

На правах рукописи

КАЛУГИНА ВЕРА ГЕННАДЬЕВНА

Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Аллергология и иммунология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург, 2022

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Вишнева Елена Александровна,

кандидат медицинских наук

Левина Юлия Григорьевна

Официальные оппоненты:

Скороходкина Олеся Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой клинической иммунологии с аллергологией.

Кудрявцева Ася Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры детских болезней.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК), характеризуясь длительным волнообразным течением, является изнурительным состоянием для пациента любого возраста и всегда требует лечения (Zuberbier T. et al., 2018). Заболевание распространено повсеместно, за последнее десятилетие отмечается рост числа больных в 2-10 раз (Fricke J. et al., 2020). Распространенность хронической крапивницы среди детей до 18 лет составляет в среднем 1,4%, у взрослых данный показатель варьирует от 0,1 до 1,5% (Caffarelli C. et al., 2019; Fricke J. et al., 2020). Тяжесть бремени ХСК не только для больных, но и для общества в целом, обусловлена длительным, дорогостоящим и не всегда оправданным диагностическим обследованием, отсроченным диагнозом – среднее время подтверждения болезни может составить от 1 до 4 лет, в течение которых пациенты не получают адекватного лечения, страдая от избыточных ограничений и неэффективных гипоаллергенных диет (Maurer M. et al., 2017, 2018), частыми обострениями, требующими обращения к специалисту и госпитализации, представляющими значимую финансовую нагрузку, как на семью пациента, так и на национальные системы здравоохранения (Broder MS. et al., 2015). Показано, что у взрослых пациентов ХСК снижает качество жизни, оказывает влияние на сон и повседневную активность, ухудшает производительность труда, социальное взаимодействие (Zuberbier T. et al., 2018). Негативное влияние болезни испытывают и пациенты детского возраста, однако исследований и публикаций по качеству жизни у детей при ХСК мало, а подход к их ведению экстраполирован из взрослой практики (Beattie PE. et al., 2006; Ferrer M. et al., 2009; Hergüner S. et al., 2011).

В настоящее время как отечественными, так и зарубежными клиническими рекомендациями определен линейный подход к терапии ХСК (Хаитов Р.М. с соавт. 2020, Bauer A. et al., 2021; Zuberbier T. et al., 2022; Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2022). Группой препаратов первой линии для лечения ХСК у детей являются H1-антигистаминные препараты 2-го поколения (АГП2), дозировку которых допускается увеличить при неэффективности стандартной терапии (Хаитов Р.М. с соавт. 2020, Bauer A. et al., 2021; Zuberbier T. et al., 2022; Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2022). В отличие от взрослых, у детей с ХСК существуют ограничения по применению лекарственных препаратов: с увеличением дозы возрастает риск нежелательных явлений, а время до назначения таргетной терапии – увеличивается. При этом от 30 до 50% пациентов с ХСК резистентны к терапии антигистаминными препаратами, увеличение дозы приводит лишь к уменьшению зуда, но не количества уртикарных элементов на коже (Guillén-Aguinaga S. et al., 2016). До 55% пациентов с ХСК в течение длительного периода вынуждены использовать системные глюкокортикостероиды (ГКС) для купирования тяжелых обострений, подвергаясь высокому риску развития целого ряда побочных эффектов (Broder M.S. et al., 2015). В сложившихся условиях закономерным является активный поиск новых, усовершенствованных подходов к ведению пациентов с ХСК, (Kolkhir P. et al., 2020), особенно – детского возраста.

Омализумаб (анти-IgE моноклональное антитело класса IgG₁) является ключевой линией терапии ХСК (Хаитов Р.М. с соавт. 2020, Bauer A. et al., 2021; Zuberbier T. et al., 2022; Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2022). Это единственный генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), официально одобренный для применения у подростков с 12 лет и взрослых с ХСК как во всем мире, так и в Российской Федерации. Эффективность и безопасность омализумаба были тщательно изучены в

рандомизированных клинических исследованиях и подтверждены в реальной клинической практике, а также по данным мета-анализов у взрослых пациентов (Tharp M.D. et al., 2019; Agache I. et al., 2021). Однако специальные исследования эффективности омализумаба у подростков с ХСК не проводились. Есть единичные публикации результатов применения омализумаба при ХСК, в которых подростков наблюдали вместе со взрослыми пациентами, при этом их количество составило лишь 4% (39) человек от всей выборки (Saini S. et al., 2011; Maurer M. et al., 2013; Saini S. et al., 2015). Кроме того, не известны предикторы его эффективности у детей и отсутствуют отдельные рекомендации по длительности применения омализумаба при ХСК. Некоторые больные отмечают обострение крапивницы на фоне снижения дозы или отмены омализумаба (Metz M. et al., 2014), в то время как есть данные, что спонтанная ремиссия в течение 3–5 лет без применения биологической терапии регистрируется у 30–80% взрослых пациентов с ХСК (Toubi E. et al., 2004; Hiragun M. et al., 2013). Отмечено, что спонтанная ремиссия ХСК у детей может наступать несколько быстрее и чаще, чем у взрослых (Hiragun M. et al., 2013). При этом вопрос продолжительности ремиссии ХСК после отмены терапии ГИБП у детей на данном этапе не изучен.

Таким образом, роль омализумаба в терапии ХСК, его влияние на патогенез болезни и возможность излечения – достижение полной ремиссии, не определены вследствие ограниченных данных о применении препарата у детей и подростков. Кроме того, сравнительных исследований различных стратегий терапии и их влияния на траектории течения болезни у детей не проводилось. Несомненно, перспективным представляется выявление биомаркеров тяжелого течения ХСК и предикторов выбора персонализированной терапии для данной группы пациентов. Актуальным является исследование применения омализумаба при ХСК у детей и прогноза его эффективности, анализ результатов проводимого лечения, в том числе отдаленных, в целях совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи детям с ХСК.

Степень разработанности темы

Длительность и тяжесть течения ХСК, влияние на качество жизни пациентов детского возраста, а также ограниченные возможности терапии в педиатрической практике, объясняют актуальность поиска новых подходов к лечению. Однако анализ доступных научных источников показал дефицит сведений о применении омализумаба у детей с ХСК. Все зарубежные исследования по применению данного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) при ХСК проведены у взрослых пациентов, подростки крайне редко упоминаются в числе основной группы участников. В самом крупном на сегодняшний день многоцентровом нерандомизированном исследовании, проведенном в Нидерландах, участвовали 38 подростков, при этом эффективность применения омализумаба была отмечена у 76,3% пациентов в целом по группе (Dekkers C. et al., 2021). В России подобных исследований в детской когорте пациентов не проводилось, описаны лишь единичные случаи использования препарата, в том числе вне зарегистрированных показаний (Ревякина В.А. с соавт., 2016). Таким образом, проведенный анализ научной литературы подтверждает необходимость исследования ХСК у детей: фенотипических признаков течения болезни, сравнительного анализа стратегий лечения, включая тактику терапии с применением омализумаба, выявления предикторов прогноза его эффективности.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к ведению детей с хронической спонтанной крапивницей на основании сравнительного анализа стратегий лечения и данных эффективности и безопасности применения генно-инженерной биологической терапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать подходы к ведению больных с ХСК в реальной клинической практике.
2. Определить ключевые фенотипические параметры тяжелого течения ХСК у пациентов детского возраста с ХСК.
3. Провести сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии ХСК у детей, оценить безопасность применения омализумаба в терапии детей с ХСК и его влияние на течение болезни.
4. Изучить естественное течение болезни в течение 36 мес наблюдения у пациентов с различными стратегиями терапии, а также изучить качество жизни пациентов с ХСК, получавших терапию омализумабом.
5. С помощью методов искусственного интеллекта разработать модель прогнозирования ответа пациента детского возраста с ХСК на терапию генно-инженерным препаратом.
6. Определить предикторы ответа на терапию генно-инженерным биологическим препаратом у детей, а также маркеры рецидива болезни после окончания лечения данным препаратом.
7. На основании выявленных фенотипических маркеров течения ХСК у детей и предикторов ответа на терапию генно-инженерным биологическим препаратом разработать алгоритм ведения пациентов детского возраста с ХСК.

Научная новизна

Проанализированы различные подходы к ведению пациентов детского возраста с ХСК и проведен их сравнительных анализ.

Впервые изучены фенотипические характеристики хронической спонтанной крапивницы у подростков, а также естественное течение болезни.

Выявлены предикторы тяжелого течения ХСК и биомаркеры эффективности различных видов терапии в группе пациентов детского возраста с ХСК, определены предикторы рецидива болезни в отдаленном периоде, описана вероятность спонтанной ремиссии ХСК.

Впервые в РФ проанализированы параметры эффективности и оценена безопасность терапии с применением омализумаба в группе подростков с ХСК. Показано, что данный ГИБП эффективен у 76% пациентов старше 12 лет, получивших минимальный курс терапии – 6 месяцев. Отмечен высокий профиль безопасности препарата в группе пациентов с хронической крапивницей. Выявлены неоспоримые преимущества данного препарата перед стандартной терапией ХСК у детей – более быстрое достижение контроля над болезнью, модифицирование течения патологического процесса и улучшение качества жизни.

Впервые проанализированы долгосрочные результаты различных стратегий терапии ХСК у детей. Установлено, что после проведенного 6-месячного курса терапии омализумабом, активность болезни через 36 мес наблюдения была ниже в группе пациентов, получавших данный ГИБП. Вместе с тем выявлена группа пациентов, требующих более длительного применения омализумаба.

С помощью искусственного интеллекта впервые для пациентов детского возраста создана модель прогноза ответа на терапию ГИБП и определена вероятность наступления рецидива болезни. В модели были использованы доступные лабораторные показатели; был разработан алгоритм ведения пациентов с ХСК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оптимизирован подход к диагностике пациентов детского возраста с ХСК.

Определены два различных фенотипа ХСК у пациентов детского возраста.

Впервые в РФ проведен сравнительный анализ различных стратегий терапии у детей с ХСК, проведено длительное динамическое наблюдение течения болезни на фоне применения стандартной терапии и с добавлением к ней моноклонального антитела – омализумаба.

С помощью искусственного интеллекта была разработана модель прогнозирования эффективности и качества ответа на терапию омализумабом у детей с ХСК.

Разработан оптимизированный персонифицированный подход к применению омализумаба для лечения пациентов детского возраста с ХСК на основании анализа клинических и лабораторных параметров пациента, проведена оценка эффективности минимального курса использования данного препарата.

Разработан алгоритм ведения пациентов с ХСК в зависимости от фенотипа болезни.

Методология и методы исследования

При выполнении диссертационного исследования был проведен анализ доступных научных данных, касающихся различных подходов к ведению детей с ХСК, методологии оценки качества жизни, биомаркеров течения болезни и предикторов эффективности терапии. В соответствии с целью и задачами в работе использованы аналитический, клинический, лабораторно-инструментальный методы, метод анкетирования и статистического анализа.

Дизайн диссертационного исследования включал 4 этапа, первые два из которых были осуществлены параллельно: работа с мировыми научными данными и анализ медицинской документации пациентов многопрофильного педиатрического центра за период 2014-2017 гг. (n=5320), с целью идентификации пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК), n=59. Далее было проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование двух независимо сформированных выборок – основной группы (подростки с ХСК, получавшие в дополнение к стандартной терапии омализумаб) и группы сравнения (дети, получавшую стандартную терапию). Динамический контроль осуществляли в контрольных точках (6, 12, 36 мес). Был проведен анализ полученных данных: изучены параметры эффективности и безопасности омализумаба, проведен поиск и анализ клинических и лабораторных биомаркеров, определены фенотипы болезни у пациентов детского возраста и предикторы риска развития рецидива болезни. Разработана модель прогноза ответа на терапию ГИБП у подростков с ХСК. На основании полученных результатов были сформулированы рекомендации по совершенствованию медицинской помощи детям с ХСК.

Статистический анализ выполнен в полном объеме с использованием модулей matplotlib, scipy, sklearn, pandas и numpy в Python (версия 3.9) в соответствии с методами современной статистики; проведен расчет для качественных и количественных величин. Независимые выборки сравнивали при помощи критерия Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса. Для категориальных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона и

точный критерий Фишера. Парно связанные количественные выборки анализировали непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона, качественные — теста Мак-Немара. Для выявления корреляций применяли критерий Спирмена, при множественных сравнениях — поправку Бонферрони. Для решения задач классификации при построении дискриминантной модели применяли дерево решений, точность и полноту алгоритма оценивали с применением F1-меры. Проведена двусторонняя проверка гипотез, значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Дифференцированный индивидуальный подход при ведении детей с ХСК, учитывающий фенотип болезни, позволяет, используя оптимальную стратегию терапии, максимально быстро достичь наилучшего контроля над болезнью.

2. У 76% пациентов с ХСК добавление омализумаба приводит к полному купированию симптомов крапивницы через 3-6 мес после начала лечения по сравнению с применением только стандартной терапии. Омализумаб является эффективным и безопасным препаратом для лечения ХСК.

3. Спонтанная ремиссия ХСК развивается примерно у 30% всех пациентов детского возраста в течение 3 лет наблюдения вне зависимости от стратегии лечения.

4. Разработанная дискриминантная модель прогнозирования ответа на терапию омализумабом у детей с ХСК позволяет усовершенствовать диагностику и терапию детей с данной патологией.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования активно применяются в клинической деятельности многопрофильного педиатрического дневного стационара и консультативного отделения КДЦ для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки РФ, включены в образовательные программы кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Степень достоверности результатов исследования

Данное исследование выполнено на современном уровне благодаря хорошо спланированному дизайну, достаточной выборке пациентов, с учетом данных о распространенности ХСК, четко сформулированной цели и поставленным задачам. Применение современных методов обследования, анализа и статистической обработки полученных данных обусловили высокую степень достоверности полученных результатов исследования. Изложенные в исследовании положения, выводы и рекомендации неоднократно были представлены на российских международных конгрессах и конференциях. Полученные результаты сопоставимы с данными научных исследований, проведенных в когортах взрослых больных с ХСК.

Апробация материалов исследования

Материалы исследования были доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские Чтения» (Пенза, 2018 г.), XXII и XXIII Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2020, 2021 гг.), на XIX Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022 г.) на 4-м Всемирном форуме крапивницы (GUF - Global Urticaria Forum, Берлин, 2018 г.), на конгрессе Всемирной аллергологической организации (WAC - World Allergy Congress, Лион, 2019 г.), на Конгрессах Европейской академии аллергии и клинической

иммунологии (ЕАССИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Мюнхен, 2018 г., Лондон, 2020 г.), на 10-м Европейском конгрессе педиатров (10th Europaediatrics Congress, Хорватия, 2021 г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 - в зарубежных научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS.

Личный вклад автора

Основной объем работ на всех этапах диссертации выполнен непосредственно автором и включал в себя: анализ и подготовку обзора научной литературы, построение плана и дизайна исследования, формулирование цели и задач исследования, набор пациентов в исследование и проведение клинического наблюдения, анкетирование пациентов, статистическую обработку и интерпретацию полученных данных, формулирование выводов и рекомендаций. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 95%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований и полученных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 133 источников, из них – 119 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 23 рисунками, а также 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена в двух медицинских организациях: в отделении стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки РФ (руководитель НИИ – академик РАН, профессор, д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова, директор центра – академик РАН, профессор, д.м.н. К.В. Котенко).

В исследовании использованы данные, а также результаты наблюдения пациентов клинической апробации «Персонализированная таргетная терапия хронической крапивницы у детей на основании результатов комплексного обследования с применением мультидисциплинарного диагностического алгоритма», одобренной Этическим комитетом Министерства здравоохранения РФ (Приказ Минздрава РФ № 433н от 10 июля 2015 г. «Об утверждении положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи»).

Продолжительность проведения научной работы - с 2016 г. по 2021 г.

В исследовании, включавшем 4 этапа (рис.1) были использованы следующие методы:

1. Аналитический метод применялся на всех этапах исследования.

2. Клинические методы исследования (сбор жалоб и данных анамнеза, осмотр с применением методов пальпации, аускультации, оценка характерных основных и сопутствующих неспецифических симптомов).

3. Лабораторно-инструментальные методы исследования.

4. Метод анкетирования: оценивали степень тяжести ХСК с помощью Индекса активности крапивницы за последние 7 суток (ИАК7) и качество жизни с помощью адаптированной русской версии опросника Paediatric Quality Of Life – PedsQL™4.0

5. Методы статистической обработки результатов, корреляционного анализа с применением искусственного интеллекта для создания модели прогнозирования.

Исследование включало четыре этапа (рисунок 1). На первом и втором этапах, проведенных параллельно, был осуществлен поиск современных научных данных и анализ медицинской документации пациентов многопрофильного педиатрического центра за период 2014-2017 гг. (n=5320), с целью идентификации пациентов с ХСК. В соответствии с поставленной целью и задачами была сформирована база клинических данных 59 пациентов с ХСК: 51% (30) девочек и 49% (29) мальчиков в возрасте от 2 до 17 лет.

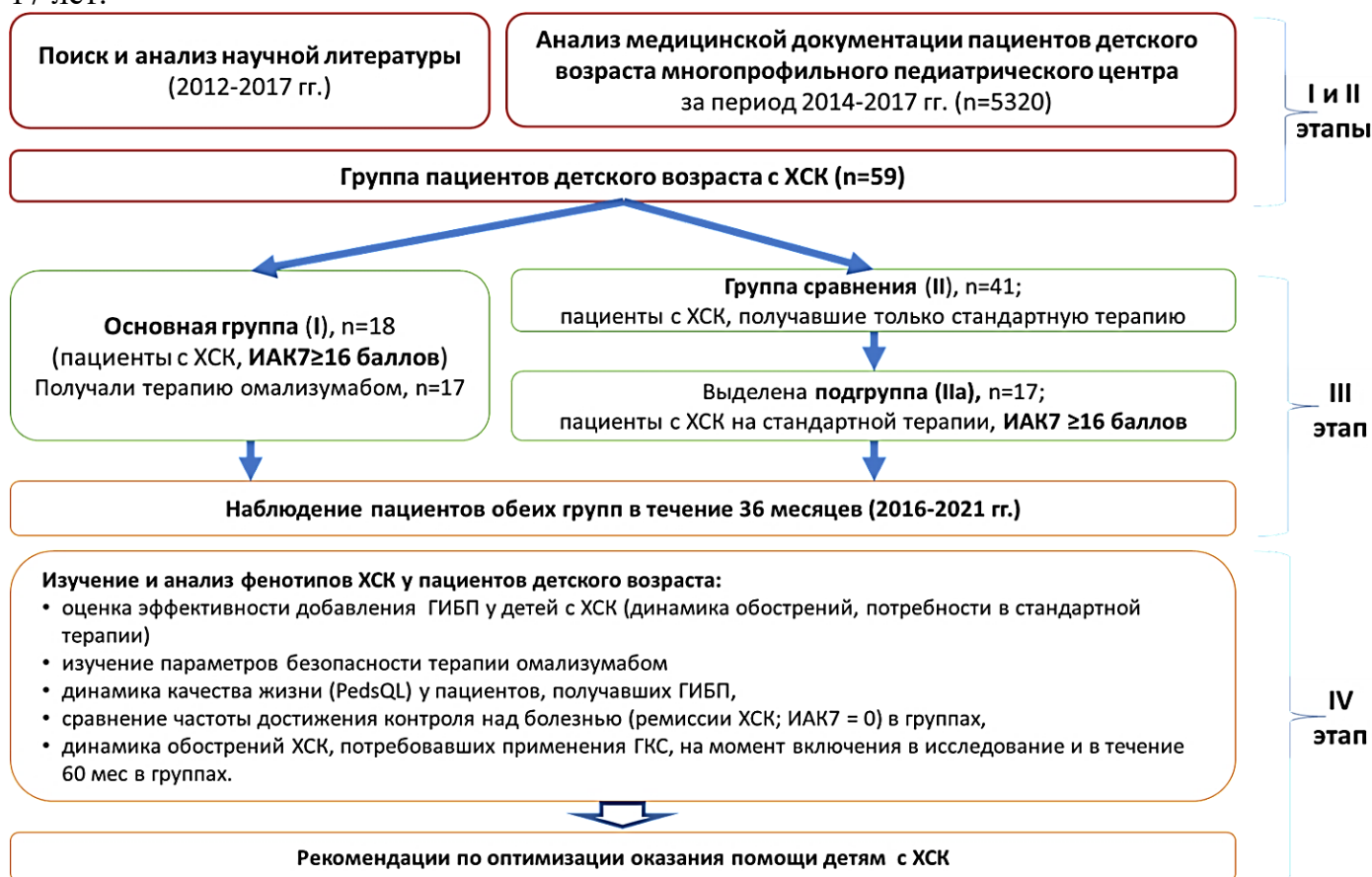


Рисунок 1. Дизайн работы

Критерии включения в основную группу I (соответствовали критериям включения в клиническую апробацию):

- возраст пациентов от 12 до 17 лет;
- ХСК не менее 3 мес, не контролируемая АГП2 в стандартной/высокой дозировке, в том числе в сочетании с циклоспорином, а также короткими курсами ГКС;
- пациенты, ранее не получавшие терапию омализумабом;

- подписанное законным представителем и ребенком, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения в группу I:

- острая крапивница;
- наличие острого инфекционного заболевания (до момента выздоровления), обострение сопутствующего хронического заболевания (до стабилизации состояния);
- крапивница, являвшаяся симптомом системного, генетического или другого заболевания;
- объективные технические трудности, например, обстоятельства, не позволяющие родителям осуществлять контрольные визиты согласно протоколу наблюдения.

Критериями исключения были:

- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;
- необходимость хирургического лечения или возникновение иных патологических состояний или обострений сопутствующей патологии;
- желание родителей/законных представителей пациента и/или самого пациента прекратить участие в исследовании;
- низкая приверженность и несоблюдение пациентом схемы назначенного лечения.

Из 59 отобранных на II этапе детей в основную группу (I) были включены 18 пациентов с ХСК в возрасте 12–17 лет для наблюдения в рамках исследования и назначения наряду со стандартной терапией ГИБП (омализумаба), который применяли в фиксированной дозировке 300 мг циклически 1 раз в 4 недели подкожно в течение 6 месяцев согласно инструкции к препарату и клиническим рекомендациям. Из 18 включенных в группу пациентов одна пациентка отказалась от терапии ГИБП после проведенного обследования, таким образом, группа I была представлена 17 пациентами.

Критерии включения в группу сравнения (группа II):

- возраст пациентов от 2 до 17 лет;
- ХСК не менее 3 мес, не контролируемая АГП2 в стандартной/высокой дозировке, в том числе в сочетании с циклоспорином, а также короткими курсами ГКС;
- подписанное законным представителем и ребенком, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения в группу II:

- острая крапивница;
- крапивница, как симптом системного, генетического или другого заболевания.

В группу сравнения (II) был включен 41 пациент с ХСК в возрасте от 2 до 17 лет. Все дети в данной группе получали только стандартную терапию - АГП2 в стандартной/высокой дозировке, в том числе в сочетании с циклоспорином, а также короткими курсами ГКС. Пациенты данной группы, у которых ИАК7 составил 16 баллов и более, были выделены в подгруппу IIa для осуществления дополнительного сравнительного анализа в репрезентативных выборках (группа I и подгруппа IIa).

На третьем этапе осуществлено сравнительное наблюдательное исследование двух независимо сформированных выборок – основной группы (подростки с ХСК, получавшие в дополнение к стандартной терапии омализумаб) и группы сравнения (дети, получавшую стандартную терапию). Динамический контроль осуществляли в контрольных точках (6, 12, 36 мес).

Четвертый этап включал анализ и статистическую обработку полученных данных согласно поставленным задачам исследования.

Клиническая характеристика пациентов I и II группы

В основную группу исследования (I) было включено 17 детей с ХСК, полностью соответствующих критериям включения (53% (9) девочек и 47% (8) мальчиков). Медиана возраста пациентов составила 16 [14; 16] лет, рост – 169 ± 22 (min – 146, max – 188) см, масса тела – 63 ± 35 (min – 44, max – 105) кг. Половое развитие всех пациентов соответствовало возрасту. При проведении осмотра у некоторых пациентов отмечались уртикарные элементы на коже, которые спонтанно возникали и разрешались в течение 2 часов.

Дебют симптомов крапивницы отмечался в среднем в 11 ± 4 (min 3; max 16) лет. Анализ длительности заболевания показал, что симптомы персистировали 36 [8,5; 66] месяцев. Медиана ИАК7 в группе составила 16 [16; 18] баллов. У 1 пациентки заболевание проявлялось в виде изолированных рецидивирующих ангиоотечков, у остальных детей - в виде уртикарных высыпаний и эпизодов ангиоотечков. У 2 пациентов также отмечалась хроническая индуцированная крапивница.

Коморбидные состояния были зафиксированы у 13 (72%) пациентов, из них у 18% (3) - диагностирован аутоиммунный тиреоидит.

У 59% (10) детей были родственники с аллергической патологией; у троих – с хронической крапивницей (матери).

Пятерым (29%) пациентам из данной группы требовалось стационарное лечение по поводу обострений ХСК (у троих подростков зафиксировано по две и более госпитализации) до включения в исследование, у данных пациентов отмечался более высокий уровень ИАК7 при включении в исследование ($p=0,045$).

Всем пациентам группы было проведено лабораторное обследование (таблица 1).

Таблица 1. Лабораторные показатели у пациентов с ХСК I группы, получавшей омализумаб (n=17)

Показатели	Уровень / Концентрация	Референсные значения	Количество пациентов со значимыми изменениями, % (абс).
D-димер мг/л	0,2 [0,1; 0,32]	0–0,55	
↑ D-димера мг/л			нет
Эозинофилы, $\times 10^9$ /л	0,11 [0,1; 0,3]	0,1–0,6	
Эозинопения			41% (7)
Базофилы, $\times 10^9$ /л	0,03 [0,02; 0,04]	0,04–0,2	
Базопения			65% (11)
АТ-ТПО, МЕд/мл	7,7 [0,5; 14]	<26	
↑ АТ-ТПО			18% (3)
АТ-ТГ, МЕд/мл	9 [1,3; 16,4]	<64	
↑ АТ-ТГ, МЕд/мл			12% (2)
Общий IgE, МЕ/мл	82 [11,5; 598,5]	0–200 (до 13 лет), 0–150 (13–15 лет), 0–100 (>15 лет)	
Общий IgE < 50 МЕ/мл			47 (8)

Был проведен поиск и анализ возможных биомаркеров фенотипа болезни и предикторов ответа на ГИБП среди следующих лабораторных параметров: эозинопения, базопения, аутоантитела к тиреоидной пероксидазе и к тиреоглобулину, уровень общего IgE (ниже 50 МЕ/мл). Наличие одного или более из перечисленных показателей было

зафиксировано у 88% (15) пациентов. Распределение сочетаний лабораторных параметров представлено на рисунке 2.

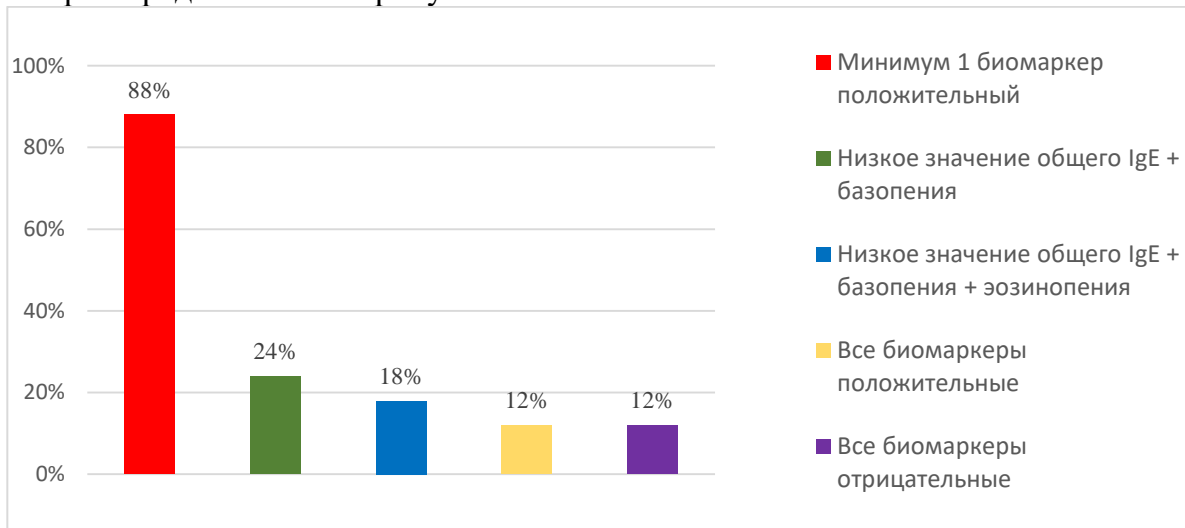


Рисунок 2. Распределение сочетаний биомаркеров внутри I группы

При построении корреляционной модели были выявлены сильные обратные корреляции между частотой применения ГКС, возрастом пациентов и количеством аллергических болезней, а также умеренная обратная связь между уровнем ИАК7 и значением общего IgE. Описанные корреляции характеризуют аутоиммунный компонент крапивницы: чем выше была активность заболевания, тем меньше сопутствующих аллергических болезней отмечено и тем ниже был уровень общего IgE. Также выявлена прямая сильная корреляция зависимости длительности заболевания от применения ГКС.

При анализе клинико-лабораторных показателей у пациентов I группы были выявлены следующие фенотипические особенности:

- у 88% (15) пациентов группы было зафиксировано наличие хотя бы одного из 5 лабораторных биомаркеров тяжелого течения крапивницы и возможных предикторов ответа на омализумаб;
- выявлен лабораторный биомаркер тяжести течения крапивницы - общий IgE, значение которого отрицательно коррелировало с показателями ИАК7 у пациентов;
- наличие госпитализаций по поводу обострений ХСК было напрямую связано с уровнем ИАК7;
- значимых различий значений ИАК7 у пациентов с наличием/отсутствием сенсibilизации, с сочетанием лабораторных биомаркеров, частотой применения ГКС, наличием коморбидных состояний – выявлено не было.

Группа сравнения (II) состояла из 41 ребенка с ХСК (из них 51% (21) мальчик). Медиана возраста пациентов составила 8 [4; 13] лет, рост – 130 (min – 87, max – 179) см, масса тела – 45 (min – 14, max – 75) кг. Половое развитие всех пациентов соответствовало возрасту. При проведении осмотра у некоторых пациентов отмечались уртикарные элементы на коже. Анализ длительности заболевания показал, что симптомы крапивницы персистировали у пациентов 8 [6; 21] месяцев. У всех пациентов заболевание протекало в виде уртикарных высыпаний и эпизодов ангиоотечков. Анализ тяжести симптомов крапивницы в данной группе показал, что значение ИАК7 у пациентов составляло 13 [10;16] баллов. Практически у половины пациентов (49%) были родственники разной степени родства с аллергической патологией.

По результатам сравнения первичных клинических характеристик в группах выявлено, что пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по демографическим данным, соматическим характеристикам, наследственности, по аллергологическому анамнезу, уровню общего IgE, по частоте выявленных специфических IgE (сенсibilизации), по объему потребности в применении ГКС до включения в исследование, по частоте встречаемости эозинопении и базопении. Вместе с тем отмечено, что группы отличались по возрасту, длительности течения ХСК, уровню ИАК7: данные показатели были достоверно выше в группе I. Сопутствующие хронические заболевания чаще наблюдались у детей II группы.

В целях получения максимально достоверных результатов была поставлена задача сформировать репрезентативную выборку - подгруппу **IIa** в группе сравнения.

Ключевым параметром для включения пациентов в подгруппу **IIa** было значение **ИАК7 \geq 16**; остальные показатели оказались сопоставимы с данными детей основной группы. Подгруппа **IIa** включала 17 детей: 65% (11) мальчиков и 35% (6) девочек, медиана возраста пациентов – 12 [7;14] лет, длительность заболевания - 8 [6; 26] мес (таблица 2). Между группами I и **IIa** был проведен сравнительный анализ (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение I группы и IIa подгруппы пациентов с тяжелой крапивницей по основным исходным характеристикам

Показатели	Группа I, n = 17	Подгруппа IIa, n = 17	p
Возраст, годы	16 [13; 16]	12 [7; 14]	0,001
Пол (женский/мужской), абс.	9/8	6/11	0,300
Длительность заболевания, мес	30 [8,8;66]	8 [6; 26]	0,101
Наследственность по аллергическим заболеваниям, абс.	13	8	0,300
Индекс активности крапивницы, рассчитанный за последние 7 дней, баллы	16 [16; 18]	17 [16; 21]	0,337
Терапия хронической крапивницы, абс.:			
• левоцетиризин (5/10 мг)	11 (9/2)	2 (2/0)	
• эбастин (20 мг)	2	0	
• циклоспорин	2	0	
• комбинации препаратов	4	0	
• цетиризин (10 мг/20 мг)	1 (1/0)	12 (9/3)	
• дезлоратадин 5 мг	0	1	
• кетотифен	0	4	
Использование ГКС до лечения, абс.	7	5	0,473
Количество пациентов с эозинопенией, абс.	7	2	0,028
Количество пациентов с базопенией, абс.	11	9	0,486
Общий IgE, МЕ/мл	82 [11,5; 598]	98 [42; 277]	0,558

При анализе клинико-лабораторных показателей у пациентов подгруппы **IIa** были выявлены следующие фенотипические особенности:

- низкий уровень общего IgE отрицательно коррелировал с высокими показателями ИАК7 у пациентов.
- у пациентов подгруппы **IIa** уровень ИАК7 был напрямую связан с частотой применения ГКС.

Сравнительный анализ наблюдения в группах

Результаты четвертого этапа исследования показали, что на фоне лечения, включавшего омализумаб, максимальное снижение ИАК7 в основной группе было зафиксировано уже после первой инъекции ГИБП — с 16 [6; 18] до 2 [0; 3,5] баллов ($p=0,003$) (рисунок 3).

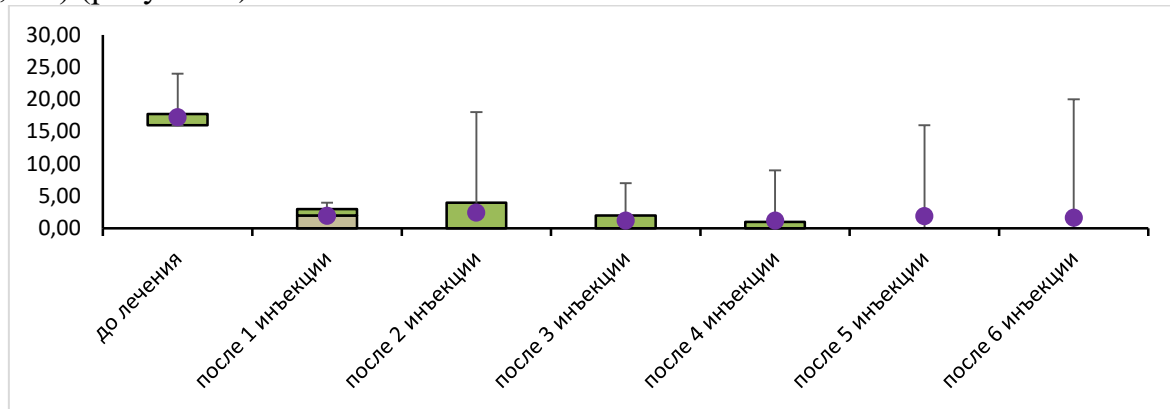


Рисунок 3. Динамика ИАК7 у пациентов основной группы на фоне терапии, включавшей омализумаб (n=17)

Примечание. На рисунке «коробка» — разброс от 25-го до 75-го перцентилья, горизонтальная черта внутри «коробки» — медиана, «усы» — минимум и максимум.

В дальнейшем дополнительного снижения активности болезни в I группе отмечено не было (при сравнении ИАК7 после 1-й и 3-й, а также после 1-й и 6-й инъекциями, $p=1,000$). Полный контроль над болезнью (ИАК7=0) к 3 мес был достигнут у 70,5% (12/17), к 6 мес — у 76% (13/17) пациентов (при сравнении с показателем в 3 мес, $p=1,000$).

У 35% (6) пациентов, получавших омализумаб, отмечен полный ответ на терапию уже после первой инъекции, еще у 24% (4) человек — после 2-й инъекции. Однако, у 41% (7) пациентов I группы ответ на терапию был отсроченным: от 3 до 7 мес от начала лечения.

После 3-й инъекции (3 мес терапии) ГИБП у 17% (3) пациентов I группы были отменены антигистаминные препараты. После 6-й инъекции (6 мес терапии) антигистаминные препараты были отменены у 59% (10) пациентов и у 2 отменен циклоспорин.

На фоне терапии омализумабом (6 мес), а также через 6 мес после ее завершения не зафиксировано ни одного случая значимых обострений крапивницы, потребовавших применения системных глюкокортикостероидов или экстренной госпитализации по причине обострения крапивницы.

Через 12 мес после завершения лечения омализумабом значимое обострение крапивницы, потребовавшее применения короткого курса преднизолона, зафиксировано у 6% (1 пациента) I группы. При этом в течение года до начала терапии, включавшей ГИБП, подобные случаи были отмечены в 7 раз чаще - у 41% (7) детей ($p=0,011$).

При анализе симптомов ХСК через 6 ($n=17$) и 12 ($n=15$) мес после последней инъекции ИАК7 сохранялся на низком уровне и составлял 0 [0; 8,5] и 0 [0; 13] баллов, соответственно ($p=1,000$ при сравнении с показателями ИАК7 после 6-й инъекции ГИБП). Ремиссия заболевания (ИАК7=0) сохранялась у 65% (11/17) пациентов через 6 мес и у 60% (9/15) через 12 мес после завершения терапии.

Через 36 месяцев наблюдения у большинства пациентов I группы (53%) сохранялась ремиссия. У 47% (8 человек) периодически отмечались симптомы крапивницы: из них у 2 пациентов, так и не достигших полного контроля на терапии ГИБП (1 пациенту потребовался курс ГКС для купирования обострения), у 6 – рецидив болезни развился в период наблюдения.

При анализе данных группы II через 6 мес наблюдения ни у одного пациента не было зафиксировано ремиссии. Показатель ИАК7 оставался практически на прежнем уровне - 13 [10; 16] баллов, дети продолжали получать весь назначенный объём терапии.

Однако, у 32% пациентов II группы через 36 месяцев наблюдения возникла спонтанная ремиссия. Частота применения ГКС снизилась с 19 (46%) до 8 (20%) эпизодов за все время наблюдения.

При проведении **сравнительного анализа стратегий терапии ХСК** в группах I и II через 6 мес терапии полный контроль над болезнью (ИАК7 = 0) был достигнут у 3/4 пациентов, получавших омализумаб, и ни у одного из группы сравнения (таблица 3).

Через 36 мес контроль над болезнью сохранился у более половины пациентов основной группы и у каждого третьего – в группе сравнения. У 6 человек, получавших омализумаб, после завершения терапии ГИПБ в течение 3 лет развился рецидив заболевания.

Различия количественной оценки активности болезни по ИАК7 между сравниваемыми группами сохранялись до 6 мес терапии – зафиксированы в контрольной точке наблюдения. К 36 мес – статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 3. Основные показатели терапии через 6 и 36 месяцев после начала исследования в основной группе и группе сравнения

Показатели	Группа I, n = 17	Группа II, n = 41	p
Ремиссия, % (абс):			
через 6 мес	76 (13)	0	0,001
через 36 мес	53 (9)	32 (13)	0,129
ИАК7, баллы:			
исходно	16 [16; 18]	13 [10;16]	0,001
через 6 мес	0 [0; 1]	13 [10; 16]	0,001
через 36 мес	0 [0; 8,5]	8 [0; 13]	0,076

Почти половина пациентов в обеих группах за год до включения в исследование с одинаковой частотой применяли ГКС для купирования тяжелых обострений крапивницы.

Через 6 мес наблюдения в I группе на фоне омализумаба системные ГКС не применялись ни у одного ребенка, во II группе частота использования данных препаратов оставалась примерно на том же уровне - 43% (18).

Через 36 мес наблюдения частота обострений, потребовавших применения системных ГКС, снизилась с 41% (7) до 6% (1) случаев (p=0,011) и с 46% (19) до 20% (8) случаев в I и II группе, соответственно. Однако данные различия в группах были статистически не значимы (p = 0,258).

Терапия ГКС после окончания курса ГИБП потребовалась только одному подростку с поздним ответом на омализумаб с аутоиммунным тиреоидитом,

Сравнительный анализ в группе I и подгруппе IIa

При проведении сравнительного анализа стратегий терапии ХСК в репрезентативных выборках пациентов – группы I и подгруппы IIa, было выявлено, что исходный уровень ИАК7 у пациентов не различался, что свидетельствовало об идентичной исходной степени активности заболевания.

При анализе результатов исследования через 6 месяцев терапии частота достижения ремиссии была достоверно выше у пациентов в группе I — 76,4% (13) человек с ИАК7 = 0. В подгруппе IIa значение ИАК7 = 0 не было зафиксировано ни у одного пациента ($p = 0,001$).

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что у 53% пациентов, получивших терапию омализумабом, через 36 месяцев наблюдения сохранялась ремиссия. Это были именно те пациенты, которые быстро ответили на терапию ГИБП. Однако, при сравнении частоты наступления ремиссии у пациентов группы I и подгруппы IIa значимых различий выявлено не было ($p = 0,163$). Вместе с тем, в группе пациентов, получавших омализумаб (группа I) в дополнение к стандартной терапии, активность крапивницы через 36 мес наблюдения была достоверно ниже по сравнению с подгруппой сравнения (IIa), $p = 0,020$, что не было выявлено при первичном анализе данных в основных группах исследования – группе I и группе II (таблица 4, рисунок 4).

Таблица 4. Основные показатели терапии через 6 и 36 месяцев после начала исследования в группе I и подгруппе IIa

Показатели	Группа I, $n = 17$	Группа IIa, $n = 17$	p
Ремиссия, % (абс):			
через 6 мес	76 (13)	0	0,001
через 36 мес	53 (9)	29 (5)	0,163
ИАК7, баллы:			
исходно	16 [16; 18]	17 [16; 20]	0,347
через 6 мес	0 [0; 1]	16 [15; 21]	0,001
через 36 мес	0 [0; 8,7]	16 [0; 20]	0,020

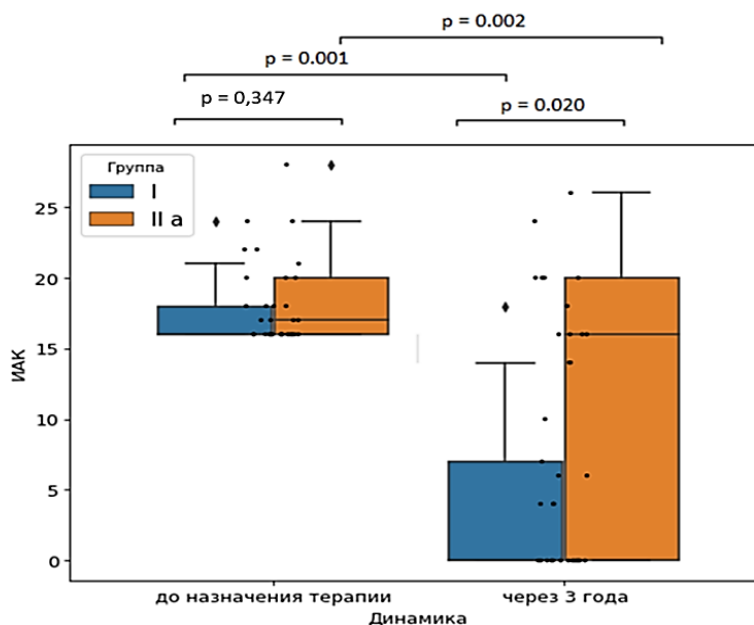


Рисунок 4. Динамика уровней ИАК7 в течение 36 месяцев наблюдения в группе I и подгруппе IIa

В основной группе I и в подгруппе сравнения Pa через 36 мес наблюдения снизилась частота применения ГКС: в группе омализумаба данные препараты потребовались 1 пациенту, в подгруппе Pa — 2 детям ($p = 1$).

Таким образом, добавление омализумаба к стандартной терапии у детей с ХСК позволило быстрее достичь контроль над симптомами: уже через 4 недели в 8 раз снизилась активность болезни по ИАК7 - с 16 [16; 18] до 2 [0; 3,5] баллов ($p=0,003$). Динамическое наблюдение и анализ отдаленных результатов показали, что у пациентов, которым был проведен курс ГИБП, даже спустя 36 мес сохранялся контроль над симптомами, а течение заболевания модифицировалось в более легкую форму в сравнении с активностью проявлений ХСК до начала лечения.

При анализе данных пациентов, получавших ГИБП, были выявлены фенотипические маркеры тяжелого течения и высокого риска обострения болезни: отягощенная наследственность по хронической крапивнице в семье по материнской линии, поздний (медленный) ответ на терапию омализумабом, наличие хронической индуцированной крапивницы, высокая активность болезни. Было отмечено, что наличие у пациентов, получавших ГИБП, родственников первой линии родства с диагнозом «хроническая крапивница» повышало вероятность рецидива болезни в течение всего периода наблюдения: все пациенты, у матерей которых была хроническая крапивница (21% - 3 ребенка), после завершения курса омализумаба отмечали рецидив болезни ($p=0,029$). У 86% (6) из 7 пациентов с медленным ответом на омализумаб в течение 3 лет наблюдения после завершения курса терапии развился рецидив ХСК ($p < 0,001$). У двоих пациентов с наличием одновременно ХСК и хронической индуцированной крапивницы ответ на терапию ГИБП был поздним, а ремиссия – непродолжительной (рецидив болезни возник уже через 8 мес).

Кроме того, исследовали взаимосвязь следующих показателей – низкого уровня общего IgE, эозинофилии, базопении, изменений ТТГ, D-димера, антител к ТПО и ТГ с параметрами эффективности ГИБП (скоростью ответа и уровнем ИАК7). Наличие хотя бы одного из перечисленных лабораторных маркеров было зафиксировано у большинства пациентов основной группы (88%).

Слабая обратная взаимосвязь низкого уровня общего IgE и активности болезни как исходно, так и через 36 месяцев наблюдения, свидетельствует о роли общего IgE в качестве биомаркера тяжелого течения ХСК. Значимых взаимосвязей лабораторных показателей со скоростью и выраженностью ответа на терапию омализумабом выявлено не было.

На основании анализа полученных результатов с использованием метода дерева решений была построена дискриминантная модель прогнозирования ответа на терапию ГИБП. В качестве атрибутов с наибольшим весом были определены следующие лабораторные показатели – D-димер, АТ-ТГ, ТТГ (рисунок 5, таблица 5), для каждого из которых определены значения. Точность и качество модели подтверждены результатами оценки с использованием матрицы ошибок и F1-меры (рис. 6). Построенная модель позволяет спрогнозировать ответ на терапию омализумабом у пациента с ХСК: например, при значении D-димера ниже 0,2 мг/л, уровне АТ-ТГ менее 12,8 МЕд/мл и ТТГ выше 1,62 МЕд/мл, ответ на терапию омализумабом наиболее вероятно будет быстрым и эффективным.

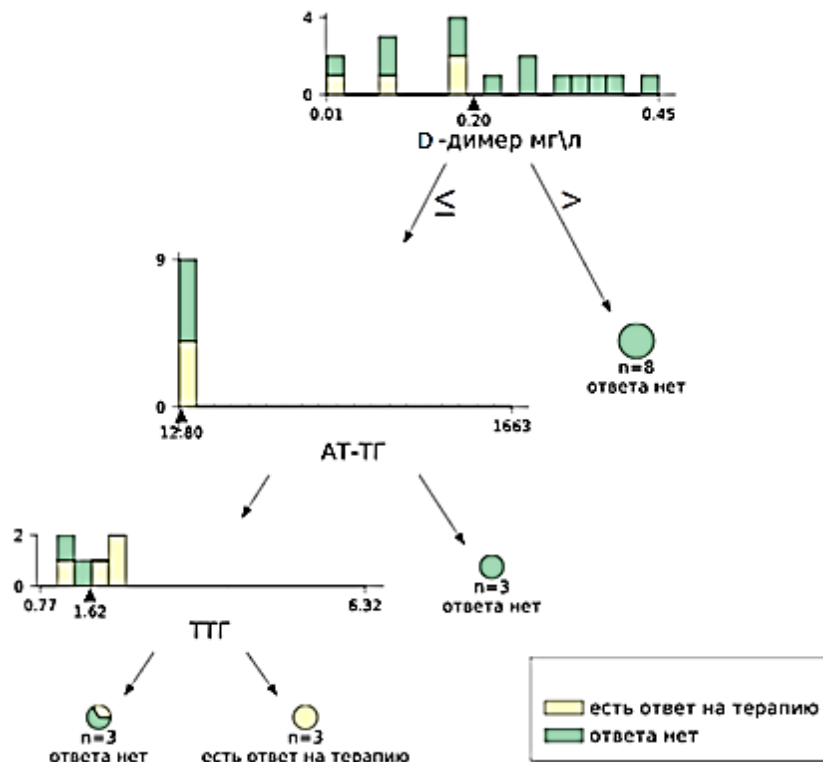


Рисунок 5. Дискриминантная модель прогнозирования ответа на терапию омализумабом

Таблица 5. Наиболее важные атрибуты и их вес в модели прогнозирования ответа на терапию.

Признак (атрибут)	Вес признака
D-димер	0,419853
АТ-ТГ	0,320894
ТТГ	0,259253

	precision	recall	f1-score	support
0.0	1.00	0.75	0.86	4
1.0	0.93	1.00	0.96	13
accuracy			0.94	17
macro avg	0.96	0.88	0.91	17
weighted avg	0.95	0.94	0.94	17

Рисунок 6. Оценка качества работы алгоритма дискриминантной модели прогноза (матрица ошибок для мультиклассовой классификации)

Примечание. Precision – точность класса, Recall – полнота, Support – количество пациентов, F1-score – F1-мера, Accuracy – точность модели, Macro average - среднее значение точности/полноты/f1-score, Weighted average - средневзвешенное значение точности/полноты/f1-score.

Безопасность терапии омализумабом

В период нашего исследования пациентам было проведено 102 введения омализумаба (204 подкожные инъекции). При этом, нежелательных реакций, связанных с его введением, зафиксировано не было. Таким образом, в нашем исследовании

применения омализумаба у подростков по показанию ХСК была подтверждена безопасностью и хорошая переносимость данного ГИБП.

Оценка качества жизни

У пациентов, получавших омализумаб, оценка качества жизни (КЖ) была проведена с помощью адаптированной русской версии опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), общий модуль которого содержит 23 вопроса, объединенные в блоки: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование (РФ). По сумме ответов определяют общий балл. Следует отметить, что по данным анкетирования, на фоне терапии как у самих пациентов, так и у их родителей, было отмечено улучшение всех анализируемых показателей.

На фоне терапии омализумабом у всех пациентов основной группы достоверно улучшились физическое и ролевое функционирование, а также общий балл (рисунок 7). Наметилась тенденция к улучшению в эмоциональном состоянии подростков и их социальном функционировании, однако достоверных различий получено не было.

Анализ взаимосвязи активности болезни и КЖ пациентов, получивших терапию омализумабом, показал отрицательную корреляцию умеренной силы между ИАК7 после 6 укола и физической активностью, эмоциональным состоянием, общением, жизнью в школе ($r = -0,43$, $p = 0,001$): на фоне терапии ГИБП, по мере снижения активности болезни, достоверно улучшились физическая активность, эмоциональная сфера, социальное функционирование - вернулось желание общаться со сверстниками и посещать школу.

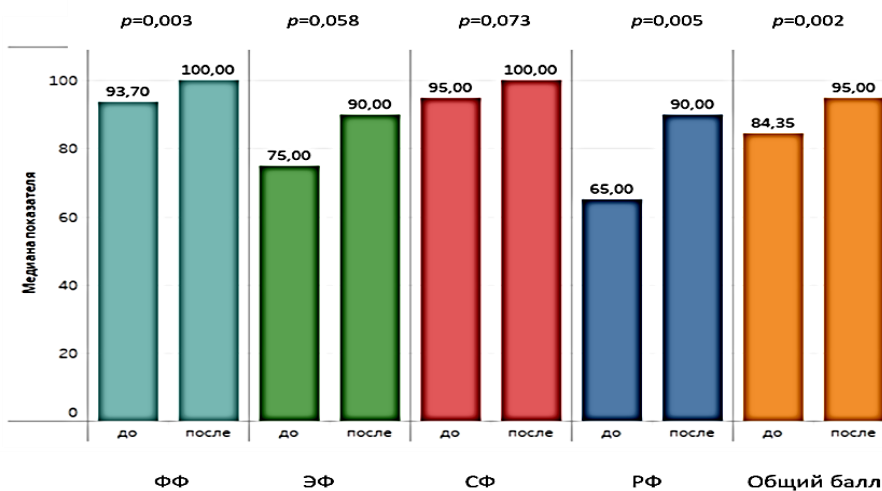


Рисунок 7. Динамика показателей КЖ до и после терапии омализумабом по общему модулю PedsQL при опросе пациентов

Примечание: ФФ – физическое функционирование, ЭФ – эмоциональное функционирование, СФ – социальное функционирование, РФ – ролевое функционирование.

Подтверждено выраженное улучшение качества жизни пациентов как по общему баллу опросника, так и по всем параметрам функционирования на фоне снижения активности болезни. При опросе пациентов установлено улучшение КЖ после окончания курса ГИБП: физическое функционирование улучшилось на 8 баллов ($p=0,002$), ролевое функционирование – на 28 ($p=0,005$), значение общего балла выросло

с 86,4 до 91 балла ($p=0,005$). Похожие результаты отмечены по результатам опроса родителей: с 78,7 до 90 баллов вырос показатель эмоционального функционирования ($p=0,029$), с 88,3 до 97 баллов – показатель социального функционирования ($p=0,007$) и с 69,7 до 88 баллов – показатель ролевого функционирования ($p=0,007$), увеличился общий балл (с 82,8 до 86,7 баллов, $p=0,005$).

Полученные в исследовании результаты позволили выделить у пациентов детского возраста фенотип ХСК тяжелого рецидивирующего течения (Фенотип №2, рисунок 23), характеризующийся следующими маркерами:

- клинические маркеры – высокая активность болезни (исходный уровень ИАК7 ≥ 16 баллов), наличие отягощенной наследственности по хронической крапивнице у ближайших родственников (матери), медленный ответ на омализумаб, наличие хронической индуцированной крапивницы;
- лабораторные биомаркеры – низкий уровень общего IgE (ниже 50 МЕ/мл), повышенные значения D-димера (более 0,2 мг/л), ТТГ, наличие АТ-ТГ и АТ-ТПО.

Наличие указанных параметров у пациента детского возраста свидетельствует о фенотипе ХСК тяжелого рецидивирующего течения, а также позднего ответа на терапию ГИБП. При данном фенотипе рекомендуется продлить применение омализумаба до 12 мес и рассмотреть добавление к нему циклоспорина при недостаточной эффективности ГИБП.

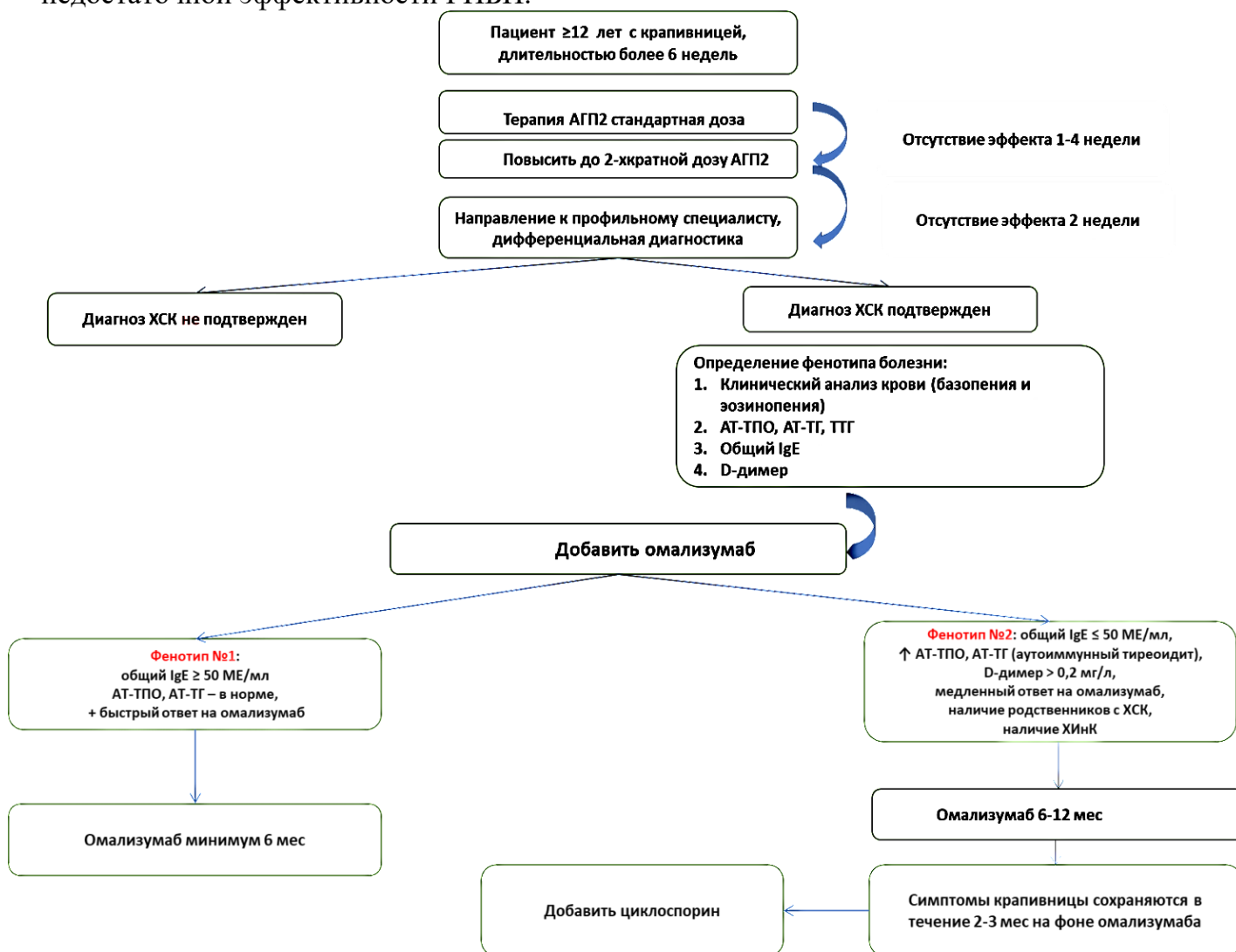


Рисунок 8. Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с ХСК.

Таким образом, на основании полученных результатов нами разработан алгоритм ведения детей с ХСК, позволяющий оптимизировать процесс оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией (рисунок 9).

Выводы

1. В современной реальной клинической практике наиболее часто используемой стратегией ведения пациентов с ХСК является длительное применение антигистаминных препаратов 2-го поколения в обычной или увеличенной двукратно дозе с добавлением на втором этапе генно-инженерного препарата омализумаб, а затем циклоспорина, если не удастся достичь ремиссии только на фоне ГИБП (альтернативная стратегия). Сочетание трех препаратов используют в случаях тяжелой и плохо контролируемой болезни, однако четких критериев для применения конкретной стратегии для педиатрической практики до сих пор не разработано.
2. Ключевыми фенотипическими параметрами тяжелого течения ХСК у пациентов детского возраста являются: отягощенная наследственность по хронической крапивнице (особенно по материнской линии), наличие госпитализаций по поводу обострений ХСК, наличие одного или нескольких лабораторных показателей: низкого уровня общего IgE, базопении, эозинопении, АТ к ТПО и ТГ, повышение D-димера и ТТГ, а также высокий исходный уровень активности болезни – ИАК7.
3. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии показал, что добавление омализумаба к стандартной терапии у детей с ХСК уже через 4 недели в 8 раз снижает активность болезни по ИАК7 - с 16 [16; 18] до 2 [0; 3,5] баллов ($p=0,003$); полного контроля над болезнью (ИАК7=0) к 3 мес достигают 70,5% пациентов, а к 6 мес - 76% детей. В то же время, ни один пациент, получавший только АГП2, через 6 мес наблюдения не достиг ремиссии, активность болезни сохранялась практически на прежнем уровне, ИАК7=13 [10; 16] баллов; через 36 мес в подгруппе наблюдения отмечено снижение ИАК7 лишь с 17 [16;20] до 16 [0; 20] баллов, $p=0,002$.
4. Омализумаб показал высокий профиль безопасности: не было зафиксировано общих и местных нежелательных явлений при его использовании у пациентов с ХСК.
5. Вне зависимости от стратегии лечения спонтанная ремиссия зафиксирована у 30% пациентов с хронической спонтанной крапивницей в течение 36 мес наблюдения. По данным опроса пациентов и их родителей, добавление омализумаба к терапии показало выраженное улучшение качества жизни пациентов как по общему баллу вопросника PedsQL, так и по всем параметрам функционирования на фоне снижения активности болезни (показателя ИАК7). У детей, которым был проведен курс ГИБП, даже спустя 36 мес сохранялся контроль над симптомами, а течение заболевания модифицировалось в более легкую форму в сравнении с пациентами, которые получали только стандартную терапию.
6. С помощью методов искусственного интеллекта была разработана дискриминантная модель прогноза и определены предикторы хорошего ответа на терапию омализумабом: D-димер $<0,2$ мг/л, АТ-ТГ $<12,8$ МЕд/мл и ТТГ $>1,62$ МЕд/мл.
7. Выявлены клинические биомаркеры-предикторы рецидива ХСК после 6-месячного курса омализумаба: медленное купирование симптомов крапивницы на фоне применения ГИБП, наличие родственников первой линии родства с хронической крапивницей (преимущественно по материнской линии), наличие у пациентов одновременно ХСК и ХИНК.

8. Выявленные фенотипические маркеры и лабораторные предикторы ответа на терапию ГИБП позволили разработать алгоритм ведения пациентов детского возраста с ХСК, оптимизировать выбор терапии для детей с тяжелым течением и высоким риском рецидива болезни.

Практические рекомендации

1. При оказании первичной медико-санитарной и первичной специализированной медико-санитарной помощи пациенту с крапивницей рекомендован полный физикальный осмотр врачом-педиатром, подробный сбор анамнестических данных и исследование клинического анализа крови и СРБ для исключения дебюта системных заболеваний и острых состояний. Рекомендуется снизить количество диагностических тестов для пациентов с ХСК в клинической практике, ограничив обследование клиническим анализом крови и определением СОЭ, D-димера, АТ-ТГ, АТ-ТПО, ТТГ, общего IgE, иные обследования/консультации специалистов следует осуществлять при наличии показаний.
2. При неэффективности или низкой эффективности антигистаминных препаратов пациентам с ХСК в возрасте 12 лет и старше рекомендовано применение омализумаба – второй линии терапии. Минимальный рекомендованный курс лечения составляет 6 мес - для пациентов с уровнем общего IgE более 50 Ме/мл и минимум 12 мес - для пациентов с низкими значениями общего IgE, при наличии аутоантител к щитовидной железе.
3. При выборе тактики ведения пациента детского возраста с хронической спонтанной крапивницей, резистентной к терапии H1-антигистаминными препаратами 2-го поколения в стандартных и увеличенных дозах, в целях выявления маркеров тяжести течения крапивницы и предикторов ответа на терапию ГИБП, следует (алгоритм, рис. 9): определить ИАК7 с уточнением количества обострений крапивницы; наличие ХИНК; выявить наследственную отягощенность по хронической крапивнице у родителей пациента; определить уровень общего IgE; АТ к структурам щитовидной железы (АТ-ТПО, АТ-ТГ), ТТГ, D-димера, количество базофилов, эозинофилов.
4. Следует рассмотреть дополнительное назначение циклоспорина при невозможности применения / продолжения терапии омализумабом или через 3 месяца на фоне отсутствия эффекта от него.
5. Пациентам с медленным ответом на терапию омализумабом, при наличии низкого уровня общего IgE, базопении, эозинопении, АТ-ТПО и/или АТ-ТГ, повышение ТТГ, D-димера, рекомендовано продлить применение омализумаба до 12 месяцев и рассмотреть дополнительное назначение циклоспорина.
6. Проведение образовательных мероприятий для пациентов и их родителей, использование «школ крапивницы» и современных источников информации, их стратификация, необходимо как для развития принципов партисипативности, так и для улучшения приверженности терапии, что особенно актуально для пациентов подросткового возраста.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей / Л.С. Намазова-Баранова., Е.А. Вишнёва, В.Г. Калугина [и др.] // **Педиатрическая фармакология.** – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 233-237. *

2. Successful omalizumab treatment in adolescents with chronic urticaria / E. Vishneva, L. Namazova-Baranova, A. Alekseeva [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and*

Clinical Immunology, Supplement. – 2018. – Т. 73. – № S105. – P. 137. (система цитирования Scopus).

3. Результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с хронической крапивницей: ретроспективное когортное исследование / **В.Г. Калугина**, Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // **Педиатрическая фармакология**. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 165-170. *

4. Клинический случай успешного лечения хронической спонтанной крапивницы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом / **В.Г. Калугина**, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва [и др.] // **Педиатрическая фармакология**. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 229-233. *

5. Современные подходы к ведению детей с крапивницей / А.А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, **В.Г. Калугина** [и др.] // **Педиатрическая фармакология**. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 67-84. *

6. **Калугина, В.Г.** Эффективность омализумаба в сочетании со стандартной терапией в сравнении со стандартной терапией без омализумаба у детей с хронической спонтанной крапивницей: 36-месячное сравнительное наблюдательное исследование / В.Г. Калугина, Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова // **Педиатрическая фармакология**. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 179-186. *

7. The results of long-term observation of adolescents with chronic spontaneous urticaria / L. Namazova-Baranova, E. Vishneva, V. Kalugina [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Т. 75. – № S109. – P. 560. (система цитирования Scopus)

8. A successful treatment with omalizumab of severe chronic spontaneous urticaria associated with autoimmune thyroiditis in children: a case report / J. Levina J., L. Namazova-Baranova, V. Kalugina // *Allergy*. – 2020. – Т. 75. – № S109. – P. 332-333. (система цитирования Scopus).

* – публикации в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ

Список сокращений

АГП2	– H1-антигистаминные препараты 2-го поколения
АТ-ТГ	– антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИАК7	– индекс активности крапивницы за 7 дней
КЖ	– качество жизни
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТТГ	– тиреотропный гормон
ХСК	– хроническая спонтанная крапивница
ХИНК	– хроническая индуцированная крапивница
IgE	– иммуноглобулин класса E

Калугина Вера Геннадьевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**

3.1.21 – Педиатрия

3.2.7. – Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Напечатано по решению
диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 20.10.2022 г.