

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1379>

## Эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей (результаты собственного клинического опыта)

© О.В.Скороходкина<sup>1</sup>, А.Р. Ключарова<sup>1,2</sup>, А.В. Лунцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; г. Казань, Российская Федерация,

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница; г. Казань, Российская Федерация

**ВВЕДЕНИЕ:** Крапивница является одним из самых распространенных дерматозов и составляет 15–25% популяции, при этом хроническая форма поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Применение антигистаминных препаратов второго поколения (АГП2) в стандартной дозировке в терапии хронической спонтанной крапивницы (ХСК) эффективно только в 45–77% случаев. Переход на следующие ступени лечения включает в себя увеличение дозы антигистаминных средств второго поколения в 2–4 раза, а также их комбинацию с омализумабом.

**ЦЕЛЬ:** На основании анализа собственного клинического опыта оценить эффективность терапии омализумабом у больных тяжелой ХСК.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проанализирована эффективность иммунобиологической терапии омализумабом у 14 пациентов с ХСК тяжелого течения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Включение омализумаба в базисную терапию больных ХСК тяжелого течения позволило существенно снизить выраженность клинических симптомов заболевания у 78,6% пациентов, отказаться от применения системных глюкокортикостероидов, и достичь частичного или полного контроля заболевания. Следует отметить, что 28,5% пациентов во время проведения иммунобиологической терапии отменили прием АГП2, а у 35,7% дозировка была снижена до терапевтической.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Иммунобиологическая терапия омализумабом является высокоэффективным методом лечения больных тяжелой ХСК.

**Ключевые слова:** крапивница, хроническая спонтанная крапивница, омализумаб, иммунобиологическая терапия, тучная клетка

**Для цитирования:** Скороходкина О.В., Ключарова А.Р., Лунцов А.В. Эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей (результаты собственного клинического опыта) // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 74–81. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1379>

## The effectiveness of omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria (results of own clinical experience)

© O.V. Skorokhodkina<sup>1</sup>, A.R. Klyucharova<sup>1,2</sup>, A.V. Luntsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital; Kazan, Russian Federation

**BACKGROUND:** Urticaria is one of the most common dermatoses and affects 15–25% of the population; chronic spontaneous urticaria occur in 1.8% of adults and in 0.1–3% of children. Second generation antihistamines are effective only in 45–77% of patients. The next steps of treatment include increase antihistamines dose and their combination with omalizumab.

**AIM:** To analyze own clinical experience and assess effectiveness of omalizumab in severe chronic spontaneous urticaria.

**MATERIALS AND METHODS:** Effectiveness of biological treatment with omalizumab was analyzed in 14 patients with severe chronic spontaneous urticaria.

**RESULTS:** The prescription of omalizumab in the basic therapy of patients with severe chronic spontaneous urticaria (CSU) allowed to reduce significantly the severity of clinical symptoms in 78.6% of patients, to abandon the use of systemic

### Для корреспонденции

Скороходкина Олеся Валерьевна,  
Российская Федерация, 420139, г. Казань,  
ул. Бултерова, д. 49.  
E-mail: olesya-27@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

### For correspondence

Olesya V. Skorokhodkina,  
49, Butlerov str., Kazan, 420139,  
Russian Federation.  
E-mail: olesya-27@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

Статья поступила 19.05.2020 г.

Received: 19.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.

Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации

Е.С. Феденко

glucocorticosteroids and to achieve partial or complete control of the disease. It should be noted, that 28.5% of patients during the immunobiological therapy stopped taking second-generation antihistamines and the dosage was reduced to therapeutic in 35.7% of patients.

**CONCLUSION:** Omalizumab is a highly effective in patients with severe chronic spontaneous urticaria.

**Keywords:** urticaria, chronic spontaneous urticaria, omalizumab, immunobiological therapy, mast cell

**For citation:** Skorokhodkina OV, Klyucharova AR, Luntsov AV. The effectiveness of omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria (results of own clinical experience). *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):74–81. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1379>

В настоящее время к крапивнице относят группу заболеваний, характеризующихся появлением зудящих волдырей и/или ангиоотеков [1]. Традиционно крапивницу классифицируют по продолжительности течения, выделяя острую и хроническую формы, а также по патогенезу, с разделением на различные типы и подтипы заболевания [1]. В случае хронической крапивницы уртикарные элементы на коже пациентов персистируют на протяжении более 6 нед.

Следует отметить, что, согласно современным данным эпидемиологических исследований, крапивница является одним из самых распространенных дерматозов и наблюдается у 15–25% людей в популяции, при этом хроническая форма отмечается у 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. В этом случае эпизоды уртикарных высыпаний у 52,8% взрослых пациентов повторяются в течение 6–12 нед, у 18,5% – 3–6 мес, у 9,4% – до 12 мес, у 8,7% – от 1 года до 5 лет, а у 11,3% более 5 лет [2, 3]. Важно отметить, что, даже несмотря на тщательно проведенное детальное обследование пациентов, в большинстве случаев истинную причину хронической крапивницы (ХК) установить не удается, в подобном случае указанная форма крапивницы трактуется как хроническая спонтанная крапивница (ХСК). В настоящее время существует множество различных теорий патогенеза ХСК, однако ни одна из них не является окончательно доказанной [4]. Тем не менее известно, что ключевую роль в формировании уртикарных элементов играют тучные клетки, экспрессирующие на своей мембране различные рецепторы (простагландиновые, Toll-подобные, рецепторы к иммуноглобулинам и др.), которые, связываясь с соответствующими лигандами, вызывают активацию и дегрануляцию клеток с высвобождением биологически активных веществ. Эти медиаторы и индуцируют клинические проявления крапивницы. Бесспорно, что ведущим среди названных рецепторов является рецептор к иммуноглобулину E ( $Fc_\epsilon RI$ ) [5, 6]. Кроме того, известно, что у ряда пациентов в основе патогенеза ХСК лежат аутоиммунные реакции 1-го и 2-го типа. В случае реакций 1-го типа антиген-специфические IgE образуются к аутоантигенам (IgE анти-ТПО, IgE анти-ДНК, IgE анти-интерлейкин-24). При

реализации аутоиммунных реакций 2-го типа происходит синтез аутоантител, относящихся к классу IgG, к IgE или высокоаффинным рецепторам к IgE, представленным на тучных клетках [7].

Согласно современным согласительным документам, терапия ХК должна быть комплексной и включать в себя элиминационные мероприятия, лечение сопутствующих заболеваний, назначение медикаментозных средств, а также образовательные программы для пациентов [1, 8]. Общеизвестно, что первой линией медикаментозной терапии ХК является назначение антигистаминных препаратов 2-го поколения (АГП2), которые рекомендуется использовать систематически и продолжительными курсами. Однако монотерапия указанными лекарственными средствами в терапевтической дозировке приводит к положительной динамике клинической симптоматики заболевания только у 45–77% пациентов с ХСК [9]. При отсутствии эффекта лечения больных АГП2 в стандартной дозировке в настоящее время рекомендуется увеличить дозу АГП2 в 4 раза, что соответствует 2-й линии терапии. В последующем при отсутствии контроля ХК и рефрактерности к терапии АГП2 целесообразно дополнительно включить в комплексную терапию ХК омализумаб (3-я линия терапии) [1]. Известно, что омализумаб представляет собой препарат гуманизированных моноклональных антител против IgE, полученных на основе человеческого IgG1 с мышшиной анти-IgE каппа-легкой цепью, обеспечивающей избирательное связывание IgE. Подобная конструкция молекулы с наличием не более 5% компонентов мышшиного происхождения позволяет значительно снизить иммуногенность и, следовательно, повысить безопасность препарата. Низкая реактогенность омализумаба также обусловлена тем, что он связывает только свободный IgE, не взаимодействуя с высокоаффинными рецепторами к IgE на поверхности тучных клеток [10]. Последние исследования показали, что омализумаб, связываясь с IgE, уменьшает его концентрацию в сыворотке крови и интерстициальном пространстве, снижает количество  $Fc_\epsilon RI$  на тучных клетках и базофилах. Важно отметить, что IgE и в составе иммунного комплекса не способен взаимодействовать с  $Fc_\epsilon RI$ , что приво-

дит в конечном итоге к снижению функциональной активности тучных клеток. Кроме того, омализумаб, снижая уровень свободного IgE, приводит к ингибированию дегрануляции тучных клеток вследствие формирования комплексов IgG-IgE, образующихся на Fc $\epsilon$ RI. И наконец, омализумаб, взаимодействуя с фиксированным IgE на В-лимфоцитах, тормозит непрерывный синтез этих антител в течение продолжительного периода. В целом омализумаб вызывает увеличение порога чувствительности тучных клеток к различным стимуляторам дегрануляции, уменьшение секреции медиаторов, цитокинов и хемокинов, что выражается в уменьшении проницаемости сосудов и, как следствие, исчезновении на кожных покровах волдырей и ангиоотеков, сопровождающихся зудом и эритемой [11].

В 2014 г. омализумаб был зарегистрирован в Российской Федерации в качестве препарата для проведения иммунобиологической терапии хронической идиопатической (спонтанной) крапивницы, резистентной к терапии блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов [1, 10].

**Цель исследования:** на основе анализа собственного клинического опыта оценить эффективность терапии омализумабом у пациентов с тяжелой ХСК.

#### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе РЦКИ ГАУЗ РКБ МЗ РТ с января 2018 г. по октябрь 2019 г. и включало 14 пациентов с диагнозом ХСК тяжелого течения, среди которых было 3 мужчин (21,4%) и 11 женщин (78,6%). Средний возраст больных составил 43±13 лет.

Обследование пациентов с ХСК проводилось в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями и включало объективный осмотр, сбор данных анамнеза и физикальное обследование, проведение лабораторных тестов, аллергологическое обследование.

Всем пациентам были проведены обязательные лабораторные исследования, включающие в себя общий анализ крови с определением СОЭ, а также определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Комплекс расширенного лабораторного обследования включал в себя тесты для выявления инфекционных процессов (*H. pylori*, паразитарные инвазии), аутоантител к структурам щитовидной железы, а также определение ревматоидного фактора и антител к ДНК для исключения аутоиммунных заболеваний [1]. В случае подозрения на наличие сопутствующей патологии пациент направлялся на консультацию к смежным специалистам (эндокринологу, гастроэнтерологу, ревматологу, инфекционисту-паразитологу). Кроме того, по показаниям проводилось обследование с применением инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы, фиброгастродуоденоскопии). По результатам

проведенного обследования пациентам назначалось лечение сопутствующей патологии с оценкой его влияния на течение крапивницы.

Аллергологическое обследование включало в себя анализ данных аллергологического анамнеза, постановку кожных проб с неинфекционными аллергенами (при отсутствии противопоказаний). Уровень общего IgE оценивался у всех пациентов, при необходимости также проводилось определение аллерген-специфических IgE методом иммуноферментного анализа. С целью уточнения аутоиммунного генеза ХК у 10 пациентов был выполнен внутрикожный тест с ауто-сывороткой, у 4 больных имелись противопоказания для кожного тестирования.

Оценка степени тяжести ХСК проводилась при первичном обследовании, а также при динамическом наблюдении за пациентом на всех этапах лечения. Для этого использовался индекс UAS7, основанный на балльной оценке основных клинических симптомов заболевания (количества уртикарных элементов, интенсивности кожного зуда) и определявшийся самим пациентом каждые 24 ч в течение 7 последовательных дней [1, 10].

После установления диагноза ХСК всем пациентам, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергических заболеваний, а также рекомендациям ЕААСИ по диагностике и лечению ХСК, первоначально в качестве базисной терапии первой линии назначались АГП2 в терапевтической дозировке. Отсутствие контроля над симптомами в течение 2–4 нед на фоне указанной терапии служило показанием для увеличения дозы АГП2 до четырехкратной (вторая линия терапии ХСК). Данное назначение проводилось по решению врачебной комиссии и с оформлением информированного согласия пациента на лечение off-label. В свою очередь при отсутствии эффекта от монотерапии АГП2 в период обострения ХК использовались системные глюкокортикостероиды (сГКС).

Сохранение тяжелого течения крапивницы на фоне увеличения дозы АГП2, в ряде случаев с потребностью в регулярном применении сГКС, являлось показанием для назначения омализумаба (третья линия терапии ХСК). Препарат использовался согласно инструкции по применению, в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед, первичный курс терапии омализумабом составлял 6 мес. Все пациенты продолжали ведение дневника UAS7, в зависимости от уровня контроля ХСК и времени его достижения нами были выделены три группы пациентов. I группу составили больные с быстрым полным ответом на терапию омализумабом, во II группу были включены пациенты, которые демонстрировали достижение контроля над симптомами ХСК отсроченно, через 3–4 мес от начала терапии. Наконец, пациенты, которые имели частичный ответ на терапию омализумабом, составили III группу наблюдения.



## Результаты

Диагноз ХСК был подтвержден у всех пациентов, при этом исходные показатели степени активности кожного процесса у наблюдаемых больных по шкале UAS7 составили от 34 до 42 баллов, что соответствовало тяжелой степени тяжести заболевания. При изучении данных анамнеза было выявлено, что у 3 (21,4%) человек симптомы крапивницы наблюдались менее 1 года, у 5 (35,7%) человек – от 1 года до 3 лет, у 1 (7,1%) пациента – от 6 до 10 лет, а у 3 (21,4%) больных – более 10 лет. Следует отметить, что спонтанное возникновение уртикарных элементов у 3 (21,4%) пациентов сопровождалось появлением симптоматического дермографизма. Сочетание уртикарий с ангиоотеками наблюдалось у 11 (78,6%) пациентов. В свою очередь анализ спектра триггерных факторов показал, что, несмотря на частое указание на возможную роль пищевых продуктов в провокации обострений ХСК, соблюдение элиминационных диет было неэффективным у всех пациентов. При этом у 3 (21,4%) больных отмечалась четкая связь возникновения уртикарий и ангиоотека с приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Обязательное лабораторное обследование не выявляло клинически значимых отклонений у подавляющего большинства пациентов, только у одного больного отмечалась эозинофилия (6% в лейкоцитарной формуле) в общем анализе крови, а у одной пациентки был увеличен уровень СРБ до 28,8 мг/л. Тем не менее, по результатам расширенного лабораторного обследования, у 5 (35,7%) пациентов наблюдался повышенный уровень антител к тиреопероксидазе, также у 5 (35,7%) пациентов выявлены признаки инфицирования *H. pylori*, а у 2 (14,2%) больных – наличие антител к токсокаре. Следует отметить, что на фоне проводимой по показаниям эрадикационной и противогельминтной терапии длительный контроль над симптомами ХСК у пациентов не был достигнут.

Результаты аллергологического обследования показали отсутствие убедительных данных за эти-

ологическую роль атопии в генезе ХСК у всех пациентов. Специфическая гиперчувствительность к неинфекционным аллергенам, по результатам кожного тестирования и исследования аллерген-специфических IgE, не выявлена ни у одного больного. В свою очередь уровень общего IgE у пациентов также соответствовал нормальным значениям. При этом важно отметить, что тест с аутологичной сывороткой был положительным у 4 (40%) пациентов, что подчеркивает значимость аутоиммунных реакций, в частности, 2-го b типа в генезе ХСК.

Анализ проводимого этапного лечения продемонстрировал, что у всех пациентов при назначении АГП2 в стандартной дозировке в течение 2–4 нед в качестве первой линии терапии контроль над симптомами ХСК не достигался. Дальнейшее наблюдение показало, что терапия ХСК второй линии также не позволяла получить клинически значимый эффект, значение степени активности крапивницы по шкале UAS7 составляло от 21 до 42 баллов у всех 14 больных. Более того, в связи с тяжелым течением кожного процесса 11 (78,5%) пациентов получали сГКС неоднократно при обострениях или длительными курсами. Таким образом, учитывая тяжесть заболевания, всем пациентам была начата терапия третьей линии омализумабом.

Оценка эффекта терапии омализумабом показала, что у 8 (57,2%) больных, которые составили I группу наблюдения, значимая положительная динамика наблюдалась уже в течение первой недели после первой инъекции иммунобиологического препарата. Так, количество уртикарных элементов на кожных покровах уменьшилось до единичных значений, кожный зуд не беспокоил, а степень активности заболевания по UAS7 составила от 0 до 9 баллов (рис. 1, 2). Необходимо отметить, что у 6 (75%) пациентов данной группы в течение второй-четвертой недели после введения омализумаба симптомы крапивницы полностью исчезли, больным были отменены сГКС, а дозировка АГП2 со 2-го месяца терапии была снижена до стандартной терапевтической.

В последующем 4 (50%) пациента из этой группы после 3–4-й инъекции омализумаба прекратили

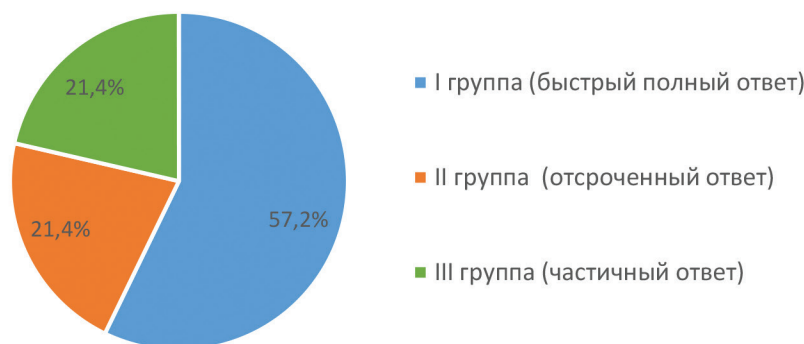


Рис. 1. Распределение больных ХСК по контролю над симптомами заболевания на фоне терапии омализумабом

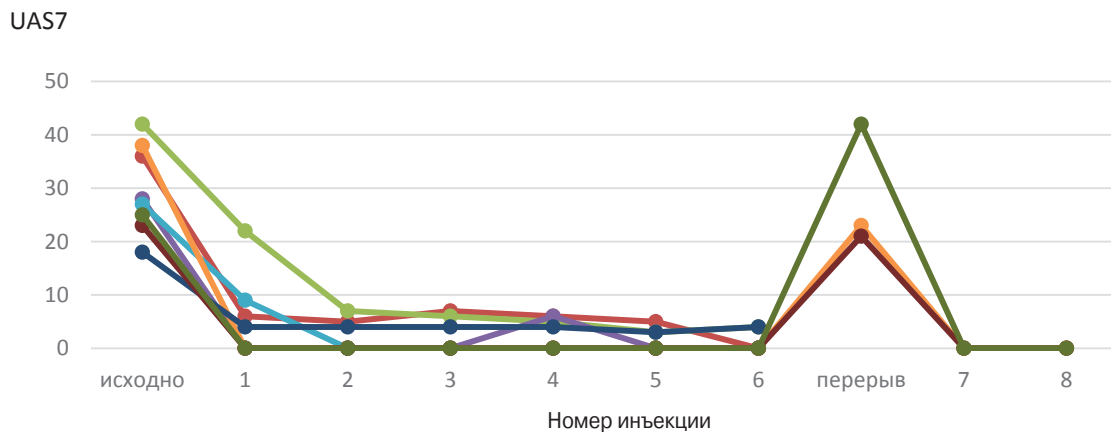


Рис. 2. Изменения показателей ХСК у больных при проведении курса омализумаба (I группа)

полностью прием антигистаминных средств при сохранении контроля заболевания. Кроме того, в I группе следует выделить 2 (25%) пациентов, у которых после инъекции омализумаба симптомы крапивницы исчезали полностью, однако к концу третьей недели отмечалось появление единичных уртикарных элементов, при этом степень активности заболевания по шкале UAS7 была ниже по сравнению с исходными значениями.

Этим пациентам также удалось полностью отказаться от приема сГКС, а один из больных после пятой инъекции омализумаба снизил дозу АГП2 до терапевтической. В последующем 5 пациентов I группы закончили первичный курс омализумаба длительностью 6 мес. Несмотря на достигнутый контроль над симптомами заболевания, у одного больного уже через 2 мес после отмены омализумаба наблюдался рецидив ХСК тяжелого течения, степень активности кожного процесса на фоне применения АГП2 и сГКС составила по шкале UAS7 27 баллов, лечение омализумабом было возобновлено в прежнем режиме, при этом отмечалось быстрое повторное достижение хорошего эффекта от терапии.

Дальнейший анализ эффективности терапии омализумабом у пациентов I группы показал, что у 3 больных совокупная длительность ремиссии и кон-

тролируемого течения ХСК после возобновления симптомов составила 4; 5 и 7 мес соответственно.

Проявления крапивницы у больных нарастали постепенно, при этом первые месяцы их удавалось контролировать приемом АГП2 в терапевтической дозировке, с последующим переходом на терапию второй линии у всех пациентов, а у 1 больного потребовалось применение сГКС (к концу 4-го месяца после отмены омализумаба). При последующем возобновлении курса иммунобиологической терапии омализумабом у всех пациентов I группы после первой инъекции вновь удалось добиться полного контроля над симптомами ХСК (см. рис. 2).

Отсроченный положительный эффект на введение омализумаба наблюдался у 3 (21,4%) пациентов, которые составили II группу наблюдения (рис. 1, 3). Клинической особенностью течения заболевания у этих пациентов являлось отсутствие контроля над симптомами ХСК после первой инъекции препарата, зудящие уртикарные элементы сохранялись, однако после введения 4–5-й дозы омализумаба их количество и интенсивность кожного зуда уменьшились, а показатели степени активности по шкале UAS7 снизились более чем на 50% по сравнению с исходными значениями и варьировались в пределах от 3 до 14 баллов. Системные ГКС у пациентов II группы были отменены, двум больным удалось

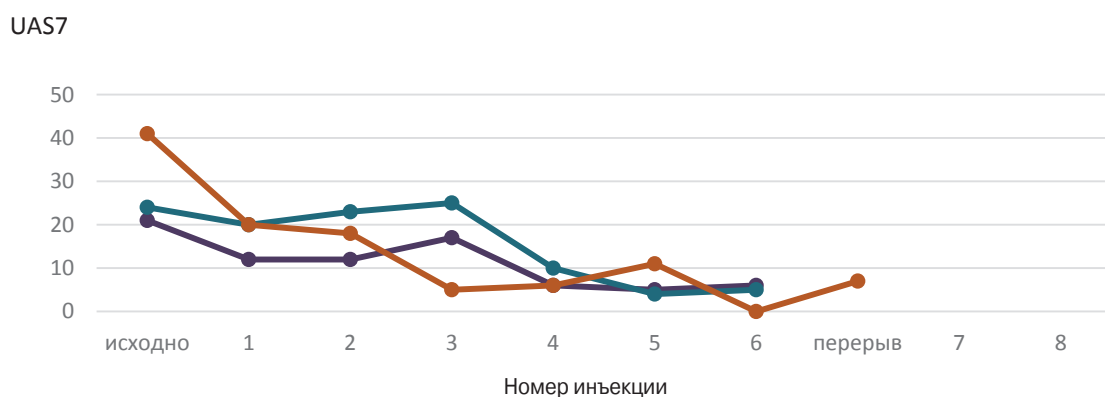


Рис. 3. Изменения показателей ХСК у больных при проведении курса омализумаба (II группа)

снизить дозировку АГП2 до терапевтической. Необходимо отметить, что у одного пациента после шестой инъекции омализумаба симптомы крапивницы были полностью купированы, наблюдалась ремиссия заболевания (см. рис. 3).

У 3 (21,4%) пациентов, которые вошли в III группу наблюдения, ответ на терапию омализумабом был частичным (рис. 1, 4).

вновь, в связи с этим пациентка самостоятельно возобновила прием преднизолона и антигистаминных препаратов per os, которые использовала эпизодически вплоть 2018 г. Однако контроля заболевания достичь не удалось. Более того, периодически в связи с обострениями ХК пациентка госпитализировалась в стационар, где сГКС и АГП2 использовались парентерально. После выписки из отделения пациентка

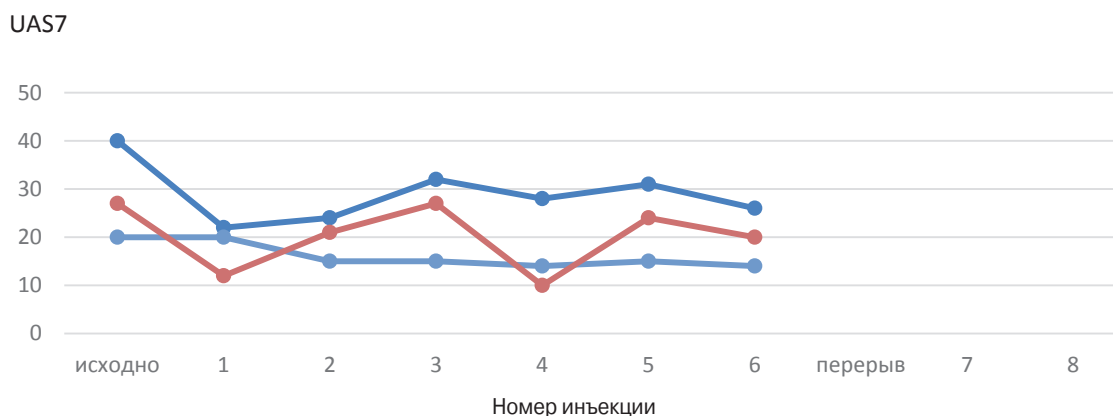


Рис. 4. Изменения показателей ХСК у больных при проведении курса омализумаба (III группа)

В течение курса лечения у больных наблюдались эпизоды обострения крапивницы, во время которых степень активности заболевания по UAS7 соответствовала значениям до назначения омализумаба, при этом также фиксировались периоды улучшения состояния, сопровождающиеся уменьшением количества уртикарных элементов и интенсивности кожного зуда. Пациенты III группы сохраняли потребность в эпизодическом приеме сГКС.

Следует отметить, что во всех трех группах пациенты иммунобиологическую терапию омализумабом переносили удовлетворительно, побочных эффектов препарата не наблюдалось.

Приводим клинический случай пациентки с ХСК, находящейся под нашим наблюдением и получившей 2 курса терапии омализумабом.

Пациентка, 38 лет, 18 декабря 2018 г. обратилась к аллергологу-иммунологу в РЦКИ с жалобами на появление ежедневных уртикарных высыпаний по всему телу, сопровождающихся интенсивным зудом, которые сочетались с ангиоотеками в области лица, кистей рук и стоп. По поводу указанной симптоматики пациентка получала терапию: эбастин 20 мг 2 раза в сутки, преднизолон per os ежедневно в дозе 2,5 мг в сутки.

Из анамнеза: впервые уртикарные элементы, сопровождающиеся кожным зудом, ангиоотеками на лице и конечностях, появились остро в 2007 г. после перенесенной ангины. Пациентка была госпитализирована в аллергологическое отделение, где был назначен преднизолон 60 мг в сутки внутривенно и хлорпирамина гидрохлорид 20 мг 2 раза в сутки внутримышечно с положительным эффектом. Однако в последующем уртикарные высыпания появились

продолжила прием сГКС с начальной дозой преднизолона 8 таблеток (40 мг) в сутки и постепенным снижением дозы до 0,5 таблетки (2,5 мг). Тем не менее, несмотря на проводимую терапию, на протяжении 10 лет симптомы крапивницы и ангиоотечек наблюдались практически ежедневно, ухудшение состояния наблюдалось при попытке отмены сГКС. В апреле 2017 г. пациентка вновь консультирована аллергологом-иммунологом, и было рекомендовано увеличить дозу АГП2 двукратно, а затем четырехкратно (ввиду отсутствия эффекта) при сохранении приема преднизолона 2,5 мг в сутки. На фоне назначенной терапии пациентка отмечала улучшение состояния, количество уртикарных элементов уменьшилось в 2 раза, ангиоотеки беспокоили реже (по UAS7 32–40 баллов), однако полного контроля ХК не наблюдалось, так же как не удалось добиться и отмены сГКС. В связи с этим для решения вопроса о назначении биологической терапии омализумабом пациентка была направлена в РЦКИ ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

На момент осмотра на коже туловища, верхних и нижних конечностей визуализировались множественные уртикарные элементы местами сливного характера, что по шкале UAS7 составило 6 баллов в день приема, а за предыдущую неделю 39 баллов. Кроме того, отмечались признаки синдрома Иценко–Кушинга: одутловатость и округлость лица, стрии на бедрах, животе, ягодицах, отеки нижних конечностей, которые сформировались на фоне многолетнего приема сГКС. Физикальное обследование других органов и систем патологических изменений не выявило. При анализе данных лабораторных и инструментальных методов исследования

отклонений от нормы также не наблюдалось. Пациентке проведено обследование в аллергологическом кабинете — специфической гиперчувствительности к неинфекционным аллергенам не выявлено.

Учитывая тяжесть ХСК (значение UAS7 более 28 баллов), отсутствие контроля над симптомами заболевания на фоне четырехкратного увеличения дозы АГП2 и ежедневного приема преднизолона, было принято решение в комплексную терапию ХК включить омализумаб в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Дальнейшее динамическое наблюдение показало, что уже на третий день после первой инъекции омализумаба уртикарные элементы полностью исчезли, зуд кожных покровов не беспокоил, ангиоотеки не наблюдались, результат теста UAS7 составил 0 баллов. Значимая положительная динамика клинических проявлений позволила уже на второй неделе лечения отменить сГКС, а к концу месяца уменьшить дозу АГП2 в 2 раза (эбастин 20 мг в сутки). Таким образом, вторая инъекция омализумаба была проведена на фоне полного контроля симптомов крапивницы, однако прием АГП2 в терапевтической дозировке продолжался. Все дальнейшие инъекции омализумаба (в течение 9 мес) осуществлялись на фоне стойкой ремиссии симптомов крапивницы: результаты теста UAS7 перед каждой последующей процедурой применения препарата составляли 0 баллов. Через 3 мес терапии пациентка самостоятельно прекратила прием АГП2, тем не менее устойчивый контроль заболевания сохранялся, и, таким образом, через 9 мес терапия омализумабом была прекращена.

Однако дальнейшее наблюдение пациентки показало, что уже через 3 мес после отмены препарата у больной вновь появились единичные уртикарные элементы, сопровождавшиеся кожным зудом, что по шкале UAS7 составляло 8–12 баллов. По поводу указанной симптоматики пациентке были назначены эбастин 20 мг в сутки. Контроль над симптомами заболевания на фоне АГП2 в терапевтической дозировке наблюдался только в течение месяца. Состояние больной постепенно ухудшалось, количество уртикарных элементов нарастало. Увеличение дозы эбастина до 40 мг в сутки позволило контролировать симптомы крапивницы только на протяжении последующих двух месяцев. Однако к концу шестого месяца от момента отмены омализумаба на фоне монотерапии четырехкратной дозой АГП2 уртикарные элементы на кожных покровах рецидивировали, состояние пациентки вновь ухудшилось, что было подтверждено тестом UAS7, суммарное количество баллов которого за неделю составляло 23 балла. В связи с этим было принято решение возобновить терапию омализумабом в дозировке 300 мг 1 раз в 4 нед. И вновь нами была отмечена быстрая и значимая динамика клинических симптомов заболевания. Уже на второй день после инъекции препарата удалось достичь полного контроля ХСК (UAS7 0 баллов). К концу первого месяца дозировка эбастина была снижена вдвое, а

к концу 3-го месяца терапии омализумабом ввиду сохраняющегося полного контроля заболевания АГП2 были отменены полностью.

Таким образом, повторный курс терапии омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед составил 7 мес. В последующем решении врачебной комиссии была предпринята попытка уменьшения дозы омализумаба до 150 мг 1 раз в 4 нед. Дальнейшее наблюдение пациентки в течение 5 мес показало, что контроль заболевания полностью сохранялся. Терапевтический эффект на уменьшенной дозе был сопоставим со стандартной дозировкой (UAS7 0 баллов).

### Заключение

Таким образом, как показывает наш собственный клинический опыт, таргетная терапия омализумабом является высокоэффективным методом лечения большинства пациентов с ХСК тяжелого течения. При этом развитие рецидивов заболевания предполагает возможность проведения повторных курсов препарата, которые обладают столь же высокой терапевтической эффективностью, как и первоначальный курс, что в совокупности позволяет добиться длительной ремиссии ХСК и существенно улучшить качество жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации* / под. ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 214–241.
2. Kozel M.M., Sabroe R.A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // *Drugs*. 2004. Vol. 64. N 22. P. 2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
3. Zuberbier T., Balke M., Worm M., Edenharter G., Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey // *Clin Exp Dermatol*. 2010. Vol. 35. N 8. P. 869–873. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x
4. Мешкова Р.Я. Хроническая спонтанная крапивница (часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2014. № 1. С. 12–17.
5. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39. N 6. P. 777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
6. Vonakis B.M., Saini S.S. New concepts in chronic urticaria // *Curr Opin Immunol*. 2008. Vol. 20. N 6. P. 709–716. doi: 10.1016/j.coi.2008.09.005
7. Kolkhir P., Church M.K., Weller K., Metz M., Schmetzer O., Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 139. N 6. P. 1772–1781. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
8. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
9. Criado R., Criado P., Martins J., Valente N., Michalany N., Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features // *J Dermatolog Treat*. 2008. Vol. 19. N 2. P. 92–96. doi: 10.1080/09546630701499309
10. [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru) [интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Омализумаб [дата обращения: 31.07.2017]. Доступ по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru>



rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=60a93da4-4a06-425a-beb2-0a5ffdd6f4b2&t

11. Chang T., Chen C., Lin C., Metz M., Church M., Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. N 2. P. 337–342. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04

## REFERENCES

1. Khaitov R.M., Il'ina N.I., editors. *Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 214–241 (In Russ.).
2. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
3. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869–873. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x
4. Meshkova RY. Chronic spontaneous urticaria (part 1). *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2014;(1):12–17 (In Russ.).
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x

6. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(6):709–716. doi: 10.1016/j.coi.2008.09.005
7. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1772–1781. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
9. Criado R, Criado P, Martins J, Valente N, Michalany N, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of the therapeutic options based on histopathologic features. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):92–96. doi: 10.1080/09546630701499309
10. grls.rosminzdrav.ru [Internet]. Instructions for medical use of Omalizumab [cited 2017 Jul 31]. Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=60a93da4-4a06-425a-beb2-0a5ffdd6f4b2&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60a93da4-4a06-425a-beb2-0a5ffdd6f4b2&t) (In Russ.).
11. Chang T, Chen C, Lin C, Metz M, Church M, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337–342. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04

## Информация об авторах / Information about the authors

**Скороходкина Олеся Валерьевна**, зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 420139, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: [olesya-27@rambler.ru](mailto:olesya-27@rambler.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

**Ключарова Алия Рафаиловна**, ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог. Адрес: Российская Федерация, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

E-mail: [aliluia@yandex.ru](mailto:aliluia@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-5831>

**Лунцов Алексей Владимирович**, зав. Республиканским центром клинической иммунологии, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог. Адрес: Российская Федерация, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

E-mail: [luntsov@gmail.com](mailto:luntsov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-2107>

**Olesya V. Skorokhodkina**, head of the Department of Clinical Immunology with Allergology of Kazan State Medical University, MD, PhD, professor. Address: 49, Butlerov str., Kazan, 420139, Russian Federation.

E-mail: [olesya-27@rambler.ru](mailto:olesya-27@rambler.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

**Aliya R. Klyucharova**, assistant, Department of Clinical Immunology with Allergology of Kazan State Medical University, MD, PhD, allergologist-immunologist. Address: 138, Orenburg tract, Kazan, 420064, Russian Federation.

E-mail: [aliluia@yandex.ru](mailto:aliluia@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-5831>

**Alexey V. Luntsov**, head of the Center of Clinical Immunology, PhD, allergologist-immunologist. Address: 138, Orenburg tract, Kazan, RT, 420064, Russian Federation.

E-mail: [luntsov@gmail.com](mailto:luntsov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-2107>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — О.В. Скороходкина; сбор и обработка материала — А.Р. Ключарова, О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов; статистическая обработка данных — А.Р. Ключарова; написание текста: О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова, А.В. Лунцов; редактирование — О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова, А.В. Лунцов.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Все авторы осуществляют лекторскую деятельность при поддержке компании «Новартис».

Авторы декларируют отсутствие иных явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Author contributions

O.V. Skorokhodkina conceptualized and designed the study. A.R. Klyuchareva, O.V. Skorokhodkina, A.V. Luntsov contributed to data collection, interpreted the results. A.R. Klyuchareva conducted the statistical analyses. O.V. Skorokhodkina, A.R. Klyuchareva, A.V. Luntsov drafted the manuscript. O.V. Skorokhodkina, A.R. Klyuchareva, A.V. Luntsov edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation, and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors receive speaker's honoraria from Novartis. The authors have no other and apparent conflicts of interests to disclose in relation to this article.