

Роль субстанции Р в патогенезе хронической крапивницы у детей

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

УДК 616.514-008.6-053.2-092.9

Дата поступления: 05.12.2025

Дата принятия: 10.04.2026

Дата публикации: 22.06.2026

**Красилова Е. В., Шелепова Т. Н., Воронина Л. П., Башкина О. А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, Россия

Красилова Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0003-0383-5006, e-mail: el25kv@mail.ru.

Шелепова Татьяна Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovt@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна — д. м. н., заведующий кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Башкина Ольга Александровна — д. м. н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Хроническая крапивница (ХК) у детей остается серьезной клинической проблемой, особенно в случаях резистентности к антигистаминной терапии, что указывает на вовлеченность негистаминергических механизмов, в частности оси субстанция Р (SP) / нейрокинин-1 рецептор (NK-1R). Хроническая форма крапивницы встречается у детей до 15 лет с частотой до 1,1%, при этом максимальная распространенность отмечается в подростковой группе, приближаясь к показателям взрослой популяции.

Материалы и методы. Проведен несистематический обзор литературы. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary за период 2000–2024 гг. с использованием ключевых слов: «субстанция Р», «хроническая крапивница», «дети», «нейрогенное воспаление», «рецептор NK-1R». Отобрано 49 релевантных источников, включая оригинальные исследования, систематические обзоры, клинические рекомендации и серии клинических случаев. В связи с ограниченным числом педиатрических исследований ($n = 8$) данные экстраполировались с осторожностью, основной акцент сделан на описании патогенетических механизмов и выявлении пробелов в доказательной базе.

Результаты. Установлено, что SP играет многогранную роль в патогенезе ХК как у взрослых, так и, предположительно, у детей, выступая медиатором, связывающим нервную, иммунную и сосудистую системы. SP через рецептор NK-1R напрямую вызывает дегрануляцию тучных клеток, опосредует нейрогенное воспаление, повышает сосудистую проницаемость, обладает иммуномодулирующим действием (хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, поляризация Th2-ответа) и является центральным звеном в реализации стресс-индуцированных обострений. Повышенные уровни SP в плазме и экспрессия NK-1R в коже коррелируют с тяжестью и резистентностью заболевания. Вместе с тем большинство исследований выполнено на взрослых пациентах, а педиатрические данные ограничены, что не позволяет однозначно экстраполировать все механизмы на детскую популяцию.

Выводы. Ось SP/NK-1R может рассматриваться как одно из возможных патогенетических звеньев антигистаминорезистентной ХК у детей. Несмотря на теоретическую обоснованность блокады NK-1R, в настоящее время антагонисты NK-1R не могут быть рекомендованы для педиатрической практики из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности, а также из-за противоречивых результатов у взрослых.

Ключевые слова: хроническая крапивница, дети, субстанция Р, нейрокинин-1 рецептор, нейрогенное воспаление, патогенез, терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Красилова Е.В., Шелепова Т.Н., Воронина Л.П., Башкина О.А. Роль Субстанции Р в патогенезе хронической крапивницы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (2): 4–14. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

Для корреспонденции:

Шелепова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Адрес: 414057, Россия, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3.

E-mail: shelepovt@yandex.ru.

For correspondence:

Shelepova Tatiana Nikolaevna, Cand. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University.

Address: 3, N. Ostrovsky Passage, Astrakhan, 414057, Russia.

E-mail: shelepovt@yandex.ru.

The role of substance P in the pathogenesis of chronic urticaria in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

Date of receipt: 15.12.2025

Date of acceptance: 10.04.2026

Date of publication: 22.06.2026

Elena V. Krasilova, Tatiana N. Shelepova, Lyudmila P. Voronina, Olga A. Bashkina

Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russia

Krasilova Elena Vladimirovna — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0003-0383-5006, Astrakhan, e-mail: el25kv@mail.ru.

Shelepova Tatiana Nikolaevna — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0002-8172-2421, Astrakhan, e-mail: shelepovtn@yandex.ru.

Voronina Lyudmila Petrovna — Doc. Sci., Head of Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0001-6766-079X, Astrakhan, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Bashkina Olga Alexandrovna — Doc. Sci., Head of Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, Astrakhan, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Abstract

Introduction. Chronic urticaria (CU) in children remains a serious clinical problem, especially in cases of resistance to antihistamine therapy, indicating the involvement of non-histaminergic mechanisms, in particular the Substance P (SP) / neurokinin-1 receptor (NK-1R) axis. The chronic form of urticaria occurs in children under 15 years of age with a frequency of up to 1.1%, with the highest prevalence observed in the adolescent group, approaching that of the adult population.

Materials and methods. A non-systematic review of the literature was conducted. Publications were searched in PubMed, Google Scholar, CyberLeninka and eLibrary databases for the period 2000-2024 using the keywords: "substance P", "chronic urticaria", "children", "neurogenic inflammation", "NK-1 receptor". 49 relevant sources were selected, including original studies, systematic reviews, clinical guidelines and case series. Due to the limited number of pediatric studies (n = 8), the data were extrapolated with caution, with the main focus on describing pathogenetic mechanisms and identifying gaps in the evidence base.

Results. SP has been shown to play a multifaceted role in the pathogenesis of CU in both adults and, presumably, children, acting as a mediator linking the nervous, immune and vascular systems. Via the NK-1R receptor, SP directly causes mast cell degranulation, mediates neurogenic inflammation, increases vascular permeability, has an immunomodulatory effect (chemotaxis of neutrophils and eosinophils, polarization of the Th2 response) and is a central link in stress-induced exacerbations. Elevated plasma levels of SP and NK-1R expression in the skin correlate with disease severity and resistance. At the same time, most studies have been performed on adult patients, while pediatric data are limited, which does not allow all mechanisms to be unequivocally extrapolated to the pediatric population.

Conclusions. The SP/NK-1R axis may be considered as one of the possible pathogenetic links in antihistamine-resistant CU in children. Despite the theoretical rationale for NK-1R blockade, NK-1R antagonists cannot currently be recommended for pediatric practice due to the lack of efficacy and safety data, as well as conflicting results in adults.

Keywords: chronic urticaria, children, substance P, neurokinin-1 receptor, neurogenic inflammation, pathogenesis, therapy

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Krasilova E.V., Shelepova T.N., Voronina L.P., Bashkina O.A. The Role of Substance P in the Pathogenesis of Chronic Urticaria in Children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2026; 24 (2): 4–14. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая крапивница (ХК), определяемая как наличие волдырей и (или) ангиоотечков продолжительностью более 6 недель, поражает от 0,1 % до 3 % детской популяции, существенно снижая качество жизни [1, 2]. Согласно данным систематических обзоров, ХК в общей популяции составляет 0,7 % у мужчин и 1,4 % у женщин, а у детей до 15 лет — до 1,1 % [2, 3]. Таким образом, хроническая форма крапивницы превалирует у взрослых, однако в педиатрической практике она наиболее часто встречается в старшей возрастной группе — у подростков, приближаясь по частоте к по-

казателям взрослой популяции [3]. Патогенез ХК гетерогенен и включает аутоиммунные, инфекционные и воспалительные компоненты [4, 5]. Хотя дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина является основным патогенетическим механизмом, до 50 % пациентов демонстрируют неполный ответ даже на современные неседативные H1-антигистаминные препараты в увеличенных дозах [1]. Эта клиническая резистентность указывает на критическую важность альтернативных, негистаминергических путей активации тучных клеток [6]. В этом контексте все больше доказательств указывает на центральную роль нейроген-

ного воспаления, опосредованного нейропептидами, среди которых субстанция Р занимает ведущее положение [7, 8]. Однако важно подчеркнуть, что большинство этих доказательств получено в исследованиях на взрослых пациентах, а экстраполяция на детей требует осторожности. SP является связующим звеном между нервной системой, иммунным ответом и сосудистой реактивностью, что особенно важно в педиатрической практике, учитывая высокую чувствительность детского организма к стрессу и нейроиммунным взаимодействиям [9, 10].

ЦЕЛЬ: провести детальный анализ и синтез современных научных данных о роли субстанции Р и ее рецептора NK-1R в патогенезе хронической крапивницы, с акцентом на имеющиеся педиатрические данные и ограничения их экстраполяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа представляет собой несистематический обзор литературы. Выбор данного формата обусловлен гетерогенностью имеющихся данных, преобладанием исследований на взрослых пациентах и ограниченным количеством педиатрических публикаций, что не позволяет провести полноценный систематический обзор с метаанализом [11, 12].

Поиск литературы проводился в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary за период с января 2000-го по декабрь 2024 года. Использовались следующие поисковые запросы и их комбинации на русском и английском языках: «субстанция Р» / «substance P», «хроническая крапивница» / «chronic urticaria», «дети» / «children» / «pediatric», «нейрогенное воспаление» / «neurogenic inflammation», «рецептор нейрокина-1» / «neurokinin-1 receptor» / «NK-1R», «тучные клетки» / «mast cells». Дополнительно проводился ручной поиск по спискам литературы релевантных обзоров и оригинальных статей [13, 14].

В обзор включались оригинальные исследования (проспективные и ретроспективные когортные, типа «случай-контроль», серии случаев), систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) и отдельные клинические случаи, описывающие роль субстанции Р или ее рецептора NK-1R при хронической крапивнице [1, 15]. Предпочтение отдавалось публикациям на английском и русском языках. Исследования, посвященные ис-

ключительно взрослым пациентам, включались для понимания фундаментальных механизмов с обязательной последующей оговоркой о невозможности прямой экстраполяции на детскую популяцию. Критериями исключения являлись: тезисы конференций без полного текста, нерцензуемые источники (препринты), а также статьи, в которых хроническая крапивница не выделялась в отдельную анализируемую группу.

Первичный поиск выявил 112 публикаций. После удаления дубликатов и скрининга заголовков и аннотаций было отобрано 49 источников для полного текстового анализа. Из них только 8 исследований содержали оригинальные данные о детях (в возрасте до 18 лет) [16, 17, 18]. В связи с ограниченным числом педиатрических исследований данные из взрослой популяции экстраполировались с осторожностью, с обязательным указанием на это в соответствующих разделах. Оценка качества включенных исследований формально не проводилась, что соответствует методологии несистематических обзоров [11]. Синтез данных выполнен в описательной форме по следующим тематическим разделам: биохимия и физиология SP, механизмы активации тучных клеток, нейрогенное воспаление, иммуномодулирующие эффекты, роль психоэмоционального стресса, клинко-диагностическое значение (биомаркеры) и терапевтические стратегии (антагонисты NK-1R, омализумаб, кетотифен) [19, 20]. При изложении результатов особое внимание уделялось разделению данных, полученных на взрослых и педиатрических выборках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярные основы и механизмы действия субстанции Р

SP, продукт гена TAC1, синтезируется преимущественно в телах нейронов дорсальных ганглиев и транспортируется к периферическим окончаниям чувствительных С-волокон [21, 22]. При активации ноцицепторов происходит экзоцитоз SP в окружающие ткани [23]. SP продуцируется не-нейрональными клетками: тучными клетками, макрофагами, эозинофилами и эндотелиоцитами, создавая аутокринные и паракринные петли усиления воспаления [9, 24, 25]. Все биологические эффекты SP реализуются преимущественно через рецептор NK-1R, относящийся к семейству GPCR (трансмембранных рецепторов, сопряжен-

ных с G-белком) [26, 27]. Его активация лигандом запускает каскад внутриклеточных сигналов: активацию фермента фосфолипазы C, расщепление

мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) с образованием вторичных посредников инозитолтрифосфата (IP3)

Патогенетическая роль SP при хронической крапивнице у детей

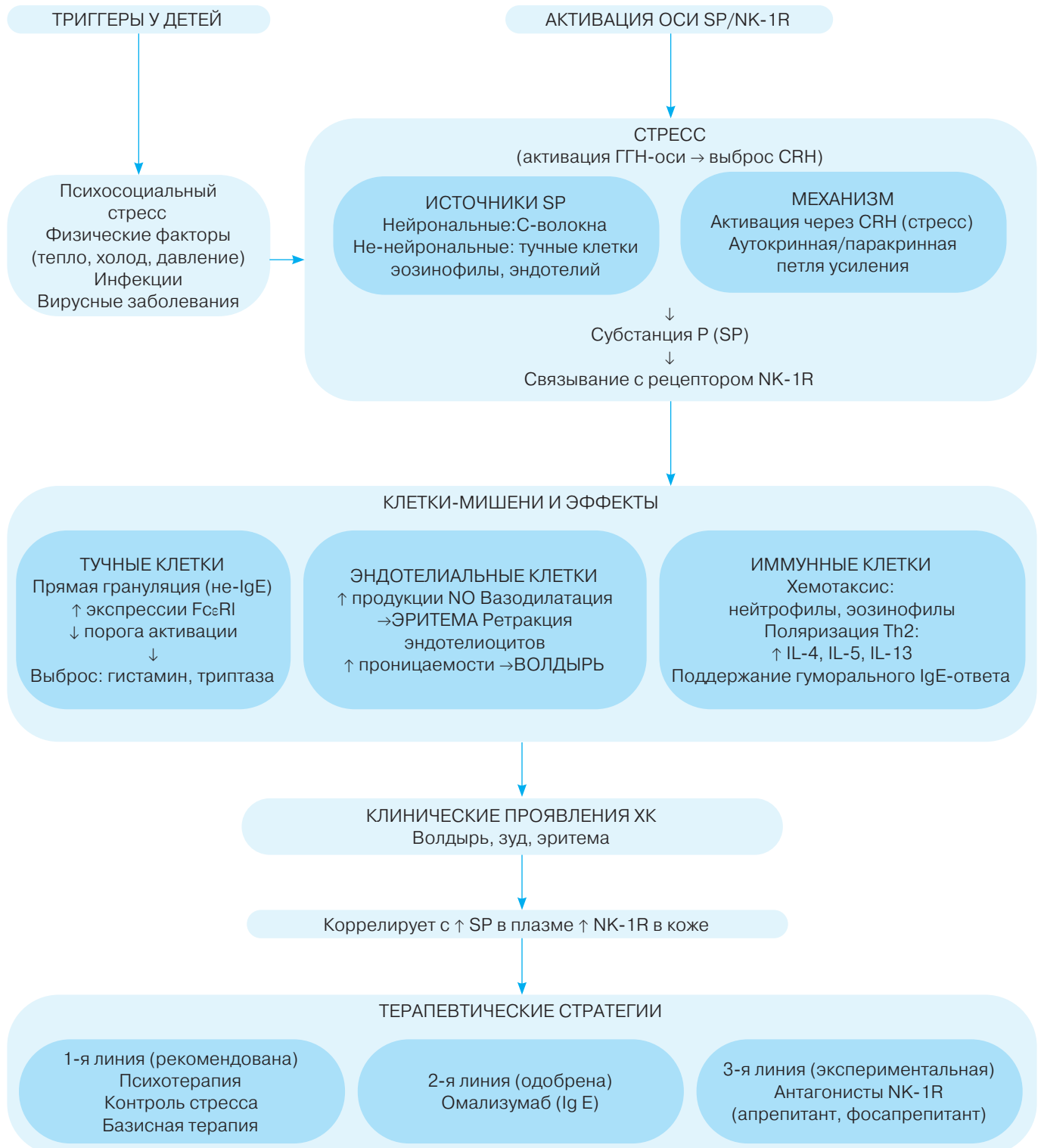


Рис. 1. Патогенетическая модель хронической крапивницы у детей с центральной ролью субстанции P (иллюстрация автора)

Fig. 1. Pathogenetic model of chronic urticaria in children highlighting the central role of Substance P (illustration by the author)

и диацилглицерина (DAG), что в конечном итоге приводит к мобилизации внутриклеточного кальция, активации фермента протеинкиназы C, дегрануляции клеток (выбросу гранул) и трансактивации генов [26, 28, 29].

Эпидемиологические и клинические особенности хронической крапивницы у детей

Хроническая крапивница в детской популяции имеет как общие черты со взрослой, так и значимые отличия, что необходимо учитывать при экстраполяции данных. Согласно систематическому обзору Balp и соавт. (2018), распространенность ХК у детей в возрасте до 15 лет составляет до 1,1 %, при этом максимальная частота регистрируется в возрастной группе 11–15 лет, приближаясь к показателям взрослой популяции (0,7 % у мужчин, 1,4 % у женщин). У детей младше 5 лет ХК встречается значительно реже — менее 0,3 % [3].

Анализ гендерных различий в педиатрической популяции показывает, что, в отличие от взрослых, где преобладают женщины (соотношение около 2:1), у детей до подросткового возраста соотношение мальчиков и девочек примерно равное (1:1). Выраженное преобладание девочек начинается проявляться только после 12–14 лет, что связывают с гормональной перестройкой [3, 16].

В крупном когортном исследовании Özçeker и соавт. (2023), включившем 751 пациента (из них 128 детей и 623 взрослых), были выявлены следующие различия в клиническом течении ХК между детьми и взрослыми [16]:

- ассоциированные состояния: у детей чаще встречается физическая крапивница (дермографизм, холодовая, холинергическая) — 34,4 против 18,9 % у взрослых ($p < 0,05$). Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, витилиго) реже ассоциированы с ХК у детей, чем у взрослых.

- ангиоотеки: у детей реже наблюдаются изолированные ангиоотеки без волдырей (7,8 против 15,3 % у взрослых), однако при наличии ангиоотечков у детей они чаще локализуются на лице и губах.

- атопический фон: у детей с ХК значительно чаще (в 2,3 раза) выявляется сопутствующая атопия (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) по сравнению со взрослыми (58,6 против 25,4 %).

- ответ на терапию: дети демонстрируют более высокую частоту полного ответа на стандартные дозы H1-антигистаминных препаратов (61 против 43 % у взрослых), однако при нали-

чии антигистаминорезистентных форм у детей они так же трудно поддаются лечению, как и у взрослых [16, 17].

Важно подчеркнуть, что исследования, посвященные непосредственно уровням субстанции P у детей с ХК, единичны. В работе Ahanchian и соавт. (2020) было показано, что у 32 детей с ХК уровень SP в плазме был повышен по сравнению с контролем, причем наиболее высокие значения регистрировались у пациентов с тяжелым течением ($UAS7 > 28$ баллов). Однако это исследование не включало взрослую группу сравнения, и его результаты требуют подтверждения на больших выборках [17].

Таким образом, несмотря на наличие некоторых педиатрических данных, большинство фундаментальных механизмов (включая прямую дегрануляцию тучных клеток SP, внутриклеточную сигнализацию NK-1R, иммуномодулирующие эффекты) изучены исключительно на взрослых или на экспериментальных моделях, а их прямая экстраполяция на детей остается гипотетической.

На рис. 1 представлена схема патогенеза хронической крапивницы у детей, где центральную роль играет ось субстанция P (SP) / рецептор NK-1R. Слева указаны основные триггеры (стресс, физические факторы, инфекции). Справа показано связывание SP с NK-1R на клетках-мишенях. В центре отражены три ключевых эффекта: дегрануляция тучных клеток, эндотелиальная дисфункция (эритема, волдырь) и иммуномодуляция (Th2-поляризация, хемотаксис). В нижней части представлены клинические проявления и терапевтические стратегии (антигистаминные препараты, омализумаб, экспериментальные антагонисты NK-1R).

Активация тучных клеток и дегрануляция. Прямое взаимодействие SP с рецептором NK-1R на мембране тучных клеток является одним из ключевых не-IgE-путей их активации, что было продемонстрировано в современных исследованиях, преимущественно на взрослых пациентах и экспериментальных моделях [6, 30, 31]. SP действует как агент, повышая экспрессию высокоаффинного рецептора IgE первого типа (FcεRI) на тучных клетках и снижая порог их активации для других стимулов, что может объяснять гиперреактивность кожи у детей с ХК, однако прямых педиатрических исследований недостаточно [6, 24].

Нейрогенное воспаление и сосудистый компонент. Высвобождение SP из сенсорных нервных окончаний непосредственно формирует уртикарный элемент [8, 32]. SP, связываясь с NK-1R на эндотелиальных клетках, стимулирует выработку оксида азота (NO), приводя к быстрой вазодилатации и эритеме [33, 34]. Одновременно SP вызывает ретракцию эндотелиальных клеток венул, что приводит к открытию межклеточных контактов и выходу плазмы в дерму, клинически проявляясь волдырем [33, 35]. Эффекты SP на сосудистую проницаемость и нейрогенное воспаление детально изучены на взрослых и на животных моделях. У детей аналогичные механизмы предполагаются, но требуют подтверждения в клинических исследованиях.

Иммуномодулирующее действие. Иммуномодулирующие эффекты SP (хемотаксис, поляризация Th2-ответа) продемонстрированы в исследованиях на взрослых и *in vitro*; экстраполяция на детей возможна лишь с осторожностью. SP является мощным хемоаттрактантом и активатором для врожденных и адаптивных иммунных клеток [36, 37]. Он индуцирует хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов в очаг воспаления [38, 39]. Активированные нейтрофилы высвобождают лейкотриены и протеазы, а эозинофилы — основные катионные белки (ЕСР, МВР), которые поддерживают зуд и воспаление [23, 40]. Кроме того, SP способствует поляризации наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Th2-фенотипа, увеличивая продукцию IL-4, IL-5 и IL-13 [41]. Данные цитокины поддерживают гуморальный IgE-ответ и, несмотря на отсутствие периферической эозинофилии, способствуют инфильтрации и активации эозинофилов в коже, что является характерным признаком аутоиммунного и аллергического фенотипов хронической крапивницы [16, 42, 43].

Роль психоэмоционального стресса

Стресс является одним из наиболее часто упоминаемых триггеров обострения хронической крапивницы. Однако важно подчеркнуть, что большинство данных о связи стресса и ХК получено на взрослых пациентах, тогда как педиатрических исследований в этой области крайне мало [44, 45, 46]. Механизм этой связи реализуется преимущественно через ось SP/NK-1R: психологический стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН-ось), кортикотропин-ри-

лизинг-гормон (CRH) и другие медиаторы стресса стимулируют прямую периферическую секрецию SP из сенсорных нервных окончаний в коже [45, 47]. Одновременно кортизол может повышать экспрессию NK-1R на тучных клетках, усиливая их чувствительность к SP и создавая порочный круг воспаления [9, 45].

У детей стресс также потенциально может играть роль в провокации или поддержании обострений ХК, однако доказательная база этого утверждения значительно слабее, чем у взрослых. Имеющиеся педиатрические данные носят преимущественно описательный характер и не позволяют количественно оценить вклад стресса в патогенез заболевания у детей [16, 17].

В клинической практике стресс-индуцированная крапивница чаще диагностируется у взрослых. В основе ее терапии лежит применение базисной противоаллергической терапии (H1-антигистаминные препараты) в сочетании с контролем стрессоустойчивости и тревожных расстройств. При этом терапией первой линии при стресс-индуцированных обострениях (как у взрослых, так и, с осторожностью, у детей) являются психотерапия и при необходимости психофармакотерапия (анксиолитики, антидепрессанты — по показаниям и под контролем соответствующего специалиста). Лишь в случае их недостаточной эффективности может рассматриваться вопрос о таргетной терапии, направленной на ось SP/NK-1R, которая в настоящее время находится в состоянии разработки и не имеет доказательной базы для рутинного применения, особенно в педиатрии [44, 45].

Таким образом, при оценке роли стресса у детей с ХК следует соблюдать осторожность: не отрицая потенциальной значимости этого фактора, необходимо опираться на имеющиеся ограниченные данные и избегать прямой экстраполяции выводов, полученных на взрослых пациентах.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исследования последних лет предоставляют убедительные доказательства клинической значимости SP при ХК. Уровни SP в плазме статистически значимо повышены у пациентов с хронической спонтанной крапивницей по сравнению со здоровым контролем [39, 44]. У детей с тяжелым, антигистаминно-резистентным течением эти

уровни наиболее высоки и положительно коррелируют с показателями активности заболевания (UAS7) [17, 39]. Иммуногистохимические исследования показывают повышенную экспрессию рецептора NK-1R не только на нервных волокнах, но и на тучных клетках и эндотелиальных клетках в биоптатах кожи из уртикарных элементов у пациентов с ХК [26, 45].

Перспективы таргетной терапии

Понимание ключевой роли оси SP/NK-1R в патогенезе рефрактерной хронической крапивницы открывает новые пути для таргетной терапевтической интервенции [38]. Данная ось представляет собой центральный не-IgE-зависимый путь, опосредующий нейрогенное воспаление и устойчивую активацию тучных клеток [6, 8].

Антагонисты рецептора NK-1R: экспериментальное направление

Одним из экспериментальных направлений, требующих дальнейшего изучения, является блокада рецептора NK-1R с помощью селективных антагонистов — апрепитанта и его пролекарства фосапрепитанта. Эти препараты конкурентно блокируют NK-1R, что теоретически может прерывать патофизиологические эффекты SP [48, 49]. У взрослых пациентов с тяжелой, резистентной к стандартной терапии ХК в открытых исследованиях и отдельных клинических случаях наблюдался регресс симптоматики на фоне применения апрепитанта [46, 48].

Однако необходимо подчеркнуть следующие критические ограничения: согласно официальным инструкциям, апрепитант и фосапрепитант противопоказаны в детском возрасте (до 18 лет). Контролируемые исследования эффективности и безопасности антагонистов NK-1R у детей с хронической крапивницей отсутствуют [16, 38]. Применение данных препаратов у детей не допускается ни в рутинной клинической практике, ни в экспериментальном режиме вне одобренных клинических исследований.

Кроме того, рандомизированное контролируемое исследование II фазы (APREPRU) не подтвердило эффективности апрепитанта при ХК у взрослых [1, 48]. Таким образом, даже для взрослой популяции доказательная база остается неубедительной. На сегодняшний день антагонисты NK-1R не входят ни в одни международные или российские клинические рекомендации по лечению ХК у детей и не могут рассматривать-

ся как терапевтическая опция в педиатрической практике.

Приоритетные направления терапии ХК у детей

В отличие от экспериментальных подходов, в педиатрической практике существуют утвержденные и доказавшие свою эффективность стратегии лечения ХК [1, 18, 33]:

— первая линия терапии: современные неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) в возрастных дозировках. При недостаточном контроле симптомов возможна эскалация дозы до 2–4-кратной (под контролем врача).

— вторая линия терапии (при антигистамино-резистентности): омализумаб — моноклональное антитело к IgE, разрешен к применению у детей с 12 лет при хронической спонтанной крапивнице. Эффективность омализумаба у подростков подтверждена как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [18, 47].

— контроль триггеров: идентификация и элиминация провоцирующих факторов (физические стимулы, инфекции, лекарственные препараты, пищевые продукты). При стресс-индуцированных обострениях — психотерапия и при необходимости психофармакотерапия [44, 45].

Вспомогательные терапевтические подходы с косвенным механизмом действия

Кетотифен, обладающий свойствами H1-антигистаминного препарата и стабилизатора мембран тучных клеток, подавляет их дегрануляцию в ответ на широкий спектр стимулов. За счет этого он способен снижать как высвобождение SP из активированных тучных клеток, так и ответ клеток-мишеней на уже циркулирующий нейропептид. Однако этот эффект является неспецифическим и сопутствующим основному фармакологическому действию препарата. Хотя прямых сравнений, доказывающих безусловное преимущество кетотифена над современными антигистаминными препаратами, недостаточно, существуют данные, подтверждающие его дополнительную эффективность в комплексной терапии. В частности, исследование Sultan et al. (2022) показало, что добавление кетотифена к стандартной терапии приводило к более значимому улучшению контроля над зудом и частотой приступов у пациентов с хронической идиопатической крапивницей по сравнению с терапией только антигистаминными препаратами [48].

Таким образом, фокус на блокаде оси SP/NK-1R с помощью специфических антагонистов рецептора, а также модуляция этого пути с помощью омализумаба, представляют собой современные научно обоснованные стратегии для преодоления терапевтической резистентности при хронической крапивнице [49]. Однако антагонисты NK-1R на данном этапе не имеют места в лечении ХК у детей. Они представляют собой лишь потенциальную мишень для фундаментальных и клинических исследований будущего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ось субстанции P и ее рецептора NK-1R формирует одно из центральных патогенетических звеньев, объединяющих развитие и персистенцию хронической крапивницы у взрослых и, вероятно, у детей старшего возраста. Эта система объясняет феномен устойчивости к антигистаминным препаратам, поскольку субстанция P выступает в качестве интегрирующего медиатора, обеспечивающего связь между психонейрогенным, иммунным и сосудистым компонентами. Биомаркерный потенциал данной системы — уровни SP в плазме и экспрессия NK-1R в коже — открывает возможности для выделения «нейрогенного» подтипа хронической крапивницы.

Большинство доказательств получено на взрослых пациентах, а педиатрические исследования единичны. Экстраполяция выводов на детскую популяцию требует осторожности. Повышенные уровни SP в плазме и экспрессия NK-1R в коже коррелируют с тяжестью заболевания у взрослых; у детей аналогичные данные единичны и требуют подтверждения на больших выборках.

Ось SP/NK-1R может рассматриваться как одно из возможных патогенетических звеньев антигистаминорезистентной ХК у детей. Антагонисты NK-1R (апипитант, фосапипитант) представляют собой экспериментальное направление, требующее дальнейших исследований; в настоящее время они не могут быть рекомендованы для педиатрической практики. Согласно официальным инструкциям, данные препараты противопоказаны в детском возрасте (до 18 лет), контролируемые исследования у детей отсутствуют.

Приоритетом в лечении ХК у детей остаются: H1-антигистаминные препараты второго поколения, контроль триггеров, а при антигистаминорезистентных формах у подростков с 12 лет — омализумаб. В настоящий момент омализумаб является единственным генно-инженерным биологическим препаратом, разрешенным для лечения хронической спонтанной крапивницы у детей (с 12 лет). Другие препараты (дупилумаб, меполизумаб, лигелизумаб, антагонисты NK-1R) проходят клинические испытания или находятся на доклинической стадии разработки. Их применение в педиатрии без одобренных показаний и данных об эффективности и безопасности является недопустимым.

Перспективы. Дальнейшие клинические исследования эффективности и безопасности новых таргетных средств, включая антагонисты NK-1R, необходимы, но на сегодняшний день они находятся лишь в стадии разработки. Все рекомендации по таргетной терапии, направленной на блокаду NK-1R, остаются сугубо экспериментальными и не могут быть экстраполированы на педиатрическую практику до получения соответствующих доказательств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., Bernstein J.A., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Buense Bedrikow R. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–1414.
2. Kulthanan K., Jiamton S., Thumpimukvatana N., Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007; 34 (5): 294–301.
3. Balp M.M., Weller K., Carboni V., Chirilov A., Papavassilis C., Severin T., Hua L., Maurer M. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29 (6): 630–636.
4. Asero R., Tedeschi A., Marzano A.V., Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res*. 2017; 6: 1095.
5. Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., Sabroe R.A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C.E. EAACI/GA²LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009; 64 (9): 1256–1268.
6. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018; 282 (1): 232–247.
7. Maurer M., Eyerich K., Eyerich S., Ferrer M., Guterthuth J., Hartmann K., Jakob T., Kappen J.H., Navarini A., Schäkel K. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181 (5): 321–333.

8. Mlynek A., Magerl M., Hanna M., Lhachimi S., Baiardini I., Canonica G.W., Maurer M. The neuropeptide substance P is a key mediator in the pathogenesis of urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22 (5): 565–571.
9. Theoharides T.C., Zhang B., Kempuraj D., Tagen M., Vasiadi M., Angelidou A., Alysandratos K.D., Kalogeromitros D., Asadi S., Stavrianeas N. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (9): 4448–4453.
10. Peters E.M. Stressed skin? — A molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (3): 233–252.
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097.
12. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
13. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100.
15. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123 (3): 672–679.
16. Özçeker D., Can P.K., Terzi Ö., Tamay Z., Güler N., Ensina L.F. Differences between adult and pediatric chronic spontaneous urticaria from a cohort of 751 patients: clinical features, associated conditions and indicators of treatment response. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34 (2): e13925.
17. Ahanchian H., Farid R., Moghaddam Z.A., Jabbari F., Kianifar H.R., Khoshakhlagh M. Evaluation of serum substance P level in chronic urticaria and correlation with disease severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19 (1): 89–94.
18. Ensina L.F., Brandão L.S., Neto H.C., Cardoso T., Solé D., Ben-Shoshan M. Chronic urticaria treatment challenges in children. *Rev Paul Pediatr.* 2025; 43: e2024107.
19. O'Connor T.M., O'Connell J., O'Brien D.I., Goode T., Bredin C.P., Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004; 201 (2): 167–180.
20. Zhao Z.Q., Huo F.Q., Jeffry J., Hampton L., Demehri S., Kim S., Liu X.Y., Barry D.M., Wan L., Liu Z.C. Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol.* 2021; 178 (12): 2455–2468.
21. Steinhoff M.S., von Mentzer B., Geppetti P., Pothoulakis C., Bunnett N.W. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev.* 2014; 94 (1): 265–301.
22. Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M., Pinto F.M., Hernandez M., Martin J.D., Candenias M.L. Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships. *Curr Med Chem.* 2004; 11 (15): 2045–2081.
23. Kulka M., Sheen C.H., Tancowny B.P., Grammer L.C., Schleimer R.P. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology.* 2008; 123 (3): 398–410.
24. Joos G.F., Germonpre P.R., Pauwels R.A. Role of tachykinins in asthma. *Allergy.* 2000; 55 (4): 321–337.
25. Zhong J., Minikes A.M., Wang Y., Song Y., Li J., Chen X., Zhang M., Li H., Liu Z., Zhao Z. Substance P and its receptor neurokinin 1 expression in chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci.* 2019; 94 (2): 304–311.
26. DeFea K.A., Vaughn Z.D., O'Bryan E.M., Nishijima D., Déry O., Bunnett N.W. The proliferative and antiapoptotic effects of substance P are facilitated by formation of a beta-arrestin-dependent scaffolding complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97 (20): 11086–11091.
27. Russell F.A., King R., Smillie S.J., Kodji X., Brain S.D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94 (4): 1099–1142.
28. Steinhoff M., Buddenkotte J., Lerner E.A. Role of neuropeptides in pruritus. In: *Itch: Mechanisms and Treatment.* CRC Press; 2014: 75–94.
29. Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 32: 70–77.
30. Babina M., Guhl S., Artuc M., Zuberbier T. Allergic FcεpsilonRI- and pseudo-allergic MRGPRX2-triggered mast cell activation routes are independent and inversely regulated by SCF. *Allergy.* 2018; 73 (1): 256–260.
31. Gonçalves N.P., Vægter C.B., Pallesen L.T., Joca S.R. The role of substance P in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 131: 1025–1043.

32. Pavlovic S., Danilichenko M., Tobin D.J., Hagen E., Hunt S.P., Klapp B.F., Arck P.C., Peters E.M. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (2): 434–446.
33. Chang J., Cote C., Netchiporouk E., Leung J., Gooderham M., Vender R., Prajapati V.H. Management of pediatric chronic spontaneous urticaria: a review of current evidence and guidelines. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 187–199.
34. Votto M., Castagnoli R., Bertozzi M., Brambilla I., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Marseglia G.L. Pediatric chronic spontaneous urticaria: a brief clinician's guide. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18 (9): 889–899.
35. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C., Peters E.M., Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol.* 2006; 126 (8): 1697–1704.
36. Theoharides T.C., Donelan J.M., Papadopolou N., Cao J., Kempuraj D., Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25 (11): 563–568.
37. Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S., Ansel J.C., Schmelz M., Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* 2003; 139 (11): 1479–1488.
38. Kocatürk E., Podder I., Zenclussen A.C., Kasperska-Zajac A., Elieh-Ali-Komi D., Church M.K., Maurer M. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic urticaria: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (20): 11127.
39. Metz M., Krull C., Hawro T., Saluja R., Groffik A., Stangerup M., Maurer M. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (11): 2833–2836.
40. Herberth G., Daegelmann C., Weber A., Röder S., Krämer U., Schins R.P.F., Behrendt H., Borte M., Heinrich J., Herbarth O. Association of neuropeptides with Th1/Th2 balance and allergic sensitization in children. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36 (11): 1408–1416.
41. Frieri M. Neurokinin-1 receptor antagonists: a new frontier in the treatment of chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (4): 1101–1103.
42. Frieri M. Neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (5): 487–488.
43. Guo L., Jin H.Z. Advances in small molecule and biological drugs for the treatment of pruritus. *Chin J Dermatol.* 2023; 56 (5): e20210582.
44. Kolkhir P., Altrichter S., Asero R., Daschner A., Ferrer M., Giménez-Arnau A., Hawro T., Jakob T., Kosma P., Makris M. Chronic urticaria: new insights into pathophysiology and treatment. *Lancet.* 2022; 399 (10321): 363–376.
45. Maurer M., Rosen K., Hsieh H.J., Saini S., Grattan C., Giménez-Arnau A., Agarwal S., Doyle R., Canvin J., Kaplan A. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013; 368 (10): 924–935.
46. Metz M., Altrichter S., Buttgerit T., Fluhr J.W., Fok J.S., Hawro T., Kolkhir P., Krause K., Magerl M., Pyatilova P. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (2): AB236.
47. Ensina L.F., Caminati M., Crisci M., Nunes I.C., Ribeiro M.R., Silva D.A.O., Solé D., Ben-Shoshan M. Omalizumab in pediatric chronic spontaneous urticaria: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 1042–1049.
48. Sultan N., Cheema W., Hashmi T., Ch A.A., Rehman S., Butt G. To compare the added effectiveness of ketotifen along with traditional H1 anti histamines for the symptomatic improvement of chronic idiopathic urticaria. *J Pak Assoc Dermatol.* 2022; 31 (4): 665–671.
49. Gleich G.J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (4): 651–663.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Красилова Е. В. — формальный анализ, работа с данными, визуализация.

Шелепова Т. Н. — разработка концепции, методология, подготовка текста (оригинальный вариант).

Воронина Л. П. — редактирование текста, контроль научного содержания.

Башкина О. А. — редактирование текста, общее руководство проектом.
Все авторы одобрили финальную версию рукописи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena V. Krasilova — formal analysis, data curation, visualization.

Tatiana N. Shelepova — conceptualization, methodology, writing — original draft.

Lyudmila P. Voronina — writing — review & editing, supervision of scientific content.

Olga A. Bashkina — writing — review & editing, project administration.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication.