных клинических исследований продемонстрировали влияние данных препаратов на симптомы перекрестной реактивности у больных поллинозом [34]. Обратите внимание: эффективность антигистаминных препаратов в лечении более тяжелых реакций пищевой аллергии не отмечена, а профилактическое назначение антигистаминных препаратов может маскировать ранние симптомы анафилаксии и приводить к отсроченному назначению адреналина. Поэтому антигистаминные препараты назначаются при уже развившихся, не угрожающих жизни симптомах пищевой аллергии, таких как оральный аллергический синдром, крапивница, атопический дерматит, аллергический ринит.

Существует две группы антигистаминных препаратов: первого (седативные) и второго (неседативные) поколения (табл. 2). Использование антигистаминных препаратов первого поколения ограничивается их побочными эффектами: выраженным седативным действием, холинергическим, адренергическим эффектами, коротким периодом действия, быстрым развитием тахифилаксии. Описаны неблагоприятные, потенцирующие взаимодействия этой группы препаратов с алкоголем, психотропными и снотворными средствами. Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Противогистаминное действие этих препаратов проявляется быстро (в течение 1–2 часов) и длится до 12–24 часов. Соответственно они применяются один, максимум два раза в сутки. Антигистаминные препараты второго поколения практически лишены или обладают незначительным седативным действием, которое обычно не отличается от эффекта плацебо, не влияют на холинергические и адренергические рецепторы или это влияние незначительно. Данные препараты эффективны в отношении купирования симптомов немедленной аллергической реакции и крапивницы. Причем

этот эффект дозозависимый [35]. В экспериментальных исследованиях показано, что спектр их фармакологической активности не ограничивается связыванием с H_1 -гистаминовыми рецепторами, с которыми они взаимодействуют по принципу обратных агонистов, стабилизируя H_1 -рецептор в неактивном состоянии [36]. Антигистаминные препараты подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1) и P-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)). Эти данные позволяют говорить о наличии у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта, опосредованного даун-регуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-kappa B) и активирующий протеин 1 (AP-1), отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул [37] (рис. 5). В соответствии с рекомендациями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), Европейского дерматологического сообщества (European Dermatology Forum, EDF), Всемирной организации по аллергологии (World Allergy Organization, WAO) седативные антигистаминные препараты первого поколения больше не должны использоваться в качестве терапии первого выбора, за исключением случаев, когда антигистаминные препараты второго поколения недоступны или когда преимущества их использования перевешивают рис-



ки [38]. В частности, речь идет о парентеральном введении антигистаминных препаратов. Как известно, парентеральных форм антигистаминных препаратов второго поколения пока нет. На отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор антигистаминных препаратов второго поколения. Особого внимания заслуживает относительно новый антигистаминный препарат рупатадин. Особенностью молекулы рупатадина является способность оказывать антагонистическое действие не только по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам, но и ФАТ-рецепторам. При этом рупатадин демонстрирует высокое сродство к этим рецепторам. Исследования рупатадина *in vitro* в высокой концентрации показали подавление дегрануляции тучных клеток, вызванной иммунологическими и неиммунологическими раздражителями, подавление хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, а также высвобождения цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, фактора некроза опухоли альфа) из тучных клеток и моноцитов человека. Кроме того, рупатадин вызывал дозозависимое подавление экспрессии молекул адгезии нейтрофилов [39–42]. Вследствие селективности в отношении периферических H_1 -гистаминовых рецепторов рупатадин не оказывает значительного влияния на активность центральной нервной системы в дозах 10 или 20 мг/ день [42]. Некоторые из его метаболитов (дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин) сохраняют антигистаминную активность и могут вносить свой вклад в общую эффективность препарата. Поскольку выброс гистамина – ключевое звено в патогенезе аллергической реакции немедленного типа, в том числе в ответ на пищевой аллерген, закономерно ожидать, что назначение рупатадина при кожных (крапивница) и респираторных (аллергический ринит) проявлениях пищевой аллергии будет эффективно купировать симптомы.



AGP – антигистаминный препарат, ФЛС – фосфолипаза С, ПКС – протеинкиназа С, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

Рис. 5. Эффекты взаимодействия агониста (гистамин) и обратного агониста (антигистаминный препарат) с H_1 -рецептором

Высокую эффективность рупатадина в отношении контроля симптомов крапивницы подтверждают результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования. В ходе исследования сравнивали эффективность и безопасность рупатадина с таковыми другого хорошо известного и эффективного антигистаминного препарата – цетиризина у больных хронической спонтанной крапивницей [43]. У всех пациентов (70 больных) за шесть недель терапии произошло значимое уменьшение симптомов крапивницы и выраженности зуда. Однако достоверно более выраженная положительная динамика заболевания отмечалась у пациентов, получавших рупатадин. Общее число нежелательных явлений составило 39 и 21% для цетиризина и рупатадина соответственно, седативный эффект чаще отмечался на фоне применения цетиризина (8 vs 4) (рис. 6) [43]. Таким образом, двойной механизм действия рупатадина, проявляющийся выраженной селективной блокадой H_1 -рецепторов и значительной ингибиторной активностью по отношению к ФАТ-рецепторам, реализуется в высокой клини-

ческой эффективности препарата в отношении кожных проявлений аллергии и симптомов аллергического ринита, что было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 10 мг рупатадина, и рекомендован для однократного применения при симптоматическом лечении аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет).

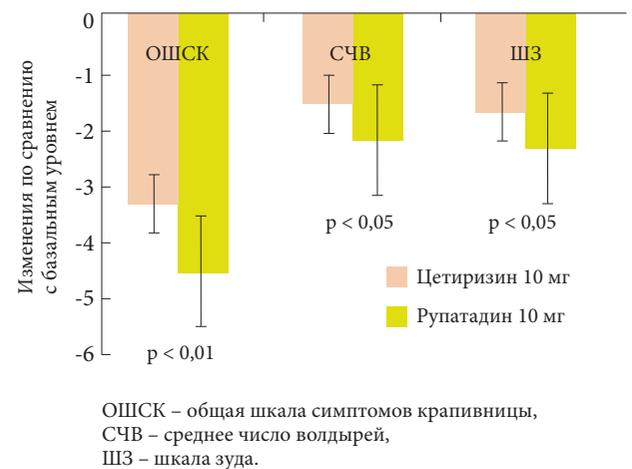


Рис. 6. Сравнительная эффективность рупатадина и цетиризина у больных хронической спонтанной крапивницей

**Заключение**

Клинические проявления пищевой аллергии неспецифичны и разнообразны, но в основе большинства из них лежит немедленная аллергическая реакция с участием IgE-антител. Тщательно собранный анамнез и анализ пищевого рациона нередко позволяют предположить, а кожные тесты и определение специфических IgE установить пищевой аллерген. Однако окончательно верифицировать диагноз пищевой аллергии позволяет только провокационный тест. Лечение пищевой аллергии складывается из симптоматической

терапии в период клинических проявлений и профилактической стратегии для минимизации риска будущих реакций, включающей элиминационную диету с исключением аллергенного пищевого продукта, образование пациента и разработку фармакологической и нефармакологической стратегий в отношении возможных реакций. Современные антигистаминные препараты второго поколения являются эффективными средствами для купирования не угрожающих жизни симптомов пищевой аллергии, таких как оральный аллергический синдром, крапивница,

аллергический ринит. Одним из представителей данного класса препаратов является рупатадин, обладающий двойным механизмом действия: выраженной селективной блокадой H_1 -рецепторов и значительной ингибиторной активностью по отношению к ФАТ-рецепторам, что реализуется высокой клинической эффективностью препарата в отношении кожных проявлений аллергии и симптомов аллергического ринита. Это позволяет рекомендовать рупатадин для лечения не угрожающих жизни симптомов пищевой аллергии у взрослых и подростков с 12 лет. 🍷

Литература

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 1008–1025.
- Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 1. P. 62–75.
- Eigenmann P.A., Sicherer S.H., Borkowski T.A. et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis // *Pediatrics*. 1998. Vol. 101. № 3. E8.
- Burks A.W., James J.M., Hiegel A. et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions // *J. Pediatr*. 1998. Vol. 132. № 1. P. 132–136.
- Kumar R., Kumari D., Srivastava P. et al. Prevalence of food allergy and its impact on bronchial asthma and rhinitis patients // *Allergy*. 2007. Vol. 62. Suppl. 83. P. 167–551.
- Volonakis M., Katsarou-Katsari A., Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria // *Ann. Allergy*. 1992. Vol. 69. № 1. P. 61–65.
- Simons F.E., Arduzzo L.R., Bilò M.B. et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 127. № 3. P. 587–593.
- Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. 2001. Vol. 56. № 9. P. 813–824.
- Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 992–1007.
- Herman E. Genetically modified soybeans and food allergies // *J. Exp. Bot*. 2003. Vol. 54. № 386. P. 1317–1319.
- Rajan J.P., Simon R.A., Bosso J.V. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2014. Vol. 2. № 2. P. 168–171.
- Ortolani C., Bruijnzeel-Koomen C., Bengtsson U. et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee // *Allergy*. 1999. Vol. 54. № 1. P. 27–45.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
- Stafforini D.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.A., Prescott S.M. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2003. Vol. 40. № 6. P. 643–672.
- Uhlig S., Göggel R., Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung // *Pharmacol. Rep*. 2005. Suppl. 57. P. 206–221.
- Dyer K.D., Percopo C.M., Xie Z. et al. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and lysoPAF via a PAF-receptor-independent mechanism: evidence for a novel receptor // *J. Immunol*. 2010. Vol. 184. № 11. P. 6327–6334.
- Kajiwara N., Sasaki T., Bradding P. et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 125. № 5. P. 1137–1145.
- Stafforini D.M., McIntyre T.M., Carter M.E., Prescott S.M. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor // *J. Biol. Chem*. 1987. Vol. 262. № 9. P. 4215–4222.
- Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. Vol. 1761. № 11. P. 1359–1372.
- Finkelman F.D., Rothenberg M.E., Brandt E.B. et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol. 115. № 3. P. 449–457.
- Ishii S., Kuwaki T., Nagase T. et al. Impaired anaphylactic responses with intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor // *J. Exp. Med*. 1998. Vol. 187. № 11. P. 1779–1788.

ОТОРВИСЬ ОТ АЛЛЕРГИИ



Рупафин быстро и эффективно снимает симптомы всех форм аллергического ринита и крапивницы²

- Блокирует H1 и ТАФ** рецепторы³
- Рупафин (рупатадин) относится к неседативным антигистаминным препаратам⁴
 - В дозе, рекомендованной к приему – 10 мг – Рупафин:
 - не влияет на управление автомобилем⁵
 - не влияет на выполнение задач, требующих концентрации внимания, не угнетает когнитивные функции⁶
 - не усиливает действие алкоголя⁶
- Рупафин имеет длительное действие, позволяющее принимать препарат 1 раз в день²
- Рупафин можно применять так долго, сколько это необходимо^{7,8}



РУПАФИН® МНН: рупатадин. **Показания к применению:** симптоматическое лечение аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены), почечная недостаточность, печеночная недостаточность, беременность и период лактации, редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** пациенты с удлинённым интервалом QT, нескорректированной гипокалиемией, стойкими проаритмическими состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда; пожилые пациенты (65 лет и старше), одновременный прием со статинами, одновременный прием с грейпфрутовым соком. **Применение при беременности и в период лактации:** препарат Рупафин® противопоказан к применению во время беременности и в период лактации. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. У взрослых и детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг (одна таблетка) один раз в день. Побочное действие: сонливость, головная боль, головокружение, усталость, астения; сухость во рту. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка:** в литературе не описано случаев передозировки препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение рупатадина в дозе 20 мг и кетоконазола или эритромицина усиливает системное действие рупатадина в 10 раз и последних – в 2-3 раза. Одновременный прием рупатадина и грейпфрутового сока в 3,5 раза усиливает общее действие рупатадина. Доза 20 мг усиливает изменения, вызванные приемом алкоголя. Рупатадин следует с осторожностью применять одновременно со статинами. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** при применении препарата в дозе 10 мг не было отмечено влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения Рупафином®. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом. Полная информация представлена в инструкции по применению. ИМП от 28.11.2012**

* От момента воздействия аллергена¹

** ТАФ – тромбоцит-активирующий фактор

1. Stubner P, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 99: 37-44.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин (рупатадин) ЛП-000960-281112 от 28.11.2012

3. Izquierdo I, et al. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451-468

4. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *AIergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

5. Vuorman E, et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97

6. Barbanč MJ. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 13-26

7. Fanlin S, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2008; 63 (7): 924-31.

8. Valero A, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Drug Safety*. 2009; 32 (1): 33-42.

RURUP130520 / 29.11.2013

Реклама

ООО "Эбботт Лэбораториз"
Адрес: 125171, г. Москва, Ленинградское ш.,
дом 16а, строение 1, бизнес-центр "Метрополис";
Тел.: (495) 2584280, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life



22. Vadas P., Gold M., Perelman B. et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 1. P. 28–35.
23. Montrucchio G., Alloatti G., Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology // Physiol. Rev. 2000. Vol. 80. № 4. P. 1669–1699.
24. Braquet P., Touqui L., Shen T.Y., Vargaftig B.B. Perspectives in platelet-activating factor research // Pharmacol. Rev. 1987. Vol. 39. № 2. P. 97–145.
25. Choi I.H., Ha T.Y., Lee D.G. et al. Occurrence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in active systemic anaphylaxis: role of platelet-activating factor // Clin. Exp. Immunol. 1995. Vol. 100. № 3. P. 390–394.
26. Niggemann B., Sielaff B., Beyer K. et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis // Clin. Exp. Allergy. 1999. Vol. 29. № 1. P. 91–96.
27. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A. et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis // Clin. Exp. Allergy. 2004. Vol. 34. № 5. P. 817–824.
28. Sampson H.A. Food allergy-accurately identifying clinical reactivity // Allergy. 2005. Vol. 60. Suppl. 79. P. 19–24.
29. Eller E., Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients // Allergy. 2013. Vol. 68. № 2. P. 190–194.
30. Morita E., Matsuo H., Chinuki Y. et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // Allergol. Int. 2009. Vol. 58. № 4. P. 493–498.
31. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // Allergy. 2004. Vol. 59. № 7. P. 690–697.
32. Sampson H.A., Gerth van Wijk R., Bindslev-Jensen C. et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 6. P. 1260–1274.
33. Lack G. Clinical practice. Food allergy // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 12. P. 1252–1260.
34. De Silva D., Geromi M., Panesar S.S. et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review // Allergy. 2014. Vol. 69. № 2. P. 159–167.
35. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // J. Allergy. Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
36. Leurs R., Church M.K., Taghialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
37. Holden N.S., Gong W., King E.M. et al. Potentiation of NF-kappaB-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
38. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
39. Church M.K., Máspero J.F., Maurer M., Ryan D. The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a satellite symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009 // World Allergy Organ. J. 2010. Vol. 3. Suppl. 4. P. S1–S16.
40. Queralt M., Brazis P., Merlos M. et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1 // Inflamm. Res. 2000. Vol. 49. № 7. P. 355–360.
41. Barrón S., Ramis I., García-Rafanell J., Merlos M. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. Methods Find // Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 27. Suppl. 2.
42. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин®.
43. Dakhale G.N., Shinde A.T., Mahatme M.S. et al. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial // Int. J. Dermatol. 2014. Vol. 53. № 5. P. 643–649.

A Role of Second Generation Antihistamines in Treatment of Clinical Manifestations of Food Allergy in Youngsters and Adults

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144031@gmail.com

Food allergy is a topical problem of modern world. Millions of people (children, youngsters, adults) suffer from this disease. During recent decades, incidence rate for food allergy tended to increase. Here, a role for modern antihistamines is being examined for treatment primarily of skin symptoms of allergic reaction against dietary products in adults and youngsters. Moreover, issues related to incidence rate of food allergy, classification of food hypersensitivity reactions, immunological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic approaches are discussed.

Key words: food allergy, food hypersensitivity, antihistamines