

DOI: 10.15690/pf.v16i3.2029

В.Г. Калугина^{1, 2}, Е.А. Вишнёва^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, П.Р. Гринчик³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с хронической крапивницей: ретроспективное когортное исследование

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: 24.04.2019 г., принята к печати: 24.06.2019 г.

Обоснование. Омализумаб рекомендован для лечения хронической спонтанной (идиопатической) крапивницы, резистентной к блокаторам H₁-гистаминовых рецепторов, у детей с 12 лет. **Цель исследования** — оценить результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с хронической идиопатической крапивницей. **Методы.** Изучали истории болезни пациентов дневного стационара в возрасте 12–17 лет с хронической крапивницей, неконтролируемой антигистаминными препаратами 2-го поколения и/или иммунодепрессантами не менее 1 мес (в стандартной или выше стандартной дозировке), получавших омализумаб (300 мг 1 раз в 4 нед подкожно). Основной исход терапии — контроль болезни (индекс активности крапивницы за предыдущие 7 сут, ИАК7, равный нулю) к 3 и 6 мес терапии. **Дополнительные исходы:** количество значимых обострений (применение глюкокортикостероидов или экстренная госпитализация) к 6 мес терапии и через 6 и 12 мес после ее завершения; отмена сопутствующей терапии (антигистаминные препараты и/или иммунодепрессанты) к 3 и 6 мес и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП); ремиссия (ИАК7=0) через 6 и 12 мес после отмены ГИБП; нежелательные реакции на омализумаб (любые медицинские события, связанные с ГИБП). **Результаты.** Из 18 детей с хронической крапивницей контроль болезни к 3 мес лечения достигнут у 12 (67%) пациентов, к 6 мес — у 13 (72%). В период терапии омализумабом и через 6 мес после завершения значимых обострений крапивницы не было, через 12 мес после ее завершения — у 1 (6%) подростка. После 3 мес лечения сопутствующая терапия отменена у 3 (17%) пациентов, после 6 мес — у 10 (56%). Ремиссия заболевания сохранялась у 11 (61%) из 18 пациентов через 6 мес и у 9 из 15 оставшихся под наблюдением (60%) через 12 мес после завершения терапии. Нежелательных реакций на омализумаб не отмечено. **Заключение.** Добавление омализумаба к терапии подростков с неконтролируемой хронической идиопатической крапивницей позволяет достичь контроля болезни к 6 мес лечения у большинства пролеченных больных.

Ключевые слова: подростки, хроническая крапивница, индекс активности крапивницы, антигистаминные препараты 2-го поколения, омализумаб, эффективность, безопасность.

(Для цитирования: Калугина В.Г., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Гринчик П.Р. Результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с хронической крапивницей: ретроспективное когортное исследование. *Педиатрическая фармакология.* 2019; 16 (3): 165–170. doi: 10.15690/pf.v16i3.2029)

ОБОСНОВАНИЕ

В педиатрической практике ведение пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей (ХИК) осложняется недостаточной эффективностью и безопасностью препаратов, используемых для лечения [1]. Основной терапией ХИК у детей являются H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения [2]. Для достижения контроля над болезнью у детей доза антигистаминных препаратов, согласно отечественным рекомендациям [3], может быть увеличена до 2 раз, согласно международным рекомендациям — до 4 раз [2]. Однако у 50% пациентов с ХИК на фоне терапии антигистаминными препаратами не удается достичь контроля над болезнью [4]. Пациентам с ХИК среднетяжелого и тяжелого течения, резистентным к стандартным и увеличенным дозам антигистаминных препара-

тов 2-го поколения, рекомендована таргетная терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) омализумабом [2, 3].

Омализумаб — первый и единственный ГИБП, разрешенный для лечения ХИК у подростков с 12-летнего возраста [2, 5, 6]. Эффективность и безопасность омализумаба подтверждены в многоцентровых исследованиях с его использованием у детей с 6 лет при тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астме [7, 8]. Также эффективность омализумаба была изучена в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов разных возрастов (взрослых и подростков) с хронической идиопатической крапивницей [9–11]. В эти исследования было включено всего 39 подростков старше 12 лет, из них только 4 получали омализумаб в дозировке 300 мг 1 раз в 4 нед на протяжении 24 нед

Таблица 1. Оценка индекса активности крапивницы в предыдущие сутки [2]

Table 1. Estimation of urticaria activity score in previous days [2]

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

(данные исследований ASTERIA I и II [9, 10]). До настоящего времени с участием исключительно подростков с ХИК не проведено ни одного рандомизированного исследования [1]. Описаны отдельные случаи успешного использования омализумаба у детей с ХИК младше 12 лет [12]. В России исследования результатов терапии омализумабом у подростков не проводили.

Цель исследования — изучить результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с ХИК.

МЕТОДЫ

Условия проведения

Проведено ретроспективное исследование результатов лечения пациентов с ХИК, госпитализированных в отделение стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с сентября 2016 по июнь 2018 г. в рамках клинической апробации «Персонализированная таргетная терапия хронической крапивницы у детей на основании результатов комплексного обследования с применением мультидисциплинарного диагностического алгоритма» согласно приказу Министерства здравоохранения РФ [13].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- больные ХИК в возрасте 12–17 лет, получившие омализумаб при проведении клинической апробации препарата.

Описание критериев соответствия

В соответствии с протоколом клинической апробации [13], омализумаб (300 мг 1 раз в 4 нед подкожно) назначали пациентам с ХИК, не контролируемой антигистаминными препаратами 2-го поколения и/или иммунодепрессантами не менее 1 мес (в стандартной или выше стандартной дозировке). Диагноз ХИК верифицировали на основании персистенции уртикарных высыпаний и/или ангиоотеков более 6 нед на момент включения в протокол (со слов родителей). Неконтролируемой считали ХИК при индексе активности крапивницы (валидированный инструмент для оценки достижения контроля ХИК [14]) за предыдущие поступление в дневной стационар 7 сут (ИАК7) ≥ 16 баллов. ИАК7 определяли путем суммирования в течение 1 нед баллов ежесуточной оценки количества волдырей и выраженности кожного зуда (табл. 1), которые получа-

Vera G. Kalugina^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Polina R. Grinchik³

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Results of Therapy Including Omalizumab in Adolescents With Recurrent Urticaria: Retrospective Cohort Study

Relevance. Omalizumab is recommended for treatment of severe forms of recurrent urticaria in children since 12 years old. Though the Omalizumab efficiency and safety in children with recurrent urticaria have not been studied specifically. **Objective.** To estimate results of the therapy including Omalizumab in adolescents with recurrent urticaria. **Methods.** We have studied clinical records of day hospital patients aged from 12 to 17 with recurrent urticaria uncontrolled with second-generation antihistamines and/or immunosuppressive drugs at least for a month (in standard or higher dose), but receiving Omalizumab (300 mg once in 4 weeks subcutaneously). The main result of this therapy is disease control (urticaria activity score over 7 days, UAS7, equal to zero) at 3 and 6 months of therapy. Additional outcomes of therapy: number of significant recrudescence (use of glucocorticosteroids or emergency hospitalization) at 6th month of therapy and in 6 and 12 months after its end; end of concomitant treatment (antihistamines and/or immunosuppressive drugs) at 3 and 6 months and genetically engineered biological agent (GEBD); remission (UAS7 = 0) after 6 and 12 months after GEBD cessation; adverse effects of Omalizumab therapy (any medical cases connected with GEBD). **Results.** The disease control at 3 months of treatment was reached in 12 (67%) patients out of 18 children with recurrent urticaria, at 6 months — at 13 (72%) patients. During Omalizumab therapy and at 6 months after therapy cessation there were no significant recrudescence, at 12 months after therapy cessation — at 1 (6%) adolescent. The concomitant treatment was ended after 3 months at 3 (17%) patients, after 6 months — at 10 (56%) patients. Remission was sustained at 11 (61%) out of 18 patients at 6 months and at 9 (60%) out of 15 patients at 12 months after the therapy end. Adverse effects of Omalizumab have not been noted. **Conclusion.** Addition of Omalizumab to the therapy in adolescents with uncontrolled recurrent urticaria let us reach remission of disease in most cases by 6 months of treatment.

Key words: adolescent, recurrent urticaria, urticaria activity score, second-generation antihistamines, Omalizumab, efficiency, safety.

(For citation: Kalugina Vera G., Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S., Grinchik Polina R. Results of Therapy Including Omalizumab in Adolescents With Recurrent Urticaria: Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (3): 165–170. doi: 10.15690/pf.v16i3.2029)

ли и записывали лечащие врачи при опросе пациентов и их родителей.

До назначения омализумаба исключали системные и аутоиммунные заболевания, инфекции и паразитозы. Для этого у всех пациентов определяли уровни D-димера, C-реактивного белка, эозинофилов и базофилов крови, C3 и C4 компонентов комплемента, тиреотропного гормона, аутоантител к щитовидной железе (АТ-ТГ, АТ-ТПО), общих иммуноглобулинов А, М, G, Е, антител к гелиминтам, ревматоидного фактора, аутоантител к протеиназе 3, к двухцепочечной ДНК; проведены gastroscopia, консультации профильными специалистами (гастроэнтеролог, эндокринолог, дерматолог, ревматолог).

Конечные точки исследования

Основная конечная точка: доля пациентов, у которых был достигнут контроль болезни (оценка по шкале ИАК7 перед очередной инъекцией ГИБП, равная нулю) к 3 и 6 мес терапии, включавшей ГИБП.

Дополнительные конечные точки: количество значимых обострений (потребовавших применения глюкокортикостероидов или экстренной госпитализации с обострением крапивницы) в течение 6 мес терапии, включавшей ГИБП, и через 6 и 12 мес после ее завершения; доля пациентов, у которых отменена сопутствующая терапия антигистаминными препаратами и/или иммуносупрессантами после 3 и 6 мес применения омализумаба; доля пациентов с ремиссией ХИК (ИАК7=0) через 6 и 12 мес после ее завершения; доля больных с нежелательными реакциями на проводимую терапию ГИБП (любые медицинские события, связанные с применением омализумаба) ежемесячно во время терапии.

Источники данных об исходах исследования

Данные о значениях ИАК7 проводимой терапии и сроках ее отмены, а также о нежелательных реакциях были получены из историй болезни пациентов, где они фиксировались ежемесячно в течение 6 мес во время визита в отделение стационарозамещающих технологий для введения омализумаба. Данные по количеству значимых обострений (потребовавших применения глюкокортикостероидов или экстренной госпитализации с обострением крапивницы) в течение 6 мес терапии, включавшей ГИБП, и через 6 и 12 мес после ее завершения получены из выписок из истории развития пациентов по месту жительства и из стационаров после госпитализации. Достижение ремиссии ХИК (ИАК7=0) оценивалось через 6 и 12 мес после завершения терапии ГИБП на основании результатов опроса пациентов во время очных консультаций или по телефону (выполнено В.Г. Калугиной).

Этическая экспертиза

Протокол клинической апробации [13] был одобрен Этическим комитетом Министерства здравоохранения РФ. Клиническая апробация проведена с включением 18 больных (вместо 20 запланированных) в соответствии с приказом № 433н от 10 июля 2015 г. Этическая экспертиза протокола настоящего (ретроспективного) исследования не проводилась.

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки предварительно не производился. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 22 (IBM Corp., США). При описании количественных показателей указывали медиану (25-й; 75-й процентиля). Для анализа изменений значений ИАК7 на

фоне лечения использовали критерий Фридмана, для изменения бинарных признаков — Q-критерий Кохрена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследовании проанализированы результаты терапии 18 подростков с ХИК (из них 10 девочек). Медиана возраста пациентов составила 16 (13; 16) лет, длительности заболевания — 36 (9; 60) мес (табл. 2). У 1 пациентки заболевание проявлялось в виде изолированных рецидивирующих ангиоотечков, у остальных — в виде уртикарных высыпаний и редких ангиоотечков. У 8 пациентов в анамнезе было указание на другую аллергическую

Таблица 2. Клиническая характеристика больных хронической крапивницей ($n=18$)

Table 2. Clinical characteristics of patients with recurrent urticaria ($n = 18$)

Показатели	Число пациентов
Пол (женский/мужской), абс.	10/8
Возраст, лет	Me 16 (13; 16)
Длительность хронической крапивницы, мес	Me 36 (9; 60)
Аллергический анамнез, абс.:	
• аллергический риносинусит	6
• лекарственная аллергия	3
• атопический дерматит	2
• пищевая аллергия	2
• проявления бронхиальной астмы	1
Наследственный анамнез*, абс., в т.ч.	13
• по хронической крапивнице	4
Сенсибилизация к аллергенам, абс.:	
• клещей домашней пыли	6
• животных	6
• пыльцы	5
• пищи	5
Сопутствующая хроническая патология, абс.:	
• хронический гастродуоденит (Н.р.-)	6
• гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4
• аутоиммунный тиреоидит	3
• дисгидротическая экзема	1
• тиреотоксикоз	1
• хронический тонзиллит	1
• себорейный дерматит	1
• ожирение и жировой гепатоз	1
• селективный дефицит	1
Сопутствующая терапия хронической крапивницы, абс.**:	
• левоцетиризин (5/10 мг)	11 (9/2)
• эбастин (20 мг)	2
• левоцетиризин (5 мг) + антигистаминный препарат 1-го поколения	1
• левоцетиризин (10 мг) + циклоспорин	1
• левоцетиризин (10 мг) + преднизолон	1
• левоцетиризин (5 мг) + циклоспорин	1
• цетиризин (10 мг)	1

Примечание. * — случаи аллергических заболеваний у близких родственников; ** — терапия актуальна на момент включения в протокол клинической апробации. (Н.р.-) — неассоциированный с *Helicobacter pylori*.

Note. * — allergic diseases in close relatives; ** — therapy is relevant at the time of inclusion in the protocol of clinical testing. (Н.р.-) — non-associated with *Helicobacter pylori*.

Таблица 3. Основные лабораторные показатели у пациентов с хронической крапивницей (n=18)

Table 3. Main laboratory parameters in patients with recurrent urticaria (n=18)

Показатели	Уровень / Концентрация	Референсные значения*	Количество детей, имевших отклонения (†) от референсных значений, абс.
D-димер мг/л	0,2 (0,1; 0,3)	0–0,55	Нет
СРБ, мг/л	1,0 (1; 1,8)	<5	1
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л	0,1 (0,1; 0,3)	0,1–0,6	1
Базофилы, ×10 ⁹ /л	0,03 (0,02; 0,05)	0,04–0,2	Нет
ТТГ, мМЕд/л	1,9 (1,1; 2,6)	0,51–4,3	2
АТ-ТПО, МЕд/мл	6,8 (0,5; 13)	<26	3
АТ-ТГ, МЕд/мл	10,0 (1,4; 15,8)	<64	2
С3, г/л	1,2 (1; 1,4)	0,62–1,2	8
С4, г/л	0,2 (0,1; 0,3)	0,11–0,4	Нет
IgG, г/л	10,7 (9,1; 11,6)	5,49–15,84	Нет
IgM, г/л	1,1 (0,9; 1,7)	0,23–2,59	Нет
IgA, г/л	1,5 (1; 2)	0,61–3,48	2
IgE, г/л	96,5 (12,3; 769,8)	0–200 (до 13 лет), 0–150 (13–15 лет), 0–100 (>15 лет)	9

Примечание. * — использовались референсные значения лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, АТ-ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе, АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину, С3 и С4 — компоненты комплемента.

Note. * — reference ranges from FSAI «NMRCC» laboratory were used. CRP — C-reactive protein, TSH — thyroid-stimulating hormone, TPO AB — thyroid peroxidase antibody, TG AB — thyroglobulin antibodies, C3 and C4 — complement components.

патологию, у большинства пациентов — на наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям. Сенсibilизация к широко распространенным аллергенам (определяли по уровню специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови) до начала терапии ГИБП не выявлена у 10 пациентов с ХИК. Коморбидные состояния были у 14 пациентов. Экстренные госпитализации, обусловленные обострением крапивницы, за последний год до начала терапии омализумабом были у 5 детей (у 3 — две и более госпитализации). Обострения крапивницы, потребовавшие за последний год введения системных глюкокортикостероидов, отмечены у 8 пациентов. Анализ терапии до назначения ГИБП показал, что все дети с ХИК на момент поступления в дневной стационар не менее 3 мес получали возрастные (стандартные) или увеличенные дозировки антигистаминных препаратов, некоторые пациенты — иммунодепрессанты и глюкокортикостероиды (см. табл. 2). Дополнительную

терапию монтелукастом хотя бы раз за время болезни получали 10 пациентов.

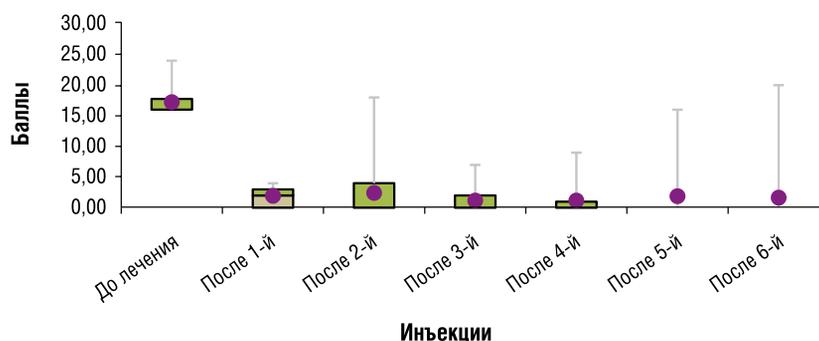
У всех пациентов с хронической крапивницей до терапии омализумабом были проанализированы лабораторные показатели (табл. 3). Большинство отклонений в лабораторных показателях обнаружено у пациентов с патологией щитовидной железы.

Основные результаты исследования

Терапию омализумабом получали 17 детей, 1 пациент отказался от лечения ГИБП (данные по течению ХИК, т.е. оценка ИАК7, для него были неизвестны). Через 12 мес после отмены терапии оценить состояние удалось у 15 пациентов. На фоне терапии, включавшей омализумаб, максимальное снижение ИАК7 было зафиксировано уже после первой инъекции ГИБП — с 16 (16; 18) до 2 (0; 3,5) баллов ($p=0,003$) (рис.). В последующем дополнительного снижения

Рис. Динамика ИАК7 на фоне терапии, включавшей омализумаб, у больных хронической крапивницей (n=18)

Fig. UAS7 dynamics on treatment including Omalizumab in patients with recurrent urticaria (n=18)



Примечание. На рисунке «коробка» — разброс от 25-го до 75-го перцентиль, горизонтальная черта внутри «коробки» — медиана, «усы» — минимум и максимум.

Note. Box plot — diversity from 25th to 75th percentile, horizontal line inside the box is the median, whiskers are minimum and maximum.

не отмечалось (при сравнении ИАК7 после 1-й и 3-й, а также после 1-й и 6-й инъекциями, $p=1,000$). Полный контроль болезни (ИАК7=0) к 3 мес был достигнут у 12/18 (67%), к 6 мес — у 13/18 (72%) пациентов (при сравнении с показателем в 3 мес $p=1,000$).

Дополнительные результаты исследования

В течение терапии, включавшей омализумаб (6 мес), и через 6 мес после ее завершения не зафиксировано ни одного случая значимых обострений крапивницы, потребовавших применения системных глюкокортикоидов или экстренной госпитализации по причине обострения крапивницы. Через 12 мес от завершения лечения омализумабом значимое обострение крапивницы (короткий курс терапии преднизолоном) зафиксировано в 1 (5%) случае. Для сравнения: в течение года до начала терапии, включавшей ГИБП, было отмечено 8 (44%) подобных случаев.

После 3-й инъекции (3 мес терапии) ГИБП у 3 (17%) пациентов были отменены антигистаминные препараты. После 6-й инъекции (6 мес терапии) антигистаминные препараты были отменены у 10 (56%) пациентов и у 2 из них отменен циклоспорин. Терапию антигистаминными препаратами продолжали получать 6 подростков: трое — левоцетиризин, по одному — эбастин и удвоенную дозу левоцетиризина.

При анализе симптомов ХИК через 6 ($n=18$) и 12 ($n=15$) мес после последней инъекции ИАК7 сохранялся на низком уровне и составлял 0 (0; 8,5) и 0 (0; 13) баллов соответственно ($p=1,000$ при сравнении с показателями ИАК7 после 6-й инъекции ГИБП). Ремиссия заболевания (ИАК7=0) сохранялась у 11/18 (61%) пациентов через 6 мес и у 9/15 (60%) через 12 мес после завершения терапии.

В период клинической апробации было проведено 102 подкожные инъекции омализумаба. Нежелательных реакций, связанных с его введением, лечащие врачи не отмечали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия с использованием омализумаба была эффективна у большинства включенных в исследование подростков с ХИК. Контроль болезни к 6 мес достигнут более чем у 70% пролеченных больных. В период терапии ГИБП значимых обострений крапивницы не было, после ее завершения отмечено снижение количества тяжелых обострений крапивницы в сравнении с аналогичным периодом до начала применения омализумаба. На фоне применения ГИБП удалось сократить объем ежедневной терапии антигистаминными препаратами и иммуносупрессантами. При этом после окончания терапии ГИБП ее эффект сохранялся в течение 12 мес у большинства (60%) подростков. Терапия, включавшая омализумаб, была безопасна для пациентов с ХИК.

Ограничения исследования

В исследовании были использованы данные пациентов с ХИК, которые получали терапию омализумабом на базе НМИЦ здоровья детей, имеющего возможности для проведения дорогостоящего лечения. В исследовании участвовало небольшое количество пациентов, так как ХИК — редкое в популяционном отношении заболевание у детей [15]. Данные ограничения могли повлиять на результаты эффективности, и особенно безопасности исследуемого препарата, так как нежелательных реак-

ций в нашем исследовании отмечено не было, в отличие от уже опубликованных ранее исследований. Для оценки эффективности терапии был использован только индекс ИАК7 — валидированный и эффективный инструмент для определения тяжести ХИК и достижения контроля над болезнью [14], который использовался во всех зарубежных исследованиях для оценки терапии омализумабом при ХИК.

Обсуждение основного результата исследования

Данные об эффективности омализумаба при ХИК, полученные нами у группы подростков, несколько превосходят аналогичные зарубежные по показателям эффективности и безопасности. Наиболее известные и крупные исследования в этой области — ASTERIA I [9, 10], ASTERIA II [9, 10] и GLACIAL [9–11]. Всего в этих исследованиях участвовало 975 пациентов, из них подростков 39 (4%) [16]. Группа подростков, получавшая в нашем исследовании омализумаб в дозе 300 мг, больше, по сравнению с аналогичной за рубежом. В упомянутых выше исследованиях на фоне терапии разными дозами омализумаба (от 150 до 600 мг 1 раз в 4 нед) полный контроль над симптомами крапивницы (ИАК7=0) к 12 нед был достигнут у 35, 44 и 33% пациентов соответственно [10, 11, 17]; в группе омализумаба 300 мг — у 12,4% ($n=160$) в исследованиях ASTERIA I, ASTERIA II и у 13% ($n=262$) в исследовании GLACIAL. Серьезные нежелательные явления в упомянутых исследованиях в группе омализумаба 300 мг ($n=412$ суммарно во всех исследованиях) были редкими (1,2–7%) и сопоставимы с использованием омализумаба при лечении тяжелой неконтролируемой астмы [9, 10, 18]. Общее число всех зарегистрированных нежелательных явлений в этой же группе составило 51% [17]. Опыт использования омализумаба у взрослых пациентов с ХИК, согласно зарубежным данным, свидетельствует об эффективности данного препарата примерно в 70% случаев: полное купирование проявлений ХИК отмечалось к 6 мес терапии [18, 19].

Однако сохраняется недостаток информации о проведенных исследованиях с использованием омализумаба при ХИК в детской популяции. В датском исследовании по изучению кратности введения омализумаба принимали участие только 5 подростков старше 12 лет и один десятилетний ребенок [20]. При анализе англоязычной научной литературы найдено крайне мало опубликованных данных использования омализумаба по показанию off label при спонтанной и индуцируемой формах крапивницы у детей в возрасте до 12 лет — лишь отдельные случаи его успешного применения [14, 18]. До настоящего времени не сообщалось о проведении рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по применению омализумаба у детей с ХИК [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа данных применения омализумаба при лечении ХИК свидетельствуют об эффективности и безопасности подобной терапии у подростков. Анализ современной литературы показал, что не хватает данных о применении омализумаба у детей и подростков с ХИК в условиях реальной клинической практики. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения возможности использования омализумаба для лечения других подтипов ХИК у детей, а также для определения оптимальной длительности применения препарата. Необходим мониторинг нежелательных побочных яв-

ний при длительном использовании данного ГИБП при лечении ХИК у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

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 «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.
- 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.
- Крапивница у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. [*Krapivnitsa u detej. Klinicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; Rossijskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ).] Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/218#doc_g. Ссылка активна на 12.01.2019.
- Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008;2(3):191–201. doi: 10.2174/187221308786241910.
- Novartis announces US FDA approval of Xolair® for chronic idiopathic urticaria (CIU). Novartis Institutes for BioMedical research. [cited 2014 Mar 21]. Novartis Media Relations; 2015. Available from: <https://www.nibr.com/news/media-releases/novartis-announces-us-fda-approval-xolair-chronic-idiopathic-urticaria-ciu>.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату Ксолар [интернет]. Доступно по https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=. Ссылка активна на 24.04.2019.
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005–1015. doi: 10.1056/NEJMoa1009705.
- Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812.
- Maurer M, Rosén 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.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнёва

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

П.Р. Гринчик

<https://orcid.org/0000-0003-1662-2712>

12. 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.

13. Приказ Минздрава РФ № 433н от 10 июля 2015 г. «Об утверждении положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи». [Order № 433n Ministry Of Health Russia «Ob utverzhdenii polozheniya ob organizatsii klinicheskoy aprobatsii metodov profilaktiki, diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii i okazaniya meditsinskoj pomoshchi»; dated July 10, 2015. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9211-prikaz->. Ссылка активна на 24.04.2019.

14. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(1):20–24. doi: 10.1016/j.anai.2011.09.008.

15. 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.

16. 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.

17. 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.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.015.

18. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Калугина В.Г., и др. Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т.15. — №3. — С. 233–237. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Kalugina VG, et al. Modern possibilities of chronic urticaria therapy in children. *Pediatric pharmacology.* 2018;15(3):233–237. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v15i3.1903.

19. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202–209.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.038.

20. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticarial with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):914–915.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.015.