

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1467>

Опыт применения анти-IgE-терапии у детей с хронической индуцируемой крапивницей

И.А. Ларькова^{1,2}, В.А. Ревякина^{1,2}

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Представлен собственный опыт успешной анти-IgE-терапии препаратом омализумаб в дозе 300 мг каждые 4 нед. у детей с холинергической и холодовой крапивницей, которые протекали изолированно, без симптомов хронической спонтанной крапивницы. Общий курс лечения у пациентки с холодовой крапивницей составил 6 мес, но больная показала полный ответ уже после первой инъекции, в то время как больной с холинергической крапивницей ответил на терапию не сразу и нуждался в 12-месячном курсе лечения со строгим соблюдением режима введения препарата каждые 4 нед. У всех пациентов отмечено достижение устойчивой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: хроническая индуцируемая крапивница; холинергическая крапивница; холодовая крапивница; дети; клинический случай; анти-IgE-терапия, омализумаб

Для цитирования: Ларькова И.А., Ревякина В.А. Опыт применения анти-IgE-терапии у детей с хронической индуцируемой крапивницей // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1467>

Experience of anti-IgE-therapy in children with chronic inducible urticaria

I.A. Larkova^{1,2}, V.A. Revyakina^{1,2}

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Based on clinical cases, the authors present their own experience of successful anti-IgE-therapy by omalizumab in the dose of 300 mg every four weeks of such clinical manifestations of chronic inducible urticaria in children, as cholinergic urticaria and cold urticaria, which was observed without symptoms of chronic spontaneous urticaria. At the same time, the patient with cold urticaria had a complete response after the first injection, and the total course of treatment was 6 months, while the patient with cholinergic urticaria did not immediately receive therapy and needed a 12-month course of treatment with strict adherence to the administration regimen each for 4 weeks. All patients have achieved sustained disease remission.

Keywords: chronic inducible urticarial; cholinergic urticarial; cold urticarial; children; clinical case; anti-IgE-therapy; omalizumab

For citation: Larkova IA, Revyakina VA. Experience of anti-IgE-therapy in children with chronic inducible urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1467>

Статья поступила 28.05.2021 Принята к печати 10.09.2021 Опубликована 11.10.2021
Received: 28.05.2021 Accepted: 10.09.2021 Published: 11.10.2021

Введение

Одной из подгрупп хронической крапивницы (ХК) является хроническая индуцируемая крапивница (ХиндК), клинические проявления которой обусловлены воздействием специфических физических (симптоматический дермографизм; крапивница, индуцируемая холодом; солнечная крапивница; крапивница, индуцируемая теплом; крапивница от давления; вибрационный ангиоотёк) и нефизических (холинергическая крапивница; аквагенная крапивница; контактная крапивница) триггеров [1, 2]. Считается, что 36% пациентов с хронической крапивницей имеют сочетанную симптоматику ХиндК и хронической спонтанной крапивницы (ХСК), что значительно утяжеляет течение болезни [3]. В то же время у ряда пациентов с хронической крапивницей диагностируется только ХиндК.

По литературным данным, распространённость ХиндК составляет от 0,1 до 0,5% в общей популяции. Заболевание может проявляться в разные возрастные периоды, но чаще наблюдается у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. В структуре ХиндК преобладает симптоматический дермографизм — от 50 до 78%; на долю холодовой крапивницы и крапивницы от давления приходится до 8–37 и 3–20% случаев соответственно, на долю холинергической крапивницы — 6–13%. К редким проявлениям ХиндК относятся аквагенная и солнечная крапивница; крапивница, индуцируемая теплом; вибрационный ангиоотёк, при этом один пациент может страдать изолированным или несколькими видами ХиндК одновременно [4, 5].

В лечебный алгоритм больных с ХиндК входят рекомендации по избеганию условий, способствующих проявлению симптомов. Так, например, при холинергической крапивнице необходимо ограничивать физические нагрузки, употребление горячих напитков, горячего душа, т.е. всего, что способствует перегреванию. В случае замедленной крапивницы от давления или дермографической крапивницы следует отказаться от тесной одежды, переноса грузов, пеших походов. При холодовой крапивнице требуются защита от переохлаждения и ограничение времени пребывания на холоде, при солнечной крапивнице — защита от прямого воздействия солнца, ношение закрытой одежды и т.д. [1]. Однако соблюдение данных условий не всегда возможно, что в большинстве случаев отражается на качестве жизни пациентов.

Такое терапевтическое воздействие у больных ХиндК, как индукция толерантности, возможно лишь при холодовой, холинергической и солнечной крапивнице, однако достигаемый эффект сохраняется недолго, что обуславливает низкую приверженность пациентов к лечению и вынуждает врача прибегать к медикаментозной терапии.

Симптоматическое лечение ХиндК аналогично лечению ХСК и включает использование неседативных H1-антигистаминных препаратов II поколения (нсH1-АГ), суточная дозировка которых с целью получения полного контроля заболевания может быть увеличена в 2–4 раза [1, 2]. Однако именно у пациентов с ХиндК отмечен худший ответ на терапию нсH1-АГ по сравнению с больными ХСК [6]. В этом случае препаратом третьей линии терапии, несмотря на ограниченные данные по эффективности у больных ХиндК, является омализумаб, при этом в литературе нет единого мнения по необходимой дозе препарата (варьирует в исследованиях от 75 до 600 мг) и длительности терапии с учётом разного ответа у пациентов с разными видами ХиндК. Так, холинергическая

крапивница является наиболее сложной в получении ответа на терапию, в том числе омализумабом, и напрямую зависит от продолжительности лечения. М. Maurel и колл. [7] считают, что, несмотря на необходимость дополнительных рандомизированных контролируемых исследований по использованию омализумаба у больных с ХиндК, имеющиеся на сегодня работы содержат убедительные доказательства эффективности препарата у данной категории пациентов. Что же касается пациентов детского возраста, то в настоящее время омализумаб одобрен у детей с ХСК старше 12 лет в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед. У детей с ХиндК эта терапия омализумабом возможна при сочетании ХиндК с ХСК, в других случаях анти-IgE-терапия имеет назначение off label (по показаниям) из-за отсутствия утверждённых рекомендаций для данной категории больных [1, 2].

Описание клинических случаев

Клинический случай 1

Больной А., 16 лет. Жалобы на уртикарные высыпания с зудом на верхних конечностях, лице, груди, спине, шее при физической нагрузке, сопровождающейся потоотделением, а также на фоне приёма горячего душа.

Анамнез жизни. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Раннее развитие без особенностей. Профилактические прививки по календарю, переносимость удовлетворительная. Перенесённые заболевания: острые респираторные вирусные инфекции редко, ветряная оспа в 7 лет. Реакция Манту без особенностей. Лекарственная, пищевая аллергия не отмечаются.

Анамнез заболевания. В 14 лет в зимний период на фоне полного здоровья после интенсивной тренировки, сопровождавшейся повышенным потоотделением, впервые отметил мелкие уртикарные высыпания с интенсивным зудом на туловище, верхних конечностях, лице, шее, которые сохранялись в течение 30 мин и купировались самостоятельно. С этого периода занятия физкультурой, а в последующем и горячий душ сопровождались появлением уртикарных высыпаний, которые со временем стали обильными и сохранялись в течение часа. Ребёнок постоянно получает неседативные антигистаминные препараты II поколения, однако профилактического эффекта не отмечает, даже с учётом их предварительного приёма (за 1–2 ч до нагрузки или использования душа). В течение последних 4 мес получал удвоенную дозу нсН1-АГ без улучшения состояния, в связи с чем прекратил занятия спортом.

Осмотр при поступлении: температура тела 36,2°C, масса тела 70 кг, рост 182 см. Нормостения. Кожные покровы на момент осмотра чистые. По остальным органам без особенностей.

Лабораторное обследование: в клиническом, биохимическом (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах возрастной нормы (исключение составляет концентрация IgE — 365 МЕ/мл при норме до 90 МЕ/мл). Гормоны щитовидной железы (Т4св., Т3св., антитела к тиреопероксидазе, тиреотропин) без отклонений. Антитела к гельминтам и простейшим (IgM к лямблиям, IgG к аскаридам, IgG к токсокарам, IgG к трихинеллам, IgG к описторхисам) не выявлены. Уровень триптазы в пределах нормы. Антитела к мажорному аллергену пшеницы (омега-5 глиадин гТг1 а 19) не обнаружены.

В отделении проведён тест с физической нагрузкой — бег на тренажёре в течение 15 мин до появления потоотделения. Результат — положительный: в течение 10 мин после физической нагрузки и на протяжении 45 мин отмечались мелкие, сильно зудящие

уртикарные высыпания с окружающей эритемой в области живота, спины, шеи, лица и верхних конечностей.

Диагноз: Хроническая индуцируемая (холинергическая) крапивница.

Данные анамнеза, а также результаты обследования подтвердили индуцируемый характер хронической крапивницы.

Отсутствие эффекта от проводимой терапии нсН1-АГ, в том числе в удвоенных дозах, значительно ухудшало качество жизни пациента и влияло на ограничение его физической активности, что и стало поводом для постановки вопроса о назначении анти-IgE-терапии. После одобрения врачебной комиссией предложенной терапии пациенту было начато лечение омализумабом (ксолар) в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед. В течение первых 24 ч после второй инъекции омализумаба мы наблюдали резкое ухудшение симптомов крапивницы, которые приняли разлитой характер по всему кожному покрову (до начала терапии уртикарные высыпания были только на верхних конечностях, шее, туловище, лице), что, однако, не повлияло на продолжение лечения по одобренной схеме. Полный ответ был достигнут уже на 10-й нед. Подобных обострений крапивницы далее за весь период лечения не повторялось. Однако в связи с нарушением режима введения омализумаба (4-недельный перерыв в лечении по объективным причинам — хирургическое вмешательство у пациента на 16-й нед.) отмечен возврат симптомов ХиндК. Именно данный факт позволил скорректировать тактику ведения пациента: длительность курса терапии увеличилась до 12 мес, что в результате привело к полному ответу на 20-й нед. лечения, когда пациент мог свободно выполнять физическую нагрузку любой сложности и длительности, принимал горячий душ без развития симптомов заболевания, при этом подросток не принимал нсН1-АГ уже с 10-й нед. терапии.

Клинический случай 2

Больная В., 15 лет. Жалобы на уртикарные высыпания, ангиоотёки на лице с интенсивным зудом на фоне контакта с холодным ветром, при снижении температуры воздуха.

Анамнез жизни. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца поллиноз, эпидермальная аллергия; у матери поллиноз. Раннее развитие по возрасту. Данных за атопический дерматит, лекарственную аллергию не получено. Перенесённые заболевания: ветряная оспа в 15 лет, острые респираторные вирусные инфекции 1–2 раза в год; аппендэктомия в 14 лет. Профилактические прививки согласно Национальному календарю вакцинации, переносимость удовлетворительная.

Анамнез заболевания. С 3 лет страдает сезонным аллергическим риноконъюнктивитом, по поводу чего получает сезонно симптоматическую терапию. С 10 лет выполнено 3 курса аллергенспецифической иммунотерапии с аллергеном берёзы со значимым положительным эффектом по проявлениям поллиноза. С этого же возраста после употребления моркови, яблок, груш, клубники, персиков, орехов — зуд нёба и языка. В 5 лет впервые отмечены уртикарные высыпания на лице и ангиоотёк лица в ответ на воздействие холодного ветра, сохранявшиеся в течение часа. Данные проявления отмечает в осенне-зимний период при снижении температуры воздуха ниже +12°C, а также на фоне интенсивного холодного ветра, т.е. практически ежедневно в холодный сезон. При полной защите лица (когда лицо максимально закрыто платком/шарфом, оставлены только узкие щели для глаз) и непродолжительном пребывании на улице проявления не отмечаются. В течение всего периода заболевания принимает нсН1-АГ, однако препараты ни в суточной, ни в удвоенной дозе не имеют профилактического эффекта холодовой крапивницы. Применение ингибитора лейкотриеновых рецепторов, в том числе в сочетании с нсН1-АГ, также неэффективно. Эпизодов рецидивирующей или персистирующей лихорадки, артралгий/артритов не отмечалось.

Осмотр при поступлении: температура тела 36,3°C, масса тела 55 кг, рост 168 см. Нормостения. Кожные покровы на момент осмотра чистые. По органам без особенностей.

Лабораторное обследование: в клиническом, биохимическом (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах возрастной нормы. Концентрация общего IgE 534 МЕ/мл при норме до 90 МЕ/мл. Гормоны щитовидной железы (Т4св., Т3св., антитела к тиреопероксидазе, тиреотропин) без отклонений. Антитела к гельминтам и простейшим, аутоантитела (ANA и ANCA), антитела к возбудителям гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции не обнаружены. При аллергологическом обследовании выявлен высокий уровень специфического IgE к берёзе, что согласуется с клиническими проявлениями поллиноза.

Ультразвуковое исследование внутренних органов патологии не выявило.

В отделении проведён провокационный тест с кубиком льда — результат положительный.

Диагноз: Хроническая индуцируемая (холодовая) крапивница. Сезонный персистирующий аллергический риноконъюнктивит, лёгкое течение, ремиссия. Сенсibilизация к пыльце берёзы. Пищевая перекрёстная аллергия.

Данные обследования подтвердили индуцируемый характер хронической крапивницы. После одобрения врачебной комиссией девочке была начата терапия омализумабом (ксолар) в дозе 300 мг каждые 4 нед. Уже после первой инъекции пациентка отметила значимое улучшение в виде отсутствия уртикарных высыпаний и ангиоотёка лица, а на контакт с холодным ветром отмечалась лишь небольшая, кратковременная, однократно возникшая гиперемия лица, что купировалось самостоятельно без применения антигистаминных препаратов. После второй инъекции был достигнут полный ответ — никаких проявлений на снижение температуры и контакт с холодным ветром, при этом защиты лица не требовалось, антигистаминные препараты не применялись, в том числе и ситуационно. Минимального 6-месячного курса оказалось достаточно для достижения ремиссии холодовой крапивницы, которой девочка страдала в течение 10 лет, при этом после прекращения лечения омализумабом в прохладный весенний период (март) феномена рецидива не наблюдалось, в том числе и в последующие осенне-зимние сезоны.

Обсуждение

Наш опыт применения анти-IgE-терапии у подростков с ХиндК подтверждает эффективность лечения при разных вариантах клинических проявлений. Так, больная с холодовой крапивницей оказалась более курабельной и продемонстрировала полный ответ уже после первой инъекции омализумаба (ксолара) в стандартной дозе 300 мг, а 6-месячного курса лечения было вполне достаточно для достижения устойчивой ремиссии заболевания. Что же касается пациента с холинергической крапивницей, то следует учитывать, что адекватная доза (300 мг) при строгом соблюдении режима (каждые 4 нед.) назначения и более длительная терапия (до 12 мес) омализумабом (ксолар) улучшила исход лечения, несмотря на развитие кратковременного усиления симптомов на фоне введения препарата. Всё это ещё раз подтверждает, что длительность курса лечения следует определять индивидуально у каждого конкретного пациента с тем или иным проявлением ХиндК, а доза препарата 300 мг является эффективной и приемлемой для педиатрической популяции.

У описываемых нами пациентов с хронической индуцируемой крапивницей мы отметили хорошую переносимость терапии, отсутствие побочных реакций наряду с высокой эффективностью, что положительно сказалось на их качестве жизни.

Заключение

Таким образом, при отсутствии чётких рекомендаций по иммунобиологической терапии у детей с ХиндК положительный результат лечения омализумабом (ксолар), полученный у подростков с холодовой и холинергической крапивницей, может представлять интерес для практикующих врачей, тем более что имеющиеся в литературе описания касаются преимущественно взрослых пациентов с хронической индуцируемой крапивницей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

И.А. Ларькова – обзор литературы, написание текста

В.А. Ревякина - редактирование

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

I..A. Larkova – literature review, article writing

V.A. Revyakina – article editing

Информированное согласие на публикацию Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2019. 57 с.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // Allergy. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
3. Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors // J Allergy Clin Immunol Pract. 2017. Vol. 5, N 2. P. 464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
4. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011. Vol. 25, N 10. P. 1194–1199. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951
5. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticarial // J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007

6. Kocatürk E., Can P.K., Akbas P.E., et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: a prospective controlled study // *J Dermatol Sci*. 2017. Vol. 87, N 1. P. 60–69. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.283
7. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032

REFERENCES

1. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Moscow: Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria; 2019. 57 p. (In Russ).
2. 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
3. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
4. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1194–1199. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951
5. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
6. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: a prospective controlled study. *J Dermatol Sci*. 2017;87(1):60–69 doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.283
7. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS INFO
Автор, ответственный за переписку:	Corresponding author:
Ларькова Инна Анатольевна , к.м.н., адрес: Россия, 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7640-0754 ; eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru	Inna A. Larkova , MD, Cand. Sci. (Med.); address: 21 Kashirskoye shosse, 115446 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7640-0754 ; eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru
Соавтор:	Co-author:
Ревякина Вера Афанасьевна , д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1149-7927 ; eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru	Vera A. Revyakina , MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1149-7927 ; eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

AK