

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1392>

Современные возможности анти-IgE-терапии у детей с хронической спонтанной крапивницей: клинические примеры

© И.А. Ларькова, В.А. Ревякина

ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи; г. Москва, Российская Федерация

Для специалистов разных профилей проблема диагностики и лечения хронической крапивницы по-прежнему остается актуальной. Несмотря на то что препаратами первого выбора для лечения признаны неседативные H₁-антигистаминные препараты II поколения, в клинической практике у ряда пациентов отсутствует адекватный ответ на данные средства, в том числе при применении их в высоких дозах. В настоящем сообщении приведены результаты наблюдений, в которых на основе клинических примеров представлены современные возможности успешной и безопасной анти-IgE-терапии различных клинических проявлений хронической спонтанной крапивницы у детей, в том числе с тяжелым течением в форме ангиоотек.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; ангиоотек; дети; анти-IgE-терапия; омализумаб; моноклональное антитело

Для цитирования: Ларькова И.А., Ревякина В.А. Современные возможности анти-IgE-терапии у детей с хронической спонтанной крапивницей: клинические примеры // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 85–89. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1392>

Modern anti-IgE therapies in children with chronic spontaneous urticaria: clinical cases

© I.A. Larkova, V.A. Revyakina

The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Moscow, Russian Federation

The diagnostics and treatment of chronic urticaria is still a pressing problem for specialists of different profiles. Despite the fact that the first line drugs for urticaria treatment are non-sedating H₁-antihistamines, there are a number of patients who do not respond to these medications even in their increased doses. This article presents clinical cases of anti-IgE-therapy efficacy in children suffering from urticaria and angioedema.

CONCLUSION: The clinical cases demonstrate current possibilities of successful and safe anti-IgE-therapy of various clinical manifestations of chronic spontaneous urticaria and angioedema in children.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; angioedema; children; anti-IgE-therapy; omalizumab; monoclonal antibody

For citation: Larkova IA, Revyakina VA. The current possibilities of anti-IgE-therapy in children with chronic spontaneous urticaria: clinical cases. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):85–89. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1392>

Проблема хронической крапивницы (ХК) в практике аллерголога и педиатра имеет особое значение. Связано это как со сложностями диагностики различных фенотипов ХК, так и с выбором терапевтической тактики, а также с неопределенностью прогноза, что сказывается на качестве жизни пациентов и членов их семей. Хотя этиология ХК до конца не ясна, очевидно, что ведущую роль в

появлении главного симптома крапивницы (волдыря) играют тучные клетки, при активации которых высвобождаются гистамин и другие медиаторы воспаления. Причинами активации тучных клеток могут быть как иммунологические, так и не иммунологические стимулы [1–3]. В патогенезе ХК обсуждается возможность связывания рецептора Fc_εRIα с анти-Fc_εRIα аутоантителами [4]. В ли-

Для корреспонденции

Ларькова Инна Анатольевна
Российская Федерация, 115446, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 21.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

For correspondence

Inna A. Larkova
21, Kashirskoye shosse, Moscow, 115446,
Russian Federation.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Статья поступила 26.08.2020 г.
Received: 26.08.2020.
Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.А. Латышевой

температуре появляется все больше данных о том, что аутореактивные антитела изотипа IgE играют значительную роль в развитии ХК. При спонтанной хронической крапивнице (ХСК) у большинства больных установить причину обострения обычно не удается. Особую сложность у практикующих врачей вызывают пациенты с сопутствующими ангиоотеками (АО), которые в ряде случаев могут быть единственным проявлением ХК и протекать в изолированном виде без предшествующих волдырей и зуда, что, однако, требует исключения наследственной природы АО. Несмотря на то что препаратами первого выбора для лечения ХСК признаны неседативные H_1 -антигистаминные препараты II поколения (нс H_1 -АГ), в клинической практике у ряда пациентов отсутствует адекватный ответ на данные средства, в том числе и при применении в высоких дозах [2, 3, 5]. Согласно международным и национальным рекомендациям, в этом случае пациентам с ХСК следует добавить к терапии омализумаб (генно-инженерный биологический препарат), представляющий собой гуманизированное моноклональное анти-IgE-антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК. Предполагаемым механизмом при этом является связывание с IgE, что снижает плотность $Fc\epsilon R1$ -рецепторов на тучных клетках и базофилах и предотвращает их активацию. Хотя точный механизм лечебного действия препарата моноклональных анти-IgE антител на сегодня не известен, в целом ряде исследований, в том числе многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых, продемонстрирована эффективность омализумаба у больных ХК, в том числе с ангиоотеками [6, 7]. В настоящее время омализумаб одобрен у детей старше 12 лет с ХСК в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед длительностью не менее 6 мес. При этом оптимальная длительность анти-IgE лечения не установлена ни в одном из рекомендательных документов и обычно определяется в каждом конкретном случае в зависимости от индивидуальных особенностей ответа на терапию и тяжести течения заболевания.

Клинический пример № 1

Б-ная С., 13 лет 8 мес. Жалобы на распространенные уртикарные высыпания на коже лица, шеи, спины, груди, верхних и нижних конечностей с интенсивным зудом, ангиоотеки век.

Анамнез жизни: ранний анамнез — без особенностей. Привита по национальному календарю. Из перенесенных заболеваний — частые ОРВИ в возрасте до 6 лет, ветряная оспа. Проявлений атопического дерматита не было. Лекарственной, пищевой аллергии нет. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 9 лет на фоне полного здоровья появились уртикарные

высыпания на верхних конечностях без явного причинного фактора, что купировалось самостоятельно довольно быстро, однако через 2 нед высыпания возобновились и стали появляться ежедневно на разных участках. Через 6 мес высыпания распространились по всему кожному покрову, что требовало ежедневного приема антигистаминных препаратов (цетиризин, дезлоратадин, лоратадин, левоцетиризин) на протяжении 3 лет, в том числе в течение последних 6 мес в удвоенных дозах. Заметного улучшения состояния не происходило. «Продолжительность жизни» уртикарных элементов — менее 24 ч с последующим возобновлением элементов на других участках. Проявлениям крапивницы предшествует ощущение зуда по всему кожному покрову. Через 9 мес после появления первых уртикарных высыпаний возникли жалобы на беспричинное развитие ангиоотека век, что сохранялось в пределах 2 сут и носило эпизодический характер (1–2 раза в месяц). В течение последних 6 мес проявления крапивницы возникали ежедневно, в том числе на фоне приема нс H_1 -АГ в удвоенной суточной дозе, носили генерализованный характер, участились случаи ангиоотека (до 4 раз в месяц). Связи с приемом тех или иных продуктов не установлено. Сезонности проявлений нет. Улучшения симптомов при выезде в другой регион нет. Холодовой крапивницы нет, реакции на солнце нет, связи с другим физическим фактором нет. Связи с приемом пищи и последующей физической нагрузкой нет. Строгая элиминационная диета (в рационе 4 продукта) в течение 3 мес — без эффекта. При соблюдении диеты с исключением продуктов-гистаминолибераторов в течение последних 4 мес — без улучшения. Часто пропускала занятия в школе. Аллергологическое обследование впервые проведено 2 года назад по месту жительства — сенсibilизации к пищевым, пыльцевым, бытовым, эпидермальным, грибковым аллергенам не выявлено, в связи с чем к аллергологу не направлялась.

Осмотр при поступлении: значение UAS 7 за неделю — 42, что соответствует тяжелому течению крапивницы. Самочувствие нарушено за счет обильных высыпаний и зуда. Температура $36,4^{\circ}\text{C}$. Масса тела 67,7 кг. Рост 153 см. Индекс массы тела (ИМТ) 28,9 (Z-score ИМТ 2,32). Кожные покровы обычной окраски с распространенными уртикарными высыпаниями на лице, шее, верхних и нижних конечностях, туловище; остаточный ангиоотек верхнего века левого глаза. Подкожно-жировая клетчатка избыточна, распределена преимущественно по абдоминальному типу. По остальным органам и системам без особенностей.

При обследовании: в клиническом, биохимическом (АСТ, АЛТ, ГГТ, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная

фосфатаза, глюкоза, холестерин), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, IgE, C3-, C4-, C1-ингибитор, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах нормы; Т4св., Т3св., АТ к ТПО, ТТГ без отклонений; антитела к гельминтам и простейшим, аутоантитела (ANA и ANCA) не обнаружены. При аллергологическом обследовании (сбалансированная смесь ингаляционных аллергенов для скрининга атопии Phadiator, ImmunoCAP) — результат отрицательный. При УЗИ внутренних органов — данные за дискинезию желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря.

Диагноз: хроническая спонтанная крапивница. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Ожирение экзогенно-конституциональное I степени.

Данные анамнеза, а также результаты обследования исключили заболевания и состояния, ассоциированные с ХК, и подтвердили спонтанный характер заболевания у пациентки. В связи с отсутствием клинического улучшения симптомов ХСК на фоне длительного применения нсН₁-АГ, в том числе в удвоенных дозах, пациентке была начата анти-IgE-терапия омализумабом (Ксолар) в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед. Переносимость была удовлетворительной. Курс лечения составил 6 мес (6 инъекций каждые 4 нед). Уже после первой инъекции пациентка отметила заметное улучшение состояния в виде уменьшения интенсивности и распространенности высыпаний, при этом нсН₁-АГ использовался в суточной дозе первые 14 дней после первой инъекции, а к 4-й неделе после инъекции — только по требованию. После 2-й инъекции омализумаба пациентка отметила улучшение состояния в виде урежения эпизодов появления единичных элементов крапивницы на шее, при этом нсН₁-АГ использовался только по требованию однократно. После 3-й инъекции омализумаба пациентка отметила редкие эпизоды единичных уртикарных высыпаний на груди, проходившие как на фоне однократного приема нсН₁-АГ, так и самостоятельно. После 4-й инъекции омализумаба пациентка отмечала эпизодическое кратковременное появление локального зуда без последующего уртикарного высыпания, что купировалось самостоятельно, без применения нсН₁-АГ. После 5-й инъекции — полная ремиссия заболевания. Было принято решение провести 6 инъекций омализумаба, после чего при сохранении устойчивой ремиссии терапия омализумабом была прекращена. За весь период наблюдения уже после первой инъекции омализумаба не отмечалось ни одного эпизода ангиоотека. По данным катамнеза, в настоящее время в течение 10 мес от последней инъекции омализумаба у больной отмечается полная ремиссия заболевания (UAS 0).

Цель демонстрации — показать классический случай ХСК у девочки 13 лет 8 мес, которая нуждалась в более раннем обследовании (в том числе в условиях стационара из-за тяжелого течения заболевания) у аллерголога, что позволило бы своевременно начать необходимую анти-IgE-терапию и существенно улучшить качество жизни пациентки на более ранних сроках заболевания. Даже стартового 6-месячного курса терапии оказалось достаточно для достижения контроля при тяжелом течении ХСК.

Клинический пример № 2

Б-ная В., 15 лет 11 мес. Жалобы на ангиоотеки пальцев рук и ног, кистей рук, ладоней и стоп, голеней, губ, век, носа, лица.

Анамнез жизни: наследственность по аллергическим заболеваниям неотягощена. Ревматоидных заболеваний, других аутоиммунных заболеваний в роду нет. Профилактические прививки выполнены по индивидуальному календарю, осложнений не было. С 2015 г. отвод от вакцинации по медицинским показаниям. Анамнез по аллергическим проявлениям без особенностей, атопического дерматита, пищевой, лекарственной аллергии не отмечалось.

Анамнез заболевания: 23.12.2015 впервые на фоне полного здоровья появились уртикарные высыпания на руках и отек указательного пальца, что купировалось самостоятельно в течение суток. Через неделю уртикарные высыпания и отек возобновились на руке, затем стали появляться отеки ступней, что появлялось дважды в неделю без видимой причины и купировалось как самостоятельно, так и на фоне приема хлоропирамина в течение 2 сут. Через полгода уртикарные высыпания стали редкими и купировались полностью, однако появились жалобы на отеки век, губ, носа, лица, голеней также без видимой причины, которые сохранялись в течение 2 сут. В течение последних 2 лет отеки отмечаются практически ежедневно и сохраняются в течение 2 сут с последующим возобновлением на других местах без появления уртикарных элементов. Развитию отеков предшествует ощущение распирания. Обследовалась как по месту жительства (Иркутская область), так и в ведущих клиниках г. Москвы. С 2016 по 2017 г. (в течение года) наблюдалась с диагнозом наследственного ангионевротического отека (НАО), когда была рекомендована терапия Фиразиром, не оказавшая лечебного эффекта. В 2017 г. проведено повторное медико-генетическое обследование (мутация *SERPING1* не выявлена), и диагноз НАО был снят, отменена терапия Фиразиром, рекомендована терапия транексамовой кислотой. Терапию транексамовой кислотой (дозу которой постоянно увеличивали) получала в течение 1 года 3 мес. Лечебного эффекта не отмечено. Прово-

дили терапию монтелукастом в течение 3 мес — без эффекта, циклоспорином А (3 мг/кг/сут) в течение 3 мес — без эффекта. Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) как внутривенно, так и внутрь в течение 1 мес (неоднократные курсы) — без эффекта. В течение всего периода заболевания (3,5 года) ежедневно получала разными курсами антигистаминные препараты (как первого, так и второго поколения) — клоропирамин, цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофенадин, биластин в возрастных дозах. В течение последнего года получает биластин в удвоенной дозе — без эффекта. Соблюдение строгих диет (безмолочной, безглютеновой), а также диет с исключением продуктов-гистаминолибераторов в течение 6 мес — без улучшения. В связи с постоянными отеками находится на домашнем обучении, школу не посещает. Аллергологическое обследование впервые в феврале 2018 г. — сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам не выявлена. Проживает в собственном доме, расположенном в сельской местности, собаки — в вольерах на улице. Пьет непастеризованное молоко.

Осмотр при поступлении: температура 36,6 °С. Масса тела 67 кг. Рост 168 см. ИМТ 23,7 (Z-score ИМТ 0,91). Состояние питания достаточное. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности; отек верхней губы, верхнего века левого глаза, уртикарных высыпаний нет. По остальным органам и системам без особенностей.

При обследовании: в клиническом, биохимическом (АСТ, АЛТ, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, IgE, C3-, C4-, C1-ингибитор, функциональная активность C1-ингибитора, C-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах возрастной нормы; Т4св., Т3св., АТ к ТПО, ТТГ без отклонений; антитела к гельминтам и простейшим, аутоантитела (ANA и ANCA), антитела к возбудителям гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, боррелиоза, иерсинеоза, псевдотуберкулеза, бруцеллеза, хламидиоза не обнаружены. При аллергологическом обследовании (сбалансированная смесь ингаляционных аллергенов для скрининга атопии, Phadiatop, ImmunoCAP) получен отрицательный результат. При проведении эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ внутренних органов патологии не выявлено.

Диагноз: хроническая спонтанная крапивница (в форме ангиоотечков).

Результаты обследования подтвердили спонтанный характер крапивницы, протекающей в последние 2 года в форме ангиоотечков без волдырей, что встречается довольно редко и является важным показателем тяжести заболевания. В отделении в период первичного обследования фиксировалось ежедневное беспричинное появление ангиоотечков

стоп, лица, глаз, кистей рук с отсутствием ответа на удвоенную дозу нсН₁-АГ, в связи с чем данная терапия была полностью отменена (на фоне отмены усиления ангиоотечков не зафиксировано), и в июне 2019 г. начата терапия омализумабом (Ксолар) в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед, на фоне чего заметное улучшение состояния было отмечено уже в первую неделю после инъекции. Впервые ангиоотеки купировались полностью и не возобновлялись в течение 5 мес, однако в ноябре 2019 г. (впервые после 5 инъекций омализумаба) больная отметила однократное появление без видимой причины ангиоотека в области наружной поверхности свода стопы. Отек был небольшим и купировался самостоятельно в течение суток, без применения нсН₁-АГ. В настоящее время больная продолжает лечение, развития ангиоотечков за истекший период (с ноября 2019 по июль 2020 г.) не отмечено. Решение о длительности терапии в данной ситуации принято индивидуально сразу сроком на 12 мес в связи с тяжелым течением заболевания, что может быть продолжено более длительным курсом в случае возобновления тех или иных симптомов ХСК. Анти-IgE-терапия омализумабом проводится по месту жительства, однако каждые 3 мес девочка госпитализируется в клинику для проведения контрольного обследования и оценки динамики заболевания на фоне терапии. На фоне терапии пациентка впервые за несколько последних лет получила возможность регулярного посещения школы и участия в жизни класса.

Цель демонстрации — показать редкий случай тяжелого течения ХСК в виде ангиоотечков без волдырей у подростка; длительность и сложность пути к правильному диагнозу и необходимому лечению; эффективность и безопасность омализумаба, а также значимое влияние данной терапии на качество жизни пациентки.

Заключение

Таким образом, такое состояние, как ХК, требует своевременной диагностики и лечения. Продемонстрированная эффективность анти-IgE-терапии при различных клинических проявлениях ХСК у детей, в том числе с тяжелым течением в форме ангиоотечков, и безопасность данной терапии расширяют возможности специалистов по оказанию своевременной квалифицированной помощи.

Дополнительно

Согласие пациента. Пациенты, добровольно подписали информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский аллергологический журнал»

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями / под ред. Балаболкина И.И., Булгаковой В.А. М. : МИА, 2011.
2. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. М., 2018.
3. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
4. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? // *FASEB J*. 2001. N 12. P. 2268–2274. doi: 10.1096/fj.00-0890hyp
5. Beck L.A., Bernstein J.A., Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 2017. Vol. 97. N 2. P. 149–158. doi: 10.2340/00015555-2496
6. Maurer M., Rosen K., Hsieh H.J., et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. N 10. P. 924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372
7. Rosen K., Maurer M., Hsieh H., et al. Response to: ‘Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal’ // *Br J Dermatol*. 2014. N 1. P. 15–16. doi: 10.1111/bjd.13075

REFERENCES

1. Balabolkin II, Bulgakova VA, editors. Clinical allergology of childhood with emergency conditions. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.).
2. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. *Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria*. Moscow; 2018. (In Russ.).
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
4. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? *FASEB J*. 2001;(12):2268–2274. doi: 10.1096/fj.00-0890hyp
5. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):149–158. doi: 10.2340/00015555-2496
6. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372
7. Rosen K, Maurer M, Hsieh H, et al. Response to: ‘Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal’. *Br J Dermatol*. 2014;(1):15–16. doi: 10.1111/bjd.13075

Информация об авторах / Information about the authors

Ларькова Инна Анатольевна, старший научный сотрудник отделения аллергологии, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Клиника лечебного питания, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Ревакина Вера Афанасьевна, заведующая отделением аллергологии, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».
Адрес: Российская Федерация, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.
E-mail: 5356797@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Inna A. Larkova, Senior researcher of Allergy Department, The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, MD.
Address: 21, Kashirskoye shosse, Moscow, 115446, Russian Federation.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Vera A. Revyakina, Head of Allergy Department, The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety.
Address: 21, Kashirskoye shosse, Moscow, 115446, Russian Federation.
E-mail: 5356797@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Участие авторов

Ларькова И.А. – концепция и написание текста статьи.
Ревакина В.А. – редактирование статьи.
Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

Authors contributions

I.A. Larkova – contributed to data collection, interpreted the results. V.A. Revyakina – edited the draft of the manuscript. All authors were involved in manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest to disclose in relation to this article.

Consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.