

Обзор литературы

DOI: 10.15690/pf.v15i3.1903

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, В.Г. Калугина¹, А.А. Алексеева¹,
Ю.Г. Левина¹, Е.А. Добрынина¹, К.Е. Эфендиева¹, К.С. Волков¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей

Контактная информация:

Калугина Вера Геннадьевна, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-12, **e-mail:** v-starikova@mail.ru**Статья поступила:** 23.05.2018 г., **принята к печати:** 28.06.2018 г.

Хроническая крапивница у детей — одно из недооцененных по своей тяжести и влиянию на качество жизни заболеваний. В мировой научной литературе крайне мало информации об эпидемиологии и этиологии хронической крапивницы. Антигистаминные препараты 2-го поколения являются ведущими в терапии хронической крапивницы, однако исследований по применению других видов лечения у детей при данной патологии недостаточно. Резистентность к стандартной терапии и высоким дозам антигистаминных препаратов — одна из проблем ведения как взрослых пациентов, так и детей. Омализумаб — первый генно-инженерный биологический препарат для лечения резистентной к стандартной терапии хронической крапивницы, разрешен к применению у детей с 12 лет. Необходимы дальнейшие исследования по эффективности его применения при хронической крапивнице, в том числе с оценкой безопасности у педиатрической группы пациентов.

Ключевые слова: дети, подростки, хроническая крапивница, качество жизни, клинические рекомендации, антигистаминные препараты 2-го поколения, резистентность, омализумаб, циклоспорин А.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Калугина В.Г., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А., Эфендиева К.Е., Волков К.С. Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 233–237. doi: 10.15690/pf.v15i3.1903)

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным мировым статистическим данным, сохраняется тенденция увеличения распространенности аллергических заболеваний, в том числе крапивницы [1]. По прогнозам Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organisation, WAO), 20% насе-

ления планеты в будущем будут иметь минимум один эпизод крапивницы в течение жизни [1].

В последние десятилетия в некоторых странах наблюдается увеличение частоты госпитализаций из-за крапивницы [2]. По данным ретроспективного анализа госпитализаций пациентов с аллергическими заболева-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Vera G. Kalugina¹, Anna A. Alekseeva¹,
Yuliya G. Levina¹, Elena A. Dobrynina¹, Kamilla E. Efendieva¹, Konstantin S. Volkov¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Possibilities of Chronic Urticaria Therapy in Children

Chronic urticaria in children is one of the diseases that are underestimated in their severity and impact on the quality of life. The world academic literature data gives very little information on epidemiology, etiology of chronic urticaria, and researches on application of various therapies in children with the studied disease. Second-generation antihistamines are the leading medications in the therapy of chronic urticarial; however, there are not enough studies on the use of other treatment options in children with this pathology. Resistance to standard therapy and to high doses of antihistamines is one of the problems of managing both adult patients and children. Omalizumab is the first generation of biologicals drug for treating chronic urticaria resistant to standard therapy; the pharmaceutical can be administered in children over 12 years. Further research on the drug efficacy in chronic urticaria is required including safety rate evaluation in the pediatric group of patients.

Key words: children, adolescents, chronic urticaria, quality of life, clinical guidelines, second-generation antihistamines, resistance, omalizumab, cyclosporin A.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kalugina Vera G., Alekseeva Anna A., Levina Yuliya G., Dobrynina Elena A., Efendieva Kamilla E., Volkov Konstantin S. Modern Possibilities of Chronic Urticaria Therapy in Children. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 233–237. doi: 10.15690/pf.v15i3.1903)

ниями, проведенного в Австралии в 1993–1994 и 2004–2005 гг., наиболее часто с обострением или впервые возникшим эпизодом крапивницы в больницу попадали дети в возрасте от 0 до 4 лет [2]. Отмечен выраженный рост госпитализаций с крапивницей между исследуемыми годами во всех возрастных группах, но самым высоким он был среди лиц в возрасте 15–34 лет [2].

Хроническая крапивница — заболевание, недооцененное по своей тяжести и влиянию на качество жизни детей и подростков, что может быть связано с ее низкой (0,1–3%) распространенностью [3, 4]. Хроническая крапивница выражено снижает качество жизни ребенка, ухудшает ночной сон, влияет на успеваемость в школе, в том числе из-за пропусков занятий в связи с частыми обострениями [5, 6]. Заболевание оказывает отрицательное влияние на качество жизни не только самого ребенка, но и его семьи и окружения [1, 7].

Официальных статистических данных по распространенности и эпидемиологии хронической крапивницы у детей в Российской Федерации не было найдено (поиск осуществлялся в базе данных e-library.ru), что может быть связано как с частым и длительным ведением пациентов педиатрами, а не специалистами-аллергологами, так и с наблюдением таких детей в условиях местного здравоохранения вместо направления их в крупные федеральные и региональные центры с лучшими диагностическими и терапевтическими возможностями.

Анализ современной зарубежной научной литературы также показал недостаток исследований в области лечения хронической крапивницы у детей и подростков (для поиска использована база данных PubMed) [4, 7], при этом основной проблемой являются формы заболевания, резистентные к терапии антигистаминными препаратами, когда на основании отечественных или международных клинических рекомендаций вынужденно (*off label*) назначаются их высокие дозы [7, 8]. Учитывая наличие пациентов, страдающих тяжелыми формами хронической крапивницы, резистентными к стандартной терапии, продолжается поиск и разработка новых лекарственных средств [1, 7]. В первую очередь разработки ведутся в классе генно-инженерных биологических препаратов, которые уже успешно применяются для лечения различных хронических заболеваний, в том числе аллергических [9]. Большим прорывом в терапии хронической крапивницы, особенно в педиатрической практике, стал иммунобиологический препарат омализумаб, который ранее успешно использовался только для лечения тяжелых и среднетяжелых форм атопической персистирующей бронхиальной астмы [10].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

За последние годы изменились подходы как к диагностике хронической крапивницы, так и к ее терапии: снижено число исследуемых анализов у пациентов, не рекомендована жесткая гипоаллергенная диета без указаний на пищевую аллергию в анамнезе, исключен ряд ранее применяемых препаратов и их комбинаций [7, 8]. Однако, дифференциальная диагностика требует осторожности в отношении системных заболеваний или генетических аутовоспалительных синдромов, при которых хроническая крапивница может выступать одним из симптомов [7, 8].

Патофизиологические механизмы развития хронической крапивницы у детей и взрослых схожи [7]. До настоящего времени обсуждаются различные этиологические теории возникновения заболевания, одна из предпо-

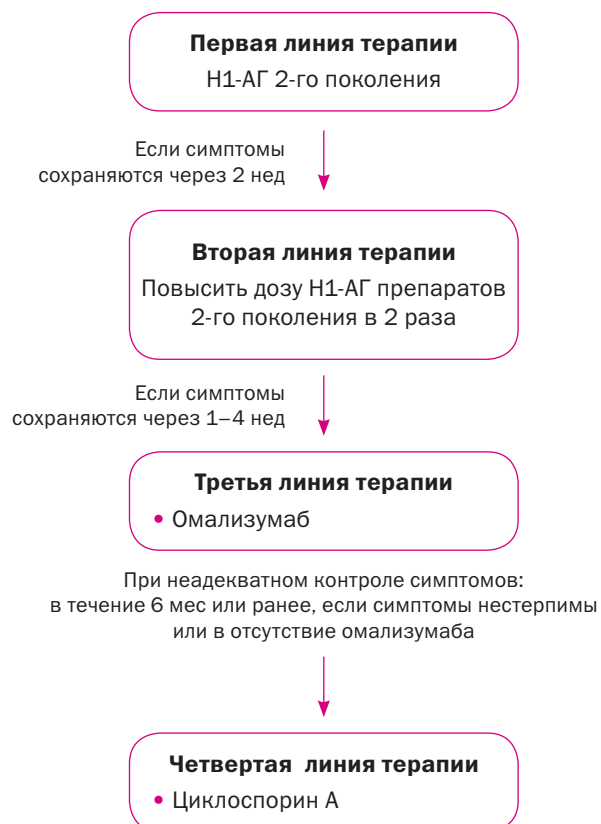
лагаемых — аутоиммунная. Известно, например, что у 35–40% детей и подростков, страдающих хронической крапивницей, обнаруживаются аутоантитела к высокоаффинному рецептору FcεRI, примерно на том же уровне, что и у взрослых пациентов [11, 12]. У 5–10% детей и подростков также выявляются аутоантитела к иммуноглобулину (Immunoglobulin, Ig) E [11, 12]. В пользу аутоиммунного механизма заболевания у этих больных свидетельствует и прямая связь с повышением уровня антитиреоидных аутоантител [13]. В половине случаев, когда этиологический фактор хронической крапивницы установить не удается [14], ее предлагают считать идиопатической [7, 14].

В последнем пересмотре Международного консенсуса по хронической крапивнице, опубликованном в начале 2018 г. в журнале *Allergy*, уточнены диагностические и лечебные мероприятия по ведению данного заболевания [7], схожие для детей и взрослых пациентов (рис.) [8]. Однако, до настоящего времени ряд вопросов все еще остается нерешенным. В частности, сохраняется неопределенность в безопасности использования длительной терапии высокими дозами антигистаминных препаратов у детей при тяжелых формах хронической крапивницы.

Наиболее часто используемой шкалой для оценки степени тяжести крапивницы и контроля над симптомами является индекс активности крапивницы за 7 сут (ИАК7) [7], который позволяет объективно оценить состояние пациента и ответ на проводимую терапию в соответствии с суммарной оценкой основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) каждые 24 ч за 7 последовательных суток (табл.) [7, 8].

Рис. Ступенчатая терапия крапивницы [8]

Fig. Stepwise urticaria therapy



Примечание. H1-АГ — антигистаминные препараты.

Note. H1-АГ — antihistamines.

Таблица. Оценка Индекса активности крапивницы за 7 сут*
Table. The assessment of the Urticaria Activity Score for 7 days*

Баллы	Количество волдырей	Кожный зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Малое (<20 волдырей за 24 ч)	Слабый (имеется, но не беспокоит)
2	Умеренное (20–50 волдырей за 24 ч)	Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность или сон)
3	Большое (>50 волдырей за 24 ч или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность и/или сон)

Примечание. Индекс активности крапивницы 7 (ИАК7) подсчитывается следующим образом: сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимально 42 балла.

Note. The Urticaria Activity Score 7 (UAS7) is calculated as follows: the sum of points for the day — from 0 to 6, for the week — maximum 42 points.

Алгоритм терапии хронической крапивницы как у взрослых, так и у детей, ступенчатый [7, 8] (см. рис.). Первой линией терапии у детей являются антигистаминные препараты второго поколения, наиболее часто используемые из них — цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, лоратадин, рупатадин [7, 8]. Антигистаминные препараты первого поколения не рекомендованы к применению в педиатрической практике вследствие выраженных и доказанных побочных эффектов (седативный, антихолинергический) [7]. Не рекомендовано также использование комбинации H1- и H2-антигистаминных препаратов [7, 11]. При неэффективности использования стандартных доз антигистаминных препаратов второго поколения и сохранении симптомов крапивницы второй ступенью терапии является увеличение их дозы в зависимости от массы тела и возраста ребенка [7, 8]: в отечественных рекомендациях это двукратное увеличение, в зарубежных — до 4 раз. К сожалению, от 25 до 50% пациентов не отвечают на данную терапию [15]. Ведение детей, страдающих идиопатической крапивницей, резистентной к терапии увеличенными дозами антигистаминных препаратов, представляет собой наибольшую сложность [6, 7, 16]. В этих случаях рекомендовано использование препаратов третьей и четвертой ступени терапии соответственно — омализумаба и циклоспорина А [7, 8].

Циклоспорин А показал свою эффективность в плацебоконтролируемом исследовании с участием взрослых пациентов с диагнозом хронической спонтанной крапивницы [17]. Механизм действия циклоспорина А при хронической крапивнице связан с ингибированием высвобождения гистамина из тучных клеток, вызываемого анти-IgE антителами, а также с подавлением синтеза простагландинов [18]. Купирование симптомов хронической крапивницы происходит уже через 2–4 нед от начала применения циклоспорина А [19]. В педиатрической практике циклоспорин А показал эффективность при лечении тяжелых форм заболевания, резистентных к антигистаминным препаратам [20], однако его применение ограничивается из-за развития у детей побочных эффектов (изменение функций почек, повышение артериального давления). Циклоспорин А рекомендовано использовать при неэффективности или в связи с отсутствием омализумаба, который находится в лечебном алгоритме на ступень выше и на сегодняшний день является основным средством терапии тяжелой формы хронической крапивницы [7, 8].

Антилейкотриеновые препараты ранее входили в алгоритм лечения хронической крапивницы [21], однако в последние годы была показана низкая эффективность их применения при данном заболевании. В новом Международном консенсусе по ведению крапивницы препараты этой группы предлагается использовать ограниченно [7]. Согласно инструкциям, в показаниях к применению препаратов циклоспорин А и монтелукаст отсутствует крапивница. Однако, их применение прописано в международных рекомендациях и возможно назначение *off label* по совместному решению врачебной комиссии и Локального этического комитета медицинской организации при наличии подписанного информированного согласия родителями или пациентом после достижения им возраста 14 лет [7, 8].

При тяжелых обострениях хронической крапивницы допустимо применение системных глюкокортикостероидов коротким курсом до 7–10 сут на любой ступени терапии [7, 8].

ОМАЛИЗУМАБ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ

Наиболее предпочтительным препаратом для лечения тяжелых форм хронической крапивницы, резистентных к высоким дозам антигистаминных препаратов, является генно-инженерный биологический препарат омализумаб [7], продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность в терапии тяжелой и среднетяжелой формы атопической бронхиальной астмы у детей с 6-летнего возраста как в исследованиях, так и в реальной практике [22]. В Российской Федерации в 2016 г. также опубликованы результаты длительного, более 4 лет, применения омализумаба при тяжелой бронхиальной астме у детей в возрасте старше 6 лет [23]: были показаны сокращение количества госпитализаций из-за обострений астмы, снижение объема базисной терапии, а также улучшение качества жизни детей, получавших данную терапию.

На сегодняшний день омализумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат, разрешенный к применению у подростков с 12 лет при хронической крапивнице, резистентной к терапии антигистаминными препаратами [24, 25]. Он превосходит циклоспорин не только по эффективности, но и, что особенно важно, по безопасности, о чем сообщалось выше [7]. Согласно последнему пересмотру Международного консенсуса по

* Рубрикатор Министерства здравоохранения РФ: <http://cr.rosminzdrav.ru>; Клинические рекомендации Союза педиатров России: <http://www.pediatr-russia.ru>

крапивнице, омализумаб — препарат выбора в случаях неэффективности высоких доз антигистаминных препаратов [7].

Механизм действия омализумаба при хронической крапивнице не до конца изучен. Препарат воздействует на высокоаффинные (FcεR1α) и низкоаффинные (CD23) рецепторы, которые находятся на тучных клетках и базофилах, вызывая диссоциацию связанного с ними IgE, предотвращая, таким образом, выброс клеточно-активных веществ [26]. В ответ на введение омализумаба снижается количество экспрессируемых рецепторов FcεR1 на базофилах и уменьшается количество самих базофилов в коже [27].

В 2011–2012 гг. было проведено несколько двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых принимали участие взрослые и подростки старше 12 лет с хронической крапивницей, получающие терапию омализумабом [28, 29]. Наиболее известные и крупные исследования — ASTERIA I [28, 29], ASTERIA II [28, 29] и GLACIAL [28, 29]. Всего в исследования были включены 975 пациентов, из них подростки составляли 4% [30]. В исследованиях ASTERIA I и ASTERIA II были включены взрослые и подростки, получавшие в качестве терапии стандартные дозы антигистаминных препаратов второго поколения. В данных исследованиях использовались дозы омализумаба 75; 150; 300 мг или плацебо. В исследовании GLACIAL были включены взрослые и подростки, получавшие базисную терапию увеличенными до 4 раз дозами антигистаминных препаратов второго поколения. Дополнительно применяли омализумаб в дозе 300 мг или плацебо. Во всех исследованиях было показано, что наиболее эффективные доза и кратность приема омализумаба для лечения хронической крапивницы у пациентов всех возрастов — 300 мг 1 раз в 4 нед. Доза не зависела от уровня IgE и массы тела пациента. На фоне терапии отмечалось выраженное уменьшение зуда к 12-й нед лечения, которое оценивалось по шкале ИАК7. Полный контроль над симптомами крапивницы (ИАК7 0 баллов) к 12-й нед на фоне терапии 300 мг омализумаба был достигнут у 33; 35 и 44% пациентов, участвовавших в исследованиях GLACIAL, ASTERIA I и ASTERIA II соответственно [28]. Процент выявленных серьезных нежелательных явлений был невысокий (маж 7,14%) и сопоставим с использованием омализумаба при лечении тяжелой неконтролируемой астмы [28]. Накопленный опыт использования омализумаба у взрослых пациентов с хронической крапивницей за рубежом свидетельствует об эффективности данного препарата примерно в 70% случаев [31]. Подобные данные опубликованы и в России [32].

Обращает на себя внимание небольшое количество подростков, включенных в упомянутые выше исследования по применению омализумаба при хронической крапивнице. До настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по применению омализумаба при хронической крапивнице исключительно у детей в возрасте до 18 лет [4]. Небольшое число подростков участвовали в нерандомизированных исследованиях с использованием омализумаба. Например, в исследовании по изучению кратности введения омализумаба и выработке индивидуального режима введения для каждого пациента, проведенном в Дании, принимали участие только 5 подростков старше 12 лет и один десятилетний ребенок [33]. При анализе англоязычной научной литературы (база данных PubMed), поиск по ключевым словам «chronic urticaria children») найдено лишь 5 случаев успешного

использования омализумаба по показанию *off label* при спонтанной и индуцируемой формах крапивницы у детей в возрасте до 12 лет. Канадские ученые совместно с клиникой Шарите в Германии описали случай (девочка, 4 года) тяжелой резистентной идиопатической крапивницы длительностью 2 года, сопровождающейся ангионевротическими отеками, требующими введения эпинефрина и системных стероидов [34]. Проявления были купированы после однократного введения омализумаба в дозе 150 мкг. Описан случай (мальчик, 10 лет) с крайне высокой активностью крапивницы (ИАК7 42 балла) и длительностью заболевания 3 года на фоне применения высоких доз кетотифена, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Через 5 сут после первой инъекции омализумаба у ребенка отмечалось полное исчезновение симптомов болезни [34]. У 10-летней девочки диагностирован случай тяжелой формы крапивницы, резистентной к высоким дозам антигистаминных препаратов, нуждающейся в коротких курсах системных стероидов несколько раз в год [34]. После введения 300 мг омализумаба в течение первых месяцев ИАК7 у ребенка соответствовал 42 баллам. После пересмотра режима введения омализумаба и перехода на введение препарата 1 раз в 2 нед через 1 мес терапии ребенок полностью избавился от симптомов заболевания, при этом антигистаминные препараты были отменены [34]. Опубликован случай успешного применения омализумаба с быстрым купированием симптомов у 11-летнего пациента с крайне тяжелой формой крапивницы, резистентной не только к высоким дозам антигистаминных препаратов, но и к циклоспоринолу [35]. Также в литературе встречаются описания терапии омализумабом у детей не только идиопатической (спонтанной) крапивницы, но и индуцированной ее формы, например солнечной [34].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) терапию омализумабом получали 18 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с диагнозом «Хроническая крапивница» в период 2016–2018 гг. В настоящее время полученные данные анализируются и в ближайших номерах нашего журнала будут опубликованы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на невысокую распространенность хронической крапивницы у детей в мире, данное заболевание часто недооценивается врачами и выражено ухудшает качество жизни ребенка. В последние годы достигнут прогресс в понимании этиологии и механизмов развития данной патологии у детей и подростков, оптимизированы подходы к ведению этой группы пациентов, используются новые технологии в терапии. Проведенные исследования показывают эффективность и безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов у детей и подростков. Важно проведение дальнейших исследований с целью уточнения возможности использования омализумаба в лечении разных подтипов крапивницы и оптимальной длительности применения у подростков и детей. Необходимы дальнейшие мониторинг нежелательных побочных явлений и оценка эффективности длительно-го применения омализумаба.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний

Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ПДД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Остальные авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125–147. doi: 10.1097/WHO.0b013e3182758d6c.
2. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):878–884. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.040.
3. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
4. Ulrich W. Anti-IgE for chronic urticaria — are children little adults after all? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):488–489. doi: 10.1111/pai.12424.
5. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):136–142. doi: 10.2500/aap.2017.38.4029.
6. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):31. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018. doi: 10.1111/all.13397.
8. Клинические рекомендации. Крапивница у детей. — М.: 2016. [Клинические рекомендации. Крапивница у детей. Moscow; 2016. (In Russ).]
9. Liu JK. The history of monoclonal antibody development — progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113–116. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001.
10. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int.* 2017;66(1):106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004.
11. Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res.* 2016;5. doi: 10.12688/f1000research.7246.1.
12. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):341–344. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61245-8.
13. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.
14. Poddighe D, De Amici M, Marseglia GL. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2016;10(1):34–39. doi: 10.2174/1872213X10666160219163502.
15. Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008;2(3):191–201. doi: 10.2174/187221308786241910.
16. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):434–438. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.011.
17. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365–372. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x.
18. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):800–804. doi: 10.1111/1523-1747.ep12499960.
19. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586–599. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.017.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-866>

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

20. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409–413. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x.
21. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
22. Kuprys-Lipinska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2014.40553.
23. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелой персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №6 — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobryнина EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(6):554–559. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668.
24. Novartis Institutes for Bio Medical Research: “Novartis Announces US FDA Approval of Xolair® for Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)”. Novartis Media Relations, 2014.
25. ГРЛС. Инструкция к препарату Ксолар. [GRLS. Instruksiya k preparatu Ksolar. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D1%81%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D1%80>. Ссылка активна на 12.05.2018.
26. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem.* 2017;292(24):9975–9987. doi: 10.1074/jbc.M117.776476.
27. Deza G, Bertolin-Colilla M, Pujol RM, et al. Basophil FcεpsilonR1 expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to Omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):698–704. doi: 10.2340/00015555-2654.
28. 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.
29. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, et al. Similar efficacy with Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):743–750. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.015.
30. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, et al. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: review of omalizumab clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(4):500–504. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.003.
31. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011.
32. Данилычева И.В., Шульженко А.Е. Тяжелая крапивница // *Российский аллергологический журнал.* — 2017. — Т.14. — №3 — С. 64–75. [Danilycheva IV, Shulzhenko AE. Severe urticaria. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2017;14(3):64–75. (In Russ).]
33. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindsløv-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):914–915e912. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.015.
34. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):585–588. doi: 10.1111/pai.12407.
35. Asero R, Casalone R, Iemoli E. Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(1):41–42. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.36.