

Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы)

А. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Chronic spontaneous urticaria: news about problem and treatment (literature review)

L.S. Kruglova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Несмотря на достижения в понимании механизмов развития хронической крапивницы, в большом проценте случаев отмечаются неудовлетворенные результаты лечения, отсутствует возможность контроля заболевания. В настоящее время терапия пациентов с хронической крапивницей носит этапный характер. В 2014 году в России зарегистрирован по расширенным показаниям препарат омализумаб, дающий возможность достижения контроля при рефрактерной форме хронической спонтанной (идиопатической) крапивницы. В статье представлены данные об эффективности и безопасности его применения. По результатам многочисленных исследований омализумаб продемонстрировал быстрый и выраженный эффект при лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей, не отвечающих на терапию блокаторами H1-гистаминовых рецепторов. Рассмотрены вопросы эффективной дозы, безопасности и переносимости терапии, сроков оценки эффективности, длительности курса и тактик ведения пациентов при частичном ответе или отсутствии ответа.

Ключевые слова: хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, патогенез, терапия, омализумаб.

Summary

Despite advances in understanding the mechanisms of development of chronic urticaria, in a large percentage of cases there are unsatisfied treatment results, there is no possibility of controlling the disease. Currently, the treatment of patients with chronic urticaria is of a staged nature. In 2014, omalizumab was registered in Russia for extended indications, which makes it possible to achieve control of the refractory form of chronic spontaneous urticaria. The article presents data on the effectiveness and safety of omalizumab. According to the results of numerous studies, omalizumab showed a quick and pronounced effect in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria who do not respond to therapy with H1-receptor blockers. The issues of effective dose, safety and tolerability of the therapy, timing of evaluating the effectiveness, duration of the course and tactics of managing patients with a partial response or lack of response were considered.

Key words: chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, pathogenesis, therapy, omalizumab.

Актуальность проблемы

На современном этапе крапивница рассматривается как мультифакторный дерматоз, основные клинические симптомы которого (эритема, уртикарные элементы) разрешаются в течение 24 часов, возможно развитие ангиоотека (АО) [1, 2]. Высыпания безболезненные, но часто сопровождаются зудом. В зависимости от длительности выделяют две формы крапивницы: острую (ОК; до 6 недель), которая преимущественно связана с действием экзогенных факторов и аллергенов, и хроническую (ХК; более 6 недель). ХК может быть симптомом соматического заболевания, проявлениями реакции на внешние факторы — физические триггеры — вибрацию, тепло, холод, ультрафиолет, давление (хроническая индуцированная крапивница, ХИНК) или внутренние — аутоантигены, или ее причина вообще не выявляется (хроническая спонтанная крапивница, ХСК). В свою очередь, ХСК может

проявляться несколькими клиническими фенотипами: в 50 % случаев изолированными уртикарными высыпаниями, в 40 % сочетанием уртикарных высыпаний и ангиоотека, в 10 % только изолированным ангиоотечком [2, 3].

Эпидемиологические исследования показывают, что крапивница — одно из самых распространенных заболеваний кожи. Так, в популяции различные варианты крапивницы регистрируются у 15–25 %, при этом четверть случаев приходится на хроническую крапивницу [1, 2, 4]. Подавляющее число пациентов с хронической крапивницей находится в возрасте от 20 до 40 лет, и преимущественно это женщины [1]. Однако крапивница может встречаться и в детском возрасте: почти 20 % детей переносят ОК, причина крапивницы изменяется с возрастом: в возрасте до 6 месяцев основная причина — белок коровьего молока,

от 6 месяцев до 2 лет — лекарства и инфекции, при этом половина пациентов раннего возраста имеют атопию [5].

У пациентов с хронической крапивницей значительно страдает качество жизни [6], при этом оно у пациентов с ХСК сходно и даже хуже, чем при других заболеваниях, включая псориаз [7], атопический дерматит [7] и ИБС [8]. Часто отмечаются ухудшение качества сна из-за выраженного зуда, усталость и значительное снижение продуктивности на работе и в школе [3].

Постановка диагноза ХК и, в частности, ее подтипов, как правило, не вызывает затруднений. Рекомендованный алгоритм диагностики представлен на рисунке [9].

Для практических врачей основными вопросами, касающимися хронической крапивницы, являются выявление триггерного фактора и непосредственно терапевтические

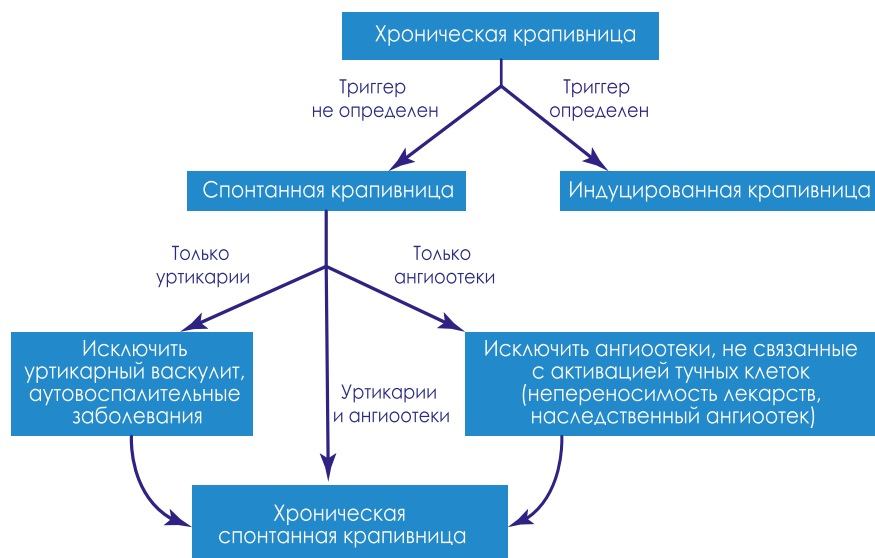


Рисунок. Диагностический алгоритм у пациентов с хронической крапивницей [9].

мероприятия. Первый вызывает определенные трудности, так как в основном основывается на сборе анамнеза, в отношении второго сложности связаны с необходимостью длительного, порой годами, приема симптоматических препаратов, а в ряде случаев неэффективностью традиционной терапии.

Объем диагностических мероприятий при крапивнице — вопрос дискуссионный, так как существует большое количество потенциальных триггерных факторов. Однако понимание механизмов развития ХК и основных возможных причин заболевания в значительной степени может облегчить диагностический поиск.

Патогенез и триггерные факторы крапивницы

Крапивница является заболеванием, вызванным тучными клетками (ТК). Гистамин и другие медиаторы, такие как активирующий тромбоцитарный фактор (PAF), а также цитокины, высвобождаемые из активированных тучных клеток кожи, приводят к активации сенсорных нервов, расширению сосудов и экстравазации плазмы, а также к инфильтрации кожи иммунокомпетентными клетками. Сигналы активации тучных клеток при крапивнице не определены и, вероятно, будут неоднородными и разнообразными. Гистологически для крапивницы характерны отек верхней и средней

дермы с дилатацией и повышенной проницаемостью посткапиллярных венул, а также лимфатических сосудов верхней дермы. При ангиоотеке подобные изменения происходят главным образом в нижней дерме и подкожной клетчатке. Пораженная кожа характеризуется повышенной адгезией эндотелиальных клеток, нейропептидов и факторов роста, а также смешанного воспалительного периваскулярного инфильтрата, состоящего из нейтрофилов с или без эозинофилов, базофилов, макрофагов и Т-клеток, но без некроза сосудистой стенки, который является отличительным признаком уртикарного васкулита.

Признанным основным механизмом развития острой крапивницы является активация тучных клеток кожи посредством связывания на их поверхности аллерген-специфических IgE-антител со специфическими аллергенами, что приводит к высвобождению различных медиаторов и прежде всего гистамина (тип I иммунологической реакции по классификации Gell и Coombs) [2]. Доказано, что в патогенез хронической крапивницы вовлечены аутоиммунные механизмы. Активация тучных клеток при ХСК может происходить по двум типам аутоиммунных реакций: типу I (аутоаллергия) и типу IIb [10]. При первом типе аутоиммунного механизма ХСК ауто-IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами тучных клеток (FcεRI) [11]. Дегрануляция

развивается после связывания аутоаллергена с IgE на поверхности тучных клеток. В качестве аутоаллергенов при ХСК выступают тиреоидная пероксидаза (ТПО) [12] и интерлейкин-24 [13]. По последним данным, пациенты с ХСК имеют IgE против более 200 аутоантигенов [13]. В случае Пб-типа аутоиммунного механизма ХСК реакция дегрануляции тучных клеток связана с взаимодействием ауто-IgG антител с высокоаффинными рецепторами к IgE [11].

В конце 2011 года Bossi *et al.* показали, что у ряда пациентов с ХК дегрануляция ТК не связана со стимуляцией высокоаффинных IgE-рецепторов и возникает по IgE- и IgG-несвязанным механизмам [14]. Имеются также работы, в которых подчеркивается возможная роль свертывающей системы крови в патофизиологии заболевания [15]. Так, при хронической крапивнице за счет выработки тканевого фактора, экспрессируемого эозинофилами, происходит активация системы свертывания крови, вырабатываются вазоактивные вещества, приводящие к увеличению сосудистой проницаемости.

Среди возможных причин развития ХК (они же составляют основной диагностический поиск) выделяют патологию желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, инфекционные и паразитарные болезни, очаги хронической инфекции, физические и химические стимулы, лекарственные препараты, пищевые продукты, псевдоаллергию (неаллергические реакции гиперчувствительности) к пище или лекарственным средствам, аутовоспалительные синдромы, уртикарный васкулит (табл. 1).

Хроническая крапивница определяется как спонтанная, если причина клинических проявлений не обнаруживается после тщательного анализа данных анамнеза, физикального осмотра и результатов лабораторных и других видов исследований. Считается, что на данный вид ХК приходится около 70 % случаев [2]. В некоторых исследованиях у 40–60 % пациентов с ХСК предполагалась аутоиммунная природа заболевания, подтвержденная введением аутологичной сыворотки и с помо-

Таблица 1

Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной (идиопатической) крапивницей [16]

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Спонтанная	Острая спонтанная	Не показано	Не показано
	Хроническая спонтанная	Клинический анализ крови, СОЭ и (или) СРБ	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Anisakis simplex</i>), паразитарной инвазии; атопии; анализ гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; C3-, C4-компоненты комплемента; белковые фракции

щью тестов *in vitro*. В других случаях причина ХСК остается неясной, хотя у ряда таких больных на самом деле также может быть аутоиммунная крапивница, диагноз которой не подтверждается из-за ложноотрицательных результатов или недостаточной чувствительности тестов [17].

Течение ХСК непредсказуемое, продолжительность варьирует от 3 до 12 месяцев у большинства пациентов, в то время как у части пациентов процесс протекает более 5 лет [2]. В целом данные по ХСК свидетельствуют о том, что заболевание может длиться более года у значительной части пациентов [18]. Прогностические предикторы длительного течения ХСК включают в себя тяжесть заболевания, наличие ангиоотека, аутореактивность и сочетание ХСК с индуцируемой крапивницей [19].

Терапия больных хронической крапивницей

Терапия пациентов с хронической крапивницей носит этапный характер, причем переход на следующий этап диктуется неэффективностью предыдущего. Из-за хронического характера ХИНК и ХСК пациенты часто принимают лекарства в течение длительного времени (от нескольких недель до нескольких лет), поэтому лечение должно быть безопасным и сохранять приемлемый профиль эффективности с течением времени. Особые трудности в контроле над заболеванием вызывает хроническая спонтанная крапивница, так как без выявленного триггерного фактора ХК у большинства пациентов заболевание может персистировать годами.

В зарубежных и российских клинических рекомендациях (консенсус EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, рекомендации РОДВК) препаратами первого выбора терапии ХК/ХСК являются одобренные дозы H1-антигистаминных препаратов (АГ) второго поколения благодаря их благоприятному профилю безопасности, и до четырех раз превышающие утвержденную дозу в качестве терапии второго ряда [1, 19]. Вопрос увеличения дозы H1-антигистаминного препарата решается, если симптомы сохраняются в течение более 2–4 недель (или ранее у пациентов с тяжелой степенью тяжести). Однако, по данным мета-анализа, около 60 % пациентов с ХК имеет недостаточный ответ на терапию H1-АГ второго поколения в зарегистрированных дозах и практически 40 % пациентов не отвечают на эскалацию дозы H1-антигистаминного препарата [20]. Следует помнить, что не для всех H1-АГ-препаратов возможно увеличение дозы: на сегодняшний день к препаратам, дозы которых можно увеличить, относятся следующие H1-АГ — фексофенадин, рупатадин, эбастин [21]. Однако стоит отметить, что увеличение дозы H1-АГ в четыре раза не зарегистрировано ни для одного препарата, что требует обоснования назначения врачебной комиссией. В соответствии с вышеуказанными рекомендациями на третьем этапе терапевтического алгоритма ХК находится препарат омализумаб (эффективный, хорошо переносимый и лицензированный для ХСК). В свою очередь, лечение циклоспорином может быть рассмотрено в качестве терапии четвертого этапа при неэффективности омализумаба. Циклоспорин показывает умеренную эффективность, плохой профиль безопасности, не лицензирован для терапии ХСК. Другие препараты,

такие как монтелукаст, дапсон, антагонисты H2-гистаминовых рецепторов и прочие, не зарегистрированы для терапии ХК, не включены в основной терапевтический алгоритм в связи с недостаточной доказательной базой и относятся к препаратам альтернативной терапии. В клинической практике также используются системные кортикостероиды коротким курсом (до 10 дней), однако их постоянное использование (даже краткосрочными курсами) должно быть ограничено из-за риска возникновения тяжелых краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов, связанных с лечением. По данным ретроспективного когортного исследования, в котором было проанализировано более 12 тысяч карт пациентов с ХСК, было определено, что пациенты имели повышенный риск побочных эффектов, связанных с длительным приемом системных глюкокортикостероидов (сГКС) (КР 1,07 [95 % ДИ: 1,05–1,08], что значительно увеличивало общие расходы системы здравоохранения в сравнении с пациентами, не получавшими сГКС [22].

Применение генно-инженерного препарата омализумаб в терапии хронической спонтанной крапивницы

Омализумаб, одобренный к применению в США и Европе [23, 24] и зарегистрированный в 2014 году в России по расширенным показаниям (хроническая идиопатическая крапивница), открыл новые горизонты в возможности контроля хронической крапивницы. Высокий уровень доказательности, возможность назначения препарата согласно инструкции явились результатом многочисленных исследований.

Таблица 2
Рекомендации по практическому применению омализумаба [R. Asero et al., 2017]

Продолжительность лечения

Для определения наличия или отсутствия ответа на лечение следует назначать по меньшей мере 6 доз по 300 мг ежемесячно

Лечение антигистаминными препаратами пациентов, получающих омализумаб

Продолжать терапию H1-антигистаминными препаратами в течение первых 4 недель лечения омализумабом, после чего H1-АГ-препараты могут быть отменены у пациентов с полным ответом либо может быть снижена доза до минимальной у пациентов с частичным ответом на омализумаб

Критерии рецидива заболевания после прекращения приема омализумаба

Рецидив заболевания определяется как возврат симптомов ХСК по UAS более 3 или по UAS7 более 16 баллов после 30 дней приема H1-антигистаминных препаратов в максимальных утвержденных дозировках

Терапия рецидива заболевания

Повторный курс омализумаба составляет 5 или 6 инъекций по 300 мг каждые 4 недели

Ведение пациентов с поздним ответом на омализумаб

Продлить лечение омализумабом до 6 месяцев у пациентов с частичным ответом, т.е. улучшение >50, но <90% по UAS7

Ведение пациентов без ответа на омализумаб

Прекратить курс омализумаба у пациентов, которые не отвечают после 6 месяцев лечения, и рассмотреть вопрос о лечении циклоспорином

Омализумаб — рекомбинантное гуманизированное анти-IgE-антитело, связывающее домен C3 тяжелой цепи IgE, которым IgE связывается с высокоаффинным рецептором FcεRI на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках [20]. Это первое моноклональное антитело, рекомендованное для лечения IgE опосредованных заболеваний (бронхиальная астма, хроническая идиопатическая крапивница).

С момента регистрации омализумаб доказал высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с различными клиническими фенотипами хронической спонтанной крапивницы, резистентными к терапии H1-АГ-препаратами. Свидетельством этого являются многочисленные публикации различного уровня доказательности: клинический опыт практических врачей [25, 26], клинические [27–31] и многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования [32–35]. В мета-анализе Z. T. Zhao *et al.* (2016), объединившем данные семи рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1312 пациентов с ХСК, оценивались эффективность и безопасность различных доз омализумаба. Омализумаб во всех исследованиях по эффективности превосходил плацебо, при этом демонстрировал профиль безопасности подобный плацебо. Также было установлено, что эффективность омализумаба зависит от дозы, и 300 мг является оптимальной из оцениваемых доз. Уровень полного ответа

был значительно выше у пациентов, получавших омализумаб (ОШ: 4,55; $p < 0,0001$) в дозе 300 мг каждые 4 недели [36].

Недавно опубликованный M. D. Tharp *et al.* (2019) мета-анализ результатов исследований повседневной клинической практики, в котором были обобщены данные 67 различных исследований по эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с ХСК (с АО и без АО), показал, что эффективность и безопасность терапии ХСК омализумабом соответствует, а по ряду показателей превосходит результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях. Так, терапия омализумабом ассоциировалась с полным (UAS7 = 0) и частичным ответом в среднем в 72,2 и 17,8% случаев соответственно [37]. Введение омализумаба приводило к значимому снижению показателя UAS7 у пациентов с ХСК в среднем на 25,6 балла [37].

Контроль над заболеванием напрямую влияет на качество жизни пациентов. По данным P. Staubach *et al.*, применение омализумаба в значительной степени способствует повышению качества жизни у пациентов ХСК, в частности страдающих сопутствующим ангиоотеком. Так, показатели AE-QoL (индекс качества жизни у пациентов с ангиотеками) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни) на фоне приема препарата на протяжении 28 недель достоверно и клинически значимо снижались, эффект наблюдался уже

через 4 недели после первого введения омализумаба — разница с группой плацебо составила –17,6 ($p < 0,001$) и –7,2 балла ($p < 0,001$) соответственно [38]. Данные результаты подтверждают необходимость лечения омализумабом пациентов с ХСК страдающих ангиоотеком и резистентных к H1-антигистаминным препаратам в эскалационных дозах.

В клинической практике при использовании генно-инженерных препаратов, помимо эффективности, актуальными являются безопасность, неэффективность или потеря эффективности, оптимальная продолжительность курса терапии и возможные комбинации с другими видами терапии. В отношении омализумаба ряд практических вопросов были освещены и обсуждены в публикации R. Asero *et al.* (2017) [39]. По мнению авторов и с учетом данных опубликованных мета-анализов, омализумаб при ХСК должен назначаться длительно — не менее 6 месяцев, в начале курса следует продолжать прием H1-антигистаминных препаратов, в дальнейшем возможна отмена у пациентов с частичным или полным ответом на лечение омализумабом. Повторные курсы омализумаба могут быть необходимы у пациентов с рецидивом ХСК (табл. 2).

Данные о среднем времени, необходимом для достижения хорошо контролируемой крапивницы (UAS7 < 6), на фоне применения 300 мг омализумаба каждые 4 недели составляет 3–6 недель, а среднее вре-

мя для достижения полного контроля составляет 8–13 недель [40]. Следует отметить, что в данном исследовании среди пациентов, получавших омализумаб в дозе 300 мг, которые не достигли $UAS7 < 6$ на 12-й неделе, 58 % из них достигли $UAS7 = 6$ или менее между 13-й и 24-й неделями. Эти данные, наряду с опытом клинической практики, указывают на то, что пациенты, которым не удастся добиться быстрого ответа на омализумаб, могут ответить позже, и, следовательно, может потребоваться более длительное лечение для достижения клинически значимого ответа.

На сегодняшний день нет конкретных рекомендаций относительно оптимальной продолжительности лечения омализумабом, однако имеются данные эффективного длительного (более 6 месяцев) применения омализумаба [41–43], но клинический опыт длительных и (или) повторных курсов остается ограниченным. Исходя из данных по увеличению количества ответчиков на терапию омализумабом, целесообразным представляется курс 6 месяцев с возможной пролонгацией (при необходимости).

Вопросы комбинированной терапии омализумаба с H1-АГ-препаратами изучались в ряде исследований. Так, было показано, что на фоне терапии омализумабом снижается потребность в H1-АГ [44]. На практике целесообразно сохранить текущий антигистаминный препарат и его дозировку в течение первых 4 недель лечения омализумабом (до первого последующего визита) с уменьшением или прекращением при втором введении омализумаба на основе ответа на лечение (снижение $UAS7$). Пациентам со снижением $UAS7$ более чем на 90 % (полный ответ) антигистаминные препараты могут быть отменены или использованы периодически по мере необходимости; если снижение $UAS7$ составляет 50–90 % (частичный ответ), дозировка H1-АГ может быть снижена до самой низкой эффективной дозы; если снижение $UAS7$ составляет менее 50 % (ограниченный или нулевой ответ), текущая антигистаминная терапия сохраняется без изменений [39].

Заключение

Хроническая спонтанная крапивница является заболеванием кожи с распространенностью 0,5–5,0 % случая в общей популяции [45]. ХСК характеризуется рецидивирующим течением с клинической картиной зудящих кожных высыпаний в виде эритемы, уртикарий и (или) ангиоотека в течение более 6 недель без какого-либо известного внешнего триггера. У многих пациентов протекает более года, значительное количество пациентов страдают ХСК 5 и более лет. Из-за хронической природы ХСК пациенты часто получают препараты в течение длительных периодов (от недель до лет) — таким образом, лечение должно быть эффективным и безопасным при их длительном использовании. Клиническое руководство EAACI/GA²LEN/EDF/WAO последнего пересмотра рекомендует одобренные дозы H1-АГ-препаратов второго поколения в качестве терапии первой линии и повышение до четырехкратной утвержденной дозы в качестве терапии второй линии. Тем не менее значительная часть пациентов продолжают испытывать симптомы даже при приеме антигистаминных препаратов в высоких дозах, что требует использования более эффективных терапевтических подходов. В соответствии с актуальными международными и российскими клиническими рекомендациями препаратом выбора третьей линии является омализумаб (эффективный, с хорошим профилем безопасности, зарегистрированный для терапии ХСК) [1, 14]. Торпидным к лечению омализумабом пациентам показана терапия четвертой линии. Единственным препаратом этого этапа является циклоспорин. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность данного терапевтического подхода, но лечение проводится не по показаниям — требуется постоянный мониторинг артериального давления, функции почек, уровня циклоспорина в крови для предупреждения возможных осложнений. При тяжелых обострениях ХК допустимо проведение короткого курса системных глюкокортикостероидов (до 10 дней) [1].

Омализумаб первоначально разрабатывался для лечения аллергических респираторных заболеваний, так как известно, что IgE является основным триггером их клинических симптомов. Впервые он был одобрен для лечения персистирующей бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у подростков или взрослых пациентов в США в 2003 году, для лечения тяжелой аллергической астмы в ЕС в 2005 году, в России в 2007 году по показанию: персистирующая атопическая бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, которая недостаточно контролируется применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше [46]. Вскоре появились реальные данные, свидетельствующие об эффективности омализумаба у пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей, которые не ответили на традиционные методы лечения.

Омализумаб представляет собой гуманизированное рекомбинантное моноклональное анти-IgE-антитело, которое нацелено на свободный IgE. Поскольку аутоиммунопосредованная ХСК встречается не у всех пациентов, механизм действия омализумаба остается неясным. Молекула омализумаба состоит из каркаса человеческого иммуноглобулина G (IgG) и мышинового фрагмента анти-IgE-антитела (MAE 11; < 5 %), который связывается со свободным IgE, независимо от его антигенной специфичности, в месте связывания FcεRI, тем самым предотвращая связывание свободного IgE с FcεRI на тучных клетках и базофилах. Ингибирование связывания IgE-FcεRI предотвращает активацию базофилов и тучных клеток, что в свою очередь предотвращает высвобождение медиаторов воспаления, включая гистамин и провоспалительные цитокины. В недавнем обзоре Kaplan *et al.* [30] описали несколько потенциальных механизмов действия омализумаба при ХСК, среди которых: снижение свободного IgE и экспрессии высокоафинных рецепторов к IgE; подавление активации тучных клеток; нормализация уровня базофилов крови и функции

рецепторов к IgE на базофилах; снижение активности ауто-IgG-антител к IgE и FcεRI; подавление активности аномального IgE; снижение активности ауто-IgE-антител против аутоаллергенов; снижение вовлечения системы свертывания.

Таким образом, назначение анти-IgE-терапии пациентам с ХСК патогенетически обоснованно. По данным исследований, в рутинной клинической практике около 90 % пациентов с ХСК отвечают на терапию омализумабом, среди них 72,2 % пациентов достигают полного контроля симптомов (UAS7 = 0), что соответствует цели терапии [36]. Немаловажным является и тот факт, что 86 % пациентов достигают полного ответа (≥90 % улучшения по UAS7) после первой инъекции омализумаба в дозе 300 мг раз в 4 недели подкожно [47].

На сегодняшний день омализумаб является единственным фармакологическим средством, одобренным для лечения пациентов с ХСК, резистентной к H1-антигистаминным препаратам второго поколения, который значительно улучшает качество жизни пациентов и позволяет контролировать заболевание [1, 36, 37, 38].

Список литературы

- 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 Jul; 73 (7): 1393–1414.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011, v. 66, p. 317–330.
- Bernstein J. A. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.—2014.—Т. 133.—No. 5.—С. 1270–1277.
- Ruggeri RM, Imbesi S, Saïta S, et al. Chronic idiopathic urticaria and Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 531–6.
- Legrain V., Taieb A, Sage T, et al. Epidemiology of urticaria in infants. *Allerg Immunol* 1993; 25 (8): 324–326.
- Asero R, Pinter E, Marra AM, et al. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 1073–82.
- Silvaes MRC, Fortes MR, Miot HA. et al. CSU and Angioedema. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 577–82.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197–201.
- Bracken, Sonali, Soman Abraham, and Amanda S. MacLeod. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology* 10 (2019): 627.
- Kolkhir P. Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.—2017.—Т. 139.—No. v6.—С. 1772–1781.
- Church M, Kolkhir P, Metz M, et al. The role and relevance of mast cells in urticaria // *Immunological reviews*.—2018.—Т. 282.—No. 1.—С. 232–247.
- Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011; 6: e14794.
- Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.—2018.—Т. 142.—No. 3.—С. 876–882.
- Bossi F., Frossi B., Radillo O. et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation // *Allergy*. 2011, Sep 12. Epub ahead of print.
- Cugno M., Marzano A. V., Asero R., et al. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications // *Intern. Emerg. Med.* 2009; 5 (2): 97–101.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Position paper EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–1426.
- Кошкин П. В. Крапивница и ангиоотек. *Практическая медицина*. М, 2012. 363–65.
- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294–301.
- Клинические рекомендации по лечению больных крапивницей.—РОДБК.—2016.—31 с.
- Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsevere antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis // *British Journal of Dermatology*.—2016.—Т. 175.—No. 6.—С. 1153–1165.
- Makris M., Maurer M., Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013, v. 14, p. 2511–2519.
- Ledford D, Broder MS, Antonova E, et al. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticaria-chronic spontaneous urticaria // *Allergy and asthma proceedings*.—OceanSide Publications, Inc. 2016.—Т. 37.—No. 6.—С. 458–465.
- US Food and Drug Administration. Xolair; 1 (omalizumab) for injection, for subcutaneous use. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103976s1b1.pdf.
- European Medicines Agency. Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 190–3.
- Vestergaard C, Deleuran M. Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 443–4.
- Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 665–6.
- Silva PM, Costa AC, Mendes A, et al. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 168–73.
- Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 446–52.
- Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B, et al. Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. *Dermatol Ther* 2013; 26: 257–9.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569–73.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567–73.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–35.
- 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: 101–9.
- 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: 925.
- Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742.e4–1750.e4.
- Tharp M, Bernstein JA, Kavati, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of 'Real-world' Evidence. *JAMA Dermatology*.—2019.—Vol. 155.—No. 1.—29–38p.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2017; 00: 1–9.
- Asero R, Canonica G, Cristaudoc A, et al. Critical appraisal of the unmet needs in the PINION treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective. *Wolters Kluwer Health* —2017.—Vol. 17.—No. 6.—453–459.
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 474–481.
- Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016; 175: 404–406.
- Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 126–129.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, et al. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288–290. 42–46.
- Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 10–19.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1270–1277.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар®. grs.rosminzdrav.ru (дата обращения 18.09.19).
- Metz M. et al. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis // *Journal of dermatological science*.—2014.—Т. 73.—No. 1.—С. 57–62.

Для цитирования. Круглова Л. С. Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».—2019.—Т. 2.—26 (401).—С. 15–20.

