

© Зайцева О. В., 2003

О. В. Зайцева

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Кафедра детских болезней № 1 Российского государственного медицинского университета
(зав. проф. Г. А. Самсыгина), Москва

За последние десятилетия отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний, которые, по данным ВОЗ, в настоящее время занимают по распространенности 3-е место, о чем свидетельствуют результаты широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований. Особенно тревожным является рост аллергических болезней у детей. Увеличение распространенности аллергических болезней во многих странах мира напоминает эпидемию, за последние 20 лет она увеличилась в 3—4 раза и охватила от 10 до 30% всего населения. Большинство исследователей прогнозируют дальнейший рост аллергии, что диктует поиск новых путей решения проблемы, в частности, применения современных лекарственных средств [4, 7, 13, 34].

Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии, в которой, как известно, значительное место занимают антигистаминные препараты [3, 6, 21]. Это обусловлено тем, что гистамин является одним из наиболее важных медиаторов аллергии. Гистамин депонируется в гранулах тучных клеток и базофилах, что обеспечивает его очень быстрые биологические эффекты при дегрануляции клеток-продуцентов. Гистамин высвобождается, как правило, в ходе аллергической реакции при взаимодействии аллергена с аллергенспецифическими IgE-антителами. Дегрануляцию тучных клеток и базофилов могут вызвать и неиммунологические механизмы. Именно с гистамином связаны основные клинические проявления ранней фазы аллергии, такие как отек, гиперемия, бронхоспазм, затруднение носового дыхания. Он вызывает также усиление проницаемости сосудов и гиперсекрецию слизи, а его не прямое рефлекторное действие приводит к чиханию у больных аллергическим ринитом. Помимо гистамина, важную роль в патогенезе ранней аллергической реакции играют медиаторы, генерируемые при активации клеток — простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др. Эти события инициируют каскад медиаторов поздней фазы аллергической реакции, способствующей развитию гиперреактивности и воспаления [3].

Было доказано, что участие гистамина в развитии клинических проявлений аллергии зависит от его действия на 1-й тип рецепторов гистамина (H_1 -рецепторы). Понятно, что все это явилось стимулом поиска

способов угнетения аллергических реакций посредством торможения (блокады) действия гистамина. Целенаправленная серия работ, удостоенных Нобелевской премии, привела к созданию антигистаминных препаратов — блокаторов H_1 -рецепторов гистамина, которые стали первой научно обоснованной группой противоаллергических фармакологических средств [3].

Антигистаминные препараты 1-го поколения [дифенгидрамин (димедрол), хлорфенирамин (супрастин), прометазин (пипольфен), клемастин (тавегил)] обладают выраженным седативным эффектом, имеют невысокое сродство к H_1 -рецепторам, избирательность их блокады довольно низкая. Седативный эффект препаратов 1-го поколения связан с их поступлением через гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ) и блокадой H_1 -рецепторов ЦНС. Причиной проницаемости ГЭБ этими препаратами служит их липофильность. Другими проявлениями центрального действия являются головокружение, вялость, нарушение координации, неспособность концентрировать внимание. Практически все препараты 1-го поколения не имеют выраженной избирательности и, помимо H_1 -рецепторов, блокируют и другие рецепторы, в частности, холинергические мускариновые рецепторы. Побочными действиями является выраженная сухость слизистых оболочек полости рта, носоглотки, бронхов. У особо чувствительных лиц могут развиваться расстройства мочеиспускания и ухудшение зрения. Отрицательной характеристикой H_1 -антигистаминов также служит частое развитие привыкания и снижение терапевтической активности препарата (тахифилаксия) при длительном его использовании (одной из причин развития тахифилаксии является снижение чувствительности рецептора к агенту при повторном введении).

Появление 2-го поколения антигистаминных препаратов [лоратадин (кларитин), цетиризин (зиртек, аллертек), эбастин (кестин), акривастин (семпрекс), терфенадин (трексил), астемизол (гисталонг)] открыло новые возможности этого направления терапии. Они более эффективны, имеют менее выраженный седативный эффект, не влияют на способность детей к обучению [28, 30]. Седативный эффект антигистаминов 2-го поколения незначителен или отсутствует, что четко демонстрируется как в объективных, так и субъективных наблюдениях. Так, цетиризин рассматривается скорее как низко седатив-

ный, чем как истинно седативный препарат. Большинство антигистаминных препаратов 2-й генерации не имеют антихолинергического эффекта, свойственного 1-й, проявляющегося сухостью во рту, усилением дизурических явлений [30]. Исключение составляет цетиризин, который вызывает сухость во рту значительно чаще, чем плацебо.

Антигистамины 2-й генерации вошли в широкую медицинскую практику, в том числе и в нашей стране. Они эффективны вне зависимости от уровня гистамина в плазме, при их приеме отсутствует тахифилаксия (привыкание), что позволяет назначать препараты этой группы длительно. Однако со временем понадобилось усовершенствовать и эти лекарства. Дело в том, что подавляющее большинство антигистаминных препаратов представляют собой пролекарства, которые при поступлении в организм нуждаются в дополнительном метаболизме в печени системой цитохрома P450, что повышает потенциальный риск опасных взаимодействий и возможных побочных эффектов при патологии печени. Кроме того, для некоторых препаратов, например, терфенадина, возможна аккумуляция высокоактивного, но потенциально токсичного исходного вещества, одной из побочных реакций которого являются нарушения ритма сердца. Эти и другие данные привели к резкому ограничению использования этих препаратов, в том числе, в педиатрии [32, 33].

Так была начата разработка препаратов 3-го поколения, имеющих следующие главные характеристики:

- 1) препарат должен быть фармакологически активным конечным метаболитом;
- 2) обладать всеми преимуществами препаратов 2-го поколения;
- 3) не должен обладать седативным действием и нежелательными побочными действиями на сердечно-сосудистую систему.

В настоящее время разработаны и успешно внедрены в клиническую практику два антигистамина 3-го поколения — фексофенадин (телфаст) и дезлоратадин (эриус). Эти препараты отвечают всем вышеперечисленным требованиям, однако в педиатрической практике предпочтение отдается телфасту, так как применение телфаста возможно детям с 6-летнего возраста, а эриуса — с 12 лет. Кроме того, последние сообщения свидетельствуют о том, что дезлоратадин, в отличие от фексофенадина, обладает высоким сродством к M_2 -холинорецепторам [16, 17, 23]. Блокада этих рецепторов может привести к нежелательным явлениям, в частности, к увеличению сердечных сокращений, причем неблагоприятные последствия тахикардии особенно выражены у больных с сердечной недостаточностью [23].

Таким образом, только фексофенадин (телфаст) является высокоселективным антигистаминным препаратом, высокоспецифичным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов. Он не вызывает сухости слизистых оболочек и привыкания, полностью

лишен седативного эффекта. Телфаст не метаболизируется в печени, не действует на энзим CYP3A4 системы цитохрома P450 и не имеет кардиотоксического действия [25]. Среди фармакологических свойств фексофенадина следует отметить его быструю всасываемость при приеме внутрь. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1—3 ч, длительность действия составляет 24 ч, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Из организма фексофенадин выводится в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт (с желчью) и почки (с мочой).

Опыт широкого применения этого препарата не только подтвердил его отличный профиль безопасности, высокую терапевтическую эффективность, возможность существенно повысить качество жизни пациентов, но и обнаружил важные дополнительные противоаллергические свойства.

Показано, что фексофенадин, кроме выраженного антигистаминного эффекта, обладает и противовоспалительным действием, препятствуя развитию аллергического воспаления слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем. С одной стороны, фексофенадин тормозит вызванное активированными эозинофилами высвобождение медиаторов воспаления (интерлейкин 8, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор — GM-CSF) и молекул межклеточной адгезии (ICAM) из эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, а с другой — угнетает хемотаксис и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам [3, 21]. Таким образом, фексофенадин не только блокирует H_1 -рецепторы, но и угнетает процесс вовлечения клеток воспаления в аллергическую реакцию, следовательно, его противоаллергическое действие превышает антигистаминный эффект.

Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии.

Очевидно, что антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколений в настоящее время нашли широкое применение при лечении аллергических заболеваний. H_1 -антагонисты оказывают эффективное угнетающее действие на зуд, кожные высыпания, чихание, ринорею (но очень незначительно действуют на заложенность носа при аллергическом рините). Показанием к их назначению являются поллинозы, аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит, острая и хроническая крапивница, атопический дерматит, отек Квинке, реакции на укусы насекомых, профилактика осложнений при проведении специфической иммунотерапии (СИТ), пищевая и лекарственная аллергия, псевдоаллергические реакции, бронхиальная астма (БА). Учитывая определяющую роль гистаминопосредованных реакций в патогенезе некоторых аллергических заболеваний, эта группа препаратов является препаратами первого выбора при АР и аллергических дерматитах различ-

ной этиологии, включая наличие у пациента псевдоаллергии.

АР — одно из самых распространенных аллергических заболеваний, с которым сталкиваются практические врачи, в том числе и педиатры. Об этом свидетельствуют данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований, проведенных по международным протоколам ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). Так, частота симптомов АР у детей в различных регионах России составляет 18—38% [4—6]. С возрастом распространенность и тяжесть этого заболевания в популяции увеличиваются. АР может оказывать как минимальное, так и значительное влияние на качество жизни пациента. Его последствиями могут быть нарушения поведения и сна, плохая концентрация внимания, раздражительность, снижение социальной активности, интереса к обучению, утомляемость и изменчивость настроения. J. Bousquet et al. считают, что АР больше влияет на качество жизни, чем БА. Индексы, характеризующие познавательные навыки и умение принимать решения, улучшаются при тестировании больных вне сезона аллергических симптомов [12, 13, 24]. В фармакотерапии АР на первом месте стоят антигистаминные препараты, уменьшающие такие клинические симптомы, как зуд в носу, чихание, ринорея, раздражение глаз. Их можно комбинировать с назальными стероидами, препаратами кромоглициновой кислоты, интраназальными инстилляциями ипратропиума бромидом [10, 11]. Несмотря на высокую клиническую эффективность, антигистаминные препараты в незначительной степени влияют на блокаду носового дыхания. Исключение составляют препараты 3-го поколения, которые достоверно уменьшают заложенность носа [14, 20]. Сравнительное многоцентровое международное исследование эффективности фексофенадина (Телфаст 120 мг) и лоратадина (Кларитин 10 мг), назначаемых 1 раз в день, было проведено в европейских странах и Южной Африке двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым методом в параллельных группах больных старше 12 лет с сезонным АР [40]. Было показано, что 2-недельная терапия фексофенадином достоверно быстрее уменьшала симптомы АР по сравнению с лоратадином и плацебо, причем эффект сохранялся в течение 24 ч. Действие фексофенадина на глазные симптомы (слезотечение, резь, гиперемия), назальную проходимость и качество жизни было более выраженным. Для обоих препаратов была показана хорошая переносимость. Положительную динамику со стороны назальных и глазных симптомов на фоне терапии Телфастом убедительно демонстрируют и клинические исследования, проведенные в России [1, 2, 5, 6].

АР часто определяется как фактор риска развития БА [8, 9, 13, 19, 35, 36]. Целесообразность применения антигистаминных препаратов при БА широко обсуждается. В 2001 г. опубликован документ ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на

бронхиальную астму» — ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative). Эксперты ВОЗ считают, что астма и ринит, имеющие общую патогенетическую основу, обычно сопутствуют друг другу, что предполагает существование единого заболевания дыхательных путей — «one airway, one disease». Значимость антигистаминных препаратов при изолированной астме спорна ввиду второстепенной роли гистамина в формировании хронического бронхиального воспаления, однако, при сочетании БА с симптомами АР, атопического дерматита и др., а также у детей раннего возраста, страдающих БА, назначение H_1 -антагонистов 2-го и 3-го поколения оправдано. В этих случаях целесообразно назначение высокоселективных антигистаминных препаратов, не вызывающих сухости слизистых оболочек и обладающих противовоспалительным действием. Кроме того, показано, что антигистамины в комплексной терапии БА могут усиливать бронходилатирующий эффект [42].

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании цетиризин назначали в дозе 5 мг, 10 мг, и 20 мг в комбинации с бронхолитиками и без них. Все три дозы статистически значимо повышали ОФВ₁ по сравнению с плацебо. Бронхиальная проходимость увеличивалась на 25—75% через 7—8 ч. Использование только бронхолитика приводило к значительному улучшению легочной функции по сравнению с исходным через 1—5 ч, а добавление цетиризина вызывало дополнительный бронходилатирующий эффект [15].

Различными исследователями показано влияние антигистаминной терапии АР на течение БА. Так, S. L. Spector et al. выявили значительный бронходилатирующий эффект фексофенадина (телфаст) в дозе 60 и 120 мг (по сравнению с плацебо), сохраняющийся не менее 8 ч после однократного приема [39].

H_1 -антагонисты в дозах, обычно используемых при сезонном АР, могут также уменьшать выраженность конкурентных симптомов сезонной БА легкого течения, хотя значительного улучшения легочной функции не отмечается. Эти исследования помогают развенчать старые утверждения о негативных эффектах антигистаминных средств при БА. Кроме того, установлено, что применение антигистаминов 2-го и 3-го поколений у больных АР может явиться первичной профилактикой дебюта БА у этой группы пациентов [27].

Антигистаминные препараты повсеместно используют в лечении ОРВИ, но эта практика недостаточно научно обоснована, в ряде исследований эффект от их применения был такой же, как от плацебо [22]. Антигистаминные препараты показаны всем пациентам с ОРВИ при наличии у них аллергических заболеваний [29, 31].

Абсолютным показанием к назначению антигистаминных препаратов является острая и хроническая крапивница. Крапивница — понятие, охватывающее группу заболеваний, основным симптомом которых является уртикарный элемент на коже. При

всем разнообразии этиологических факторов для всех видов крапивницы характерен общий патогенетический механизм — в результате ранней фазы аллергической или псевдоаллергической реакции выбрасывается гистамин, обуславливающий повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в области, окружающей эти сосуды.

Антигистаминные препараты применяют как в острую стадию крапивницы, так и в качестве базисной терапии у пациентов с хронической крапивницей (ХК). Показаны препараты 2-го и 3-го поколений, быстродействующие и лишенные побочных эффектов даже при длительном применении. Для эффективного уменьшения симптомов при ХК часто требуются более высокие дозы антигистаминных препаратов, чем при других аллергических заболеваниях (Mathews K. R., 1985). Оптимальной суточной дозой фексофенадина при ХК является 180 мг в один прием. Телфаст 180 — единственный антигистаминный препарат, который контролирует симптомы ХК приемом одной таблетки в сутки.

Дополнительная противоаллергическая (противовоспалительная) активность представляет клинический интерес для применения антигистаминных препаратов с целью профилактики местных и системных эффектов, возникающих при проведении СИТ. В ряде исследований показано, что предупредительный прием телфаста существенно уменьшает число побочных эффектов при выполнении «сверхбыстрых» курсов лечения в условиях стационара.

В профилактике и лечении аллергических болезней у детей особенно важно раннее начало комплекса терапевтических мероприятий [16, 22]. Своевременно назначенное лечение, в том числе антигистаминными препаратами, не только улучшает прогноз заболевания, но и уменьшает вероятность развития «аллергического марша». Таким образом, антигистаминные препараты могут явиться средством первичной профилактики аллергических заболеваний, в том числе и БА. К сожалению, у детей до настоящего времени довольно часто используют препараты 1-го поколения, а выбор антигистаминов 2-й генерации невысок [26]. Поэтому своевременным явилось появление детской формы телфаста. Препарат разрешен для применения с 6-летнего возраста, рекомендуемая доза — 30 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки.

В 1996 г. E. Simons et al. провели уникальное исследование фармакокинетики фексофенадина у детей (средний возраст $9,8 \pm 1,8$ лет) в течение суток двойным слепым перекрестным клинико-фармакологическим методом [36, 37]. Концентрацию препарата в плазме определяли до его приема и через 1, 2, 3, 6, 8, 24 и 48 ч. Кроме того, до приема фексофенадина и через 1, 2, 3, 6, 8, 24 ч проводили кожную пробу с гистамина фосфатом (1,0 и 10,0 мг/мл). Показано, что максимальная концентрация в плазме после приема 30 мг и 60 мг фексофенадина достигается

через $2,4 \pm 0,2$ ч и составляет 178 ± 22 нг/мл и 286 ± 34 нг/мл соответственно. Не выявлено зависимости кинетики препарата и клиренса от дозы. Период полувыведения составил $18,3 \pm 2,0$ ч и $17,6 \pm 1,9$ ч соответственно. Блокаторы H_1 -рецепторов, которые активно метаболизируются в печени под действием системы цитохром P450, обычно имеют более короткий период полувыведения у детей по сравнению со взрослыми. У фексофенадина, 80% которого выводится в неизменном виде с калом, период полувыведения был сходен с таковым у взрослых, у которых он составляет 14 ч. Как 30 мг, так и 60 мг фексофенадина в течение 1—2 ч активно подавляли волдырь и эритему в кожной пробе с гистамином и вызывали при динамическом наблюдении устойчивую блокаду периферических H_1 -рецепторов у детей. Только у одного ребенка отмечался нежелательный эффект в виде сонливости через 10 ч после приема препарата, удлинения интервала QT не выявлено ни в одном случае.

Эффективность и безопасность детских форм лекарственных средств являются наиболее важным аспектом клинических исследований. В нескольких крупных рандомизированных мультицентровых плацебоконтролируемых исследованиях, проведенных по идентичному протоколу у детей в возрасте 6—11 лет, были показаны высокая эффективность, безопасность и переносимость фексофенадина при сезонном АР во время цветения [18, 37, 38, 41]. Аналогичные результаты были получены в клинических испытаниях, проведенных в крупнейших детских клиниках России [2, 6].

Таким образом, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 60 лет остаются основой лечения многих аллергических заболеваний. Главными этапами их разработки стали создание неседативных средств 2-го поколения в начале 80-х годов и, наконец, появление препаратов 3-го поколения в 90-х годах. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в России, стал телфаст. Многочисленные исследования показали, что препарат высокоэффективен, действует быстро и продолжительно, но при этом не обладает седативной активностью, не оказывает влияния на психомоторную и когнитивную функции, не дает кардиотропных эффектов, не нуждается в печеночном метаболизме. Эти особенности повышают безопасность лечения и делают фексофенадин средством первого выбора при аллергических заболеваниях, прежде всего при АР и ХК. Наличие детской формы позволяет использовать препарат у детей, начиная с 6-летнего возраста.

Новые перспективы открывает изучение дополнительных противоаллергических и противовоспалительных свойств блокаторов H_1 -антигистаминовых рецепторов 3-го поколения, которые могут способствовать повышению эффективности терапии аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генне Н. А., Карпушкина А. В., Снегоцкая М. Н., Васудеван А. К. // Рос. пед. журнал. — 1999. — № 5. — С. 55—59.
2. Генне Н. А. // Материалы выездной сессии РААКИ. — Вейсбаден, 2002.
3. Гуцин И. С. Антигистаминные препараты. — М., 2000. — С. 55.
4. Ильина Н. И. // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 8. — С. 338—344.
5. Ревякина В. А. // Леч. врач. — 2001. — № 3. — С. 22—27.
6. Ревякина В. А. // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 100—101.
7. Чучалин А. Г. // Аллергические и респираторные заболевания. — 2001. — № 3. — С. 2—5.
8. Anderson H. R., Pottier A. C., Strachan D. P. // Thorax. — 1992. — Vol. 47. — P. 537—542.
9. Baraniuk J. N., Meltzer E. O., Spector S. L. // J. Respir. Dis. — 1996 — Vol. 17. — P. 11—23.
10. Bernstein D., Schoenwetter W., Nathan R. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1997. — Vol. 79. — P. 443—448.
11. Bernstein J. M. // Otolaryngol. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 25. — P. 197—211.
12. Bousquet J., Duchateau J., Pignat J. C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 98. — P. 309—316.
13. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev K. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA), Pocket Guide. — WHO, 2001. — P. 23.
14. Casale T. B., Andrade C., Qu R. // Allergy Asthma Proc. — 1999. — Vol. 20. — P. 193—198.
15. Corren J., Adinoff A. D., Irvin C. G. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — Vol. 89. — P. 611—618.
16. Currie D., Valancius C. et al. // Abstr. EAACI, Naples, 2002. — P. 16—17.
17. Ellis D., Seidenberg M. // Abstr. EAACI. — Naples, 2002. — P. 21—22.
18. Graft D. F., Bernsein D. I., Goldsobel A., Meltzer E. O. // Ann. of Allergy, Asthma, Immunology. — 2001. — Vol. 87. — P. 22—26.
19. Hide D. W., Matthews S., Tariq S. et al. // Allergy. — 1996. — Vol. 5192. — P. 89—93
20. Howarth P. H., Stern M. A., Roi L. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104. — P. 927—933.
21. Hurst D. S., Venge P. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1993. — Vol. 108. — P. 711—722.
22. Hutton N., Wilson M. N., Mellitis E. D. et al. // J. Pe-diatr. — 1991. — Vol. 118. — P. 125—130.
23. Igawa A., Cheng C., Little W. // Abstr. EAACI. — Naples, 2002. — P. 25—26.
24. Kaiser H., Capano D., Harris A. et al. // Allergy. — 1999. — Vol. 52. — P. 322.
25. Lippert C., Ling J., Brown A.M. et al. // Pharm. Res. — 1995. — Vol. 12. — P. 390.
26. Lutsky B. N., Klose P., Melon J. et al. // Clin Ther. — 1993. — Vol. 15. — P. 855—865.
27. McConnochie K. M., Roghmann K. J. // Pediatrics. — 1984. — Vol. 74. — P. 1—10.
28. Meltzer E. O. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1990. — Vol. 86. — P. 613—619.
29. Newacheck P. W., Stoddard J. J. // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 124. — P. 40—48.
30. Nightingale C. H. // Pharmacotherapy. — 1996. — Vol. 6. — P. 905—914.
31. Porro E., Calamita P., Rana I. et al. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 1992. — Vol. 24. — P. 111—120.
32. Pratt C. M., Mason J., Russell T. et al. // The Am. J. of Cardiol. — 1999. — Vol. 83. — P. 1451—1454.
33. Russell T., Stoltz M., Weir S. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 64. — P. 612—621.
34. Saarinen U. M., Kajosaari M. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1065—1069.
35. Settupane R., Hagy G. W., Settupane G. A. // Allergy Proc. — 1994. — Vol. 15. — P. 21—25.
36. Sheldon L. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99. — P. 773—780.
37. Simons F. E., Bergman J. N., Watson W. T., Simons K. J. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 88. — P. 1062—1064.
38. Simons F. E., Reggin J. D., Roberts J. R. et al. // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 124. — P. 979—983.
39. Spector S. L., Nicodemus C., Corren J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 96. — P. 174—181.
40. van Cauwenberge P., Juniper E. F. // Clin. Experimental Allergy. — 2000. — Vol. 30. — P. 891—899.
41. Wahn U., Hedlin G. et al. // Eur. J. of Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 57. — P. 210.
42. Watson W. T. A., Becker A. B., Simons P. E. R. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1993. — Vol. 91. — P. 97—101.