

УДК 616.211-002.193-056.3615.218.2
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-125-135>

Аргументы в пользу применения современных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов для лечения больных с аллергическим ринитом, протекающим на фоне острой респираторной вирусной инфекции

А. Ю. Овчинников¹, Н. А. Мирошниченко¹, Ю. О. Николаева¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова,
Москва, 127473, Россия

Arguments in favor of the use of modern blockers of H1-histamine receptors for the treatment of patients with allergic rhinitis occurring against the background of acute respiratory viral infection

A. Yu. Ovchinnikov¹, N. A. Miroshnichenko¹, Yu. O. Nikolaeva¹

¹ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Moscow, 127473, Russia

Аллергический ринит характеризуется значительной распространенностью среди взрослого населения. Пациенты с аллергическими заболеваниями обладают более высокой чувствительностью в отношении возбудителей острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей (ОРВИ). Воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у таких больных характеризуется более выраженными симптомами и большей резистентностью в отношении проводимой терапии. На кафедре оториноларингологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова было проведено наблюдательное исследование, в ходе которого оценивали влияние современных антигистаминных препаратов на выраженность назальных и неназальных симптомов воспаления у пациентов, у которых сезонное обострение аллергического ринита протекало на фоне ОРВИ. Проанализированы данные 50 пациентов, распределенных на две группы. В первой группе ($n = 25$) в схему терапии был включен бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (теоритин), во второй – препараты цетиризина ($n = 25$). В ходе наблюдения каждому пациенту трижды (1-й, 7-й и 14-й дни наблюдения) проводили клиническую оценку выраженности назальных и неназальных симптомов, а выраженность назальной обструкции оценивали с помощью передней активной риноманометрии. Согласно полученным данным, в обеих группах отмечалась выраженная положительная динамика, при этом клиническая эффективность была подтверждена и данными инструментальной оценки. Однако, к 7-му дню лечения положительная динамика была более выражена в группе пациентов, получавших в составе терапии теоритин. Применение современных антигистаминных препаратов у пациентов, коморбидных в отношении аллергического ринита и острых респираторных заболеваний, оказывает значимое лечебное действие. Теоритин обеспечивает более выраженные терапевтические эффекты в ранние сроки, что делает перспективным его дальнейшее изучение и применение препарата для лечения ОРВИ на фоне аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, острые респираторные заболевания, H1-антигистаминные препараты, цетиризин, теоритин.

Для цитирования: Овчинников А. Ю., Мирошниченко Н. А., Николаева Ю. О. Аргументы в пользу применения современных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов для лечения больных с аллергическим ринитом, протекающим на фоне острой респираторной вирусной инфекции. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):125–135. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-125-135>

Allergic rhinitis is characterized by a significant prevalence among the adult population. Patients with allergic diseases have a higher sensitivity to pathogens of acute respiratory infection of the upper respiratory tract (ARVI). Inflammation of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses in such patients is characterized by more pronounced symptoms and greater resistance to therapy. An observational study was conducted at the Department of Otorhinolaryngology of the Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, during which the effect of modern antihistamines on the severity of nasal and non-nasal symptoms of inflammation was evaluated in patients who were diagnosed with the development of acute respiratory viral infections against the background of seasonal exacerbation of allergic rhinitis. The data of 50

patients divided into two groups were analyzed. In the first group ($n = 25$), benzhydrylpiperazinylbutylmethyloxanthine succinate (Theoritin) was included in the therapy regimen, in the second – cetirizine preparations ($n = 5$). During the follow-up, each patient underwent a clinical assessment of the severity of nasal and non-nasal symptoms three times (1st, 7th and 14th days of follow-up), and the severity of nasal obstruction was assessed using anterior active rhinomanometry. According to the data obtained, there was a pronounced positive dynamics in both groups, while the clinical efficacy was confirmed by instrumental evaluation data. However, by the 7th day of treatment, the positive dynamics was more pronounced in the group of patients receiving theoritin as part of therapy. The use of modern antihistamines in patients comorbid for allergic rhinitis and acute respiratory diseases has a significant therapeutic effect. Theoritin provides more pronounced therapeutic effects in the early stages, which makes its further study and use of the drug for the treatment of acute respiratory viral infections against the background of allergic rhinitis promising.

Keywords: allergic rhinitis, acute respiratory diseases, H1-antihistamines, cetirizine, theoritin.

For citation: Ovchinnikov A. Yu., Miroshnichenko N. A., Nikolaeva Yu. O. Arguments in favor of the use of modern blockers of H1-histamine receptors for the treatment of patients with allergic rhinitis occurring against the background of acute respiratory viral infection. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):125-135. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-125-135>

Актуальность

Аллергический ринит (АР), в том числе сезонный аллергический ринит (САР, J30.1), характеризуется значительной распространенностью (10–24% среди всех возрастов) и значительно ухудшает качество жизни пациентов [1, 2].

ОРВИ является самым распространенным заболеванием во всем мире. Согласно данным мониторинга, общее число случаев в 2020 году среди всего населения России составило 33,2 млн, а за период январь – октябрь 2021 года – 29,6 млн (исключая случаи подтвержденного COVID-19 – 5,97 млн).

У взрослых с аллергическими заболеваниями в 2,2 раза чаще регистрируются рецидивирующие (повторные) эпизоды ОРВИ, $p < 0,001$, а частота тяжело протекающих эпизодов – в 15,7 раз чаще, $p < 0,001$ [3].

Аналогичная закономерность ярко проявляется и в детском возрасте. Согласно данным S. W. Lin с соавт., среди 43 588 обследованных детей в Тайване, риск острого риносинусита (ОРС) был значительно выше у пациентов с аллергическим ринитом (ОР 3,03, 95% ДИ – 2,89–3,18) [4]. Согласно другому исследованию, у детей с САР симптомы ОРС проявлялись более выражено и сохранялись более продолжительное время [5].

Во многом это может быть объяснено тем, что у пациентов с atopическими заболеваниями, включая АР, отмечается поляризация иммунного ответа по Th2 типу, в то время как Th1 реагирование, играющее важную роль в защите от инфекционных агентов, в том числе на слизистых оболочках дыхательных путей снижено [6, 7].

В ходе исследования с применением мультиплексной ПЦР, было показано, что у пациентов с аллергическим ринитом, по сравнению с пациентами, не имеющими аллергических заболеваний, респираторные вирусы на слизистых оболочках носоглотки выявлялись в 1,7 раза чаще

(43% против 25%, $p = 0,033$). Вирусные ассоциации выявлялись в 3 раза чаще у пациентов с АР ($p = 0,028$) [8].

Имеются патогенетические связи между инфекционным и аллергическим воспалением. Аллергическое воспаление способствует нарушению барьерных функций эпителия, проявляющееся снижением экспрессии белков плотных контактов и гиперэкспрессии молекул адгезии (ICAM-1). Например, экспрессия мРНК интерферонов, а также самих ИНФ- β и ИНФ- λ в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки больных аллергическим ринитом при инфекции гриппом А была значительно меньшей и повышалась медленнее, чем в клетках пациентов без аллергии. Аллергическое воспаление помимо этого вызывает повышение экспрессии цитокинов, присущих профилю Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, а также, хемокинов (эотаксин). Одновременно отмечается активация эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Подобный фон отрицательно сказывается на функции мукоцилиарного транспорта. Это подтверждает выявление значительно более высоких титров вируса (например, вируса гриппа) на слизистых оболочках носоглотки у больных аллергическим ринитом [7, 9, 10].

С другой стороны, возбудители ОРВИ, обладая тропностью к эпителию слизистых оболочек верхних дыхательных путей, обуславливают развитие местного воспаления. Развитие клинических симптомов (заложенность носа, ринорея, отек и зуд слизистых оболочек органов респираторного тракта и др.) на фоне повреждения респираторного эпителия, также, как и при респираторной аллергии обусловлено высвобождением медиаторов воспаления, важнейшее значение из которых принадлежит гистамину [11]. Так, согласно данным D. P. Skoner и соавт., у пациентов с ОРВИ системный уровень гистамина сравним с тако-

вым у пациентов с обострением аллергического заболевания [12]. При этом уровень медиаторов воспаления, например, эозинофильного происхождения, в слизистых оболочках респираторных путей у пациентов с вирусной инфекцией на atopическом фоне заметно превышает таковой у пациентов, не страдающих аллергическими заболеваниями [13].

Таким образом, аллергическое воспаление способствует внедрению респираторных вирусов, которые, в свою очередь, влияют на развитие и нарастание тяжести клинических симптомов аллергии вследствие снижения барьерной функции поврежденного эпителия [11, 14]. Это наглядно подтверждают результаты анализа 16 700 участников европейского исследования, согласно которым, среди ряда других, факторами риска развития АР являлся ОРС, в то время, как сам АР выступал в качестве фактора риска по отношению к ОРС [15].

С учетом того, сезонное обострение АР у пациентов, коморбидных по ОРВИ, протекает в более долгие сроки и характеризуется более выраженными симптомами и жалобами, необходима разработка алгоритмов терапии таких пациентов, в том числе с применением антигистаминных препаратов 2-го поколения (АГП-2п). Для этого в период сезона цветения 2021 года нами было проведено проспективное наблюдательное исследование в целях изучения влияния схемы терапии с применением АГП-2п на состояние и выраженность симптомов у взрослых пациентов с САР, у которых в периоде обострения развилось ОРВИ.

Пациенты и методы исследования

В наблюдение включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет, с ранее верифицированным диагнозом САР легкой/средней степени тяжести, давностью не менее 1 года, в стадии обострения, обратившиеся за медицинской помощью к оториноларингологам по поводу клинических проявлений ОРВИ и выразившие согласие на участие в наблюдательной программе.

Все пациенты на момент включения в исследование имели суммарную выраженность назальных симптомов САР и ОРВИ не менее 5 баллов, при этом, выраженность затруднения носового дыхания была не менее 2 баллов, и наличие хотя бы двух из основных симптомов (ринорея, зуд в носу, чихание) с выраженностью минимум в 1 балл. Кроме того, учитывалось наличие зуда/жжения в области глаз с выраженностью минимум в 2 балла и не менее двух из остальных трех симптомов (покраснение глаз, слезотечение, зуд ушей или неба) с выраженностью минимум в 1 балл. Всем пациентам назначали схему терапии с включением препарата, относящегося к фармакологической группе АГП-2п. Препарат назначал-

ся согласно указаниям, отраженным в инструкциях по медицинскому применению. Кроме того, все пациенты получали по показаниям симптоматическую терапию ОРВИ, включая жаропонижающие препараты, назальные деконгестанты (по потребности), противокашлевые препараты, витамины. Не применялись интраназальные глюкокортикостероиды, другие антигистаминные препараты и стабилизаторы мембран тучных клеток, в дополнение к уже назначенным АГП-2п.

В рамках данного исследования пациенты наблюдались в течение 21 дня и за это время каждый из них осуществил минимум 3 очных визита к оториноларингологу. Следующий после первичного визит осуществлялся на 7 ± 1 -й день, а завершающий очный визит проводился через 14 ± 1 -й день после начала наблюдения. На 4 и на $21(\pm 2)$ -й дни после включения в программу с участником проводилась связь по телефону. Часть пациентов осуществила дополнительный визит к врачу на 4-й день наблюдения.

На всех очных визитах пациентам проводились рино-/фарингоскопия и оценка воздушного потока внутри полости носа (передняя активная риноманометрия, ПАРМ); на первичном и завершающем очном визитах – клинический анализ крови.

В ходе проведения завершающего заочного визита регистрировались факты развития осложнений, получения дополнительной медицинской помощи.

Оценивали изменения выраженности назальных и неназальных симптомов, а также показателей носового дыхания, определяемых через 7 и 14 дней от начала наблюдения, по сравнению с исходным уровнем.

Для представления и анализа характеристик групп и оцениваемых показателей рассчитывались следующие параметры описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения и двухсторонний 95%-ный доверительный интервал – для непрерывных величин; абсолютное число, доля, распределение – для качественных переменных. Сравнение межгрупповых различий производилось использованием параметрических (оценки непрерывных и интервальных случайных величин) и непараметрических статистических критериев (оценка равенства/неравенства долей пациентов, анализ частот сравниваемых признаков, а также, для оценки непрерывных и интервальных случайных величин в случаях нарушения требования нормальности выборочного распределения).

По результатам проверки на нормальность распределения (критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка), а также малого размера выборки, для оценки различий непрерывных переменных,

Таблица 1

Демографические показатели пациентов в группах

Table 1

Demographic indicators of patients in groups

Показатель Indicator	Группа 1 (n = 25) Group 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25) Group 2 (n = 25)	Всего (n = 50) Total (n = 50)
Средний возраст, лет	36,5±8,17* (33,1–39,9)	31,6±7,88 (28,3–34,8)	34,0±8,33 (31,7–36,4)
Мужчины, % (абс.)	52% (13)	56% (14)	54% (27)
Женщины, % (абс.)	48% (12)	44% (11)	46% (23)
Примечание. Здесь и далее в таблицах показатели средних значений представлены в виде $M \pm SD$ (95% ДИ). Note. Here and further in the tables, the indicators of average values are presented in the form of $M \pm SD$ (95% CI).			
* $U = 204,0$; $Z = 2,095$; $p = 0,04$.			

полученных в двух разных (независимых) группах применялся U -критерий Манна–Уитни; для частотного анализа таблиц сопряженности 2×2 – критерий χ^2 (если сравниваемые частоты больше 5) или точный критерий Фишера (если одна из сравниваемых частот меньше 5).

Результаты исследования

В настоящей публикации приводятся предварительные результаты наблюдения за пациентами с обострением САР и коморбидными ОРВИ которым для терапии были назначены: бензгидрил-пиперазинил-бутилметилксатина сукцинат (теоритин, регистрационный № ЛП-005435) и препараты цетиризина (по МНН).

В каждую из двух групп было отобрано по 25 пациентов, которые получали теоритин (4 мг, 1 таблетка 1 раз в сутки – 1-я группа) и цетиризин (10 мг, 1 таблетка 1 раз в сутки, 2-я группа). Курс применения антигистаминных препаратов составил 14 дней в обеих группах.

В среднем, в 1-й группе пациенты имели несколько больший возраст ($36,5 \pm 8,17$ лет), против $31,6 \pm 7,88$ лет для среднего возраста пациентов во 2-й группе. Вместе с тем, частотный анализ групп по возрасту показал, что доля пациентов младше 41,5 лет (медиана возрастного диапазона участников для включения в программу наблюдения) 1-й группы составила 72% ($n = 18$), а для 2-й группы – 92% ($n = 23$), двухсторонний точный F -критерий, $p = 0,12$. Частотный анализ распределения пациентов по половой принадлежности также не показал значимых различий между 1-й и 2-й группами (критерий Хи-квадрат: $\chi^2 = 0,8$; $df = 1$; $p = 0,78$).

Все пациенты-участники исследования в той или иной степени имели выраженные признаки САР и ОРВИ, а также признаки нарушения носового дыхания по данным ПАРМ.

В соответствии с критериями отбора исходная выраженность симптомов у пациентов превышала 2 балла. У всех участников обеих групп отмечались выраженные в значительной степени

нарушения носового дыхания, выделения из носовых ходов, зуд в носу и зуд (жжение) в глазах. Данные представлены в табл. 2.

Средние показатели оценки функции носового дыхания по результатам ПАРМ до начала лечения оказались патологически измененными в обеих группах. Так, средние показатели суммарного потока, определенные на вдохе без применения вазоконстрикторов, были снижены практически в 1,46 раза и в 1,43 раза, в 1-й и 2-й группе соответственно, а средние показатели суммарного сопротивления – повышены в 1,59 и 1,51 для 1-й и 2-й групп (табл. 3)¹.

При этом, по данным ПАРМ в общей выборке участников исследования назальная обструкция (НО) отсутствовала (средний суммарный поток на вдохе больше $500 \text{ см}^3/\text{с}$) у 38% ($n = 19$), назальная обструкция 1-й, 2-й и 3-й степеней отмечалась у 40% ($n = 20$), 20% ($n = 10$) и 2% ($n = 1$) соответственно (определение степени назальной обструкции проводилось в соответствии с классификацией G. Mlynski и соавт. [17]). В 1-й и 2-й группах распределение пациентов с выраженностью НО повторяло закономерности выборки в целом. Так, по данным ПАРМ, 36% ($n = 9$) и 40% ($n = 10$) участников 1-й и 2-й групп, соответственно, не имели нарушения носового дыхания. НО 1-й и 2-й степени (средний суммарный поток на вдохе в диапазонах $300\text{--}500$ и $180\text{--}300 \text{ см}^3/\text{с}$) отмечалась у 48% ($n = 12$) и 12% ($n = 3$) в 1-й группе и в 32% ($n = 8$) и 28% ($n = 7$) во 2-й группе соответственно. 3-я степень нарушения носового дыхания была выявлена только в 1-й группе у одного пациента (суммарный поток меньше $180 \text{ см}^3/\text{с}$). По распределению степени нарушения носового дыхания (ПАРМ оценка) группы не имели статистически значимых различий (рис. 1, а). Вместе

¹ Нормальные показатели передней активной ринометрии у взрослых жителей средней полосы европейской части России согласно М. Р. Богомилскому и соавт.: суммарный объемный поток (до применения вазоконстриктора) – $647 \pm 18,3 \text{ см}^3$, суммарное сопротивление (до применения вазоконстриктора) – $0,258 \pm 0,0164 \text{ Па}/(\text{см}^3/\text{с})$ [16].

Таблица 2

Характеристика состояния и выраженность некоторых клинических симптомов при включении пациентов в исследование

Table 2

Characteristics of the condition and severity of some clinical symptoms when patients are included in the study

Показатель Indicator	1-я группа Group 1 (n = 25)	2-я группа Group 2 (n = 25)	Характеристики статистического критерия Characteristics of the statistical criterion
Нарушение носового дыхания, баллы Violation of nasal breathing, points	2,8±0,44 (2,58–2,94)	2,6±0,51 (2,35–2,77)	U = 250,0; Z = 1,2; p = 0,229
Выделения из носа, баллы Nasal discharge, points	2,1±1,01 (1,70–2,54)	2,2±0,97 (1,84–2,64)	U = 291,0; Z = –0,41; p = 0,684
Зуд в носу, баллы Itchy nose, points	2,2±0,78 (1,92–2,56)	2,5±0,59 (2,28–2,76)	U = 255,0; Z = –1,12; p = 0,265
Зуд/жжение в глазах, баллы Itching/burning in the eyes, points	2,5±0,59 (2,28–2,76)	2,6±0,58 (2,32–2,80)	U = 302,0; Z = –0,22; p = 0,823

Таблица 3

Характеристика нарушения функции носового дыхания по данным ПАРМ, проведенной при включении пациентов в исследование

Table 3

Characteristics of nasal respiratory dysfunction according to RRM data carried out when patients were included in the study

Показатель	1-я группа Group 1 (n = 25)	2-я группа Group 2 (n = 25)	Характеристики статистического критерия Characteristics of the statistical criterion
Суммарный носовой поток на вдохе, см ³ /с Volume velocity at 150 Pa, cm ³ /s	442,0±165,35 (375,81–508,19)	453,7±178,68 (379,93–527,43)	U = 304,0; Z = –0,16; p = 0,88
Суммарное носовое сопротивление при давлении 150 Па на вдохе, сПа/мл Resistance at 150 Pa, Volume velocity, SPA/ml	0,41±0,23 (0,31–0,50)	0,39±0,17 (0,32–0,46)	U = 308,5; Z = 0,07; p = 0,95

с тем, при субъективной оценке по 4-балльной шкале, 34% (n = 17) участников в общей выборке имели НО 2-й степени, а 66% (n = 33) – НО выраженностью 3 балла соответственно (рис. 1, б). При этом в 1-й группе доля пациентов, у которых степень носовой обструкции была оценена в 3 балла, была статистически значимо большей по сравнению со 2-й группой: 76% (n = 19) против 56% (n = 14), критерий Хи-квадрат: $\chi^2 = 5,33$; $df = 1$; $p = 0,021$. Таким образом, клинические проявления нарушения носового дыхания проявлялись более выражено у пациентов в 1-й группе.

Согласно протоколу наблюдательной программы, первая оценка изменений жалоб пациентов проводилась дистанционно со слов участников наблюдения на 4-й день лечения.

На фоне лечения коморбидного состояния в обеих группах отмечалась положительная ди-

намика. В 1-й группе выраженность трех, из оцениваемых в данной публикации симптомов, снизилась в большей степени. Средняя выраженность уменьшения зуда в носу была несколько выше во 2-й группе, однако указанные различия в группах не имели статистической значимости. Различия уменьшения выраженности зуда и ощущения жжения в глазах в 1-й и 2-й группах находились на границе статистической значимости (табл. 4).

Результаты частотного анализа выраженности уменьшения жалоб приведены на рис. 2. Как было отмечено, в 1-й группе улучшение к 4-му дню лечения на 2 балла и больше, встречалось чаще в отношении всех анализируемых симптомов, причем в отношении зуда и жжения в глазах межгрупповые различия достигали статистически значимого уровня (рис. 2).

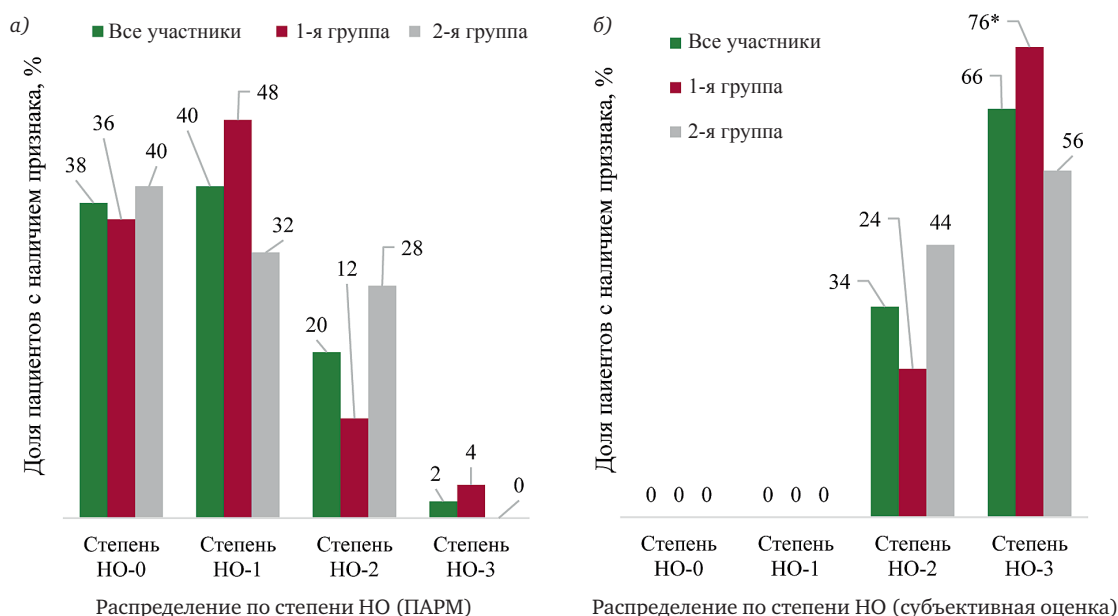


Рис. 1. Распределение пациентов по степени назальной обструкции (НО) на основе анализа суммарного носового потока на вдохе (ПАРМ) при давлении 150 Па и по субъективным оценкам

Примечание. * Распределение признака имеет статистически значимые межгрупповые различия: $\chi^2 = 5,33$; $df = 1$; $p = 0,021$

Fig. 1. Distribution of patients according to the degree of nasal obstruction (NO) based on the analysis of the total nasal flow on inspiration (RRM) at a pressure of 150 Pa and according to subjective estimates

Note. * The distribution of the trait has statistically significant intergroup differences: $\chi^2 = 5,33$; $df = 1$; $p = 0,021$

Таблица 4

Изменение (уменьшение) выраженности жалоб пациентов на 4-й день лечения по сравнению с исходным уровнем

Table 4

Change (decrease) in the severity of patient complaints on the 4th day of treatment compared with the baseline level

Показатель	1-я группа Group 1 (n = 25)	2-я группа Group 2 (n = 25)
Нарушение носового дыхания, баллы Violation of nasal breathing, points	1,20±0,72 (0,91–1,49)	1,08±0,49 (0,88–1,28)
Выделения из носа, баллы Nasal discharge, points	0,9±0,83 (0,54–1,22)	0,8±0,87 (0,44–1,16)
Зуд в носу, баллы Itchy nose, points	1,3±0,74 (0,98–1,58)	1,4±0,87 (1,04–1,76)
Зуд/жжение в глазах, баллы Itching/burning in the eyes, points	1,6±0,58 (1,36–1,84)*	1,2±0,72 (0,94–1,54)
* Межгрупповые различия имеют статистическую значимость: $\chi^2=5,33$; $df = 1$; $p = 0,021$. * Intergroup differences have statistical significance $\chi^2=5,33$; $df = 1$; $p = 0,021$.		

Клиническая и инструментальная оценка выраженности нарушения носового дыхания и других симптомов, проведенная на втором очном визите, на седьмой день лечения продемонстрировала продолжение развития терапевтических эффектов. Средняя выраженность всех оцениваемых симптомов регистрировалась на уровне ниже 1 балла в обеих группах. При этом, уменьшение зуда и ощущения жжения в глазах в 1-й группе достигло уровня статистической значимости по сравнению со 2-й группой (рис. 3).

Повторная ПАРМ, проведенная на 7-й день лечения, также отразила развитие успехов терапии.

Среднее увеличение суммарного потока воздуха в 1-й группе составило 81%, что на 40% больше, чем во 2-й группе (различия находились на пороговом уровне, $U = 215,0$; $Z = 1,87$; $p = 0,06$). Соппротивление носовых путей потоку воздуха на вдохе в 1-й группе снизилось в среднем на 33%, а во 2-й группе – на 21%.

В целях изучения влияния сравниваемых схем терапии на выраженность назальной обструкции, был проведен дополнительный анализ показателей ПАРМ внутри подгрупп, в зависимости от степени исходного нарушения носового дыхания (рис. 4). Согласно представленным данным, у па-

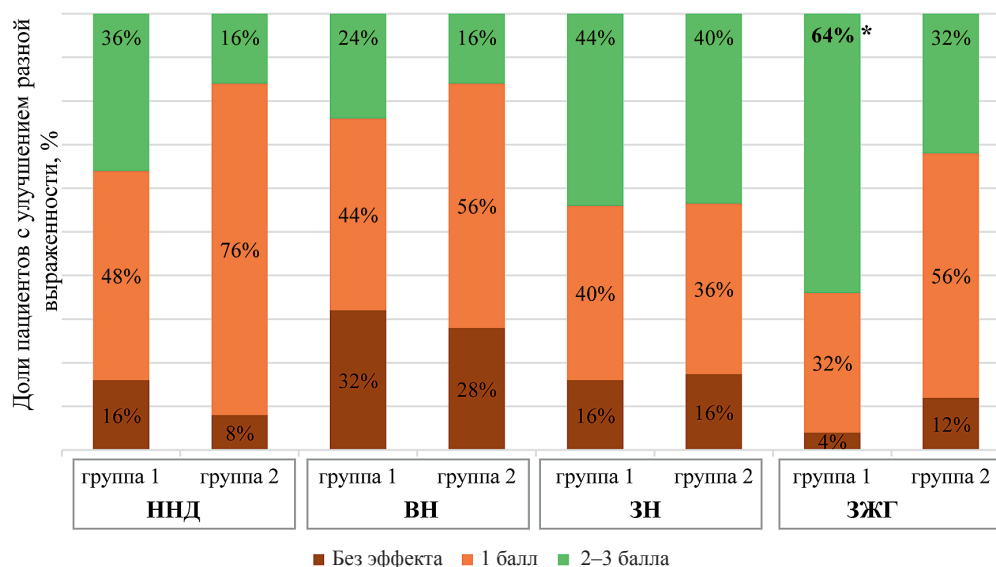


Рис. 2. Распределение пациентов по степени регресса жалоб на 4 день лечения по сравнению с исходным уровнем. Примечание. ННД – нарушение носового дыхания; ВН – выделения из носа; ЗН – зуд в носу; ЗЖГ – зуд и жжение в глазах.

* Распределение признака имеет статистически значимые межгрупповые различия: $\chi^2 = 5,13$; $df = 1$; $p = 0,024$.

Fig. 2. Distribution of patients according to the degree of improvement of complaints on day 4 of treatment compared to the baseline level. Note. VNB – violation of nasal breathing; ND – nasal discharge; IN – itching in the nose; IBE – itching and burning in the eyes.

*The distribution of the trait has statistically significant intergroup differences: $\chi^2 = 5,13$; $df = 1$; $p = 0,024$.

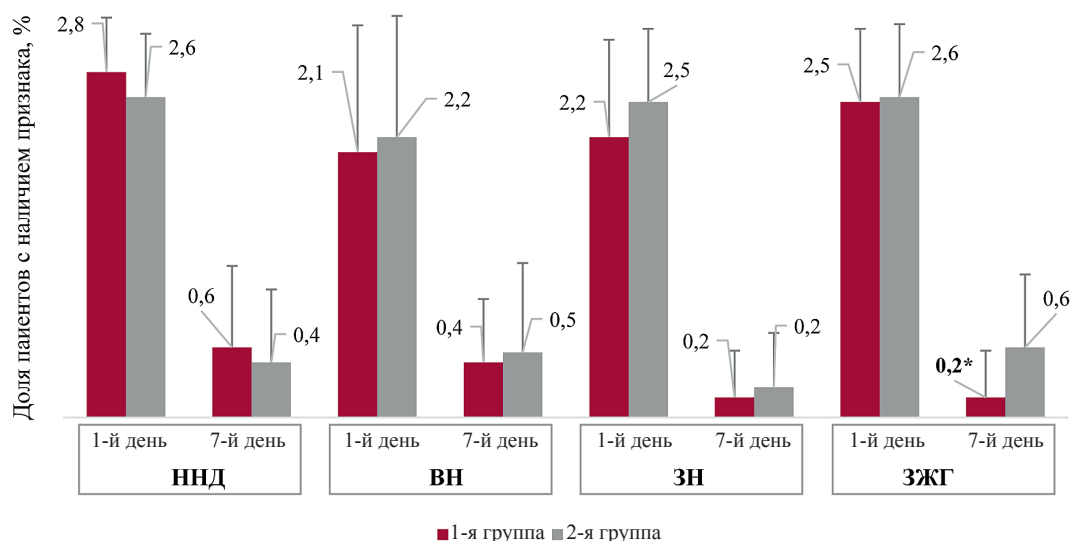


Рис. 3. Средняя выраженность жалоб участников наблюдения исходно и на 7-й день лечения

Примечание. ННД – нарушение носового дыхания; ВН – выделения из носа; ЗН – зуд в носу; ЗЖГ – зуд и жжение в глазах.

Представление данных здесь и далее – высота столбцов – M, усы – +SD.

* Межгрупповые различия имеют статистическую значимость: U-критерий, $U = 198,0$; $Z = -2,21$; $p = 0,027$.

Fig. 3. The average severity of complaints of observation participants initially and on the 7th day of treatment

Note. VNB – violation of nasal breathing; ND – nasal discharge; IN – itching in the nose; IBE – itching and burning in the eyes. The data representation hereafter is column height – M, whiskers – +SD.

* Intergroup differences have statistical significance: U-criterion, $U = 198,0$; $Z = -2,21$; $p = 0,027$.

циентов из обеих групп с исходно ненарушенной функцией носового дыхания (НО-0), на 7-й день лечения уровень улучшения показателей ПАРМ была минимальной. С нарастанием выраженности исходных нарушений, в обеих группах, особенно в 1-й группе отмечалось увеличение положительно-го влияния терапии.

У пациента из 1-й группы с высокой степенью НО ($n = 1$), уровень положительных изменений была максимально выражена (442% и 82% для потока и сопротивления соответственно). У пациентов с умеренно выраженной назальной обструкцией (НО-1) степень межгрупповых различий достигла статистически значимого уровня.

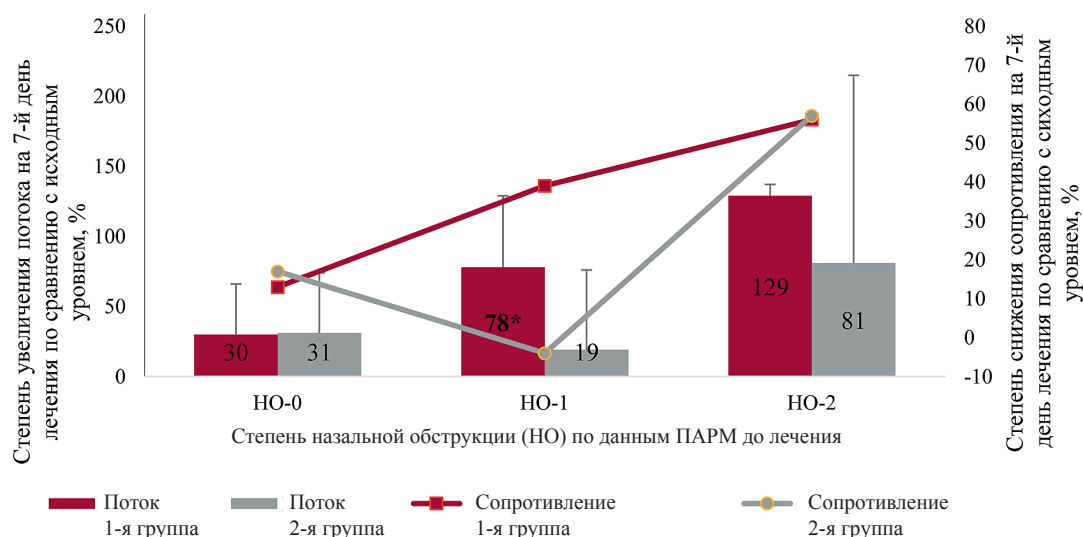


Рис. 4. Среднее увеличение суммарного носового потока на вдохе ($\text{см}^3/\text{с}$) на 7-й день лечения по сравнению с исходным уровнем

Примечание. * Межгрупповые различия имеют статистическую значимость: U-критерий, $U = 20,0$; $Z = 2,12$; $p = 0,034$.

Fig. 4. The average increase in the total nasal flow on inspiration (cm^3/sec) on the 7th day of treatment compared to the baseline level

Note. * Intergroup differences have statistical significance: U-criterion, $U = 20,0$; $Z = 2,12$; $p = 0,034$.

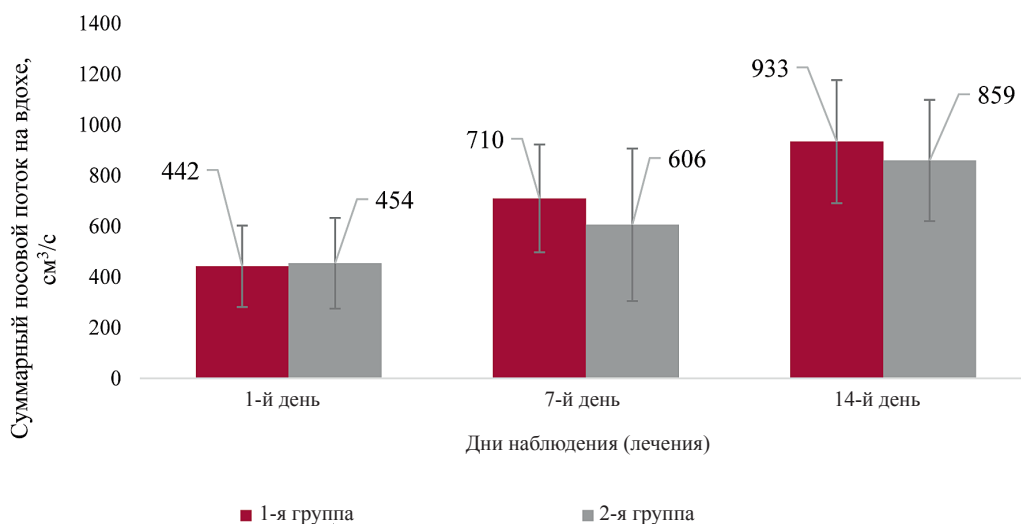


Рис. 5. Средние показатели суммарного носового потока на вдохе, $\text{см}^3/\text{с}$ на 1-й, 7-й и 14-й дни лечения

Fig. 5. Average indicators of total nasal flow on inspiration, cm^3/s on the 1st, 7th and 14th days of treatment

На 14-й день наблюдения (завершающий очный визит) клинические проявления достигли минимума у пациентов обеих групп. Средние показатели функции носового дыхания, оцениваемые ко дню завершения приема антигистаминных препаратов с помощью ПАРМ, также достигли нормальных уровней и не имели статистически значимых различий (рис. 5).

Обсуждение

Большая часть аллергических заболеваний, включая аллергический ринит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, характеризуется иммунным ответом 2-го типа, включающим клетки Th2, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), эозинофилы, тучные клетки и макрофаги

M2. После взаимодействия с аллергеном и реализации каскада реакций, в течение секунд или минут происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с выделением преформированных медиаторов воспаления, и прежде всего, гистамина и триптазы, что обеспечивает реализацию ранней фазы аллергической реакции. Через несколько часов после активации, тучные клетки *de novo* синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, например, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), цитокины Th2-типа (например, ИЛ-4, ИЛ-13), а также хемокины. Таким образом, тучные клетки принимают участие в реализации как ранней, так и поздней фаз аллергической реакции при аллергическом рините [18–20].

ОРВИ и развивающийся на их фоне острый инфекционный риносинусит, нередко выступает коморбидным состоянием в отношении аллергического ринита [21]. На фоне сниженных барьерных функций, персистирующего аллергического воспаления и измененного клеточного состава слизистой оболочки носоглотки, инфекционное воспаление приводит к суммации действия медиаторов воспаления, усилению выраженности симптомов и пролонгации их существования [18, 22–24].

Ряд современных АГП-2п, обладая дополнительной противоаллергической активностью, оказывают влияние, как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического воспаления. В частности, такими свойствами обладают современные производные пиперазина (цетиризин, левоцитиризин, теоритин).

Цетиризин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных АГП-2п. Молекула цетиризина не нуждается в метаболических превращениях для проявления фармакологической активности и обладает высокой селективностью в отношении H1-гистаминовых рецепторов. Цетиризин после перорального приема быстро достигает максимальной концентрации, существенно превосходя по этому параметру большинство других АГП-2п, и имеет достаточно продолжительный период полувыведения (до 11 ч). Кроме того, цетиризин характеризуется низким объемом распределения и выраженным сродством к рецепторам, что обеспечивает препарату достижение и сохранение в течение 24 ч наиболее высокой степени занятости гистаминовых рецепторов. Благодаря этой особенности, цетиризин обладает направленным длительно сохраняющимся действием и высокой безопасностью, поскольку не накапливается в паренхиматозных органах [25, 26].

Новый противоаллергический препарат бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (теоритин), создан как результат направленного синтеза теобромина с фармакологически активным центром цетиризина. Препарат имеет сопоставимую с цетиризином противогистаминную активность и превосходит его по способности подавлять аллергическую воспалительную реакцию, например, на коже, а также по длительности сохранения антигистаминового эффекта [27]. Теоритин сочетает противогистаминное действие на уровне рецептора с торможением секреции провоспалительных цитокинов, вызванной аллергеном или индукторами инфекционного воспаления. Так, согласно недавним исследованиям, теоритин дозозависимым способом угнетал продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α) дифференцированными макрофагоподобными клетками, стимулированными ЛПС. Причем в ряде концентраций эффект теоритина был сопоставим с противовоспалительным дей-

ствием дексаметазона, в то время, как цетризин в рамках данной модели не продемонстрировал подобной активности. Выявленное ингибирующее действие теоритина на секрецию медиаторов воспаления может быть связано с наличием в структуре его молекулы теобромина. Теобромин является ингибитором фосфодиэстеразы и способен угнетать секрецию медиаторов аллергического воспаления, в частности, гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии, эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии. Кроме того, известно, что теобромин в ряде клеток тормозит продукцию и секрецию ФНО α и ИЛ-6, снижает уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 и ИЛ-1 β [28].

В настоящем наблюдательном исследовании теоритин продемонстрировал способность оказывать более быстрые и выраженные эффекты на 4-й и 7-й дни лечения пациентов с сезонным обострением АР, развившимся на фоне ОРВИ. Обращает на себя внимание, что наиболее ярко его действие проявилось в отношении назальной обструкции и зуда/жжения в глазах, в то время, как известно, что типичные пероральные АГП-2 эффективно снижают такие симптомы АР, как чихание, зуд, ринорея, но они менее эффективны, чем интраназальные кортикостероиды, при лечении заложенности носа и глазных симптомов [29, 30].

Заключение

В данном наблюдательном исследовании изучено влияние антигистаминных препаратов на выраженность симптомов проявления коморбидного состояния у пациентов, у которых на фоне обострения сезонного аллергического ринита развивалась острая респираторная вирусная инфекция.

Представленные предварительные результаты свидетельствуют о том, что применение теоритина и цетиризина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом и ОРВИ сопоставимо по эффективности. Вместе с тем, были получены данные, что у пациентов в группе теоритина положительное влияние препарата на назальную обструкцию, а также на ощущение зуда в глазах более выражено и купируется быстрее. В дальнейшем эффект от лечения в обеих группах был сопоставим. За все время наблюдения не было информации о нежелательных явлениях.

Таким образом, можно сделать вывод о перспективности применения теоритина в лечении пациентов, у которых на фоне сезонного обострения аллергического ринита развилось ОРВИ. Быстрое развитие терапевтического эффекта теоритина может быть обусловлено наличием дополнительных противовоспалительных свойств у данного препарата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ненасьева Н. М., Шартанова Н. В., Овчинников А. Ю., Осипова Г. Л., Жестков А. В., Павлова Н. В. Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики. *Российский Аллергологический Журнал*. 2020;17(2):44–52 [Nenasheva N. M., Shartanova N. V., Ovchinnikov A. Yu., Osipova G. L., Zhestkov A. V., Pavlova N. V. Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in an outpatient practice. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(2):44–52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36691/RJA1370>
2. Астафьева Н. Г., Баранов А. А., Вишнева Е. А., Дайхес Н. А., Жестков А. В., Ильина Н. И., Карнеева О. В., Карпова Е. П., Ким И. А., Крюков А. И., Курбачева О. М., Мешкова Р. Я., Намазова-Баранова Л. С., Ненасьева Н. М., Новик Г. А., Носуля Е. В., Павлова К. С., Пампура А. Н., Свистушкин В. М., Селимзянова Л. Р., Хайтов М. Р., Хайтов Р. М. Аллергический ринит. *Российская ринология*. 2020;28(4):246–256 [Astaf'eva N. G., Baranov A. A., Vishneva E. A., Daikhes N. A., Zhestkov A. V., Il'ina N. I., Karneeva O. V., Karpova E. P., Kim I. A., Kryukov A. I., Kurbacheva O. M., Meshkova R. Ya., Namazova-Baranova L. S., Nenasheva N. M., Novik G. A., Nosulya E. V., Pavlova K. S., Pampura A. N., Svistushkin V. M., Selimzyanova L. R., Khaitov M. R., Khaitov R. M. Allergic rhinitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(4):246–256. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041246>
3. Cirillo I., Marseglia G., Klersy C. et al. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1087–90. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01401.x>. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17578494.
4. Lin S. W., Wang S. K., Lu M. C. et al. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211547>.
5. Leo G., Incorvaia C., Cazzavillan A. et al. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *J Laryngol Otol*. 2018;132(2):150–153. <https://doi.org/10.1017/S0022215118000038>.
6. Rantala A., Jaakkola J. J., Jaakkola M. S. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS One*. 2013;8(7):e68582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068582>.
7. Jeon Y. J., Lim J. H., An S. et al. Type III interferons are critical host factors that determine susceptibility to Influenza A viral infection in allergic nasal mucosa. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(3):253–265. <https://doi.org/10.1111/cea.13082>.
8. Kim J. H., Moon B. J., Gong C. H. et al. Detection of respiratory viruses in adult patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Dec;111(6):508–11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.024>. Epub 2013 Sep 14. PMID: 24267360; PMCID: PMC7111117.
9. De Corso E., Lucidi D., Cantone E. et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Sep 5;20(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00967-9>. PMID: 32889648; PMCID: PMC7474513.
10. Ahmad N., Zacharek M. A. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(2):267–81. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2007.11.010>.
11. Федоскова Т. Г. Особенности лечения ОРВИ у больных круглогодичным аллергическим ринитом. *Российский Аллергологический Журнал*. 2010;5:100–105 [Fedoskova T. G. Treatment of respiratory virus infections in patients with perennial allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2010;5:100–105. (In Russ.)]. <https://medi.ru/info/10141/>
12. Skoner D. P., Gentile D. A., Fireman P. et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Oct;87(4):303–6. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62244-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62244-2). PMID: 11686422.
13. Kim H., Kwon G. E., Kim Y. H. et al. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
14. Akdis C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
15. Hoffmans R., Wagemakers A., van Drunen C. et al. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192330>.
16. Богомилский М. Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство: 2-е издание дополненное и переработанное / Под ред. М. Р. Богомилского, В. Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1072 с. [Bogomil'skii M. R. *Bolezni ukha, gorla, nosa v detskom vozraste: natsional'noe rukovodstvo: 2-e izdanie dopolnennoe i pererabotannoe*. Ed. M. R. Bogomil'skii, V. R. Chistyakova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 1072 p. (In Russ.)]
17. Mlynski G., Beule A. Diagnostic methods of nasal respiratory function. *HNO*. 2008;56(1):81–99. German. <https://doi.org/10.1007/s00106-007-1655-0>.
18. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Джимшелейшвили Н.П. и др. Применение элиминационных средств в комплексной терапии хронических риносинуситов, ассоциированных с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2021;(6):100–104 [Ovchinnikov A. Yu., Miroshnichenko N. A., Jimshelishvili N. P., Simsova V. A., Nikolaeva Yu. O. Elimination agents as part of combination therapy of chronic rhinosinusitis associated with allergic rhinitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):100–104. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-100-104>
19. Ogulur I., Pat Y., Ardicli O. et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy*. 2021;76(12):3659–3686. <https://doi.org/10.1111/all.15089>
20. Lam H. Y., Tergaonkar V., Ahn K. S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Biosci Rep*. 2020;40(4):BSR20200256. <https://doi.org/10.1042/BSR20200256>.

21. Носуля Е. В., Ким И. А., Лучшева Ю. В. и др. Коморбидность аллергического ринита – актуальность антигистаминной терапии в повседневной практике. Профилактическая медицина. 2019;22(4):124-128 [Nosulya E. V., Kim I. A., Luchsheva Yu. V., Izotova G. N. Comorbidity of allergic rhinitis: relevance of antihistamine therapy in daily practice. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(4):124-128. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/profmed201922041124>
22. Jha A., Thwaites R. S., Tunstall T. et al. Increased nasal mucosal interferon and CCL13 response to a TLR7/8 agonist in asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):694-703.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.012>
23. Głobińska A., Pawełczyk M., Piechota-Polańczyk A. et al. Impaired virus replication and decreased innate immune responses to viral infections in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):100-112. <https://doi.org/10.1111/cei.12869>
24. Gentile D. A., Doyle W. J., Fireman P. et al. Effect of experimental influenza A infection on systemic immune and inflammatory parameters in allergic and nonallergic adult subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(6):496-500. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62263-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62263-6)
25. Карева Е. Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *РМЖ*. 2016;12:811–816 [Kareva E. N. Choosing an antihistamine: a pharmacologist's view. *RMJ*. 2016;12:811-816. (In Russ.)].
26. Kawauchi H., Yanai K., Wang D. Y. et al. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213. <https://doi.org/10.3390/ijms20010213>
27. Глушков Р. Г., Южаков С. Д., Алексеев М. В., Фомина О. С., Шорр В. А., Жданов Г. Ф., Сазонова Н. М., Андреева Н. И., Салин Е. Н., Аснина В. В. Новая группа производных 1- и 7-[ω-(бензгидрил-1) алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(1):3-13 [Glushkov R. G., Yuzhakov S. D., Alekseev M. V., Fominova O. S., Shorr V. A., Zhdanov G. F., Dolginova E. M., Sazonova N. M., Andreeva N. I., Salin E. N., Asnina V. V. New group of 1- and 7-[ω-(1-Benzhydryl) alkyl]-3-methylxanthine derivatives possessing antihistaminic properties. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2011;45(1):3-13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2011-45-1-3-13>
28. Гущин И. С., Крышень К. Л., Бондаренко А. Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин). *Российский Аллергологический Журнал*. 2021;18(2):20–31 [Gushchin I. S., Kryshen K. L., Bondarenko A. B. Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydrylpiperazinyl-1)butyl]-3-methylxanthine succinate (theoritin). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):20-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36691/RJA1445>
29. Симсова В. А., Мирошниченко Н. А., Овчинников А. Ю. Лечение аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой: обзор литературы. *Медицинский оппонент*. 2020;1(9):59–64 [Simsova V. A., Miroshnichenko N. A., Ovchinnikov A. Yu. Treatment of allergic rhinitis in combination with bronchial asthma: literature review. *Meditsinskii opponet*. 2020;1(9):59–64. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43492846>
30. Овчинников А. Ю., Мирошниченко Н. А., Хон Е. М., Джимшелейшвили Н. П., Симсова В. А., Николаева Ю. О. От клинических рекомендаций к практике. Клинический опыт лечения больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2021;(18):62–67 [Ovchinnikov A. Y., Miroshnichenko N. A., Khon E. M., Jimshelishvili N. P., Simsova V. A., Nikolaeva Yu. O. From clinical guidelines to practice. Clinical experience in treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):62-67. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-62-67>

Информация об авторах

Овчинников Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1); e-mail: lorent1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>

✉ **Мирошниченко Нина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1); e-mail: mirnino@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>

Николаева Юлия Олеговна – аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1); e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>

Information about authors

Andrei Yu. Ovchinnikov – MD, Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473); e-mail: lorent1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>

✉ **Nina A. Miroshnichenko** – MD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473); e-mail: mirnino@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>

Yuliya O. Nikolaeva – Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473); e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>