

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

¹Биккинина Г.М., ²Макарова Г.У., ¹Сабиров Т.А.

¹ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава РФ, Уфа, e-mail: timur_sabirov_97@mail.ru;

²ГБУЗ «РДКБ», Уфа

В данной статье представлен клинический случай тяжелого течения хронической крапивницы у ребенка. На сегодняшний день хроническая крапивница (ХК) является распространенным гетерогенным заболеванием. Базисная терапия крапивницы включала использование антигистаминных лекарственных средств нового поколения. Терапия второго ряда разрешает применение антигистаминных препаратов в увеличенной в 2 раза дозе при отсутствии эффекта от стандартной дозы. Все используемые методы лечения у данного пациента не завершили положительным эффектом. Несмотря на современные возможности лечения, для хронической крапивницы характерны выраженные нарушения качества жизни, что требует поиска новых методов лечения, патогенетически обоснованных для этого заболевания. В нашей стране омализумаб прошел регистрацию как препарат для лечения хронической крапивницы. В статье представлены метод лечения хронической крапивницы с применением нового класса препаратов, что позволило получить удовлетворительный клинический результат. Нами представлен оптимальный алгоритм обследования данного пациента. Описано эффективное применение биологического агента - омализумаба. Терапия омализумабом привела к развитию заметной положительной динамики, в виде уменьшения жалоб, купирования клинических симптомов заболевания, и достижению у пациента более длительной ремиссии. Показатели недельной шкалы оценки активности UAS 7 снизились с 40 до 4,9 балла после лечения омализумабом. Нами показано, что повышение эффективности в лечении больных с хронической крапивницей достигается путем включения омализумаба в комплекс мероприятий по лечению данной нозологии. Побочных реакций на введение препарата не отмечалось.

Ключевые слова: крапивница, генно-инженерные препараты, лечение, безопасность, дети.

EXPERIENCE IN USING OMALIZUMAB IN A PATIENT WITH CHRONIC URTICARIA

¹Bikkinina G.M., ²Makarova G.U., ¹Sabirov T.A.

¹FSBEI HE BSMU MOH Russia, Ufa, e-mail: timur_sabirov_97@mail.ru;

²SBHI RCCH, Ufa

This article presents a clinical case of a severe course of chronic urticaria in a child. Today, chronic urticaria (HC) is a common, heterogeneous disease. Basic therapy for urticaria included the use of new generation antihistamines. Second-line therapy permits the use of antihistamines in a 2-fold increase in the dose in the absence of an effect from the standard dose. All the methods of treatment used in this patient did not result in a positive effect. Despite the modern possibilities of treatment, chronic urticaria is characterized by pronounced violations of the quality of life, which requires the search for new methods of treatment, pathogenetically justified for this disease. In our country, omalizumab has been registered as a drug for the treatment of chronic urticaria. The article presents a method of treating chronic urticaria using a new class of drugs, which made it possible to obtain a satisfactory clinical result. We have presented the optimal algorithm for examining this patient. The effective use of a biological agent, omalizumab, has been described. Omalizumab therapy led to the development of noticeable positive dynamics in the form of a decrease in complaints, relief of clinical symptoms of the disease and achievement of a longer remission in the patient. The UAS 7 weekly activity rating scale decreased from 40 to 4.9 points after treatment with omalizumab. We have shown that an increase in efficiency in the treatment of patients with chronic urticaria is achieved by including omalizumab in the complex of measures for the treatment of this nosology. There were no adverse reactions to the administration of the drug.

Keywords: urticaria, genetically engineered drugs, treatment, safety, children.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – аллергическое заболевание, которое представляет собой хронический уртикарный дерматоз, возникающий в течение 6 недель без определенной причины. Хроническая крапивница (ХК) - распространенное, гетерогенное и изнурительное заболевание. Отличительной особенностью данного заболевания служит

появление зудящих волдырей с развитием ангиоотёка окружающих тканей. ХСК поражает более 1% популяции в любом возрасте, при этом составляя примерно 2/3 от общего числа случаев ХК [1]. Около 3% населения страдает хронической крапивницей, однако следует отметить, что это заболевание не обладает возрастными и расовыми отличиями.

Впервые упоминание о крапивнице встречается в произведениях китайских врачей X века до н.э. Схожесть между сыпью после контакта с крапивой и сыпью после укусов насекомых была отмечена еще Гиппократом в IV веке до н.э. Несмотря на наличие заинтересованности в изучении этого заболевания, впервые термин «крапивница» был предложен лишь в 1796 году Вильямом Галленом.

Кроме хронической спонтанной крапивницы, выделяют еще и идиопатическую форму, к которой относятся: дермографическая – (механическое воздействие), холодовая – (холодный воздух), замедленная вследствие давления, вибрационная, тепловая, солнечная (УФ-лучи), холинергическая, аквагенная, контактная.

Основная роль в патогенезе хронической крапивницы отводится тучным клеткам. Именно при повреждении этих клеток начинает выделяться медиатор гистамин. Наличие IgE на тучных клетках и последующее выделение вазоактивного медиатора гистамина последними указывает на явное доминирующее влияние IgE-АТ в воспалительной реакции [2]. Повреждение тучных клеток сопровождается активацией и других активных веществ, участвующих в развитии воспалительной реакции, таких как простагландины. Известно, что для формирования сыпи достаточно лишь повышения концентрации гистамина, однако вследствие развития аутоиммунных механизмов начинается выработка аутоантител, которые в несколько раз усиливают клинические проявления заболевания за счет выделения не только вазоактивного гистамина, но и активного серотонина. В соответствии с клиническими рекомендациями при обострении необходимо назначение системных глюкокортикостероидов коротким курсом в соответствии с тяжестью состояния, и при отсутствии эффекта применяются лекарственные средства: антагонисты лейкотриеновых рецепторов, омализумаб, циклоспорин А.

Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к иммуноглобулину E представляют уникальное направление в терапии аллергии. В исследовании 1967 года группой Ишизака было показано, что реагины - это уникальный класс Ig - IgE. В скором времени шведскими учеными Юхансоном и Беннихом был открыт миеломный белок IgND, антигенная структура которого не была схожа ни с одним из известных на тот момент классов Ig. При проведении совместного исследования этими учеными было обнаружено сходство IgE и IgND, что явилось подтверждением открытия нового класса иммуноглобулинов – IgE [2].

Омализумаб - препарат выбора для пациентов с антигистаминно-резистентной хронической крапивницей [3]. Появление омализумаба побудило к поискам новых и современных методов лечения хронической крапивницы [4]. Омализумаб представляет собой препарат, содержащий рекомбинантные моноклональные анти-IgE-антитела. В отечественной практике омализумаб на протяжении многих лет применялся с целью лечения неконтролируемой атопической бронхиальной астмы. Важно отметить, что на территории РФ в инструкцию по применению этого препарата было включено такое показание, как лечение хронической идиопатической антигистаминно-резистентной крапивницы у пациентов 12 лет и старше [1]. Омализумаб определенно играет важную роль в лечении спонтанной и индуцибельной хронической крапивницы [5]. Однако терапия омализумабом имеет и свои отрицательные моменты. В первую очередь это связано с высокой стоимостью препарата, что ограничивает его широкое применение. При применении омализумаба отмечается снижение общественных и личных расходов на лечение данной патологии. Экономическая эффективность при применении омализумаба достигается за счет уменьшения тяжелых обострений заболевания, а значит и количества госпитализаций, отсутствия необходимости лечить побочные явления гормонотерапии. Следует обратить внимание на то, что терапия ХСК омализумабом отличается от алгоритма лечения бронхиальной астмы. Не следует оценивать эффективность и безопасность препарата по уровню общего IgE, так как это позволяют сделать только клинические методы. У пациентов с аутоантителами к IgE уменьшается плотность рецепторов и происходит истощение рецепторного поля за счет эффекта связывания моноклональными антителами IgE. Необходимо отметить, что так же происходит и торможение синтеза IgE, за счет того же эффекта связывания омализумаба [6]. На основе данных клинических исследований был предложен режим дозирования препарата при ХСК, который составляет 300 мг один раз каждые 4 недели. По данным Topacci и соавт. (2017), именно такой режим дозирования является наиболее эффективным в лечении ХСК [7]. Введение омализумаба должно сопровождаться последующим наблюдением специалиста после инъекции препарата в течение 30 минут. Необходимость продолжения лечения решается индивидуально. Учитывая изложенное выше, описанное далее клиническое наблюдение иной раз доказывает необходимость поиска и внедрения новых препаратов, которыми могут стать генно-инженерные биологические агенты.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность омализумаба при лечении хронической крапивницы.

Материалы и методы исследования

Для достижения цели было проведено пилотное исследование на базе аллергологического отделения республиканской детской клинической больницы. С целью оценки тяжести

заболевания ХСК применяли «Индекс активности крапивницы 7» (UAS 7), который предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые сутки за 7 последовательных дней [8].

Клинический случай

Пациентка Л., 13 лет, 22.01.2021 года поступила в клинику с жалобами на появление высыпаний на руках, бедрах, животе, сопровождающихся зудом кожных покровов. Со слов родителей, первые признаки заболевания проявились месяц назад, появились зудящие высыпания на кистях рук, постепенно распространяющиеся на кожу рук, лица и спины, затем высыпания появились в области бедер. С 16.12.20 по 21.12.2020 проводилось стационарное лечение в отделении аллергологии с диагнозом «острая крапивница, неуточненная». Отмечалось кратковременное улучшение состояния ребенка на фоне приема селективных антигистаминных препаратов: лоратадин, системных глюкокортикоидов - дексаметазон. Со слов родителей, в ночь с 21.01.21 на 22.01.21 у ребенка появилась отечность губ, затрудненное дыхание. Определенных причинных факторов, провоцирующих возникновение крапивницы, не установлено. С 26.01.21 отмечается ухудшение состояния – высыпания на коже возобновились. Обратились в РДКБ в приемное отделение, и ребенок был госпитализирован в клинику. План обследования и лечения пациента Л. разработан на основании клинических рекомендаций «Крапивница», утвержденных Союзом педиатров России от 2018 г., а также с учетом анамнеза заболевания. При оценке активности спонтанной крапивницы по UAS 7 общее значение UAS 7 составило 40 баллов. При лабораторном исследовании была выявлена селективная недостаточность IgA (0,46 г/л), гипоиммуноглобулинемия IgG (7 г/л), острые маркеры воспаления отрицательны, IgE_{общ} 1,0 МЕ/мл, эозинофильный катионный белок 12,6 (норма 0-24). При исследовании особенностей фенотипов лимфоцитов был установлен сниженный уровень CD3⁺ Т-клеток и уровень CD19⁺. Продукция аутоантител требует совместной работы от Т- и В-лимфоцитов. В-лимфоциты участвуют в непосредственном синтезе IgE-АТ, в то время как Т-лимфоциты выполняют хелперную функцию. Следует отметить, что снижение активности Т-лимфоцитов может стать причиной развития пролонгированной гиперпродукции IgE [2].

Экспресс-исследование IgG к коронавирусу (SARS-CoV-2) иммунохроматографическим методом положительный на момент поступления. Последние результаты исследования настораживали в отношении клинических проявлений крапивницы на фоне перенесенной инфекции. При COVID-19 происходит иммунокомплексное повреждение стенок мелких сосудов, о чем могут свидетельствовать клинические наблюдения, описывающие появление кожной сыпи при коронавирусной инфекции [9]. Последние данные показывают, что коронавирусная инфекция на коже человека проявляется уртикарными

высыпаниями по типу крапивницы, что позволяет отнести данный симптом к специфическим особенностям поражения кожных покровов при COVID-19. В чем врачебное сообщество единодушно, так это в том, что кожные симптомы коронавируса требуют внимательного изучения, ведь они могут провоцировать резкое ухудшение состояния.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных обследования ребенку в аллергологическом отделении клиники был выставлен диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница. Хронический первичный гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс. Перенесенная новая коронавирусная инфекция, вирус не идентифицирован. Эмоционально-волевые расстройства». Назначено симптоматическое лечение с целью усиления ингибирующего влияния на выделение медиаторов воспаления и на реализацию их эффектов, включающее в качестве препаратов первой линии неседативные H₁-гистаминоблокаторы второго поколения - цетиризин (10 мг в сутки). Было назначено парентеральное введение H₁-гистаминоблокатора первого поколения - хлоропирамин 20 мг (1 мл 2% раствора) по особым показаниям. В связи с отсутствием положительной динамики при приеме препарата цетиризин, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической крапивницы, консилиум принял решение увеличить дозу антигистаминных препаратов в 2 раза (цетиризин по 10 мг 2 раза в сутки). Необходимостью явилось проведение курса терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) длительностью 3–7 суток. Доза преднизолона у детей составляет 1–2 мг/кг в сутки (не более 50 мг/сут.), причем короткий курс терапии ГКС не требует их постепенной отмены. По рекомендации гастроэнтеролога пациент принимал препарат урсодезоксихолевую кислоту 250 мг 1 раз в день на ночь.

Проводимая терапия не увенчалась положительным эффектом. В общем анализе крови (ОАК) отмечался лейкоцитоз, гипергликемия до 7,67 ммоль/л, на наш взгляд, обусловленные терапией системными глюкокортикостероидами. Уровень С-реактивного белка в пределах возрастной нормы. Проведены дополнительные обследования. По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза, в нижних отделах брюшной полости определяется незначительное количество свободной жидкости. По данным фиброгастроскопии - пищевод без патологии. Поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс желчи. Поверхностный дуоденит.

Эффективность и безопасность омализумаба в реальной жизни аналогичны эффективности и безопасности в клинических испытаниях. Длительность заболевания, предыдущая иммуносупрессивная терапия и необходимость сопутствующей терапии H₁-антигистаминными препаратами могут быть полезными для прогнозирования ответа на лечение омализумабом [10].

Начало терапии омализумабом в данном клиническом случае не является определяющим фактором одновременной отмены H1-АГ препаратов второго поколения. Для проведения терапии омализумабом у пациентов с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей не требуется учитывать уровень общего IgE и вес пациента в отличие от пациентов с бронхиальной астмой. Все изложенное явилось обоснованием для применения омализумаба. По решению врачебной экспертной комиссии была рекомендована терапия третьей линии - Омализумаб 300 мг подкожно. Эффективность лечения была отмечена уже на следующий день, исчезли высыпания в области бедер, отмечались единичные высыпания на лице и конечностях, состояние ребенка улучшилось. Показатели недельной шкалы оценки активности UAS 7 снизились с 40 до 4,9 балла после лечения омализумабом. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 6 недель после первой инъекции, т.е. через 2 недели после второго введения омализумаба, проявления возобновились. Стали больше беспокоить ангиоотеки. Пациент в это время принимал антигистаминные средства в двойной дозе. По согласованию с заведующим отделением аллергологии и иммунопатологии кожи Института иммунологии ФМБ России ребенок был направлен на госпитализацию.

На момент поступления общее состояние: удовлетворительное. Кожные покровы чистые, высыпаний и ангиоотечек нет. При обследовании подтверждено снижение уровня иммуноглобулина IgA до 47 мг/дл. За время пребывания в стационаре: высыпания уртикарного характера возобновились 05.04.2021 г., рецидивировали ежедневно, что периодически требовало введения системных глюкокортикостероидных средств (ГКС). Был проведен превентивно курс противогельминтной терапии альбендазол 400 мг 1 раз в день в течение 5 дней, инфузионная терапия: дексаметазон суммарно 16 мг, ингибиторы протонной помпы - эзомепразол (нексиум), после чего пациента перевели на фамотидин в дозе 40 мг, базовая антигистаминная терапия с включением эбастина в дозе 20 мг. На фоне лечения отмечалась положительная динамика, и ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить биологическую терапию: омализумаб (ксолар) в дозе 300 мг п/к каждые 4 недели до 6 месяцев и эбастин (кестин) 20 мг утром постоянно. Фармакологическое действие гистамина реализуется через гистаминовые рецепторы H1, H2 типов. С 70-х годов при безуспешной терапии крапивницы антигистаминными препаратами, проводили усиление с помощью двойной блокады гистаминовых рецепторов. На данный момент этот метод также остаётся актуальным в клинической дерматовенерологии. Доказанная безопасность и эффективность данного метода делает его привлекательным в применении. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований применения двойной фармакологической блокады гистаминовых рецепторов при хронической спонтанной крапивнице по

незарегистрированным показаниям, безопасность которых показана на основе исторического подхода. Блокатор гистаминовых рецепторов 2 типа фамотидин в дозе 40 мг предложено продолжить до 14 дней на ночь. Для улучшения процессов пищеварения продолжить прием пензитала по 1 табл. 3 раза в день 10 дней. В вопросах лечения атопического дерматита интерес представляют сорбенты с пребиотическим компонентом. Представителем таких лекарственных средств является лактофильтрум. Пребиотиком в данном препарате является лактулоза, а сорбентом - лигнин. Достоинством данного препарата считается его двойное действие, опосредованное нейтрализацией и выведением патогенных микроорганизмов сорбентом и стимуляцией роста полезной микрофлоры пребиотиком. Лактофильтрум по 1 табл. 3 раза в день между приемами пищи до 10 дней. Перед плановыми оперативными вмешательствами, инвазивными и рентгенконтрастными методами исследования необходимо проведение премедикации: за 40 минут до предполагаемого исследования внутримышечно или внутривенно капельно клемастин 2.0 мл вместе с дексаметазоном в дозе 4 мг. Медицинский отвод от плановой вакцинации сроком на 6 месяцев.

Заключение

Таким образом, анализ представленного наблюдения демонстрирует хроническое течение хронической крапивницы, влияющее на качество жизни пациента. Лечение моноклональными антителами, как болезнь-модифицирующими препаратами, обеспечивает купирование проявлений заболевания и позволяет достичь более длительной ремиссии. Высокий терапевтический эффект позволил воздержаться от длительного назначения глюкокортикостероидов и начать терапию генно-инженерным препаратом. Побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что омализумаб индуцирует развитие ремиссии при хронической спонтанной крапивнице. В дальнейшем ребенок находится под постоянным наблюдением в аллергологическом отделении.

Список литературы

1. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., Giménez-Arnau A., Bousquet P.J., Bousquet J., Canonica G.W., Church M.K., Godse K.V., Grattan C.E.H., Greaves M.W., Hide M., Kalogeromitros D., Kaplan A.P., Saini S.S., Zhu X.J., Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GALEN task force report. *Allergy*. 2011. V. 66(3). P. 317-330.
2. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина (гл.ред.), чл-кор. РАМН И.С. Гущина

(отв.ред), Э.Г. Улумбекова (отв.ред.), Р.С. Фассахова (отв.ред.). М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 768 с.

3. Pavel Kolkhir, Sabine Altrichter, Melba Munoz, Tomasz Hawro, Marcus Maurer. New treatments for chronic urticarial. *Allergy Asthma Immunol.* 2020. V. 124(1). P. 2-12.

4. Emanuela Martina, Federico Diotallevi, Tommaso Bianchelli, Matteo Paolinelli, Annamaria Offidani // Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Chronic Urticaria: New Insights and Promising Targets for a Challenging Disease. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021. V. 22(1). P. 32-45.

5. Giovanni Damiani, Marco Diani, Rosalynn R Z Conic, Laura Colli, Silvia Ferrucci, Emanuela Martina, Anna Maria Offidani, Paolo Daniele Maria Pigatto malizumab in Chronic Urticaria: An Italian Survey. 2018. V. 178(1). P. 45-49.

6. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9127d3c0-dd6e-4ffc-b542-b44fd4ed5529&t= (дата обращения: 24.08.2021).

7. Tonacci A., Billeci L., Pioggia G., Navarra M., Gangemi S. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28226418/> (дата обращения 23.08.2021).

8. Клинические рекомендации. Крапивница / Российское общество аллергологов и клинических иммунологов, союз педиатров России, 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf> (дата обращения: 23.08.2021).

9. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 10, с.20, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <http://nasci.ru/?id=25155&download=1> (дата обращения 23.03.2021)

10. Cubiró X., Spertino J., Rozas-Muñoz E., Serra-Baldrich E., Puig L. The Effectiveness of Omalizumab Treatment in Real-Life is Lower in Patients with Chronic Urticaria Longer than 18 Months' Evolution and Prior Immunosuppressive Treatment [Article in English, Spanish] Affiliations expand. *Actas Dermosifiliogr.* 2019. V. 110(4). P. 289-296. DOI: 10.1016/j.ad.2018.09.009.