

В.А. Ревякина, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова, М.А. Киселева,
В.А. Мухортых, М.И. Шавкина

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА У РЕБЕНКА 2,5 ЛЕТ: ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА

ФГБНУ НИИ питания, Москва, РФ

В статье приводится описание сложного клинического случая упорно рецидивирующего течения аллергической крапивницы и ангиоотека у ребенка раннего возраста. Описан алгоритм диагностического поиска при хронической крапивнице с интерпретацией результатов проведенного клинико-лабораторного обследования и успешный опыт лечения данной патологии с использованием омализумаба (Ксолара).

Ключевые слова: дети, крапивница, терапия, омализумаб (Ксолар).

Цит.: В.А. Ревякина, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова, М.А. Киселева, В.А. Мухортых, М.И. Шавкина. Хроническая крапивница у ребенка 2,5 лет: первый отечественный опыт применения омализумаба. *Педиатрия*. 2016; 95 (5): 158–161.

V.A. Revyakina, E.D. Kuvshinova, I.A. Larkova, M.A. Kiseleva,
V.A. Mukhortih, M.I. Shavkina

CHRONIC URTICARIA IN A 2,5 YEARS OLD CHILD: THE FIRST NATIONAL EXPERIENCE OF OMALIZUMAB APPLICATION

Scientific Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

The article describes a complex clinical case of persistently recurrent course of allergic urticaria and angioedema in a young child. It presents the diagnostic search algorithm and interpretation of clinical and laboratory examination results; describes a successful experience of this pathology treatment with omalizumab (Xolair).

Keywords: children, urticaria, therapy, omalizumab (Xolair).

Quote: V.A. Revyakina, E.D. Kuvshinova, I.A. Larkova, M.A. Kiseleva, V.A. Mukhortih, M.I. Shavkina. Chronic urticaria in a 2,5 years old child: the first national experience of omalizumab application. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 158–161.

Среди пациентов с аллергическими заболеваниями в последние годы все чаще встречаются дети дошкольного возраста с хронической крапивницей (ХК). Эта проблема сегодня чрезвычайно актуальна из-за увеличения числа детей раннего возраста с хроническим течением болезни, торпидным к традиционным методам терапии. Вопрос этот требует детального изучения, поскольку до настоящего времени отсутствуют объективные данные об истинной распространенности ХК у детей раннего возраста, практически не разработаны методы терапии, особенно у больных, не достигающих ремиссии болезни даже при применении антигистаминных и глюкокортикостероидных препаратов.

В настоящее время для терапии больных ХК в Международном согласительном документе (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) предложен ступенчатый подход к лечению, который способен обеспечить полный контроль симптомов [1]. На первом этапе лечения больным крапивницей назначаются неседативные H₁-антигистаминные препараты последнего поколения. При их неэффективности (второй этап) предлагается 4-кратное увеличение дозы препарата для достижения ремиссии болезни. Однако эти рекомендации предназначены для взрослых больных и не всегда на практике приводят к положительной динамике симптомов. При отсутствии эффекта от применения неседативных H₁-антигистаминных препаратов пред-

Контактная информация:

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н, проф., зав. отделением аллергологии ФГБНУ НИИ питания
Адрес: Россия, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21
Тел.: (499) 794-36-21, E-mail: 5356797@mail.ru
Статья поступила 5.02.16, принята к печати 30.06.16.

Contact Information:

Revyakina Vera Afanasevna – MD., prof., Head of Allergology Department, Scientific Research Institute of Nutrition
Address: Russia, 115446, Moscow, Kashirskoye shosse, 21
Tel.: (499) 794-36-21, E-mail: 5356797@mail.ru
Received on Feb. 5, 2016, submitted for publication on Jun. 30, 2016.

лагаются другие методы терапии: омализумаб, циклоспорин А, монтелукаст (третий этап). Применение этих препаратов на сегодняшний день относится к категории «off label» (не по показаниям).

Глюкокортикостероидные препараты назначают коротким курсом для купирования обострений ХК (на любом этапе лечения), однако они не могут использоваться длительно из-за развития возможных побочных реакций.

В России с 2014 г. зарегистрированы показания к использованию омализумаба для лечения взрослых пациентов с крапивницей, рефрактерной к антигистаминным препаратам, а также у детей с 6-летнего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы.

Омализумаб – гуманизированные анти-IgE-антитела, содержащие 95% человеческого белка и 5% белка мыши в Fab-области. Омализумаб связывается с Fc-областью молекулы IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным и низкоаффинным IgE-рецепторами (FcεRI, FcεRII). Таким образом, происходит снижение количества свободных IgE-антител, которые являются пусковым фактором для развития аллергических реакций. Снижение циркулирующих свободных IgE-антител приводит к уменьшению экспрессии FcεRI на тучных клетках, базофилах, дендритных клетках и, соответственно, предупреждению высвобождению провоспалительных медиаторов. Показано, что снижение экспрессии FcεRI на дендритных клетках может привести к истощению дифференцировки Th2-лимфоцитов. Терапия омализумабом снижает активацию и чувствительность тучных клеток, активацию эозинофилов и эозинофильную инфильтрацию [2].

Вовлечение IgE-антител в патогенез многих заболеваний, помимо бронхиальной астмы, привело к возможному применению омализумаба (лицензированного «off label») в терапию многих аллергических заболеваний: крапивница, ангиоотек, атопический дерматит [3, 4]. Первые доказательства его эффективности были получены в 2006–2011 гг., когда были опубликованы результаты клинических наблюдений и двух плацебо-контролируемых исследований по эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с ХК [5–8]. По данным этих исследований, ремиссия ХК после окончания терапии омализумабом наблюдалась в среднем от 4 до 8 недель. Вопрос о длительности терапии остается открытым. Следует отметить, что лечение ХК омализумабом является симптоматическим, а не модифицирующим болезнь.

В данной статье приводится клинический случай лечения омализумабом ребенка 2,5 лет с аллергической крапивницей, который находился на лечение в отделении аллергологии Клиники ФГБНУ НИИ питания с жалобами на рецидивирующие уртикарные высыпания на коже, отеки в области лица, ушей, кистей рук и нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что девочка М. родилась от II беременности, протекавшей на фоне гестоза (I и II половине), I преждевременных оперативных родов на 34–35-й неделе путем экстренного кесарева сечения (по поводу преэклампсии). Масса тела при рождении – 2300 г, длина – 46 см. Оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Тяжесть состояния ребенка после рождения

была обусловлена развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС) с 1-х суток жизни. Находилась в отделении реанимации на ИВЛ 10 суток, далее была переведена в ДГКБ по месту жительства с диагнозом: РДС, гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС II степени, синдром угнетения, двусторонняя пневмония. В дальнейшем наблюдалась неврологом по поводу последствий перинатального поражения ЦНС в течение года. С рождения на искусственном вскармливании. Получала гипоаллергенную смесь и блюда прикорма соответственно возрасту. На введение молочных продуктов и яиц отмечались небольшие проявления атопического дерматита, которые купировались после исключения их из рациона питания.

Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям: у матери – пищевая аллергия, у отца – крапивница в детстве.

Из истории болезни известно, что впервые уртикарные высыпания и отеки у ребенка появились в возрасте 6 месяцев (рис. 1) при смене места жительства и появлении в окружении ребенка кошки. Тогда же мать отметила появление отеков в области кистей рук и колена.

На фоне приема цетиризина (Зиртека) отмечалась положительная динамика, однако при попытке его отмены вновь появлялись отеки и уртикарная сыпь различной локализации. В дальнейшем симптоматика нарастала уже на фоне постоянного приема цетиризина, отмечалось ежедневное появление новых уртикариев, отеков в области губ, ушей, глаз, пальцев рук.

В возрасте 1 года девочка была проконсультирована врачом-аллергологом, по результатам аллергологического обследования выявлено повышение уровня общего IgE (400 МЕ/л) и аллергенспецифических IgE-антител к кошке (4+) в сыворотке крови. Рекомендовано продолжить прием цетиризина, дополнительно был назначен кетотифен.

На фоне этой терапии и соблюдения неспецифической гипоаллергенной диеты проявления крапивницы были минимальными, ангиоотеки не возникали.

Однако с 2 лет у девочки вновь рецидив болезни с частыми обострениями и появлением кожных высыпаний, выраженного зуда, даже на фоне применения неседативных и седативных антигистаминных препаратов. Девочка неоднократно госпитализировалась в различные стационары г. Москвы, где обострения купировались глюкокортикостероидными препаратами.

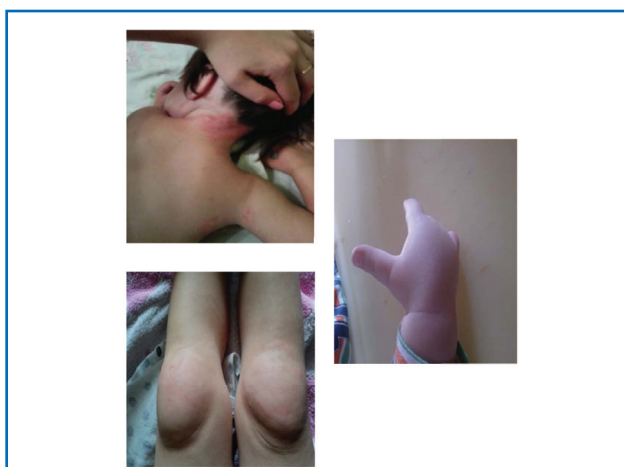


Рис. 1. Уртикарные высыпания, отек в области рук, коленных суставов у девочки в возрасте 6 месяцев.

Протокол обследования больных ХК

Обязательные	Дополнительные	Инструментальные
Клинический анализ крови Биохимический анализ крови Общий анализ мочи Обследование на гепатиты В и С (HbsAg и антитела HCV) Аллергологическое обследование (общий IgE, аллергенспецифические IgE-антитела к аллергенам, кожные пробы вне обострения)	Иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM) Ревмопробы Бактериологические исследования (фекалии, материала со слизистых оболочек ротоглотки) Исследование гормонов щитовидной железы Выявление антител к антигенам паразитов Вирусологическое обследование Выявление возбудителей инфекций Консультации специалистов (по показаниям)	УЗИ внутренних органов ЭДГС ЭКГ Рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа (по показаниям)

ми коротким курсом, однако рецидивы болезни продолжались, состояние оставалось нестабильным.

При поступлении в отделение аллергологии состояние ребенка среднетяжелое. Обращали на себя внимание распространенные уртикарные высыпания на туловище, лице, верхних и нижних конечностях, местами сливные (рис. 2). За время пребывания в стационаре на фоне приема кетотифена, антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколений ежедневно отмечалось неоднократное появление новых уртикарных элементов, как правило, в вечерние часы, либо после приема пищи (девочка находилась на гипоаллергенном режиме питания).

Ангиоотеки не появлялись. Иногда кожные высыпания разрешались самостоятельно. При выраженных и распространенных уртикарных высыпаниях различной локализации и выраженном кожном зуде проводилось парентеральное введение преднизолона (в дозе 15 мг) с кратковременным положительным эффектом.

Протокол обследования больной в отделении включал как обязательные, так и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для исключения уртикарного васкулита и других заболеваний (см. таблицу).



Рис. 2. Кожные высыпания в возрасте 2,5 года.

В рамках проведенного клинко-лабораторного обследования были исключены: хронические инфекции ЛОР-органов и мочевой системы, патология щитовидной железы, паразитарная инвазия, вирусные гепатиты, оппортунистические инфекции, вирусные инфекции (вирусы герпеса 1-го, 2-го, 6-го типов, цитомегаловирус, Эпштейна–Барра вирус) и иммунодефицитные состояния. Уровни антинуклеарных антител, СРБ, АСЛ-О, ревматоидного фактора были в пределах нормы. Таким образом, отсутствовали убедительные данные за наличие аутоиммунной патологии. Общие анализы крови и мочи без патологии.

Уровень общего IgE в сыворотке крови составлял 182 МЕ/л (норма <100 МЕ/л). Исследование аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови методом МАСТ выявило повышенную чувствительность к аллергенам яйца, сои, свинины, клубники, пшеницы (2+), коровьего молока, гороха, томатов (1+), аллергенам кошки (4+), клещам домашней пыли (2+). Исследование иммуноглобулинов: IgG 4,9 г/л (норма 7–16), IgA 0,76 г/л (0,7–4), IgM 0,47 г/л (4–2,3).

Проводилась дифференциальная диагностика с наследственным ангионевротическим отеком (НАО). Нормальные уровни C₃, C₄-компонентов комплемента, C₁-ингибитора в плазме крови ребенка, четкая связь возникновения симптомов с пищевыми аллергенами, а также отсутствие характерной клинической картины НАО позволили исключить данную патологию.

Из сопутствующей патологии по результатам УЗИ определялись признаки дисфункции билиарного тракта на фоне S-образной врожденной деформации желчного пузыря, которая не имела значимых клинических проявлений.

Таким образом, с учетом отягощения наследственности по атопии, данных анамнеза и результатов лабораторной диагностики аллергическая природа крапивницы у данного ребенка не вызвала сомнений.

С учетом длительного упорно рецидивирующего течения заболевания, рефрактерности к проводимой терапии, в т.ч. гормональной, по решению врачебного консилиума, информированного согласия родителей и одобрения Локального комитета по этике ФГБНУ

НИИ питания, ребенку был назначен иммунобиологический препарат Ксолар (омализумаб) в дозе 75 мг однократно подкожно. Реакции на введение препарата не отмечалось. Наблюдение за ребенком продолжалось в отделении в течение недели. Высыпания прекратились на следующий день. Проводили контроль лабораторных показателей: клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. За это время на фоне приема кетотифена состояние удовлетворительное, отмечена значительная положительная динамика, явления крапивницы купированы полностью. Новые высыпания не появлялись. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по соблюдению гипоаллергенной диеты, элиминации аллергенов в быту. Повторный осмотр ребенка был осуществлен через 3 месяца. Рецидива крапивницы не отмечено.

Таким образом, нами отмечено быстрое и эффективное действие омализумаба у ребенка с хронической аллергической крапивницей. Важной характеристикой эффективности омализумаба является быстрота снижения интенсивности симптомов крапивницы. Настоящее клиническое наблюдение позволяет рекомендовать применение препарата больным детям с крапивницей, торпидным к традиционной терапии. Из-за возрастных ограничений данного препарата у детей решение о назначении омализумаба должно быть одобрено врачебной комиссией, локальным комитетом по этике. Препарат используется в исключительных случаях (тяжелое течение крапивницы и ангиоотеков, рефрактерных к традиционной терапии, снижающих качество жизни ребенка и семьи).

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Zuberbier N, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009; 64: 1427–1443.
2. Shankar T, Petrov A. Omalizumab and hypersensitivity reactions. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 13: 19–24.
3. Данилычева И.И., Елюстютина О.Г., Ильина Н.И., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Феденко Е.С., Шульженко А.Е. Отечественный опыт лечения омализумабом пациентов с хронической крапивницей. *Российский аллергологический журнал*. 2015; 3: 16–21.
4. Ревакина В.А., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А., Бойцов М.В. Анти IgE-терапия у ребенка с бронхиальной астмой и тяжелым атопическим дерматитом. *Педиатрия*. 2015; 94 (2): 210–214.

5. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99: 190–340.
6. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 122: 569–573.
7. Maurer M, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368: 924–935.
8. 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: 101–109.

РЕФЕРАТЫ

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Задача исследования – определить снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровень гипертензии (ГТН) и протеинурии у пациентов с аутосомно-рецессивным поликистозом почек (АРПКП) и сравнить с двумя контрольными группами с врожденными заболеваниями почек из выборки детей с хроническими болезнями почек. В ходе исследования было проанализировано снижение СКФ, показатели ГТН (амбулаторное/обычное артериальное давление), применение антигипертензивных препаратов, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и протеинурия у пациентов с АРПКП (n=22) и в двух контрольных группах: апластические/гипопластические/диспластические нарушения (n=44). Различия между группами определяли с помощью критерия Уилкоксона. Среднегодовое изменение СКФ у пациентов с АРПКП составило 1,4 мл/мин/1,73 м² (–6%), с ростом темпа снижения у пациентов старше 10 лет. Тем не менее, общие темпы снижения СКФ у пациентов контрольной группы существенно не отличались. Также не

было существенных различий в уровне ГТН или гипертрофии ЛЖ, но у пациентов с АРПКП чаще использовали антигипертензивные препараты при повышении артериального давления (32% против 0%, p<0,0001) и в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (82% против 27% против 36%, p<0,005), реже протеинурия (белок в моче: креатинин =0,1 против 0,6, p<0,005). Исследование, проведенное в небольшой, но достоверной выборке пациентов с АРПКП показало, что относительно медленный темп снижения СКФ у таких пациентов и отсутствие значимой протеинурии позволяют предположить, что эти стандартные клинические меры могут иметь ограниченное применение при оценке терапевтических вмешательств, а значит, необходимо использование других биомаркеров прогрессирования заболевания почек.

Katherine M. Dell, Matthew Matheson, Erum A. Hartung, Bradley A. Warady, Susan L. Furth. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 171: 196–201.