

## Оригинальная статья

DOI: 10.15690/pf.v12i2/1277

О.И. Мурадова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, О.И. Маслова<sup>1</sup>, Р.М. Торшхоева<sup>1</sup>, А.Ю. Томилова<sup>1, 2</sup>, А.А. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1</sup>, К.С. Волков<sup>1, 2</sup>, Т.А. Константириди<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Влияние антигистаминных препаратов второго поколения на когнитивные функции детей с поллинозом, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию

**Контактная информация:**

Мурадова Ольга Исламовна, врач-педиатр, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения когнитивной педиатрии

НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: Muradova@nczd.ru

Статья поступила: 27.10.2014 г., принята к печати: 04.03.2015 г.

**Актуальность.** Аллергическая патология, в частности поллиноз, может приводить к снижению когнитивных функций у детей. Известно также, что негативно влияют на когнитивные функции и антигистаминные препараты I поколения. Так как в настоящее время пациенты с поллинозом достаточно длительно получают курсы антигистаминных препаратов II поколения, необходим анализ их влияния на когнитивную деятельность детей. **Цель исследования.** Изучение влияния антигистаминных препаратов II поколения на когнитивные функции детей с поллинозом, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). **Пациенты и методы.** С помощью психофизиологического компьютерного комплекса «Психомат» определено состояние когнитивных функций у 81 ребенка с диагнозом «Поллиноз» в периоде ремиссии на фоне лечения аллергии. Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от антигистаминного препарата, который получали. Пациентам приводилось исследование когнитивных функций в 3 точках. **Результаты.** Детализация когнитивных нарушений при поллинозе в стадии ремиссии показала, что у пациентов несколько чаще нарушены произвольное внимание и психомоторная деятельность. Не получено отчетливых данных о собственном вкладе антигистаминных препаратов II поколения в улучшение когнитивной деятельности в целом при комплексном с АСИТ лечении поллинозов. Антигистаминные препараты (дезлоратадин и цетиризин) улучшают показатели зрительно-пространственного восприятия у детей с поллинозом. Цетиризин обладает лучшим пролонгированным положительным эффектом в отношении психомоторной деятельности в комбинации с АСИТ. **Заключение.** Необходимы дополнительные специальные исследования в данной области для получения однозначных ответов на проблемные вопросы.

**Ключевые слова:** поллиноз, аллергический ринит, антигистаминные препараты II поколения, когнитивные функции, аллергенспецифическая иммунотерапия, компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат», когнитивная деятельность.

**(Для цитирования:** Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Торшхоева Р.М., Томилова А.Ю. и др. Влияние антигистаминных препаратов второго поколения на когнитивные функции детей с поллинозом, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (2): 148–155. doi: 10.15690/pf.v12i2/1277)

O.I. Muradova<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, G.A. Karkashadze<sup>1</sup>, O.I. Maslov<sup>1</sup>, R.M. Torshkhoyeva<sup>1</sup>, A.Y. Tomilova<sup>1, 2</sup>, A.A. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, E.A. Vishneva<sup>1</sup>, K.S. Volkov<sup>1, 2</sup>, T.A. Konstantinidi<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Russia<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical Institute, Russia<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research Institute, Moscow, Russia

## Impact of the Second Generation Antihistamines on Cognitive Function in Children with Pollen Allergy Receiving Specific Allergen Immunotherapy

**Relevance.** Allergic pathology and in particular pollen allergy can lead to a decrease in cognitive functions in children. Earlier it was established that antihistamine preparations of generation I influence the cognitive functions of patients. Patients with this nosology have been receiving by now long time courses of antihistamine preparations of II generation, so the analysis of the influence of different AH preparations of II generation on the cognitive activity of children with hay fever is necessary. **Purpose.** Studying the impact of II generation antihistamine preparations and specific allergen immunotherapy on the cognitive functions at children with hay fever. **Patients and methods.** The condition of cognitive functions was established using the «Psihomat» psychophysiological computer complex. In total 81 children with pollen allergy were investigated. The persons under consideration were divided into subgroups depending on the antihistamine which they received. For the patients in the main group of investigation the cognitive functions have been studied in 3 points. **Results.** The patients had changes in the attention and psychomotor activity more often, than in other cognitive activity. Distinct data on a vivid contribution of second generation antihistamine preparations to the improvement of cognitive activity as a whole in complex treatment of pollen allergy with specific allergen immunotherapy was not obtained. Antihistamine preparations (desloratidine and cetirizine) improve indexes of visual and space perception in children with pollen allergy. From the 3 antihistamine preparations cetirizine has the most positive effect on the psycho-motoric activity in the combined AST. **Conclusion.** Additional research is necessary for receiving definite answers to the problem questions in the field.

**Key words:** pollen allergy, allergic rhinitis, antihistamine preparations of II generation, cognitive functions, specific allergen immunotherapy, computer psychophysiological complex «Psihomat», cognitive activity.

**(For citation:** O. I. Muradova, L. S. Namazova-Baranova, G. A. Karkashadze, O. I. Maslov., R. M. Torshkhoyeva, A. Y. Tomilova, A. A. Alekseeva, E. A. Vishneva, K. S. Volkov, T. A. Konstantinidi. Impact of the Second Generation Antihistamines on Cognitive Function in Children with Pollen Allergy Receiving Specific Allergen Immunotherapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (2): 148–155. doi: 10.15690/pf.v12i2/1277)

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, в последние годы отмечается стабильный рост аллергических болезней. Различными формами аллергопатологии в мире страдает более 25% детей [1].

Поллиноз (пыльцевая аллергия) — сезонное аллергическое заболевание, вызываемое пылью ветроопыляемых растений. Проявления поллиноза обусловлены воспалительными изменениями слизистой оболочки, прежде всего дыхательных путей и глаз, поэтому наиболее частые из них — аллергический ринит (АР; 95–98%) и конъюнктивит (91–95%), изолированные или сочетанные [2, 3]. В основе АР лежит IgE-зависимое аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное сложным взаимодействием эффекторных клеток и широкого спектра медиаторов (цитокинов, хемокинов, нейропептидов, молекул адгезии), обуславливающих развитие симптомов и прогрессирование болезни, формирование неспецифической назальной гиперреактивности. Одним из важных медиаторов аллергии, высвобождающимся из гранул тучных клеток и базофилов, является гистамин. Его воздействие на организм опосредуется через четыре типа гистаминовых рецепторов (H1, H2, H3, H4). В развитии симптомов болезней, ассоциированных с реакциями гиперчувствительности, наиболее изучена активация H1-рецепторов. Стимуляция H1-рецепторов приводит к расширению сосудов и повышению сосудистой проницаемости, усилению секреторной активности желез слизистой оболочки носа, вызывает раздражение ирритантных рецепторов, зуд кожи и слизистых, а также сокращение гладкой мускулатуры бронхов и желудочно-кишечного тракта. Через H1-рецепторы гистамин участвует в хемотаксисе эозинофилов и нейтрофилов, образовании простагландинов (простагландинов F<sub>2α</sub>, D<sub>2</sub>, тромбоксана, простаглицлина), активирует комплекс NF-κB, участвующий в транскрипции молекул адгезии и провоспалительных цитокинов [4, 5]. Таким образом, гистамин не только активно влияет на развитие симптомов ринита в раннюю фазу аллергической реакции, но и играет важную роль в формировании персистирующего аллергического воспаления. Одна из объективных задач фармакотерапии при лечении заболеваний с данным звеном патогенеза — предотвращение стимуляции гистамином его органов-мишеней, при этом основными лекарственными средствами являются антигистаминные препараты (АГП) [6, 7].

Несмотря на то, что история применения антигистаминных препаратов насчитывает уже не одно десятилетие (их использование в клинической практике началось с 1942 г.), антагонисты H1-рецепторов остаются важнейшей группой лекарственных препаратов, применяемых в клинической аллергологии до настоящего времени. Многочисленную группу АГП подразделяют на лекарственные средства I (седативные) и II поколения (неседативные) [8].

Отличительная особенность АГП I поколения (АГП I) — широкий спектр побочных эффектов, что во многом обусловлено их относительно низкой специфичностью в отношении H1 и способностью взаимодействовать с другими рецепторами (холинергическими, α-адренергическими, допаминовыми, серотониновыми) [8, 9]. Так, седативное

действие, сонливость, снижение концентрации внимания и когнитивные нарушения связаны с проникновением через гематоэнцефалический барьер и блокадой H1-рецепторов и M-холинорецепторов центральной нервной системы. Существует клиническое заблуждение, когда седативное действие трактуется как положительный эффект лекарственного препарата, что ранее ошибочно использовалось для купирования ночных проявлений таких заболеваний, как бронхиальная астма.

Антигистаминные препараты I поколения значительно уступают таковым II поколения не только по критериям безопасности, но и по эффективности, что обусловлено их неполной связью с H1-рецепторами. Вследствие этого возникает необходимость назначения относительно высоких доз АГП I, что приводит к развитию новых побочных эффектов. К тому же кратковременный эффект и последующее многократное назначение препаратов этой подгруппы способствуют быстрому развитию тахифилаксии — проградцентному снижению со временем терапевтического эффекта и, как следствие, необходимости чередования лекарственных средств каждые 2–3 недели.

В научных изданиях представлены результаты ряда клинических исследований, а также масштабных ретроспективных метаанализов, подтверждающих низкий профиль безопасности АГП I согласно позициям доказательной медицины [10–13]. Агентство Великобритании по контролю оборота лекарств и медицинских товаров рекомендовало не назначать препараты, содержащие H1-антигистаминные препараты I поколения детям младше 6 лет [14].

По сравнению с препаратами I поколения блокаторы гистаминовых рецепторов II поколения обладают рядом преимуществ: высоким сродством к H1-гистаминовым рецепторам, низкой конкурентностью связывания с ними, быстрым началом действия, достаточной продолжительностью антигистаминного эффекта, отсутствием блокады других типов рецепторов и эффекта тахифилаксии. Антигистаминные препараты II поколения (АГП II) характеризуются низкой липофильностью, низким уровнем проникновения через гематоэнцефалический барьер и быстрым удалением из ЦНС транспортными системами (Р-гликопротеин и др.) В терапевтических дозах эти препараты блокируют менее 30% центральных H1-рецепторов, не оказывают седативного действия и отрицательного влияния на когнитивные функции [10, 15]. Тем не менее имеются единичные литературные сведения о способности отдельных препаратов II поколения оказывать седативный эффект и, как следствие, влиять на когнитивные функции больного [16]. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США), цетиризин вызывает сонливость в 1,9–4,0% случаев [14, 17].

По имеющимся данным, АГП II, такие как дезлоратадин, лоратадин и фексофенадин, в терапевтических дозах не обладают седативным эффектом, не влияют на концентрацию внимания, память и способность к обучению. Цетиризин и левоцетиризин проходят через гематоэнцефалический барьер в значительно меньшей степени, чем АГП I [14]. В 2008 г. в международных рекомендациях Инициативы по аллергическому риниту и его влиянию на

астму (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative, ARIA) было отмечено, что многие антигистаминные средства II поколения эффективны и безопасны в лечении аллергического ринита у детей, но в длительных исследованиях подобные свойства подтверждены только для цетиризина, левоцетиризина и лоратадина [17].

Таким образом, в то время как имеется множество работ, доказывающих влияние АГП I на когнитивные функции у детей, научные исследования о влиянии АГП II на умственную работоспособность остаются единичными. Например, в исследовании влияния АГП на когнитивные функции у детей с крапивницей показано, что эбастин и фексофенадин, будучи наиболее эффективными антигистаминными препаратами в терапии хронической крапивницы, не оказывают негативного влияния на пациентов и, соответственно, могут быть рекомендованы для продолжительной терапии заболевания. Цетиризин, несмотря на выраженный положительный терапевтический эффект, снижает внимание и ухудшает мышление у больных хронической крапивницей [18]. Лоратадин, напротив, оказывает положительное влияние на внимание и мышление больных, но с учетом его более низкой эффективности может быть предпочтительным в качестве базисной терапии хронической крапивницы легкого течения [18]. В целом следует признать, что отрывочность и скудность имеющихся данных, а также их противоречивость не позволяют в полной мере ответить на вопрос о воздействии АГП II на когнитивную деятельность детей.

Исследование, проведенное ранее в НЦЗД, выявило, что 95,3% подростков, длительно страдающих персистирующим аллергическим ринитом с круглогодичными проявлениями (среднетяжелого и тяжелого течения), имели место нарушения познавательных функций, а адекватная терапия интраназальными стероидами привела к достоверному улучшению изучаемых показателей [19]. Последняя наша работа в этой области была посвящена исследованию когнитивных функций у детей с поллинозом. Результаты продемонстрировали нарушение мыслительной деятельности при поллинозе в период ремиссии [19]. Сопутствующая аллергическая патология в виде бронхиальной астмы не оказывала выраженного воздействия на нарушение когнитивных функций, а присоединение

круглогодичного аллергического ринита — в значительной степени ухудшало таковые. Аллергенспецифическая иммунотерапия достоверно улучшала когнитивные функции у детей с поллинозом, при повторных курсах положительный эффект усиливался.

Учитывая актуальность проблемы, целью работы стала дополнительная обработка результатов ранее проведенных исследований [20–22] для получения информации о возможной связи фактора приема антигистаминных препаратов и состояния когнитивных функций у детей с поллинозом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

*Критерии включения:* дети с верифицированным диагнозом «Поллиноз» в возрасте от 8 до 17 лет.

*Критерии исключения:* отсутствие мотивации к выполнению заданий во время исследования когнитивной деятельности.

Участники исследования получали антигистаминные препараты одновременно с топическими стероидами как во время проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), так и при обострении поллиноза. Антигистаминные препараты назначались в возрастных дозировках.

Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от АГП, который получали. Подгруппы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты подгруппы I получали дезлоратадин, подгруппы II — левоцетиризин, подгруппы III — цетиризин; пациенты подгруппы IV (группа сравнения;  $n = 16$ ) не получали антигистаминные препараты во время проведения АСИТ. Участникам основной группы приводилось исследование когнитивных функций в 3 точках: 1-я — в период ремиссии поллиноза без терапии, 2-я — через 40–45 дней после курса АСИТ и приема антигистаминных препаратов, 3-я — во время обострения поллиноза на фоне приема АГП и топических стероидов. Группу контроля составили психически здоровые дети без аллергопатологии.

### Методы исследования

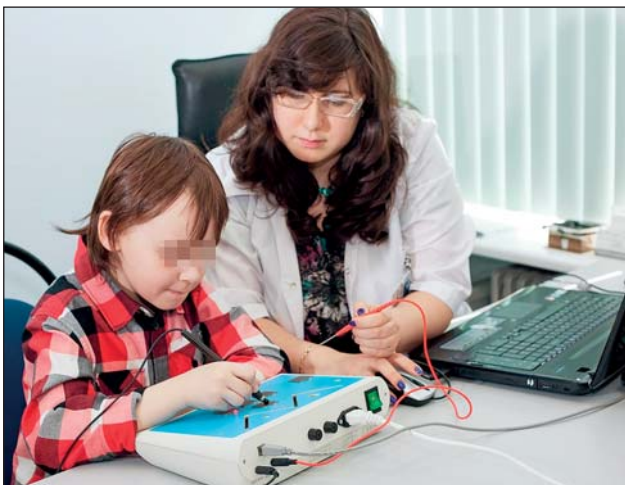
Для количественной оценки когнитивной деятельности у детей применяли компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» (КПФК-99 М «Психомат»; ООО «Медпроект-Вита», Россия; рис. 1).

Обследование с помощью КПФК-99 М «Психомат» состоит из следующих этапов:

- 1) компьютеризированное предъявление заданий с подачей визуальных и слуховых сигналов различной модальности через экран монитора и специальный пульт;
- 2) ответы обследуемого с помощью нажатия щупом на сенсорные кнопки пульта;
- 3) регистрация компьютерной программой ответов обследуемого;
- 4) компьютеризированный подсчет и обработка результатов.





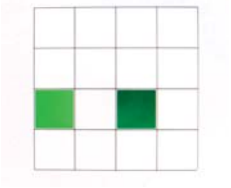

Эти процедуры обеспечивают стандартизацию и объективизацию обследования с максимальным ограничением влияния человеческого фактора в лице исследователя на результаты обследования [23].

Рис. 1. Комплекс КПФК-99М «Психомат»





**Таблица 1.** Задания, отобранные для исследования

<p>1. Простая сенсомоторная реакция: предельно быстрый двигательный ответ на простой световой сигнал. Испытуемому дается инструкция, как можно быстрее отреагировать на подачу светового сигнала нажатием кнопки. Позволяет оценить скорость простых (без выбора формы ответа) сенсомоторных реакций на подаваемый стимул (показатели — среднее моторное время, среднее латентное время)</p>	
<p>2. Проба на статическую координацию: обследуемый должен удерживать металлический наконечник в подсвеченном тестовом отверстии, не касаясь его стенок и дна (показатель — частота касаний)</p>	
<p>3. Проба на динамическую координацию: обследуемый должен провести металлический наконечник через узкий канал в виде ломаной прямой, не касаясь его стенок и дна (показатель — интегральное значение)</p>	
<p>4. Корректирующая проба с кольцами Ландольта: предназначена для исследования внимания и зрительного восприятия пространства (показатель — количество ошибок)</p>	
<p>5. Мнемотест: предназначен для оценки зрительно-образной и зрительно-пространственной памяти (показатель — среднее количество правильных ответов на один световой образ)</p>	
<p>6. Бинатест в режиме управляемого выбора: обследуемый должен стараться угадать последовательность нажатия левой и правой кнопок пульта, которую ему будет предлагать программа, при этом оценивается способность элементарного анализа (показатель — общий уровень ошибок)</p>	

В комплексе представлено большое количество заданий. В данном исследовании по изучению когнитивных реакций был выбран набор из 6 заданий (табл. 1).

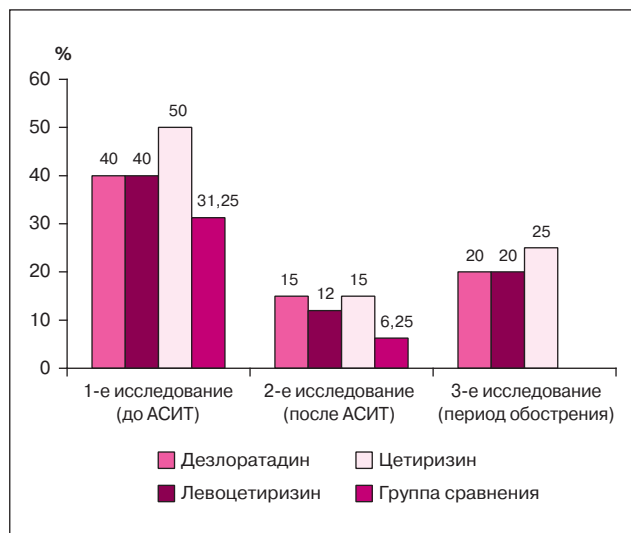
**Статистический анализ.** Статистическая обработка результатов проводилась программой Biostatistic. Достоверность различий в группах между значениями в разных точках рассчитана методом парного критерия

Стьюдента, анализ различных вариантов сопутствующей аллергической патологии — с помощью критерия Манна–Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследовании принял участие 81 человек с поллинозом, который проявлялся в виде аллергического

**Рис. 2.** Динамика нарушений КД у детей с поллинозом в зависимости от приема антигистаминных препаратов II поколения



ринита и конъюнктивита. Средний возраст участников — 10,5 года. Гендерный состав: девочек — 34 (42%), мальчиков — 47 (58%). В подгруппу I (дезлоратадин) включено 20 детей, в подгруппу II (левоцетиризин) — 25, в подгруппу III (цетиризин) — 20. Группу сравнения (IV подгруппа) составили 16 пациентов, не получавших антигистаминных препаратов во время проведения АСИТ.

Полученные показатели когнитивной деятельности (КД) детей изучаемых групп сравнивали с таковыми здоровых школьников. За снижение когнитивной деятельности принимали показатели ниже нормативных показателей группы контроля на 3 сигмы и более (доверительный интервал) как минимум по двум из 6 предъявленных заданий.

Установлено, что почти во всех подгруппах исходно КД была снижена у 40–50% пациентов. В группе сравнения исходно было представлено меньшее количество пациентов со сниженными показателями когнитивных функций (всего 31,25%), что косвенно может свидетельствовать о более легком течении поллиноза и, соответственно, отсутствии у них необходимости в антигистаминной терапии во время проведения АСИТ. В исследуемых подгруппах после проведения АСИТ процент детей с нарушением КД уменьшился в равной степени (у 25–35%). Соответственно, можно сделать вывод, что совместное применение АСИТ и антигистаминных

препаратов II поколения существенно не влияет на темпы положительной динамики КД у пациентов с ремиссией поллиноза (рис. 2).

В группе дезлоратадина отмечалось снижение количества пациентов с нарушением КД после АСИТ на 25%, тогда как в группе левоцетиризина данный показатель составил 28%, в группе цетиризина — 35%. Ввиду небольшого количества пациентов различия недостоверны, но можно говорить о тенденции к более выраженному положительному влиянию цетиризина на КД в сравнении с дезлоратадином и АСИТ в группе контроля.

С целью получения более детализированной информации по КД мы проанализировали нарушения когнитивной деятельности в абсолютных значениях (суммарная выраженность нарушений по баллам; табл. 2). Исследование когнитивных функций проводилось по 16 показателям различных тестов. Соответственно, значения нормы заключались в интервале  $\pm 16$  баллов, а степень нарушения когнитивных функций у пациента определялась суммарным коэффициентом выраженности когнитивных изменений  $Y_{\text{сум}}$ :

$$Y_{\text{сум}} = \sum Y_6 \text{ (каждого параметра каждого теста).}$$

Этот анализ продемонстрировал большую эффективность улучшения КД у дезлоратадина (+13,4) и цетиризина (+11,32) по сравнению с левоцетиризином (+7,7 баллов;  $p < 0,05$ ). С другой стороны, на фоне приема дезлоратадина в период обострения поллиноза средний показатель КД ухудшился по сравнению с уровнем предыдущего исследования (после АСИТ в период ремиссии): таким образом, можно предположить, что данный антигистаминный препарат недостаточно эффективен у этой группы больных относительно стабилизации КД.

В работе был проведен анализ влияния АГП II на отдельные блоки когнитивных функций.

#### Блок психомоторной деятельности

В подгруппе дезлоратадина отмечался наиболее выраженный эффект снижения количества детей с нарушением психомоторной деятельности после комбинированной терапии с АСИТ (на 30% против 8 и 10 — в подгруппах других АГП и 12% — в группе сравнения;  $p < 0,05$ ); но, с другой стороны, весной — в период обострения поллиноза — для этой подгруппы был характерен фактический возврат к показателям до лечения (табл. 3). В данном случае можно было бы говорить о том, что дезлората-

**Таблица 2.** Динамика когнитивной деятельности детей с поллинозом в зависимости от приема антигистаминных препаратов, оцениваемая суммарным коэффициентом выраженности когнитивных нарушений

Подгруппы	1-е исследование (до АСИТ)	2-е исследование (после АСИТ)	3-е исследование (обострение)
	Средний балл		
I (n = 20) дезлоратадин	-16,2	-2,8	-5,1
II (n = 25) левоцетиризин	-10,2	-2,5	-2,72
III (n = 20) цетиризин	-12,97	-1,65	-1,71
IV (n = 16) группа сравнения	-11,9	-1,84	-2,9

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия.

**Таблица 3.** Динамика нарушений психомоторной деятельности детей с поллинозом в зависимости от приема антигистаминных препаратов

Группы	1-е исследование (до АСИТ)	2-е исследование (после АСИТ)	3-е исследование (обострение)
	Когнитивная деятельность ниже нормы, %		
I (n = 20) дезлоратадин	45	15	40
II (n = 25) левоцетиризин	28	20	24
III (n = 20) цетиризин	35	25	15
IV (n = 16) группа сравнения	18,75	6,25	-

**Таблица 4.** Динамика нарушений произвольного внимания детей с поллинозом в зависимости от приема антигистаминных препаратов

Группы	1-е исследование (до АСИТ)	2-е исследование (после АСИТ)	3-е исследование (обострение)
	Когнитивная деятельность ниже нормы, %		
I (n = 20) дезлоратадин	55	30	30
II (n = 25) левоцетиризин	52	24	28
III (n = 20) цетиризин	45	20	25
IV (n = 16) группа сравнения	18,75	6,25	-

**Таблица 5.** Динамика нарушений зрительно-пространственного восприятия у детей с поллинозом в зависимости от приема антигистаминных препаратов

Группы	1-е исследование (до АСИТ)	2-е исследование (после АСИТ)	3-е исследование (обострение)
	Когнитивная деятельность ниже нормы, %		
I (n = 20) дезлоратадин	45	15	25
II (n = 25) левоцетиризин	12	4	16
III (n = 20) цетиризин	40	20	20
IV (n = 16) группа сравнения	12,5	12,5	-

дин эффективней других антигистаминов в улучшении психомоторных функций в составе комбинированного лечения с АСИТ, но его положительные эффекты наименее стойкие, если бы не указанные ниже методические ограничения.

Установлена интересная закономерность для цетиризина: хотя в его подгруппе психомоторная деятельность после комбинированного курса лечения улучшалась несколько реже, чем в подгруппах дезлоратадина и сравнения, но это улучшение демонстрировало положительную динамику и в дальнейшем, в результате чего частота нарушений психомоторной деятельности в период сезонного обострения поллиноза составила минимальное значение — 15%. Таким образом, конечная положительная динамика снижения количества нарушений психомоторной деятельности от 1-го до 3-го исследования для подгруппы цетиризина составила 20% в отличие от 5 и 4% для подгрупп других АГП ( $p < 0,05$ ). Возможно, из трех АГП цетиризин вносит более весомый вклад в улучшение психомоторной деятельности на протяжении длительного времени за счет пролонгированного эффекта за период комбинированного лечения.

#### Блок произвольного внимания

Нарушения произвольного внимания фиксировались чаще других когнитивных нарушений. Динамика нарушений произвольного внимания во 2-й и 3-й точках исследования была сопоставимой по всем трем АГП (табл. 4).

#### Блок зрительно-пространственного восприятия

По всем трем АГП (особенно у дезлоратадина и цетиризина) отмечалось достоверное улучшение зрительно-пространственного восприятия сразу после курса лечения АСИТ по сравнению с группой сравнения (на 30,8 и 20 против 0%, соответственно;  $p < 0,05$ ; табл. 5). По всей видимости, можно говорить о собственном вкладе АГП в улучшение функции зрительно-пространственного восприятия при лечении детей с поллинозом.

В этом блоке также отмечалась тенденция, определявшаяся ранее для блока психомоторной деятельности: в подгруппе дезлоратадина сразу после АСИТ когнитивные функции улучшались чаще, чем в подгруппе цетиризина, но пролонгированно; с учетом периода обострения улучшение зрительно-пространственного восприятия в этих подгруппах одинаковое.

**Таблица 6.** Динамика нарушений зрительно-пространственной памяти детей с поллинозом в зависимости от приема антигистаминных препаратов в баллах

Группы	1-е исследование (до АСИТ)	2-е исследование (после АСИТ)	3-е исследование (обострение)
	Когнитивная деятельность ниже нормы, %		
I (n = 20) дезлоратадин	40	30	40
II (n = 25) левоцетиризин	24	16	20
III (n = 20) цетиризин	25	10	20
IV (n = 16) группа сравнения	18,75	6,25	-

### Блок зрительно-пространственной памяти

Положительная динамика этого вида когнитивной деятельности фиксировалась несколько реже, чем по другим видам КД (табл. 6).

Динамика нарушений зрительно-пространственной памяти во 2-й и 3-й точках исследования была сопоставимой по всем трем АГ-подгруппам и группе сравнения. Таким образом, не получено данных о собственном вкладе АГП в улучшение зрительно-пространственной памяти при комбинированной терапии с АСИТ. Нежелательных явлений терапии не отмечалось.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Специфика исследования, которое исходно не планировалось как изучающее влияние АГП на когнитивную деятельность, накладывает ряд ограничений на трактовку результатов и выводы. Во-первых, это отсутствие «чистых» групп, где антигистаминные препараты использовались бы в качестве единственного средства лечения. Во-вторых, это возможная клиническая гетерогенность подгрупп. В частности, в подгруппе левоцетиризина исходно выраженность когнитивных нарушений была самой низкой, что и могло обеспечить менее выраженную положительную динамику по этому препарату. И, наоборот, в подгруппе цетиризина когнитивные нарушения встречались чаще, что могло влиять на лучшие показатели положительной динамики. Нарушение психомоторной деятельности наиболее часто отмечалось для подгруппы дезлоратадина: соответственно, это могло внести вклад в лучшую положительную динамику у детей, его принимавших. Третье ограничение — недостаточное количество наблюдений для условия «нечистых» групп. В связи с перечисленным выше, не все полученные отличия по когнитивным эффектам АГП «вытекают» в очевидные выводы, а оцениваются с изрядной долей условности.

Хотя мы и ведем речь о влиянии антигистаминных препаратов на когнитивную деятельность ребенка с поллинозом как о некоем цельном явлении, следует иметь в виду, что подобное влияние может содержать в себе два противовекторных механизма:

- 1) хорошо известный эффект угнетения КД антигистаминными препаратами (что известно по препаратам первого поколения);
- 2) возможность улучшения КД, ранее нарушенной поллинозом, как следствие общего положительного лечебного эффекта в отношении поллиноза (как это

было продемонстрировано нами ранее для АСИТ) [16, 17].

Методология данного исследования позволяет оценить лишь суммарный конечный эффект применения АГП II в комплексном с АСИТ лечении детей с поллинозом, но не позволяет судить о вкладе в итоговый эффект каждого из перечисленных выше составляющих компонентов.

Если говорить об общем воздействии на когнитивную деятельность, с определенной долей условности можно допустить, что присоединение к АСИТ трех распространенных антигистаминных препаратов в целом не влияет на темпы улучшения КД детей с поллинозом.

Цетиризин усиливает общий положительный эффект в отношении КД после проведения АСИТ, но не сохраняет это преимущество к сезонному обострению поллиноза.

Более отчетливыми выглядят тенденции, обнаруженные при анализе влияния антигистаминных препаратов на отдельные блоки когнитивных нарушений. По всей видимости, антигистаминные препараты (особенно дезлоратадин и цетиризин) улучшают показатели зрительно-пространственного восприятия у детей с поллинозом. Это можно было бы объяснить тем, что собственный седативный эффект антигистаминных препаратов в первую очередь касается динамических функций, связанных со вниманием, скоростью психомоторных процессов и памятью, в меньшей степени затрагивая качество восприятия, мышления, праксиса и речи. Если предположить, что в конечный когнитивный эффект вносит свой вклад и седативное действие антигистаминных препаратов, то становится понятным, почему показатели зрительно-пространственного восприятия лучше таковых произвольного внимания, психомоторной деятельности и памяти: в первом случае речь идет о стабильных характеристиках, не страдающих от седативного эффекта, а во втором — о нейродинамических процессах, более чувствительных к седативному эффекту. В отношении других когнитивных функций существенного отличия от группы сравнения не выявлено.

При сравнении антигистаминных препаратов между собой по влиянию на психомоторные функции и зрительно-пространственное восприятие выявлены тенденции к большей эффективности дезлоратадина в улучшении этих двух блоков функций сразу после комбинированного лечения с АСИТ и сравнительная нестойкость этих улучшений после начала обострения поллиноза, а также к большей пролонгированной эффективности цетиризина вплоть до периода обострения поллиноза.

## ВЫВОДЫ

1. Детализация когнитивных нарушений при поллинозе в стадии ремиссии показала, что у пациентов несколько чаще нарушены произвольное внимание и психомоторная деятельность.
2. Не получено отчетливых данных о собственном вкладе антигистаминных препаратов II поколения в улучшение когнитивной деятельности в целом при комплексном с АСИТ лечении поллинозов.
3. Антигистаминные препараты дезлоратадин и цетиризин улучшают показатели зрительно-пространственного восприятия у детей с поллинозом. Возможно, это связано с отсутствием их седативного влияния на этот вид когнитивной деятельности.
4. Из трех антигистаминных препаратов цетиризин обладает лучшим пролонгированным положительным эффектом в отношении психомоторной деятельности в комбинированной с АСИТ терапии.
5. В отношении влияния на психомоторную деятельность и зрительно-пространственное восприятие дезлоратадин и цетиризин обладают различными динами-

ческими показателями: дезлоратадин — пиковым профилем с максимальным эффектом сразу после терапии с АСИТ и спадом при обострении поллиноза, а цетиризин — более пологим профилем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние антигистаминных препаратов II поколения на когнитивную деятельность детей пока остается малоизученной проблемой в мировой педиатрии. Результаты данного исследования не позволяют однозначно судить о конечном воздействии антигистаминных препаратов на когнитивную деятельность детей, но показывают различия в динамическом профиле их влияния и внутрикогнитивной специфике эффектов. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса в форме специальных исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torres-Borrego J., Molina-Teran A. B., Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol.* 2008; 36 (2): 90–100.
2. Семенова И. В., Выхристенко Л. Р. Структура заболеваемости поллинозом в Витебской области. *Вестник ВГМУ.* 2011; 10 (2): 113–119.
3. Намазова-Баранова Л. С. Аллергия у детей: от теории — к практике. М.: *Союз педиатров России.* 2010–2011. С. 539–623.
4. Гущин И. С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина. *Рос. аллергол. журнал.* 2006. С. 43–44.
5. Черняк Б. А., Воржева И. И. Роль и место антигистаминных препаратов второго поколения в лечении аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2013; 3: 16–19.
6. Горячкина Л. А., Передкова Е. В. Учебное пособие. Антигистаминные препараты. 2004. 24 с.
7. Фомина Д. С., Горячкина Л. А., Алексеева Ю. Г. Антигистаминные препараты: современные критерии выбора. *Медицинский алфавит. Фармакотерапия.* 2013; 1: (6): 13–16.
8. Хаитов Р. М., Ильина Н. И., Латышева Т. В., Лусс Л. В. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: руководство для практических врачей. М.: *ГЭОТАР-Медиа.* 2007. 504 с.
9. Горячкина Л. А., Передкова Е. В. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний. *Доктор Ру.* 2008; 2: 3.
10. Simons E. F. Advanced in H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy.* 2010; 65 (4): 459–466.
11. McDonagh M. Drug Class Review: Newer Antihistamines, Final Report Update 2 May. 2010. С. 1–72.
12. Church M. K., Maurer M., Simons F. E. R., Bindslev-Jensen C., van Cauwenberge P., Bousquet J., Holgate S. T., Zuberbier T. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy.* 2010; 65 (4): 459–466.
13. Саймонс Э. Отчет о докладе: Антигистаминные препараты. Не навреди. Практика педиатра. От исследований к практике. 2009, сент. С. 20–22.
14. Баранов А. А., Хаитова Р. М. Аллергология и иммунология. 3-е изд., испр. и доп. Москва: *Союз педиатров России.* 2011. С. 88–90.
15. Tashiro M., Duan X., Kato M. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines, berotastine and

- diphenhydramine, measured by PER with 11C-doxepin. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 811–821.
16. Татаурщикова Н. С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта. *Фарматека.* 2011; 11: 46–50.
17. Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Эфендиева К. Е., Левина Ю. Г., Вознесенская Н. И., Томилова А. Ю., Мурадова О. И., Селимзянова Л. Р., Промыслова Е. А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (1): 6–14.
18. Скороходкина О. В., Ключарова А. Р. Обоснование выбора антигистаминного препарата в терапии хронической крапивницы с позиции эффективности — безопасность. *Трудный пациент.* 2013; 11 (10): 52–56.
19. Томилова А. Ю., Намазова Л. С., Кузенкова Л. М., Балканская С. В., Ботвиньева В. В., Вознесенская Н. И. Когнитивные функции и качество жизни у детей с аллергическим ринитом (пособие для врачей). Москва: *ГУ НЦЗД РАМН.* 2007. С. 25–55.
20. Баранов А. А., Мурадова О. И., Намазова-Баранова Л. С., Каркашадзе Г. А., Маслова О. И., Торшхоева Р. М., Томилова А. Ю., Алексеева А. А., Геворкян А. К., Турти Т. В., Вишняков А. И. Влияние алергенспецифической иммунотерапии на когнитивную деятельность детей-школьников с поллинозом. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2013; 92 (6): 144–149.
21. Мурадова О. И., Намазова-Баранова Л. С., Каркашадзе Г. А., Маслова О. И., Торшхоева Р. М., Томилова А. Ю., Алексеева А. А., Турти Т. В., Вишнева Е. А., Константиныди Т. А. Влияние курсов алергенспецифической иммунотерапии на когнитивную деятельность у детей с поллинозом. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (2): 6–12.
22. Мурадова О. И., Намазова-Баранова Л. С., Торшхоева Р. М., Каркашадзе Г. А. Влияние поллиноза в период ремиссии на когнитивные функции ребенка. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (2): 48–50.
23. Maslova O. I., Goryunova A. V., Gur'eva M. B., Balkanskaya S. V., Dneprova L. I., Golovkina I. D. Use of computer-assisted testing systems for diagnosis of cognitive disorders in schoolchildren with attention deficit hyperactivity disorder. *Biomedical Engineering.* 2005; 39 (1): 6–11.