



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.011>
УДК 616-08-039.73



Титова Н.Д.¹, Буза Д.В.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Хроническая крапивница у детей: подходы к лечению рефрактерных случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и анализ литературных источников, обработка материала, написание текста, утверждение финального варианта статьи – Титова Н.Д.; сбор и анализ литературных источников, написание текста, редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Буза Д.В.

Подана: 15.10.2022

Принята: 16.11.2022

Контакты: nadytitova@mail.ru

Резюме

В статье представлены современные данные о методах лечения хронической крапивницы у детей с учетом основных международных руководств. Рассмотрены подходы к лечению резистентной, часто рецидивирующей хронической спонтанной крапивницы. Проведен анализ публикаций по возможности достижения контроля над течением заболевания у детей с использованием повышенных доз H1-антигистаминных препаратов. Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) могут быть дополнительными агентами у детей с хронической крапивницей, которая недостаточно контролируется антигистаминными препаратами. Приведены рекомендации по возможности применения иммунодепрессантов и внутривенного иммуноглобулина при хронической крапивнице у детей, особенности их дозирования и контроля необходимых показателей анализов крови.

Ключевые слова: хроническая крапивница, H1-антигистаминные препараты, монтелукаст, циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин

Titova N.¹, Buza D.²

¹ Belarussian Medical Academy of Post Graduate Education, Minsk, Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Chronic Urticaria in Children: Approaches to the Treatment of Refractory Cases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and analysis of literary sources, processing of the material, writing the text, approval of the final version of the article – Titova N.; collection and analysis of literary sources, writing the text, editing and processing, approval of the final version of the article – Buza D.

Submitted: 15.10.2022

Accepted: 16.11.2022

Contacts: nadytitova@mail.ru

Abstract

The article presents current data on the methods of treatment of chronic urticaria in children, taking into account the main international guidelines. Approaches to predisposition to resistant, often recurrent chronic spontaneous urticaria are excluded. An analysis of publications on the possibilities of controlling the course of diseases in children with the use of high doses of H1-antihistamines was carried out. Leukotriene receptor antagonist (montelukast) may be common agents in children with chronic urticaria that are not adequately controlled by H1-antihistamines. Recommendations are given on the use of immunosuppressants and intravenous immunoglobulin in chronic urticaria in children, the features of their dosing and monitoring the possibility of using blood test indicators.

Keywords: chronic urticaria, H1-antihistamines, montelukast, cyclosporine, intravenous immunoglobulin

Недавние исследования показали, что хроническая крапивница у детей встречается так же часто, как и у взрослых, и поражает в общей популяции в среднем 0,1–1,5% детей [1]. В 2021 г. в Республике Беларусь стационарно пролечен 151 ребенок с хронической крапивницей, что составило 3,4% от всех госпитализированных пациентов с аллергопатологией. Наибольшее количество детей с хронической крапивницей пролечено в г. Минске (68) и Витебской области (27). По сравнению с 2017 г. в Республике Беларусь отмечается рост числа госпитализированных детей с хронической крапивницей на 22% (в 2017 г. госпитализировано 124 ребенка), по г. Минску – на 170% (в 2017 г. госпитализировано 40 детей).

В последние годы были опубликованы и обновлены различные руководства по оптимальному ведению крапивницы у взрослого населения, в то же время рекомендаций, специфичных для детской популяции, немного, в основном из-за отсутствия высококачественных доказательств для многих вариантов лечения. Приблизительно 20% случаев хронической крапивницы имеет известный физический триггер (солнечная, индуцируемая теплом, холодом, контактная и др.) и классифицируется как индуцируемая крапивница. В остальных случаях крапивница возникает спонтанно

и известна как хроническая спонтанная крапивница (волдыри, ангионевротический отек или и то и другое вместе имеют место в течение более 6 недель). У взрослых от 30 до 55% случаев хронической крапивницы разрешаются спонтанно в течение 5 лет, естественное течение и предикторы разрешения у детей неизвестны [2].

Учитывая большое количество пациентов с крапивницей, трудностей в ее диагностике и лечении, а также в целях улучшения понимания проблем пациентов была создана международная организация UNEV (Urticaria Network EV). По ее инициативе ежегодно 1 октября отмечается Всемирный день крапивницы с целью повысить осведомленность о заболевании во всем мире, улучшить качество жизни пациентов и понимание проблемы среди врачей, СМИ и широкой общественности.

Считается, что важную роль в патогенезе хронической крапивницы играют аутоиммунные явления, включая синтез иммуноглобулина E (IgE) к собственным антигенам (аутоаллергенам) и IgG к высокоаффинному рецептору IgE или самому IgE. Сложные взаимодействия воспалительных молекул опосредуют появление волдырей и крапивницы. Например, интерлейкин-24 (ИЛ-24) недавно был идентифицирован как общий специфический и функциональный аутоаллерген, распознаваемый IgE у пациентов с хронической крапивницей [3].

Хроническая спонтанная крапивница считается рефрактерной, если симптомы не контролируются высокими дозами неседативных H1-антигистаминных препаратов в сочетании с другими стандартными препаратами (например, дополнительными H1-антигистаминными, H2-антигистаминными и/или антилейкотриеновыми препаратами).

В качестве первого шага в ведении пациентов руководства по крапивнице рекомендуют избегать идентифицируемых триггеров (например, нестероидных противовоспалительных средств) и физических раздражителей, которые особенно важны в случаях сопутствующей индуцируемой крапивницы.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ухудшают симптомы крапивницы у многих пациентов. Ухудшение обычно наступает через 15 мин после приема, но может и через сутки, хотя большинство пациентов сообщают о симптомах в течение 1–4 ч. В исследовании с участием 68 детей с хронической крапивницей и отсутствием предшествующих реакций на НПВП подтвержденная провокационная чувствительность к аспирину была обнаружена у 10–24%, чаще всего в виде ангионевротического отека губ [4].

Что касается фармакологического лечения, рекомендуется поэтапный алгоритм, начинающийся с неседативных H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения в стандартной дозировке в качестве терапии 1-й линии. Если контроль симптомов недостаточен, рекомендуется последующее усиление терапии с увеличением дозы H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения до 4-кратной по сравнению с разрешенной дозой, что приводит к хорошо контролируемым симптомам у 90% пациентов [5].

Поэтапный подход к лечению хронической спонтанной крапивницы закреплён и в отечественных клинических протоколах по ведению детей с крапивницей [6]: препаратами 1-й линии терапии при крапивнице являются H1-антигистаминные препараты 2-го поколения (дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни). Международные рекомендации настоятельно не рекомендуют использование

H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения из-за их низкой селективности в отношении рецептора H1, способности проникать через гематоэнцефалический барьер, выраженного антихолинергического и седативного действия на центральную нервную систему (но могут вызывать и парадоксальное возбуждение), опасности удлинения интервала QT, особенно в сочетании с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (антиаритмические препараты, макролиды, фторхинолоны) [3, 7].

Однако для детей до 6 месяцев с учетом отсутствия зарегистрированных антигистаминных лекарственных препаратов 2-го поколения используются седативные препараты 1-го поколения (хифенадин с первых дней жизни, диметинден с 1 месяца). При неэффективности стартового лечения в течение 2 недель в клинических протоколах рекомендована смена антигистаминного препарата или добавление монтелукаста (1 раз в сутки в дозах: 2–4 года – 4 мг, 5–15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг).

Повышенные дозы H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения

В международных рекомендациях 2-м этапом лечения обычно идет увеличение стандартной дозы H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения – именно такой подход считают предпочтительным [3, 7–9].

Систематический обзор 2016 г. показал, что дозы, в 2–4 раза выше стандартных, были полезны для контроля зуда (хотя и не количества волдырей) примерно у 63% пациентов, которые не ответили адекватно на терапию стандартной дозой. Дозировка дезлоратадина или левоцетиризина, превышающая стандартную в 4 раза, помогает при зуде, хотя более высокие дозы не всегда уменьшают количество волдырей. Кроме того, не все антигистаминные препараты более эффективны в высоких дозах. Доказательства эффективности высоких доз были наиболее убедительны для левоцетиризина и дезлоратадина, умеренные – для цетиризина и слабые – для фексофенадина [10]. Исследование Marín-Cabañas I. с соавт. оценивало общую эффективность препаратов 2-го поколения и обнаружило, что стандартная доза антигистаминных препаратов 2-го поколения контролировала симптомы только у 18% пациентов с хронической крапивницей, тогда как дозы, в 4 раза превышающие стандартную, обеспечивали контроль над симптомами у 74% пациентов [11].

В рандомизированном исследовании 80 пациентам с рефрактерной хронической крапивницей назначали либо левоцетиризин, либо дезлоратадин. Увеличение дозы левоцетиризина и дезлоратадина в 4 раза улучшало симптомы хронической крапивницы без ущерба для безопасности у трех четвертей пациентов с трудно поддающейся лечению хронической крапивницей [12].

Сравнительных исследований комбинаций 2 антигистаминных препаратов не проводилось, хотя 1 ретроспективное показало, что большее количество пациентов достигло контроля над заболеванием, комбинируя высокие дозы (например, 4-кратные дозы) 2 антигистаминных препаратов по сравнению с высокими дозами отдельных антигистаминных препаратов [5].

Некоторые исследования продемонстрировали эффективность и безопасность доз антигистаминных препаратов, превышающих 4-кратную дозировку (максимально использовались 8-кратные), чтобы избежать назначения циклоспорина, при этом потребность в терапии 3-й линии была снижена на 49% при очень незначительном увеличении зарегистрированных побочных эффектов [13].

Повышение дозировки неседативных антигистаминных препаратов вносилось в современные международные руководства по крапивнице уже с 2000 г., и пока в литературе не было сообщений о серьезных побочных эффектах. Необходимо отметить, что в международных рекомендациях закреплена возможность применения неседативных антигистаминных препаратов в дозировках вплоть до 4-кратных, однако у детей в связи с недостаточностью доказательной базы следует с осторожностью придерживаться такой тактики лечения: для пациентов детского возраста решение об увеличении дозы H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения следует принимать индивидуально по решению врачебной комиссии, с одобрения этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия родителей (законных представителей). В российских клинических рекомендациях по крапивнице у детей при сохранении симптомов на фоне применения возрастной дозы антигистаминных препаратов 2-го поколения в течение 2–4 недель или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу антигистаминного препарата 2-го поколения увеличивают в 2 раза (2-я линия терапии) [14].

Имеются ограниченные данные об использовании 4-кратных дозировок H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения у детей. Так, когортное исследование 175 детей с диагнозом хронической крапивницы показало клиническую эффективность и безопасность применения доз H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения выше стандартных: всем детям назначали антигистаминные препараты 2-го поколения ежедневно; согласно возрастным рекомендациям дозу увеличивали до 4-кратной рекомендуемой дозы через 2–4 недели, если симптомы хронической крапивницы сохранялись; у 161 из них (92%) симптомы крапивницы исчезли при ежедневном приеме антигистаминных препаратов; только 17 детей (9,7%) имели рефрактерную хроническую крапивницу, им потребовалось назначение омализумаба [15]. Другое, ретроспективное исследование также оценило эффективность и переносимость увеличенной дозы у детей с хронической спонтанной крапивницей в педиатрической больнице: 44 из 66 детей (66,7%), получавших H1-антигистаминные препараты 2-го поколения, ответили положительно на такую терапию: 25 – при назначении стандартной дозы; 16 – двойной; 2 – тройной и 1 – 4-кратной дозы. Терапию омализумабом начали 12 из 66 (18,2%) пациентов [16].

Большинство врачей рекомендуют регулярный прием неседативных H1-антигистаминных препаратов и советуют пациентам свести к минимуму ежедневные изменения в схеме приема лекарств. В небольшом количестве исследований оценивалась эффективность антигистаминных препаратов по мере необходимости и было обнаружено, что она уступает регулярному приему. В исследовании, в котором приняли участие более 100 пациентов с хронической крапивницей, участники были рандомизированы в группу приема дезлоратадина в дозе 5 мг в день и плацебо, если это необходимо для контроля симптомов, или в группу приема плацебо ежедневно с дезлоратадином в случае необходимости для контроля симптомов. Через 4 и 8 недель наблюдалась статистически значимая разница в показателях качества жизни в пользу обычного приема дезлоратадина [17].

Если увеличение дозы в течение нескольких недель не приводит к контролю симптомов, в международных рекомендациях в качестве следующего шага предлагается омализумаб. С учетом отсутствия возможности использования повышенной дозы

антигистаминных препаратов 2-го поколения (не допускается инструкцией к препаратам) следующим шагом в отечественных клинических протоколах у детей рекомендуется применять другой антигистаминный препарат или комбинацию антигистаминного препарата с монтелукастом в течение 1–4 недель, при неэффективности и этой схемы – перевести на терапию по одному из вариантов:

- комбинация антигистаминного препарата 2-го поколения с H₂-гистаминоблокатором (фамотидин 0,6 мг/кг/сут в 2 приема 4–6 недель) – у пациентов, симптомы которых недостаточно контролируются только H₁-антигистаминными препаратами.

Действительно, может наблюдаться умеренное улучшение при добавлении антигистаминных препаратов, являющихся антагонистами H₂, хотя данные исследований противоречивы, а современные международные рекомендации по лечению крапивницы не включают H₂-антигистаминные препараты [7, 8];

- циклоспорин (2,5 мг/кг/сут (при необходимости до 5 мг/кг/сут) в 2 приема 6–8 недель).

Использование циклоспорина у детей в лечении крапивницы

Циклоспорин является иммунодепрессантом, который подавляет дегрануляцию тучных клеток, базофилов и продукцию цитокинов ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ФНО-α и других воспалительных цитокинов, тем самым ингибирует активированные Т-лимфоциты. Циклоспорин обладает потенциальными нефротоксическими эффектами и может вызывать артериальную гипертензию, но по сравнению с длительным использованием стероидов циклоспорин имеет гораздо лучшее соотношение риск/польза.

Если начальная доза 2,5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, суточную дозу увеличивают до максимальной – 5 мг/кг в 2 приема. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. Несмотря на то, что 8-недельного курса лечения может быть достаточно, было показано, что терапия продолжительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 недели. При использовании циклоспорина должно проводиться мониторинг концентрации креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации, мочевины, мочевой кислоты, магния, калия, артериального давления, липидограммы, ферментов печени, билирубина; контроль общего анализа крови рекомендуется проводить не реже 1 раза в месяц.

Необходимо помнить, что циклоспорин у детей при хронической крапивнице применяется по незарегистрированным показаниям, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации и клинические протоколы. Кроме того, согласно инструкции циклоспорин А не разрешен к применению у детей, поэтому его назначение осуществляют по решению врачебного консилиума.

В исследовании 16 детей (в возрасте от 9 до 18 лет) с хронической крапивницей оценивали применение циклоспорина при симптомах, рефрактерных к высоким дозам цетиризина или гидроксизина [18]. Циклоспорин в дозе 3 мг/кг/день, разделенный на 2 приема в день, был добавлен к антигистаминным препаратам. Уровни циклоспорина измеряли через 2 недели и каждые 4 недели после увеличения дозы и поддерживали на уровне ≤ 200 нг/мл. Крапивница была полностью купирована

у всех пациентов, среднее время ответа составило 7 дней, средняя продолжительность лечения – 5,5 месяца. Ни у одного ребенка не было выраженных побочных эффектов. У 1/3 возник рецидив после прекращения лечения, и все они ответили на возобновление приема циклоспорина.

Кроме циклоспорина при хронической крапивнице используются и другие иммунодепрессанты: такролимус, сиролимус, микофенолат, метотрексат, которые могут быть полезны у пациентов с неадекватным или отсутствующим ответом на омализумаб или в регионах, где омализумаб недоступен, однако исследований об их применении и эффективности у детей нет. Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии неизвестна. Обычно проводится лечение в течение 3 месяцев, а затем доза снижается постепенно на протяжении нескольких месяцев в зависимости от переносимости.

Антилейкотриеновые препараты в лечении крапивницы у детей

Известно, что лейкотриены принимают важное участие в патогенезе крапивницы: активированные тучные клетки генерируют и высвобождают лейкотриены в дополнение к гистамину; внутрикожно введенный лейкотриен D₄ вызывает сильную реакцию в виде волдырей и покраснений.

В детской практике среди антилейкотриеновых препаратов чаще всего используется монтелукаст, лицензированный для лечения астмы и аллергического ринита. Однако многие данные свидетельствуют о том, что он также эффективен в качестве дополнительной терапии при хронической резистентной крапивнице, и хотя международные рекомендации 2018 г. исключили модификаторы лейкотриенов из поэтапного подхода на основании ограниченных доказательств их эффективности, некоторые из двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований показали, что монтелукаст превосходил цетиризин и плацебо у пациентов с хронической крапивницей, обострениями, вызываемыми приемом НПВП или пищевых добавок [19].

В недавнем сравнительном исследовании использование двойной дозы антигистаминного препарата (левоцетиризин) или комбинации монтелукаста и стандартной дозы левоцетиризина у пациентов с отсутствием ответа на монотерапию левоцетиризином в стандартной дозе показало, что седативный эффект чаще встречался при высоких дозах левоцетиризина, а качество жизни было лучше в группе комбинированной терапии [20]. Многие эксперты полагают, что добавление антилейкотриеновых препаратов в качестве дополнительной терапии к H1-антигистаминным препаратам 2-го поколения может значительно улучшить состояние пациента с хронической крапивницей [21]. Отличный профиль безопасности монтелукаста и его высококачественных генерических форм, обладающих полной биоэквивалентностью (таких, например, как Синглон), позволяет считать их предпочтительными дополнительными агентами у детей с хронической крапивницей, которая недостаточно контролируется антигистаминными препаратами.

Не существует стандартизированного подхода к лечению рефрактерной хронической крапивницы, а в опубликованных руководствах только перечислены варианты, которые можно использовать [3, 5]. Целью терапии у пациентов с рефрактерной хронической крапивницей является достижение уровня контроля симптомов и улучшения качества жизни, приемлемого для пациента, при минимизации побочных

эффектов, связанных с терапией, так как хроническая крапивница не приводит к необратимому повреждению органов и в итоге проходит у большинства пациентов, и поэтому лечение, имеющее серьезные побочные эффекты, неоправданно.

Омализумаб, моноклональное антитело к иммуноглобулину Е (IgE), было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) при хронической крапивнице, рефрактерной к H1-антигистаминным препаратам, для детей с 12 лет в 2014 г. Омализумаб безопасен и эффективен для лечения большинства пациентов, но он достаточно дорог и, по-видимому, не вызывает длительной ремиссии [22].

При резистентной, часто рецидивирующей крапивнице, частых генерализованных высыпаниях, нарушающих качество жизни, отечественный клинический протокол рекомендует [6]:

- иммуноглобулин (0,4 г/кг на введение 1 раз в сутки 5 дней);
- аутосеротерапию (инструкция на метод, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 047-0608) [23].

Иммуноглобулин является иммуномодулирующим агентом, который изменяет клеточную адгезию, иммунорегуляторные молекулы, функцию комплемента, уровни цитокинов, продукцию аутоантител и антиидиотипические сети. Наименьшая описанная доза иммуноглобулина составляла 0,15 г/кг 1 раз в 4 недели у 29 пациентов. Продолжительность лечения была от 6 до 51 месяца. Состояние 26 пациентов улучшилось, в том числе 19 достигли полной ремиссии [24]. Иммуноглобулин (вводимый внутривенно или подкожно) может быть вариантом лечения у пациентов, у которых иммуномодулятор предпочтительнее иммунодепрессанта, оптимальная доза, количество инфузий для введения и схема при хронической крапивнице неизвестны и варьировались в исследованиях от разовой дозы 0,15 г/кг до 2 г/кг.

С 2018 г. во 2-м педиатрическом отделении 4 ГКБ г. Минска детям с резистентной, часто рецидивирующей хронической крапивницей проводится лечение внутривенным иммуноглобулином. В 2021 г. данный метод лечения получили 7 детей с хронической крапивницей (0,4 г/кг на введение 1 раз в сутки 5 дней), большинство – с положительным результатом. Однако длительность и стойкость ремиссии хронической спонтанной крапивницы у детей значительно различались.

Аутогемотерапия – инъекции аутологичной цельной крови или сыворотки (аутосеротерапия) обычно используются для лечения пациентов с резистентной к антигистаминным препаратам крапивницей в нескольких странах мира (Китай, Германия, Индия, Иран и др.). Аутогемотерапия может иметь быстрые и стойкие положительные эффекты у пациентов с аутоиммунной крапивницей, что связано с возможным ингибирующим действием на аутоантитела. Yu L. и соавт. обнаружили, что введение аутологичной сыворотки в течение 8 недель пациентам с хронической крапивницей снижало активность заболевания и уровни анти-ИЛ-24 IgE в сыворотке, хотя в исследовании отсутствовала контрольная группа [25].

Эффективность диетических модификаций для облегчения симптомов хронической спонтанной крапивницы является спорной: нет систематических обзоров и метаанализов двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований, охватывающих достаточное количество пациентов, чтобы сделать значимые выводы. Тем не менее некоторые проведенные исследования предполагают пользу диет у пациентов с хронической крапивницей. Предлагают диеты

без псевдоаллергенов (например, пищевых добавок), диеты с низким содержанием гистамина, без глютена и др. [26]. Диета с низким содержанием гистамина может привести к снижению уровня гистамина в плазме и ослаблению симптомов у пациентов с хронической крапивницей. С другой стороны, ненужные диетические ограничения могут отрицательно сказаться на рационе питания и качестве жизни пациентов.

Проведение короткого курса системных глюкокортикостероидов для лечения тяжелого обострения крапивницы может понадобиться на любом этапе лечения: для детей доза преднизолона 1–2 мг/кг/сут, обычно курсом длительностью 3–5 дней, не требующим постепенной отмены [14].

Другие терапевтические методы, которые не были включены в алгоритм поэтапного лечения, но были перечислены в качестве альтернативных методов лечения и могут быть полезны в каждом конкретном случае, включают: монтелукаст, ранитидин, доксепин (трициклический антидепрессант с мощным антигистаминным действием). Однако у всех этих препаратов имеет место дефицит доказательной базы. В настоящее время практически нет клинических исследований по применению в детской популяции таких видов лечения хронической крапивницы, как метотрексат, дапсон, ритуксимаб, псевдоаллергенная диета, плазмаферез, транексамовая кислота, варфарин, микофенолата мофетил, гепарин, колхицин, анти-ФНО- α , такролимус.

В настоящее время тестируются новые биологические препараты для лечения рефрактерной хронической крапивницы, в том числе высокоаффинные моноклональные антитела против IgE – лигелизумаб, моноклональные антитела против ИЛ-4 и ИЛ-13 – дупилумаб, моноклональное антитело к α -рецептору ИЛ-5 – бенрализумаб [27, 28]. Проведенный систематический обзор, включивший 23 рандомизированных клинических испытания с 2 480 участниками, сравнивал 18 различных методов лечения крапивницы: наиболее эффективное лечение было при применении лигелизумаба в дозах 72 или 240 мг (высокий положительный эффект) и омализумаба в дозах 300 или 600 мг (умеренный положительный эффект) [29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует рассмотреть возможность включения в клинические протоколы увеличение доз антигистаминных препаратов 2-го поколения по меньшей мере до 2-кратной при неэффективности стандартных лицензированных доз данных препаратов детям с хронической крапивницей. Дефицит доказательства в поддержку использования большинства препаратов 2-го ряда у детей с хронической крапивницей (иммуноглобулин, иммунодепрессанты, доксепин, антилейкотриеновые препараты и др.) требует проведения хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований, чтобы сформулировать четкие рекомендации по использованию у пациентов, не отвечающих на стандартное лечение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fricke J., Ávila G., Keller T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. DOI: 10.1111/all.14037.
2. Netchiporouk E., Sasseville D., Moreau L., Habel Y., Rahme E., Ben-Shoshan M. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1236–1242. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.3182.
3. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766.

4. Kulthanan K., Tuchinda P., Chularojanamontri L. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34:190.
5. Kolkhir P., Altrichter S., Munoz M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):112–150.
6. *Clinical protocols for the diagnosis and treatment of allergic diseases in children.* Prikaz MZRB № 829 от 08.08.2014. (in Russian)
7. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73:1393.
8. Zuberbier T., Bernstein J.A. A comparison of the united states and international perspective on chronic urticaria guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1144.
9. Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy.* 2017;72:2005.
10. Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175:1153.
11. Marin-Cabañas I., Bergal-de Gracia L., de León-Marrero F. Management of chronic spontaneous urticaria in routine clinical practice following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:346.
12. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:676.
13. Van den Elzen M.T., van Os-Medendorp H., van den Brink I. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2017;7(4). DOI:10.1186/s13601-017-0141-3.
14. *Clinical recommendations. Urticaria.* 2018. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/>. (in Russian)
15. Gabrielli S., Le M., Netchiporouk E., Miedzybrodzki B. Chronic urticaria in children can be controlled effectively with up dosing second-generation antihistamines. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1535–1537. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.041.
16. Sarti L., Barni S., Giovannini M., Liccioli G., Novembre E., Mori F. Efficacy and tolerability of the up dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):153–160.
17. Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J.P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy.* 2009;64:605.
18. Neverman L., Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:434.
19. Pacor M.L., Di Lorenzo G., Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1607.
20. Sarkar T.K., Sil A., Pal S., Ghosh C., Das N.K. Effectiveness and safety of levocetirizine 10 mg versus a combination of levocetirizine 5 mg and montelukast 10 mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5 mg: A double-blind, randomized, controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(5):561–568. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_551_16.
21. Alkeraye S., AlRuhaimi D.K. The addition of montelukast for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cureus.* 2021;3(13(7)):e16137. DOI: 10.7759/cureus.16137.
22. Metz M., Ohanyan T., Church M.K., Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150:288.
23. *Autoserotherapy of allergic diseases in children.* Instrukciya na metod: utv. Ministerstvom zdorovohraneniya Respubliki Belarus 06.03.2008, registracijnnyj N 047-0608. (in Russian)
24. Pereira C., Tavares B., Carrapatoso I. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007;39:237.
25. Yu L., Buttgerit T., Stahl Skov P. Immunological effects and potential mechanisms of action of autologous serum therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(9):1747–1754. DOI:10.1111/jdv.15640.
26. Cornillier H., Giraudeau B., Samimi M., Munck S., Hacard F., Jonville-Bera A. Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(2):127–32.
27. Bernstein J.A., Singh U., Rao M.B. Treatment of chronic spontaneous urticaria with benralizumab: Report of primary endpoint per-protocol analysis and exploratory endpoints. *Allergy.* 2021;76:1277.
28. Maurer M., Giménez-Arnau A.M., Sussman G. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2019;381:1321.
29. Nochaiwong S., Chuamanochan M., Ruengorn C., Awiphan R., Tovanabutra N., Chiewchanvit S. Evaluation of pharmacologic treatments for h1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1316–1327. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3237.