

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ

Эозинофильный гранулоцит содержит в себе многочисленные гранулы ферментов и медиаторов. Главный, базовый протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин, а также медиаторы: лейкотриен C_4 , простагландин E_2 , содержащиеся в цитоплазме арилсульфатаза В и фосфолипаза D, способствуют тому, что эозинофилы становятся центральным повреждающим фактором при накоплении их в тканях, активируя мембраны эффекторных клеток, способствуя дегрануляции, возникновению и поддержанию воспалительного процесса. Эозинофилы имеют рецепторы к гистамину, которые обнаруживаются практически на всех клетках. На 20-30% клеток выявляются рецепторы к Fc-фрагменту IgE, реже – IgG [3].

Эозинофилы образуются в костном мозге и там же проходят все стадии дифференцировки до зрелой клетки. Цитокины ИЛ-1 и ИЛ-3 способствуют повышению количества эозинофильных колониеобразующих клеток, ИЛ-5 – дифференцировке зрелого эозинофила из его предшественников. Количество эозинофилов, циркулирующих в кровотоке, не превышает 1% от общего числа этих клеток в организме. В крови эозинофилы находятся около 10 часов, а затем мигрируют в ткани. В тканях эти клетки живут обычно около 48 часов, а затем погибают после дегрануляции [3,7]. Большинство эозинофилов обнаруживают в коже, легких, желудочно-кишечном тракте, нижних отделах мочевых путей, в матке.

В норме содержание лейкоцитов в лейкограмме составляет 1-5%. Содержание эозинофилов свыше 5-6% называется эозинофилией, более 15-20% – гиперэозинофилией [2,7].

В настоящее время известно несколько механизмов развития гиперэозинофилий периферической крови [7,13]: антителозависимый хемотаксис, развивающийся при паразитозах (IgE- или IgG-антитела); иммунный, опосредованный через IgE (наблюдается при аллергии); ответ на эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый некоторыми опухолями; собственно опухолевая эозинофилия – лейкоз.

Гиперэозинофилия, развившаяся по двум первым механизмам, опосредована через IgE и имеет защитную функцию. В первом случае эозинофилы оказывают киллерное действие на паразитов, во втором – участвуют в торможении анафилактической реакции. Третий и четвертый механизмы имеют связь гиперэозино-

филии с опухолевым процессом непосредственно или через эозинофильный хемотаксический фактор, вырабатываемый опухолевой тканью. При этом уровень IgE остается нормальным.

Во время реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ) IgE и IgG-антитела взаимодействуют на поверхности тучных клеток, вызывая их дегрануляцию и выход субстанций анафилаксии, гистамина, простагландина D, эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии. Роль эозинофилов в этой реакции заключается в активном подавлении медиаторов тучных клеток с помощью простагландинов E_1 и E_2 , действующих на гистамин. Кроме того, эозинофилы фагоцитируют гранулы тучных клеток и инактивируют гепарин. Субстанции анафилаксии подавляются эозинофилами с помощью целого набора ферментов. Кроме того, аллергическую реакцию уменьшают также фагоцитоз иммунных комплексов, содержащих IgE, и секреция эозинофилами ингибитора гистамина. После участия в завершении реакции ГЧНТ эозинофилы способствуют репарации тучных клеток.

При хронических аллергических процессах на первый план выступают гуморальные и клеточные реакции со взаимно активирующими процессами. В этом процессе участвуют макрофаги, эозинофильные гранулоциты, тучные клетки соединительной ткани и другие активированные клетки иммунной системы, которые влияют друг на друга.

Эозинофильные гранулоциты, как и другие “воспалительные” клетки, в течение своей жизни стимулируются, пока не наступит тотальная дегрануляция. Они выделяют литические энзимы, а также главный, базовый протеин. Этот цитотоксический протеин снова активирует мембраны тучных клеток, и их гранулы или содержащиеся в них вещества снова становятся свободными. Тем самым привлекаются другие эозинофилы, которые могут высвобождением гистаминазы, фосфолипаз А и D, арилсульфатазы и эозинофильного производного ингибитора тормозить воспалительные медиаторы. Однако при этом истощается высвобождение тормозящих веществ, которые образовались собственно только для поддержания целостности эозинофильной мембраны, так что тучные клетки могут теперь беспрепятственно осуществлять свою деятельность по поддержанию воспаления. Тем самым, эозинофилы играют центральную роль при аллергических заболеваниях.

Каждое высвобождение главного базового протеина из эозинофилов действует повреждающе на мембрану иммунных клеток и клеток соединительной ткани, запускается каскад арахидоновой кислоты с ее поддерживающими воспалению производными. Микро- и макрофаги фагоцитируют поврежденный литическими энзимами белок соединительной ткани и клеточный материал. При этом они перенасыщаются, деградулируют и снова высвобождают хемотаксические вещества и другие медиаторы воспаления, поддерживая таким образом хронический процесс [13].

Длительное положительное стимулирование образования и выброса эозинофилов приводит к мощному и стойкому возрастанию содержания этих клеток в периферической крови, возрастает количество эозинофилов, "вернувшихся" в кровоток из тканей. Это приводит к накоплению в кровяном русле клеток с большим, чем в норме, возрастом и усилению их разрушения с высвобождением ферментов [3,7].

Эозинофилия в периферической крови наблюдается при многих заболеваниях – аллергических, паразитарных, паранеопластических, заболеваниях соединительной ткани, иммунодефицитных и некоторых идиопатических состояниях, сопровождающихся воспалением и фиброзом.

Эозинофилия крови и тканевая эозинофилия ассоциируется с целой группой дерматозов:

- Атопический дерматит
- Многоформная экссудативная эритема
- Вульгарная пузырчатка
- Пемфигоид
- Герпетиформный дерматит Дюринга
- Крапивница
- Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией
- Эозинофильный целлюлит
- Эозинофильный фасцит
- Эозинофильный пустулезный фолликулит
- Офуджи
- Гиперэозинофильный дерматит
- Эозинофильный гистиоцитоз
- Эозинофильная гранулема лица

Кожные заболевания, сопровождающиеся тканевой эозинофилией и нередко эозинофилией крови, характеризуются четко выраженным повреждением тканей и фиброзом кожи. При остром дерматите и токсидермии описан феномен местной эозинофилии – увеличение процентного содержания эозинофилов в клеточном составе отпечатка с участка обнаженного глубокого слоя эпидермиса после предварительной аппликации аллергена.

Атопический дерматит — мультифакториальное заболевание, имеющее хроническое рецидивирующее течение с патологически измененными иммунными ответами и многовариантной картиной клинических проявлений. По мнению некоторых авторов [12], современные данные свидетельствуют об иммунологической основе атопического дерматита. Специфичные для атопии клетки Т-хелперы могут играть патогенетическую роль, производя и высвобождая цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и другие факторы. Предполагается, что эозинофилы играют главную роль в качестве клеток-эффекторов, медирующих патогенетически значимую поздноразвивающуюся реакцию, которая ассоциируется со значительным повреждением окружающей ткани. Токсичные протеины, такие как эозинофильный катионный протеин, содержащиеся в матрице и гранулах эозинофилов, могут играть важную роль как в распространении аллергического воспалительного процесса, так и непосредственно своими иммуномодулирующими свойствами.

Патогенетическая роль эозинофилов при атопическом дерматите подтверждается обнаружением эозинофильных протеинов в воспаленной коже. Современные данные указывают на значительную корреляцию между активностью заболевания и накоплением содержимого эозинофильных гранул (в частности, уровень сывороточного эозинофильного катионного протеина коррелировали с активностью заболевания, уменьшаясь с регрессом клинических симптомов) [12].

Нами обследованы 74 пациента с атопическим дерматитом (атопическим нейродермитом) в возрасте 13-41 лет, лечившихся в кожном отделении областного кожно-венерологического диспансера. У всех больных определялся клинический индекс атопии (КИА) по В.П.Адашкевичу (1), оценивалась динамика клинических проявлений в процессе лечения, динамика эозинофилии крови по данным гемограммы. КИА варьировал от 4.75 до 11.75 баллов.

В результате сопоставления значений КИА и количества эозинофилов гемограммы выделены 3 группы больных.

Первую составили 7 больных с КИА 4.75-5.75 баллов с ограниченным (5-10%) поражением кожи и частотой обострений 1-2 раза в год (легкая степень тяжести). Эозинофилии у них не наблюдалось.

Во вторую группу вошли 54 больных с КИА 6.00—9.75 балла и площадью поражения кожи 5-50%. У 28 из них эозинофилия не наблюдалась, у 24 содержание эозинофилов колебалось от 6 до 25%. (единичные случаи эозинофилии 13 и 25%, остальные – меньшей степени выраженности), у двух пациентов содержание эозинофилов не определялось. При этом эозинофилия имела место у 20 из 41 пациента с распространенным поражением кожи и у 4 из 13 с ограниченным поражением.

Третью группу составили 13 больных с КИА 10.00 – 11.75. У 8 из них поражение кожи было диффузным, у 5 – распространенным. У больных этой группы эозинофилия составляла 12-17%, за исключением одного пациента, у которого эозинофилы отсутствовали.

Таким образом, эозинофилия часто встречается при среднетяжелом течении атопического дерматита (вторая группа КИА), а при тяжелом его течении (третья группа КИА) она значительно выражена.

У 39 из 74 обследованных больных атопическим дерматитом эозинофилия крови была оценена в динамике. Оказалось, что у 6 из них в процессе лечения имел место рост процентного содержания эозинофилов в гемограмме от 1-8 % до 6-12%. Клинические индексы атопии у этих пациентов составили от 7.0 до 11.25 баллов. Распространенность поражения кожного покрова была от ограниченной (лицо и кисти) до диффузной. При этом у пяти больных эффект от проведенной комплексной общепринятой терапии был слабым: несколько ослабевали зуд кожи, усиливавшийся к ночи, и гиперемия, но сохранялись инфильтрация, лихенизация, иногда имели место появление новых очагов поражения или усиление яркости уже сформировавшихся очагов. И только у одного больного наступило клиническое улучшение (КИА 7.0, динамика эозинофилии - от 2 до 6%).

У 33 пациентов процентное содержание эозинофилов в гемограмме нормализовывалось, или снижалось, или изменялось в пределах нормы, сопровождаясь значительным уменьшением выраженности симптомов.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что динамика эозинофилии может служить одним из критериев адекватности и эффективности проводимой терапии и необходимости коррекции схемы лечения.

Многоформная экссудативная эритема — острое, иногда рецидивирующее поражение кожи и слизистых оболочек с образованием пятен, пузырьков, пузырей и папул. Патогенез изучен недостаточно. Заболевание рассматривается как гиперергическая реакция, направленная на кератиноциты и провоцируемая инфекцией, лекарственными средствами и токсическими веществами с образованием циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, отложением IgM и C₃-компонента в кровеносных сосудах дермы. Выявлена ассоциация с антигенами HLA-B15 и HLA-DQ3. Важное значение в патогенезе имеют переохлаждение и очаги фокальной инфекции.

Вульгарная пузырчатка — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, протекающее с поражением кожи и слизистых оболочек. Оно характеризуется наличием множественных пузырей и эрозий супрабазальной локализации, сопровождается появлением в

сыворотке крови больных аутоантител против антигенов росткового слоя многослойного плоского эпителия. В патогенезе важную роль играют нарушение функции коры надпочечников, сдвиги в водно-солевом обмене, дегенеративные изменения в ЦНС, изменение активности ряда ферментных систем и аутоиммунных процессов.

Выделяют эозинофильную форму заболевания, при которой в биоптате выявляют как акантолиз, так и эозинофильный спонгиоз; в мазках-отпечатках, взятых со дна свежих эрозий, преобладают эозинофилы (иногда до 70%).

При различных формах пузырчатки эозинофильная инфильтрация может быть связана с наличием хемотаксических факторов. При исследовании с помощью флюоресцирующих антисывороток препаратов кожи больных пузырчаткой были обнаружены IgG-антитела и C₃-компонент комплемента на базальной мембране кожи. Эти же антитела были найдены в циркуляции, причем у большинства больных они активно фиксировали комплемент, а на базальной мембране в коже откладывались комплексы, содержащие эти компоненты. Большое значение в увеличении содержания хемотаксических факторов при пузырчатке имеют инфильтрация и дегрануляция тучных клеток, расположенных в основании буллезных поражений. Хемотаксические факторы обнаружены в жидкости пузырей. По характеристике они соответствовали хемотаксическому фактору анафилаксии. Активация системы комплемента и хемотаксиса на ранних этапах развития кожных изменений происходит под влиянием активированных тучных клеток.

Пемфигиоз — доброкачественное хроническое заболевание, которое характеризуется буллезными поражениями кожи и слизистых оболочек суббазальной локализации и сопровождается появлением в организме больных аутоантител против антигенов зоны базальной мембраны [5].

Нарастание воспалительных явлений кожи сопровождается увеличением количества эозинофилов и гранулоцитов не только в дерме, но и в содержимом пузырей; при их увядании начинают преобладать мононуклеары. В пузырьной жидкости больных пемфигиозом были зарегистрированы: эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, лимфокин-лимфоцитарный хемотаксический фактор, эозинофильный колониестимулирующий фактор, фактор миграции эозинофилов, а также лимфокин с лимфотоксиноподобной активностью.

Участие эозинофилов в патогенезе пемфигиоза подтверждается увеличением их количества как в циркулирующей крови и пузырьной жидкости, так и в очагах поражения. У значительного числа больных эози-

нофильный спонгиоз в коже, прилегающей к очагу поражения, сочетается с инфильтрацией дермы эозинофилами и эозинофилией периферической крови.

Герпетиформный дерматит Дюринга – заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением. Болеют преимущественно взрослые, реже – дети. Проявляется возникновением полиморфных сгруппированных высыпаний в виде пузырьков, пузырей, эритематозных пятен, папул, уртикарноподобных элементов на симметричных участках туловища и конечностей. Больные жалуются на сильный зуд, иногда с оттенком жжения, может нарушаться общее состояние больного. В пузырьной жидкости выявляется повышенное количество эозинофилов. Патогистологически обнаруживают субэпидермальные пузыри с большим количеством эозинофилов в их содержимом. Пузыри окаймлены папиллярными микроабсцессами (скопления нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов), расположенными на вершущках сосочков дермы. Ткань сосочков в области микроабсцессов может подвергаться некрозу; кровеносные сосуды дермы расширены и окружены инфильтратами, образованными нейтрофилами, эозинофилами, разрушенными ядрами и мононуклеарными клетками с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Со временем инфильтрат становится сплошным, обычно с преобладанием эозинофилов.

В настоящее время предполагается, что заболевание имеет аутоиммунную природу, о чем свидетельствует обнаруживаемая у большинства больных глютеинчувствительная энтеропатия [5]; в дермо-эпидермальном соединении в непораженной и пораженной коже выявляют отложения IgA методом прямой флуоресценции. Отложения IgA располагаются преимущественно в виде гранул на вершущке сосочков дермы и внутри них и значительно реже линейно вдоль базальной мембраны.

Крапивница – полиэтиологический дерматоз с монотипной уртикарной зудящей сыпью. Крапивница по существу не самостоятельное заболевание, а следствие аллергической или псевдоаллергической реакции при многих заболеваниях различной этиологии. Аллергические крапивницы развиваются вследствие аллергии к экзогенным (инфекционным и неинфекционным) и эндогенным (аутологичным) антигенам.

Различные виды крапивницы различают по взаимодействиям с эозинофилами. При уртикарии сывороточной болезни эозинофилии обычно не отмечают. Эозинофилия характерна для острой крапивницы, которую наблюдают при паразитозах, при лекарственной и пищевой аллергии. У больных холодовой крапивницей были выделены медиаторы гиперчувствительности немедленного типа – гистамин, эозинофильный хе-

мотаксический фактор анафилаксии и компоненты комплемента. Повышение в сыворотке крови концентрации гистамина и хемотаксических факторов при холодовой крапивнице подобно изменению их у больных холодовой крапивницей. Исследование у больных крапивницей хемотаксических факторов позволило подразделить их по молекулярной массе (с молекулярной массой 400-600 и 1500-3000).

Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией – доброкачественное заболевание кожи (группа псевдолимфом), клиническими проявлениями которого являются папулы и узлы, сопровождающиеся регионарным лимфаденитом и эозинофилией. Гистологически обнаруживают диффузную или очаговую инфильтрацию кожи или подкожной клетчатки лимфоцитами с примесью гистиоцитов. Типичны множественные лимфоидные фолликулы и пролиферирующие кровеносные сосуды, в основном капиллярного типа [4,6]. Их стенки утолщены. Иногда обнаруживают тяжкие незрелых эндотелиальных клеток. Вокруг лимфоидных инфильтратов и пролиферирующих сосудов наблюдают скопления эозинофильных лейкоцитов. В лимфоузлах отмечают гиперплазию фолликулов; в паракортикальных зонах и в мозговом слое наблюдают очаги сосудистой гиперплазии и инфильтрацию эозинофилами [5,11].

Эозинофильный целлюлит – полиморфное хроническое рецидивирующее заболевание с эозинофильными воспалительными инфильтратами и так называемыми пламяподобными фигурами (один из вариантов гистопатологической реакции) в гистологической картине. В поздней фазе может быть лихорадка и боли в суставах, описано поражение лицевого нерва. В последующем течении отмечено больше гранулематозных реакций с эозинофилами в коже, а также эозинофилией ликвора и крови (в 50% случаев). Встречается очень редко. В качестве причины болезни рассматривают инфекции, укусы насекомых или непереносимость лекарственных средств (возможно, речь идет о сверхчувствительной реакции к различным внешним стимулам [11]). Высвобождаемые эозинофилами вещества действуют токсически на ткани и индуцируют преимущественно фагоцитарно – гранулематозную реакцию с эозинофилами.

Гистологически в острой фазе наблюдают отек и плотный инфильтрат из эозинофильных гранулоцитов в сосочковом слое дермы, пузыри и проникновение инфильтрата в подкожно – жировые ткани. В поздней стадии образуются так называемые пламяподобные фигуры в виде аморфно – гранулярного материала, иногда с осколками ядра, который накапливается на коллагеновом волокне и окружен эозинофилами, гистиоцитами и гигантскими клетками. В поздней ста-

дии описаны фокальный некробиоз и гистиоцитарный инфильтрат.

Эозинофильный фасциит — диффузное склеро-дермоподобное уплотнение кожи, гистологически характеризующееся утолщением мышечной фасции, инфильтрацией ее эозинофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Отмечают наличие эозинофилии в периферической крови, гипергаммаглобулинемия, начало болезни после физической нагрузки или переохлаждения, преимущественную локализацию в области конечностей, наличие сгибательной контрактуры, отсутствие фиолетового венчика вокруг очага уплотнения и атрофии кожи, отсутствие феномена Рейно, преимущественное поражение лиц мужского пола, благоприятные результаты применения кортикостероидов и быструю динамику заболевания.

Одни авторы считают, что эозинофильный фасциит является самостоятельным заболеванием, другие рассматривают его как один из симптомов склеродермии либо как клинический вариант склеродермы Бушке или дерматомиозита, однако в литературе есть указание на вторичность данного синдрома как следствие гиперэозинофилии любой этиологии [8,15].

Эозинофильный пустулезный фолликулит Офуджи — встречается преимущественно у молодых мужчин — японцев и проявляется высыпаниями сливающихся стерильных пустул, содержащих многочисленные эозинофильные лейкоциты. Встречается часто в комбинации с эозинофилией крови (более 20%). Аллергия на микробные аллергены отсутствует, иногда повышен уровень IgE. Причина неизвестна. Это заболевание было описано у ВИЧ-инфицированных пациентов [14]. Воспалительное заболевание приводит к эпидермальным эозинофильным пустулам и дермальному фолликулиту с большим количеством эозинофилов.

Гиперэозинофильный дерматит — клинически четкое заболевание в спектре синдрома гиперэозинофилии. Встречается очень редко. Течение хроническое, волнообразное. Причины неизвестны. Клиника характеризуется генерализованным полиморфным высыпанием в виде красных или коричнево — красных полушаровидных блестящих папул наряду с эритематозными пятнами. Ведущим симптомом является эозинофилия крови (около 20%). Гистологически в дерме — периваскулярный и перегляндулярный инфильтрат с плазматическими клетками и многочисленными эозинофилами.

Эозинофильный гистиоцитоз — очень редкий,

хронически рецидивирующий воспалительный дерматоз у взрослых с эозинофилией и гистиоцитозом. Причины заболевания неизвестны. Дискутируется вопрос о том, не представляет ли это заболевание вариант лимфоидного папулеза [6,11]. Клинически наблюдаются папулонодулярные генерализованные высыпания на коже, которые могут развиваться в некроз с изъязвлением и образованием рубцов, большинство из которых спонтанно заживает.

Эозинофильная гранулема лица — относительно редкое, хроническое рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии [4,10]. Клиническая картина болезни характеризуется наличием четко отграниченных, инфильтрированных узелков или бляшек величиной от 0.5 до 2 см, слегка возвышающихся над поверхностью кожи, различного цвета, имеет место эффект 'апельсиновой корки'.

Этиологическими факторами болезни считают травму с последующим инфицированием, сенсibilизацию организма в результате фокальной инфекции, действию лекарств. В пользу этого могут свидетельствовать сосудистые изменения и тканевая эозинофилия. В качестве патогенетического фактора дискутируется роль механизма, сходного с феноменом Артюса. Предполагается, что эозинофильная гранулема лица — это хроническая форма лейкокластического васкулита и поддерживается персистирующим антигеном или местно возникающим агрегатом иммуноглобулинов.

Таким образом, дерматозы, протекающие с эозинофилией, многочисленны и разнообразны, часто требуют дифференциальной диагностики, а также могут возникать на фоне разнообразной патологии других органов и систем организма. Поэтому при дерматозах, сопровождающихся высокой эозинофилией крови необходимо проводить комплекс обследований, направленных на исключение других эозинофильных заболеваний (гельминтозы, опухоли, туберкулез, иммунодефициты и др.). С этой целью в комплекс обследования рекомендуется включать [2,9] повторные исследования кала, желчи на гельминты, серологические исследования, использование внутрикожных проб, тщательное онкологическое исследование с применением рентгенологических, эндоскопических, томографических, пункционных и других методов, специальные морфологические исследования (биопсия кожно — мышечного лоскута, исследование иммунного статуса (Т и В-лимфоциты, IgA, IgG, IgM, IgE), исследование сыворотки крови на содержание гистамина и серотонина, исследование цитохимии эозинофилов.

Литература

1. Адашкевич В.П. Клиническая диагностика атопического дерматита. //Патогенез, диагностика и терапия кожных и венерических болезней - Минск, 1996.-С.135-139
2. Гриншпун Л.Д., Виноградова Ю.Е. Эозинофилы и эозинофилии: Науч. Обзор.-М., 1982
3. Иммунограмма в клинической практике / К.А.Лебедев, И.Д.Понякина. - М.: Наука, 1990.- С.39-41.
4. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. - Ереван, 1989.
5. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова.-М., 1997.
6. Потекаев Н.,С., Сергеев Ю.В. // Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей.- М., 1996.-Т.3.-С.111-113.
7. Сорока Н.Ф., Савченко М.А.// Медицинские новости.-1995.-№3 - С.17-29
8. Суколин Г.И., Хамаганова И.В. // Вестн.дерматол.-1991.- №1.-С. 66-68.
9. Тригулова В.С., Карпов В.А. // Казан.мед.журн.-1987.-№1.-С.73-76.
10. Чистякова И.А., Самсонов В.А., Порунова Т.В., Вавилов А.М. // Вестн. Дерматол.-1996.- №6.-С.42-45.
11. Braun-Falko O., Plewig G., Wolff H.H. Dermatologie und Venerologie.- Berlin,1997.1248-1251.
12. Kapp A. // Allergo J.-Suppl.3.-S.164-166.
13. Antihistaminische und antientzündliche Therapie allergischer Erkrankungen: Cetirizindihydrochlorid / March N.C., Bachert C., Leonhardt Z.-Frankfurt am Main: pmi Verlagsgruppe GmbH, 1993.- S.7-28
14. Ofuji S., Ogino A. Horio T.et al. // Acta derm.-venerol.(Stockh.).-1970.- Vol.50.-P.195-203.
15. Shulmann L.E.// Trans.Ass.Amer.Phycns.-1974.-№88.-P.70-86.