

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б. В. ПЕТРОВСКОГО»

*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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

профессор РАН, доктор медицинских наук

Вишнева Елена Александровна

кандидат медицинских наук

Левина Юлия Григорьевна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....  | 4  |
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 5  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 15 |
| 1.1. Эпидемиология и бремя хронической крапивницы.....   | 15 |
| 1.2. Этиопатогенез ХСК.....  | 15 |
| 1.3. Диагностика ХСК.....  | 18 |
| 1.4. Лечение ХСК.....  | 19 |
| 1.5. Биомаркеры ХСК.....   | 24 |
| 1.6. Качество жизни пациентов с ХСК.....   | 28 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....  | 32 |
| 2.1. Структура исследования.....   | 32 |
| 2.2. Дизайн исследования.....  | 33 |
| 2.3. Методы исследования.....  | 38 |
| ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....   | 45 |
| 3.1. Клиническая характеристика пациентов основной группы (I).....                               | 45 |
| 3.2. Клиническая характеристика пациентов группы сравнения (II).....                             | 55 |
| 3.3. Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов групп I и II.....                  | 59 |
| 3.4. Анализ клинической характеристики пациентов группы I и подгруппы IIa.....                   | 61 |
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....  | 66 |
| 4.1. Динамика состояния пациентов основной группы на фоне терапии с добавлением омализумаба..... | 66 |
| 4.2. Динамика состояния пациентов группы сравнения на фоне стандартной терапии.....              | 68 |
| 4.3. Сравнительный анализ стратегий терапии ХСК в I и II группах.....                            | 68 |
| 4.3.1. Сравнительный анализ стратегий терапии ХСК в группе I и IIa подгруппе.....                | 70 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.4. Изучение фенотипических маркеров и предикторов эффективности омализумаба у детей.....                                  | 72  |
| 4.5. Построение моделей прогнозирования ответа на терапию омализумабом с применением методов искусственного интеллекта..... | 75  |
| 4.6. Безопасность терапии генно-инженерным биологическим препаратом у пациентов детского возраста с ХСК.....                | 78  |
| 4.7. Качество жизни у детей с ХСК, получающих генноинженерный биологический препарат.....                                   | 80  |
| КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....  | 86  |
| ОБСУЖДЕНИЕ.....   | 96  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....   | 111 |
| ВЫВОДЫ.....   | 114 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 116 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 118 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП2 – H1-антигистаминные препараты 2-го поколения

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАК7 – индекс активности крапивницы за 7 дней

КЖ – качество жизни

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ТТГ – тиреотропный гормон

ХСК – хроническая спонтанная крапивница

ХИНК – хроническая индуцированная крапивница

FDA - управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

IgE – иммуноглобулин класса E

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

IgA – иммуноглобулин класса A

IL – интерлейкин

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК), характеризуясь длительным волнообразным течением, является изнурительным состоянием для пациента любого возраста и всегда требует лечения [117]. Заболевание распространено повсеместно, за последнее десятилетие отмечается рост числа больных в 2-10 раз [97]. Распространенность хронической крапивницы среди детей до 18 лет составляет в среднем 1,4%, у взрослых данный показатель варьирует от 0,1 до 1,5% [97, 117]. 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 [76, 97], частыми обострениями, требующими обращения к специалисту и госпитализации, представляющими значимую финансовую нагрузку, как на семью пациента, так и на национальные системы здравоохранения [101]. Показано, что у взрослых пациентов ХСК снижает качество жизни, оказывает влияние на сон и повседневную активность, ухудшает производительность труда, социальное взаимодействие [117]. 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 [60, 28, 75].

В настоящее время как отечественными, так и зарубежными клиническими рекомендациями определен линейный подход к терапии ХСК [9, 120]. Группой препаратов первой линии для лечения ХСК у детей являются H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты 2-го поколения (АГП2), дозировку которых допускается увеличить при неэффективности стандартной терапии [9, 120, 58]. 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 [127]. 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 [101]. В сложившихся условиях закономерным является активный поиск новых, усовершенствованных подходов к ведению пациентов с ХСК, особенно – детского возраста [40].

Омализумаб (анти-IgE моноклональное антитело класса IgG<sub>1</sub>) является ключевой линией терапии ХСК [9, 120, 58]. 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 [29]. 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 [91, 17, 46]. 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 [102], 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 [36, 98]. Отмечено, что спонтанная ремиссия ХСК у детей

может наступать несколько быстрее и чаще, чем у взрослых [98]. 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 исследования**

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 [104]. В России подобных исследований в детской когорте пациентов не проводилось, описаны лишь единичные случаи

использования препарата [2], в том числе вне зарегистрированных показаний [13]. 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 исследования**

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  $\chi^2$  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.

### **Положения, 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 практику**

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 (EACCI – 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.

### **Личное участие автора в проведении исследования**

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 источника, из них – 119 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 23 рисунками, а также 2 клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и бремя хронической крапивницы

Хроническая крапивница распространена во всех странах мира, и за последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости в 2-10 раз, в зависимости от популяции и континента [97, 112, 53, 52]. По данным 2020 г., распространенность ХСК в Северной Америке и Европе составила 0,1% и 0,5%, при этом в странах Латинской Америки и Азии - 1,4% и 1,5%, соответственно [97, 76]. Причины данных различий распространенности заболевания в странах Северной Америки, Латинской Америки и Азии не ясны, требуются новые глобальные исследования. Отмечено, что средний возраст дебюта ХСК приходится преимущественно на молодой возраст - от 20 до 40 лет [44, 97, 101].

Среди детской популяции распространенность ХСК составляет в среднем 1,4% у детей до 18 лет и 1% - у детей младше 14 лет [97, 76]. В некоторых исследованиях показано, что распространенность ХСК такая же, как у взрослых [96]. Отмечено, что среди взрослых ХСК чаще болеют женщины (до 80%), у детей таких гендерных различий в заболеваемости не выявлено [111].

Около 10% пациентов с ХСК имеют ангиоотеки без уртикарных элементов на коже, однако точная распространенность этой формы крапивницы не известна. В то же время, по данным литературы, около 22% детей страдают индуцированной крапивницей - изолированной или в сочетании с ХСК, что, несомненно, утяжеляет состояние пациента [55, 88].

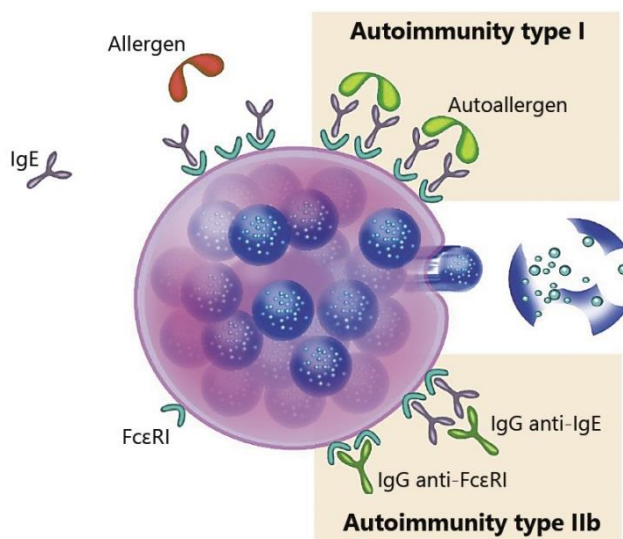
Данных об истинной распространенности ХСК у детей и подростков в Российской Федерации в доступных источниках обнаружено не было.

### 1.2. Этиопатогенез ХСК

ХСК – это наиболее часто встречающаяся разновидность хронической крапивницы, которая клинически проявляется возникновением уртикарных элементов на коже и/или ангиоотечек длительностью не менее 6 недель без каких-либо провоцирующих факторов [9]. Уртикарный элемент спонтанно

исчезает в период до 24 часов и может появляться на другом месте кожного покрова. ХСК – это заболевание, в основе которого лежит активация тучных клеток [9]. Систематический обзор и ряд исследований показали, что в большинстве случаев внешнюю причину ХСК выявить не удастся [19].

Дегрануляция тучных клеток – первое звено в цепи таких патогенетических изменений, как активация чувствительных нервов, вазодилатация и экстравазация, а также привлечение в кожу базофилов, эозинофилов и Т-клеток, которые, в конечном итоге, приводят к образованию волдыря, зуду и отеку. Патогенез ХСК, изученный у взрослых пациентов, может реализоваться двумя путями активации тучных клеток группой сигнальных молекул, приводящей к их дегрануляции: образование аутоантител IgE к аутоаллергенам (I тип иммунных реакций) и образование аутоантител IgG (IIb тип реакций) к рецепторам на тучных клетках [128]. Данные варианты аутоиммунной гиперчувствительности – основные причины активации и дегрануляции тучных клеток у большинства взрослых пациентов с ХСК (рисунок 1) [24].



### Рисунок 1. Патогенез острой и хронической крапивницы [128]

*Примечание:* патогенез острой аллергической крапивницы, представляющий собой I реактивный тип аллергической реакции (на рисунке - слева); справа изображен патогенез ХСК: I тип иммунной реакции (аутоаллергический) сопровождается образованием аутоантител IgE к антигенам тканей человека, увеличением экспрессии рецептора FcεRI на тучной клетке; IIb тип (аутоиммунный) - характеризуется образованием IgG антител к собственным антигенам.



При I типе аутоантигены перекрестно связываются с IgE аутоантителами на тучных клетках и базофилах, вызывая высвобождение вазоактивных медиаторов [128]. В исследованиях показано, что ключевой фермент синтеза гормонов щитовидной железы - тиреопероксидаза (ТПО) выступает антигеном при ХСК вследствие потери иммунологической толерантности к тиреоидным белкам [64]. Есть данные, что аутоантитела IgE против ТПО обнаруживаются у половины пациентов с ХСК [64]. Следует заметить, что у пациентов с ХСК формируются IgE антитела не только к ТПО, но и к другим аутоантигенам – тиреоглобулину, тканевым факторам и IL-24 [50, 66]. Описанный патогенез объясняет высокую эффективность омализумаба у пациентов, в крови которых обнаруживаются IgE не только к внешним аллергенам, но и к аутоаллергенам.

Второй тип гиперчувствительности, называемый IIb, представляет собой образование аутоантител классов IgG, IgM и даже IgA к высокоаффинному рецептору IgE, расположенному на тучных клетках и базофилах [65]. Обнаружение данных антител у пациентов с ХСК коррелирует с базопенией и эозинопенией [65]. Аутоиммунный механизм IIb типа при ХСК дополнительно подтверждается положительным тестом активации базофилов и тестом с аутологичной сывороткой - сыворотка субпопуляции больных с ХСК активирует гетерологичные базофилы благодаря наличию аутоантител против высокоаффинного рецептора к IgE (FcεRI) [72].

Существуют научные данные, что пациенты с аутоиммунным I и IIb типами различаются по клиническим характеристикам заболевания, лабораторным маркерам и ответу на лечение [128].

Пациенты с IIb типом патогенеза ХСК имеют более высокую активность и длительность болезни, а также более высокую частоту сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Именно у таких пациентов чаще выявляют аутоантитела, положительный тест активации базофилов и/или тест с аутологичной сывороткой, базопению, эозинопению и низкие уровни общего IgE [128]. При этом, пациенты с I типом ХСК имеют нормальные или

повышенные уровни общего IgE, сопутствующие аллергические болезни и быстро отвечают на лечение омализумабом [128].

Обсуждается еще один механизм возникновения ХСК, связанный с нарушением механизмов коагуляции: отмечено, что тяжесть болезни и ответ на терапию связаны с изменением уровня D-димера в крови пациентов. Активация процессов коагуляции и фибринолиза при ХСК подтверждается несколькими исследованиями [38, 123]. Также есть данные, полученные у взрослых пациентов, по генетическим предпосылкам развития ХСК [69].

Патогенез ХСК у детей мало изучен, данные по механизмам развития болезни экстраполированы из взрослой практики.

### **1.3. Диагностика ХСК**

Ведущие мировые и отечественные эксперты едины во мнении относительно обоснованности и ограничения объема обследований при ХСК [9, 117, 120]. Основными целями диагностики ХСК являются: исключение иного заболевания (аутоиммунные, аутовоспалительные, паразитарные болезни, хронические дерматозы), при которых крапивница может быть одним из симптомов [9, 120].

Дифференциальную диагностику ХСК проводят с мастоцитозом, уртикарным васкулитом, буллезным пемфигоидом, многоформной экссудативной эритемой, Т-клеточной лимфомой кожи, боррелиозом, полиморфными высыпаниями беременных, фиксированными лекарственными высыпаниями, системной красной волчанкой [9].

При этом, если в анамнезе пациента нет данных о временной связи между воздействием аллергена и появлением симптомов крапивницы, не рекомендуется проводить диагностические тесты с пищевыми продуктами, аэроаллергенами или лекарствами. Диагностические тесты для исключения инфекционных заболеваний, также рекомендовано проводить только при наличии соответствующих жалоб.

У детей с ХСК, имеющих отрицательный анамнез в отношении инфекций, а также с нормальными результатами физикального обследования,

рекомендовано проведение клинического анализа крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) [117, 9].

При этом, у пациента с ХСК следует провести диагностическое тестирование на аутоиммунные заболевания, которые могут быть связаны с данной патологией (например, аутоиммунный тиреоидит, который чаще встречается у подростков).

В случаях резистентности к АГП2, для выбора дальнейшей стратегии терапии может быть определен уровень общего IgE, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Таким образом, ценный вклад в диагностику и определение фенотипа болезни могли бы внести биомаркеры и предикторы ответа на конкретную стратегию терапии. Однако для детей данные показатели пока не разработаны.

#### **1.4. Лечение ХСК**

Основной целью лечения ХСК является достижение полного контроля над симптомами до тех пор, пока не наступит ремиссия заболевания [120]. Для осуществления данной цели рекомендовано оптимизировать как количество препаратов, так и их дозировки, необходимые для достижения и поддержания контроля над болезнью.

Первой линией терапии ХСК у детей являются антигистаминные препараты второго поколения, наиболее часто используемые из них — цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, лоратадин [9, 120]. Антигистаминные препараты первого поколения не рекомендованы к применению в педиатрической практике вследствие выраженных и доказанных побочных эффектов (седативный, антихолинергический) [9, 120]. Не рекомендовано использовать комбинации антигистаминных препаратов, в том числе разных поколений [9, 120]. При неэффективности использования стандартных доз антигистаминных препаратов второго поколения и сохранении симптомов крапивницы, рекомендовано увеличить дозу в зависимости от веса и возраста ребенка [9, 120]: в отечественных

рекомендациях это двукратное увеличение, в зарубежных — до 4 раз. К сожалению, от 25 до 50% пациентов не отвечают на данную терапию [127, 22]. Ведение детей, страдающих ХСК, резистентной к терапии увеличенными дозами антигистаминных препаратов, представляет собой наибольшую сложность. Вместе с тем, существуют данные о кардиотоксичности больших доз некоторых антигистаминных препаратов у взрослых, которые не были подтверждены [32]. В этих случаях рекомендовано использование препаратов следующих линий терапии: второй и третьей – омализумаба и циклоспорина, соответственно [117, 9].

Омализумаб – это генно-инженерный биологический препарат, моноклональное антитело против IgE класса IgG<sub>1</sub>. Препарат с 2014 г. одобрен для лечения детей с ХСК в возрасте 12 лет и старше, у которых ХСК не контролируется АГП2 [3]. Омализумаб снижает уровень IgE – основного звена при I типе патогенеза крапивницы, а также его высокоаффинного рецептора FcεRI - мишени при крапивнице, соответствующей IIb типу. При этом, скорость ответа на терапию у взрослых пациентов с I и IIb типом аутоиммунной ХСК, различаются [128]. У большинства пациентов с ХСК I типа, получавших омализумаб, симптомы крапивницы купируются в течение первого месяца после первой инъекции ГИБП. Однако некоторым больным требуются месяцы лечения омализумабом, чтобы активность крапивницы начала снижаться, что соответствует аутоиммунитету IIb типа, при котором уменьшение уровня свободного IgE и количества FcεRI на тучных клетках, являющихся мишенью для аутоантител IIb типа, приводит к замедлению аутовоспаления [128].

Применение омализумаба для лечения ХСК исследовано преимущественно у взрослых пациентов, наблюдения включали лишь небольшое количество подростков старше 12 лет (в 3 первых рандомизированных контролируемых исследованиях омализумаба для лечения ХСК) [86, 17, 46].

Данные 90 пациентов (лишь 5 из них – младше 18 лет) с ИАК7 > 12 баллов были проанализированы в проспективном, рандомизированном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании с диапазоном доз омализумаба 75 мг, 300 мг, 600 мг. Было показано, что группа пациентов, получавших омализумаб в дозе 300 мг и группа пациентов, использовавших препарата в дозе 600 мг, продемонстрировали лучшие показатели в сравнении с группой плацебо [17].

В многоцентровом исследовании III фазы ASTERIA II, в котором изучали применение омализумаба у пациентов с ХСК, участвовало 323 пациента (10 из них - младше 18 лет) с ИАК7  $\geq$  16, которые были рандомизированы для получения омализумаба в дозах 75 мг, 150 мг или 300 мг или плацебо в течение 12 недель [86]. Авторы обнаружили значительное снижение средних показателей тяжести зуда, а также снижение ИАК7, в группах, получавших дозы 150 и 300 мг. Наблюдаемые нежелательные явления не показали существенных различий в различных группах в исследовании, хотя частота была выше в группе, принимавшей 300 мг.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ASTERIA I оценивали эффективность и безопасность омализумаба у 319 пациентов (18 из которых - младше 18 лет) [46]. Пациенты были рандомизированы для получения омализумаба в дозировках 75 мг, 150 мг или 300 мг или плацебо в течение 24 недель. В группах омализумаба наблюдали значительное улучшение симптомов крапивницы и сохранение эффективности через 24 недели по сравнению с плацебо без значительных побочных эффектов.

Два других рандомизированных исследования также показали эффективность и безопасность омализумаба у взрослых пациентов с ХСК [90, 47]. По данным исследований, ответ на терапию часто наблюдали в течение недели после первой дозы; однако были и пациенты с медленным ответом – лишь через 3–5 месяцев лечения. Было отмечено, что у пациентов с

медленным ответом на омализумаб через несколько месяцев после прекращения применения омализумаба возникал рецидив ХСК [90, 47].

В настоящее время доза омализумаба, зарегистрированная для лечения ХСК - 300 мг 1 раз в 4 недели, однако экспертами обсуждается возможность ее индивидуального изменения у конкретного пациента при отсутствии ответа на терапию или, наоборот, при быстром и полном эффекте [120]. Результаты применения различных доз ГИБП при ХСК у подростков описаны лишь в исследовании реальной клинической практики. В проспективном открытом исследовании оценивали эффективность омализумаба в дозе 150 мг с интервалами от 15 дней до 7 недель у 68 пациентов с тяжелой рефрактерной крапивницей. При этом 78% пациентов достигли полной ремиссии во время терапии омализумабом, однако подгруппа подростков отдельно не анализировалась [100]. В другом исследовании 47 пациентов с ХК в возрасте от 16 до 74 лет получали омализумаб в дозах 150 или 300 мг ежемесячно [89]. Показано, что 84% пациентов из группы лечения омализумабом, получавших препарат в дозе 300 мг ежемесячно достигли клинической ремиссии. Отмечено, что из 20 пациентов, начавших лечение омализумабом в дозе 150 мг, лишь у 12 (60%) наблюдался полный ответ, у остальных пациентов только увеличение дозировки привело к купированию симптомов крапивницы.

Несмотря на то, что отдельные исследования омализумаба именно в детской популяции отсутствуют, опубликованные на сегодняшний день данные, полученные в группах взрослых с участием пациентов подросткового возраста, позволяют предполагать эффективность и безопасность этого препарата при лечении ХСК у детей. Но данный факт подчеркивает необходимость тщательного изучения омализумаба у детей с ХСК.

Следующей линией терапии ХСК, при недостаточной эффективности омализумаба и наличии признаков фенотипа крапивницы тяжелого течения и аутоиммунного патогенеза, – является циклоспорин [9, 120]. Использование

иммунодепрессанта рассматривают в случае, когда симптомы не удается купировать даже увеличенными дозировками АГП2 в комбинации с омализумабом или ГИБП не доступен. Применение циклоспорина ограничено риском побочных эффектов, что особенно нежелательно в педиатрической практике. Кроме того, данный препарат не зарегистрирован по показанию ХСК у детей, что требует привлечения врачебной комиссии или локального этического комитета для оформления его применения «off label».

Циклоспорин, ингибируя активность кальциневрина, блокирует продукцию IL-2, IL-3, IL-4, TNF- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов и, тем самым, ингибирует активированные Т-лимфоциты [78]. Поскольку IL-4 способствует выработке IgE, циклоспорин может ингибировать IgE-опосредованное высвобождение гистамина из тучных клеток.

В исследованиях циклоспорина у детей с ХСК наблюдали 24 пациента, резистентных к АГП2, в возрасте от 9 до 18 лет [45, 16, 83]. Препарат применяли в начальной дозе 3 мг/кг/сут, продолжительность лечения варьировала от 10 нед до 17 мес. [45, 16, 83]. Полный контроль над симптомами крапивницы был зарегистрирован у всех 24 пациентов в диапазоне от 2 дней до 3 месяцев от начала терапии. Время до рецидива после прекращения лечения варьировало у 9 из 24 пациентов в диапазоне от 1 недели до 37 месяцев. Во всех 3-х исследованиях не было описано значительных нежелательных явлений и изменений уровня креатинина или артериального давления.

При сравнительном анализе отдельного применения циклоспорина или омализумба у взрослых пациентов, первый показал меньшую эффективность [103].

Однако, циклоспорин может быть рекомендован исключительно как дополнительная опция для пациентов с тяжелым течением ХСК, резистентных к АГП2 и омализумабу и в случаях труднодоступности ГИБП.

Антилейкотриеновые препараты ранее входили в алгоритм лечения хронической крапивницы, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний к назначению при данном заболевании [116]. В последние годы была показана их низкая эффективность при ХСК. В актуализированном Международном консенсусе по ведению крапивницы препараты данной группы ограничены к применению [120].

При тяжелых обострениях хронической крапивницы допустимо применение системных глюкокортикостероидов коротким курсом до 3-7 суток на любой линии терапии [9].

Исследование по изучению стратегий лечения крапивницы, проведенное в РФ в 2020 г., показало, что большинство аллергологов-иммунологов следуют национальным документам и готовы увеличивать дозу АГП2 (64,2%) у взрослых [12]. На втором и третьем этапе часть специалистов добавляли монтелукаст (24,9%), на третьем – чаще назначали омализумаб, чем циклоспорин (28% и 10,9% соответственно,  $p < 0,01$ ). При этом врачи чаще встречались с острой (62%), чем с хронической (10,5%) крапивницей ( $p < 0,03$ ). Приведенные данные подчеркивают, что до сих пор существует приверженность врачей аллергологического сообщества следованию различным стратегиям лечения ХСК.

### **1.5. Биомаркеры ХСК**

В последнее десятилетие активно изучаются прогностические параметры тяжелого течения ХСК, а также биомаркеры, которые позволили бы осуществить выбор персонафицированной терапии. Анализ литературы показал, что существуют клинические и молекулярные маркеры, вероятно ответственные за тяжесть течения и прогноз заболевания у взрослых пациентов, страдающих ХСК [41]. Женский пол [54], наличие ангионевротического отека - факторы, связанные с менее благоприятным прогнозом течения ХСК [36]. Отсутствие клинического ответа на высокие дозы антигистаминных препаратов и наличие индуцируемой крапивницы также связано с более тяжелым течением заболевания [82, 106]. Учитывая,



что вышеперечисленные клинические данные имеют достаточно общее описание, практикующим специалистам необходимы более точные маркеры тяжелого течения крапивницы.

В настоящее время одним из важнейших молекулярных биомаркеров является С-реактивный белок. В нескольких исследованиях было обнаружено, что его уровни выше у пациентов с ХСК по сравнению со здоровыми людьми [92]. P. Kolkhir et al. в ретроспективном исследовании когорты взрослых пациентов с ХСК показали, что высокие значения СРБ связаны с нарушением качества жизни, положительным кожным тестом с аутологичной сывороткой и артериальной гипертензией [39]. A. Kasperska-Zajac et al. продемонстрировали прямую взаимосвязь IL-6 и СРБ; кроме того, были обнаружены более высокие уровни IL-6 у пациентов с ХСК по сравнению со здоровыми [67].

Важными показателями активности болезни также являются плазматические маркеры образования тромбина и фибринолиза, которые аномально высоки у пациентов с ХСК, как продемонстрировали R. Asero et al. [18, 109]. В данных исследованиях у значительной части пациентов из общего числа обследованных были выявлены повышенные уровни D-димера в плазме, что доказывало активацию фибринолиза и коррелировало с тяжестью болезни. Результаты были воспроизведены T. Takeda et al. [67].

Предполагают, что еще одним биомаркером является уровень базофилов в периферической крови. В исследовании K. Grattan et al. уменьшение общего количества базофилов в периферической крови было связано с активностью заболевания [58]: продемонстрирована отрицательная линейная корреляция между количеством базофилов и индексом ИАК7 у пациентов с хронической крапивницей. Более того, Y. Ye et al., анализируя базофильные поверхностные рецепторы, показали на группе из 82 взрослых пациентов, что количество базофилов, экспрессирующих CD203c, было значительно повышено в крови пациентов с тяжелой крапивницей по сравнению с пациентами с нетяжелой формой заболевания и здоровыми [68]. Витамин D,

как возможный биомаркер, не подтвердил своей значимости при ХСК [131]. При этом данных об изучении клинических биомаркеров тяжести течения ХСК у детей в научной литературе обнаружить не удалось.

Поскольку молекула IgE является точкой приложения действия омализумаба, ученые предположили, что его уровень у конкретного пациента может свидетельствовать об эффективности терапии. Данные самых первых исследований с использованием математического компьютерного моделирования, проведенных в 2014 г., свидетельствовали о низкой специфичности общего IgE как предиктора эффективности омализумаба [93].

Два других ретроспективных анализа – M. Metz et. al. (n = 51) и Viswanathan et. al. (n = 16) также не показали значительных различий в сывороточных концентрациях общего IgE между пациентами с наличием или отсутствием клинического эффекта от применения омализумаба [91, 130]. Однако в вышеупомянутых работах не была проведена стратификация уровней IgE в зависимости от клинического эффекта терапии.

В дальнейшем появились иные данные: исследовании MD. Straesser et. al., проведенном на когорте взрослых больных с ХСК, низкий уровень общего IgE ( $\leq 15,2$  МЕ/мл) коррелировал с худшим ответом на лечение омализумабом [108]. Показано, что 88-94% пациентов, ответивших на терапию, имели уровень IgE выше 50 МЕ/мл. В литературе описаны исследования, проведенные для подтверждения данного предположения. В 2018 г. опубликовано исследование R. Ertas et. al., в котором принимали участие 113 взрослых пациентов с ХСК, получавших терапию омализумабом [114]. Пациенты, не ответившие на терапию ГИБП, имели значимо более низкие уровни IgE (17,9, 17,0-55,0 МЕ/мл), чем частично или полностью ответившие на лечение пациенты (73,7, 19,45-153,8 МЕ/мл и 82,0, 46,2-126,5 МЕ/мл, соответственно) [114]. Также в данном исследовании пациенты с отсутствием эффекта от омализумаба имели более низкие значения общего IgE и соотношения уровней общего IgE до /после 12 недель терапии.

Таким образом, общий IgE рассматривается как один из возможных биомаркеров, значение выше 50 МЕ/мл свидетельствует о более высокой вероятности эффективности терапии омализумабом у взрослых пациентов.

По данным некоторых исследований уровень эозинофилов периферической крови также может коррелировать с ответом на терапию омализумабом. В исследовании P. Kolkhir et al. проводили анализ результатов клинического анализа крови 1613 взрослых пациентов, получавших терапию АГП2 или омализумабом, из них 10% пациентов с ХСК были с эозинопенией [51]. Снижение эозинофилов в данном исследовании было ассоциировано с женским полом, более тяжелым течением болезни, низким уровнем общего IgE, сниженным уровнем базофилов крови. Пациенты, не ответившие на терапию АГП2 или омализумабом, имели более низкие уровни эозинофилов, чем пациенты с эффектом от данной терапии. Сочетание эозинопении и базопении – являлось лучшим предиктором неэффективности применения АГП2, чем только снижение эозинофилов.

Еще в одном исследовании была проанализирована экспрессия рецептора FcεRI на базофилах [27]. Было показано, что исходная экспрессия данного рецептора на базофилах является потенциальным иммунологическим предиктором ответа на омализумаб. Пациенты, демонстрировавшие значительное клиническое улучшение, показали резкое снижение уровней базофильного FcεRI через 4 недели после начала ГИБП. Кроме того, особенно низкие исходные уровни FcεRI выявлены у пациентов, в дальнейшем не ответивших на терапию омализумабом.

Данные значимости D-димера как возможного предиктора эффективности терапии омализумабом разнятся. Авторы нескольких исследований не нашли связи уровня данного показателя с ответом на омализумаб у взрослых пациентов [26, 42]. В систематическом обзоре 2021 г., посвященном клиническим и биохимическим предикторам эффективности терапии различными препаратами, также сообщается, что высокие уровни ИАК7, СРБ, D-димера – являются предикторами плохого ответа на терапию

АГП2, низкий уровень общего IgE – предиктор плохого ответа на омализумаб [95].

Опубликованы данные, что наличие IgG к тиреопероксидазе щитовидной железы, а также сопутствующие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, ревматоидный артрит), были связаны с медленным и плохим ответом на омализумаб [25].

Наиболее чувствительные биомаркеры, которые показали свою специфичность в исследованиях у взрослых, например, аутоантитела к ТПО, IgM, IgG, IgA к высокоафинному рецептору FcεRI – не исследуют рутинно, что затрудняет их применение в ежедневной клинической практике.

Следует отметить, что исследований, изучавших предикторы эффективности омализумаба у детей, не проводили.

### **1.6. Качество жизни пациентов с ХСК**

Основной задачей лечения больных с хронической спонтанной крапивницей является достижение полного контроля над болезнью и улучшение качества жизни пациента [9, 120]. Выраженный зуд и мигрирующие, иногда большого размера, волдыри сильно ограничивают социальную жизнь пациентов, а также влияют на их эмоциональное состояние.

Качество жизни (КЖ), являясь трудно определяемым понятием, имеет большое значение как для взрослых, так и для детей, особенно, подростков, и включает в себя следующие параметры, влияющие на глобальную удовлетворенность жизнью: хорошее здоровье, полноценную социальную активность и занятость, личное и семейное благополучие, межличностные отношения, образование и досуг. Вместе с тем, в педиатрии существуют конкретные определения КЖ, одно из которых звучит как: «качество жизни — это восприятие и оценка ребенком различных ее сфер, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании» [115]. Термин КЖ применим ко всем составляющим жизненной сферы, на которые оказывают влияние здоровье или болезнь, -

«качество жизни, связанное со здоровьем» (HRQL - health-related quality of life) [30].

Концепция HRQL сформировалась для полноценного понимания «общего» качества жизни и, в большей степени, сосредоточена на тех аспектах, которые зависят или могут напрямую влиять на состояние здоровья человека. Таким образом, именно КЖ позволяет в настоящее время оценить эффективность конкретного медицинского вмешательства, а также уровень оказываемой медицинской помощи в целом. Основными оцениваемыми параметрами (аспектами) являются симптомы/активность заболевания и побочные эффекты терапии, удовлетворенность лечением, физическое функционирование и благополучие, социальное функционирование и удовлетворенность жизнью, а также психическое здоровье, включая эмоциональное благополучие и когнитивные функции. Изучение КЖ помогает реализовать персонализированный подход к терапии и дальнейшему наблюдению.

ХСК не является опасным для жизни состоянием, но значительно влияет на КЖ пациентов [110, 31]. Причина такого воздействия зависит от нескольких аспектов, характеризующих заболевание [120]:

- наличие внезапных, рецидивирующих симптомов и их изнурительный характер;
- появление усталости, нарушений сна, а также отсутствие концентрации - проблемы, часто связанные с постоянным зудом, который сопровождает крапивницу [119].
- видимые высыпания на коже могут приводить к смущению, стыду и трудностям в социальной жизни у пациентов, особенно подросткового возраста;
- наличие психологических проявлений, таких как тревога, депрессия, раздражительность;
- продолжительность болезни;
- сложность определения причин и/или триггеров болезни;

- неудовлетворительный ответ на доступные в настоящее время методы лечения.

Руководство EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, в котором представлены определение, классификация, диагностика и лечение хронической крапивницы, рекомендует оценивать КЖ у пациентов с ХСК в период дебюта болезни и при каждом последующем посещении специалиста [120, 79].

Существует несколько вопросников, оценивающих КЖ у пациентов с ХСК [113]:

- Chronic Urticaria Quality of life Questionnaire (CU-Q2oL) - вопросник качества жизни при хронической крапивнице;
- Chronic Urticaria Patient Perspective (CUPP) - перспективы пациента с хронической крапивницей;
- Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - вопросник качества жизни при ангионевротическом отеке;
- Dermatology Life Quality Index (DLQI) - дерматологический индекс качества жизни;
- SKINDEX-29 - инструмент измерения влияния кожных заболеваний на качество жизни.

В педиатрической практике возможно использование Children's Dermatology Life Quality Index – детского дерматологического индекса качества жизни, а также менее специального, но часто используемого при других детских заболеваниях инструмента - Pediatric Quality of Life (PedsQL).

При этом, у взрослых пациентов и старших подростков эксперты рекомендуют использовать специально созданные вопросники для определения качества жизни: вопросник качества жизни при хронической крапивнице (CU-Q2oL) [120, 1] и вопросник качества жизни при ангионевротическом отеке (AE-QoL) [132]. Кроме того, подчеркивается важность учета результатов оценки КЖ при принятии решения по выбору той или иной стратегии терапии для конкретного пациента.

Использование общих вопросников — инструментов, которые позволяют исследователям проводить анализ динамики состояния здоровья, показало, что с субъективной точки зрения ХСК представляет собой серьезное бремя. Пациенты, получавшие лечение по поводу ХСК, по сравнению с людьми без крапивницы, имели значительно худшие показатели, как по физическому, так и по психическому компоненту состояния здоровья [70]. По данным одного из исследований, проведенных у взрослых пациентов, было показано, что влияние ХСК на КЖ может быть аналогично эффекту, которое оказывает ишемическая болезнь сердца и другие хронические болезни [115, 33].

Следует отметить, что вопросники CU-Q2oL, AE-QoL, SKINDEX-29, CUPP – не валидированы у детей в России.

Отдельных исследований, изучавших качество жизни детей с ХСК, найдено не было.

Таким образом, крайне важным является как изучение фенотипов болезни ХСК, выявление маркеров тяжелого течения и предикторов ответа на терапию омализумабом, так и анализ влияния болезни на КЖ детей. Решению данной проблемы и посвящено наше исследование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ 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).

### 2.1. Структура исследования

При выполнении работы был проведен анализ научных данных современной зарубежной и отечественной литературы, касающихся различных подходов к ведению пациентов с ХСК, оценки активности патологического процесса и контроля над симптомами, качества жизни, а также внедрения в стандартную клиническую практику новых предикторов прогноза течения болезни и эффективности терапии.

Осуществлен анализ медицинской документации пациентов многопрофильного педиатрического центра за период 2014-2017 гг. (n=5320) с целью идентификации детей с хронической спонтанной крапивницей, в результате которого были идентифицированы 59 пациентов с диагнозом «хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница».

На следующем этапе, из 59 идентифицированных пациентов с ХСК, 18 детей были включены в инициированную к выполнению клиническую апробацию, одобренную Этическим комитетом Минздрава России, - «Персонализированная таргетная терапия хронической крапивницы у детей на основании результатов комплексного обследования с применением мультидисциплинарного диагностического алгоритма» [9, 8]. Эти пациенты



соответствовали критериям включения в протокол апробации и составили основную группу исследования.

Из 59 пациентов с ХСК, выявленных на первом этапе, 41 ребенок не соответствовал критериям включения в клиническую апробацию (по возрастному параметру, а также вследствие отсутствия возможности соблюдать протокол терапии, например, из-за удаленного места жительства). Эти дети были включены в группу сравнения и получали только стандартную терапию (не применялся омализумаб).

На основании проведенного проспективного динамического наблюдения в течение 36 мес. впервые в РФ были определены основные фенотипы ХСК у пациентов детского возраста, проанализированы параметры эффективности и безопасности добавления омализумаба к стандартной терапии, установлены маркеры тяжести течения ХСК и предикторы ответа на терапию генно-инженерным биологическим препаратом.

## 2.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. Дизайн исследования

I и II этапы исследования проводились параллельно.

На I этапе исследования был проведен поиск научных работ в базах данных (MEDLINE, EMBASE, PubMed Central (PMC), Europe PMC, Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials), Web of Science Core Collection, ScienceDirect, UpToDate, NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Поиск осуществлен по следующим ключевым словам «хроническая крапивница, омализумаб, дети, подростки», глубина поиска составила 5 лет (2012 - 2017г.). По результатам поиска было отобрано 49 публикаций, в анализ были включены 24 публикации: 14 обзорных статей, 8 описаний результатов рандомизированных контролируемых исследований с участием взрослых и подростков с ХСК, 2 единичных клинических случая применения омализумаба в педиатрической практике.

Дополнительный поиск был осуществлен в национальной библиографической базе данных научного цитирования (eLIBRARY.RU), по результатам было найдено 6 публикаций с описанием применения данного ГИБП у пациентов с ХСК в России: 3 обзорные статьи, 1 клиническое исследование у взрослых пациентов, 3 описания единичных клинических случаев (1 – у ребенка с ХСК).

Анализ и обработка результатов первого этапа осуществлялись в рамках описательной статистики.

Показано, что проблема лечения детей с ХСК является чрезвычайно актуальной. При этом данные об эффективности и безопасности омализумаба, в большинстве своем, экстраполированы на пациентов детского возраста из наблюдений, проведенных у взрослых и старших подростков. Отсутствуют исследования применения омализумаба в педиатрической практике, нет сведений о длительности его применения у детей, фенотипах пациентов с лучшим ответом на лечение.

На II этапе исследования был проведен анализ медицинской документации пациентов детского возраста многопрофильного

педиатрического центра за период 2014-2017 гг. (n=5320). Поиск осуществлен в медицинской информационной системе по кодам МКБ-10: «L50 Крапивница», а также «L50.1 Идиопатическая крапивница» в подразделениях нехирургического профиля. Из результатов поиска были исключены пациенты, у которых была однократно зафиксирована острая крапивница, дети с изолированной индуцированной крапивницей с доказанным провоцирующим фактором. Среди 5320 историй болезней пациентов было найдено 59 клинических случаев, соответствующих коду МКБ-10 «L50.1 Идиопатическая крапивница»: 30 девочек (50,8%) и 29 мальчиков в возрасте от 1 до 17 лет. У всех пациентов, включенных в исследование, был подтвержден диагноз хронической спонтанной (идиопатической) крапивницы согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) при длительности персистирования уртикарных высыпаний на коже и/или ангиоотекнов более 6 недель на момент первичного осмотра.

Для достижения цели диссертационного исследования и решения поставленных задач – изучения эффективности добавления омализумаба к стандартной терапии у детей с ХСК, выявления биомаркеров-предикторов эффективности данного ГИБП, определения фенотипических особенностей естественного течения болезни у пациентов, получавших терапию только АГП2, - было проведено сравнительное наблюдательное исследование двух независимо сформированных выборок – основной группы и группы сравнения.

#### *Основная группа (группа I)*

Критерии включения в основную группу 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 I группу:

- 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). Из 18 включенных в группу пациентов одна пациентка отказалась от терапии ГИБП после проведенного обследования, таким образом, группа I была представлена 17 пациентами.

Стандартной терапией ХСК являлись антигистаминные препараты в рекомендованных или высоких дозировках перорально ежедневно, в том числе в сочетании с циклоспорином, а также короткими курсами ГКС при обострении (по потребности). Высокой дозировкой антигистаминных препаратов считали двукратно увеличенные суточные дозы: для цетиризина – 20 мг, для левоцетиризина и дезлоратадина – 10 мг, для эбастина – 40 мг. Препарат омализумаб (гуманизированное IgG<sub>1</sub> моноклональное антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающееся с иммуноглобулином E) применяли в дополнение к стандартной терапии в фиксированной дозировке 300 мг циклически 1 раз в 4 недели подкожно в течение 6 месяцев согласно инструкции к препарату и клиническим рекомендациям.

#### *Группа сравнения (группа II)*

##### Критерии включения:

- 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:

- 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 и короткие курсы ГКС по потребности. Кроме того, 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 III этапе исследования проводилось динамическое наблюдение пациентов в контрольных точках. Исходы в обеих группах фиксировали через 6, 12, 36 мес на основании анализа данных медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) и данных осмотра/опроса (визит/телефонный контакт). Исследовали: активность болезни, потребность в стандартной терапии и средствах для купирования обострений. У пациентов основной группы также изучали эффективность, переносимость и безопасность терапии ГИБП в дополнительных точках - через 6 и 12 мес после последней инъекции омализумаба; уровень качества жизни перед инициацией терапии омализумабом и через 6 мес лечения.

На IV этапе исследования был осуществлен анализ полученных данных. На основании данных мировых исследований и полученных собственных результатов были изучены параметры эффективности и безопасности омализумаба, проведен поиск и анализ клинических и лабораторных маркеров, которые помогали бы в определении фенотипа болезни и прогноза ответа на терапию ГИБП. Был проведен анализ корреляций между данными показателями и скоростью ответа на ГИБП, уровнем ИАК7 у пациентов, длительностью ремиссии, а также определен риск развития рецидива болезни. На основании полученных результатов были определены основные фенотипы болезни у пациентов детского возраста, а также разработаны рекомендации по совершенствованию медицинской помощи детям с ХСК.

### **2.3. Методы исследования**

В соответствии с целью и задачами в исследовании использовали аналитический, клинический, лабораторно-инструментальный методы, метод анкетирования и статистического анализа.

*Аналитический метод* применялся нами на всех этапах исследования.

На первом этапе был проведен анализ клинических рекомендаций и современной научной литературы.

На следующем этапе исследования указанный метод использовали для анализа данных деперсонализированной базы пациентов с ХСК,

сформированной на основании выкопированных сведений из историй болезней и амбулаторных карт пациентов, наблюдавшихся в многопрофильной педиатрической клинике третьего уровня.

Для всех пациентов была разработана индивидуальная информационно-регистрационная карта (ИРК) и создана единая база данных, в которую для последующего анализа вносили следующие данные:

- демографические данные - пол, дата рождения, состав семьи (персональные сведения – закодированы);

- жалобы;

- особенности течения ХСК (длительность болезни, частота обострений, данные лабораторного и инструментального обследования, сопутствующая аллергическая патология и профиль сенсибилизации, коморбидные состояния);

- данные о наследственности, в том числе по аллергическим заболеваниям;

- у всех пациентов проводилась оценка степени тяжести ХСК согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и установленным международным критериям EAACI (определи уровень ИАК7);

- данные контрольных визитов;

- потребность в препаратах ежедневной терапии в суточных дозах (мг);

- в ИРК пациентов основной группы дополнительно вносили сведения о начале и продолжительности терапии ГИБП, общих и местных реакциях на его введение.

Аналитический метод использовали для определения клинической характеристики основной и группы сравнения, на следующих этапах – для анализа полученных результатов, а также формирования основных выводов диссертационного исследования.

### ***Клинические методы исследования***

Данные методы включали в себя сбор жалоб и данных анамнеза, осмотр с применением методов пальпации, аускультации, оценку характерных основных и сопутствующих неспецифических симптомов.

### ***Лабораторно-инструментальные методы исследования***

Обследование пациентов *основной группы*, получавших омализумаб, проводили по единому диагностическому комплексному алгоритму согласно протоколу клинической апробации, который включал:

- клинический анализ крови (проводился двухкратно: до терапии ГИБП и через 6 мес);
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови - определяли концентрацию в крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего и прямого билирубина и глюкозы, мочевины и креатинина. Также были исследованы: уровень С-реактивного белка, С3/С4-компонентов комплемента, D-димера, гормоны щитовидной железы, белковые фракции;
- иммунологический анализ крови (IgA, M, G, E);
- определение аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе, антинуклеарных антител;
- аллергологическое обследование – определение специфических IgE к пищевым, бытовым, ингаляционным и эпидермальным аллергенам (проводили с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB);
- с целью исключения инфекционного процесса определяли антитела к гельминтам (IgG к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису); выявление *Helicobacter pylori* (при проведении гастроскопии);



•исследования, проводившиеся по показаниям (УЗ исследование, а также иные визуализационные методы для исключения паранеопластических процессов).

Все пациенты группы были проконсультированы следующими специалистами: дерматовенерологом, эндокринологом детским, ревматологом (гастроэнтерологом – при наличии показаний) для исключения редкой синдромальной наследственной патологии, иммуноопосредованных заболеваний соединительной ткани и хронических инфекций.

Обследование пациентов *группы сравнения* включало:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови, определение С3/С4-компонентов комплемента;
- иммунологический анализ крови (общие IgA, IgM, IgG, IgE);
- определение аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе;
- аллергологическое обследование – определение специфических IgE к пищевым, бытовым, ингаляционным и эпидермальным аллергенам (проводили с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP - UniCAP System, Thermo Fisher Scientific);
- с целью исключения инфекционного процесса – определение антител к гельминтам.

### ***Метод анкетирования***

Для пациентов, получавших омализумаб, была проведена **оценка качества жизни** с помощью адаптированной русской версии вопросника Paediatric Quality Of Life – PedsQL™4.0 (Varni J. et al., USA, 2001). Данный вопросник является простым в использовании, при этом надежным инструментом в изучении качества жизни детей разного возраста [129]. PedsQL содержит вопросы для пациентов определенных возрастов, отдельно для детей и родителей. В нашем случае использовался вариант вопросника

для возрастов 8-12 лет, 13-18 лет. Вопросник разделён на 4 блока и состоит из 23 вопросов, которые описывают физическое, эмоциональное, социальное и ролевое функционирование. Блок физического функционирования содержит 8 вопросов; блоки, посвященные эмоциональному, социальному и ролевому функционированию, содержат по 5 вопросов в каждом, на которые пациент должен ответить самостоятельно. Имеются отдельные формы с похожими вопросами, на которые предлагается ответить одному из родителей. Оценка результатов осуществляется в баллах от 0 до 100, где 0 баллов – максимально отрицательное влияние ХСК на качество жизни, 100 баллов – отсутствие негативного влияния болезни (на конкретный параметр или в целом), соответствует высокому качеству жизни. Каждому баллу соответствует определенная описательная характеристика влияния болезни на повседневную жизнь пациента: 0 баллов – все время/чрезвычайно беспокоило; 25 – часто беспокоило; 50 – иногда беспокоило; 75 – почти никогда не беспокоило; 100 – никогда не беспокоило.

Степень тяжести ХСК оценивали с применением еще одного метода анкетирования - Индекса активности крапивницы за последние 7 суток (ИАК7), валидированного инструмента оценки достижения контроля над ХСК [56]. Значение ИАК7 определяли суммированием баллов ежесуточной оценки количества волдырей и выраженности кожного зуда за 7 дней (таблица 1). Индекс подсчитывали следующим образом: количество волдырей и интенсивность зуда в виде суммы баллов за сутки — от 0 до 6; за неделю — максимум 42 балла.

**Таблица 1. Оценка индекса активности крапивницы за 7 суток**

| Оценка в баллах | Количество волдырей                   | Кожный зуд  |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| 0               | Отсутствуют                           | Отсутствует   |
| 1               | Малое<br>( $< 20$ волдырей за 24 ч)   | Слабый (имеется, но не беспокоит)                               |
| 2               | Умеренное<br>(20–50 волдырей за 24 ч) | Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на) |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | ч)  | повседневную деятельность или сон)  |
| 3 | Большое<br>( $> 50$ волдырей за 24 ч, или большая поверхность, состоящая из волдырей) | Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность и/или сон) |

Тяжелой неконтролируемой считали ХСК при индексе активности крапивницы за предшествовавшие 7 суток (ИАК7)  $\geq 16$  баллов. Оценку активности ХСК проводили при опросе пациентов и их родителей (в случаях, когда пациент затруднялся дать ответ о количестве высыпаний за сутки) во время очных консультаций при включении в исследование и в контрольных точках.

#### ***Методы статистической обработки результатов***

Расчет необходимого объема выборки предварительно не производили. Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, sklearn, pandas и numpy в Python (версия 3.9). Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине использовали описание количественных показателей с указанием медианы  $Me$  и [25; 75] перцентилей. Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела–Уоллиса ( $\geq 3$  выборок). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2 \leq 5$ ). Расчет статистической значимости попарно связанных количественных выборок проводили непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона; качественных — путем расчета теста Мак-Немара. Для выявления корреляций между параметрами применяли критерий Спирмена.

Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществляли перерасчет уровня значимости  $p$  с применением поправки Бонферрони. Для анализа изменений значений ИАК7 на фоне лечения использовали критерий Фридмана, для изменения бинарных признаков — Q-критерий Кохрена. Проверка гипотез была двусторонней, значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

Для задач прогнозирования и интеллектуального анализа данных использовали язык программирования Python, который применяется в различных областях науки для проведения интеллектуального анализа данных и прогнозирования, машинного обучения. Алгоритмы данных реализуют на языке Python с помощью специализированных библиотек. Для создания модели прогноза было использовано дерево решений, которое представляет собой классификатор с древовидной структурой, состоящий из узлов — корневого, промежуточных и листовых. Дерево решений использовано для задач классификации в интеллектуальном анализе данных благодаря его способности обрабатывать как категориальные, так и непрерывные данные.

### ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

#### 1.1. Клиническая характеристика пациентов основной группы (группы I)

В основную группу исследования было включено 18 детей с ХСК, полностью соответствующих критериям включения. После проведенного обследования одна пациентка отказалась от дальнейшего наблюдения и терапии ГИБП. Таким образом, фенотипические особенности ХСК в данной группе изучали на основании анализа результатов наблюдения 17 подростков с ХСК, из них 53% (9) девочек и 47% (8) мальчиков.

Анализ демографических данных пациентов (распределения по регионам РФ) показал, что 71% (12) детей зарегистрированы в Центральном федеральном округе: 5 – в Москве, 4 – в Московской области, 2 – в Рязани, 1 – в Белгороде. 28% (5) пациентов были из других регионов: 3 детей из Приволжского федерального округа: 2 – из Казани, 1 – из Оренбурга; 2 пациента - из Северо-Кавказского федерального округа: 1 – из Чеченской республики, 1 – из Ставропольского края.

Медиана возраста пациентов составила 16 [14; 16] лет, рост – 169 (min – 146, max – 188) см, масса тела – 63 (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.

Из анамнеза пациентов группы известно, что по месту жительства врачами-педиатрами и аллергологами-иммунологами неоднократно назначались длительные гипоаллергенные диеты без эффекта.

Коморбидные состояния зафиксированы у 13 пациентов. Болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 41% (7) детей: из них 6 пациентов наблюдались с хроническим гастродуоденитом, 4 – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 18% (3) пациентов: из них у 1 также отмечался гипотиреоз и у 1 - тиреотоксикоз; патология кожных покровов (себорейный дерматит) и ЛОР-органов

(хронический тонзиллит) выявлена в 12% (2) случаях, селективный дефицит IgA – у 6% (1) пациентов. У 23,5% (4) подростков сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Дебют симптомов крапивницы отмечался в среднем в 11 лет  $\pm$  4 года (min 3; max 16). Анализ длительности заболевания показал, что симптомы персистировали 36 [8,5; 66] месяцев.

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.

Проведен анализ активности болезни – тяжести симптомов крапивницы; медиана ИАК7 в группе составила 16 [16; 18] баллов.

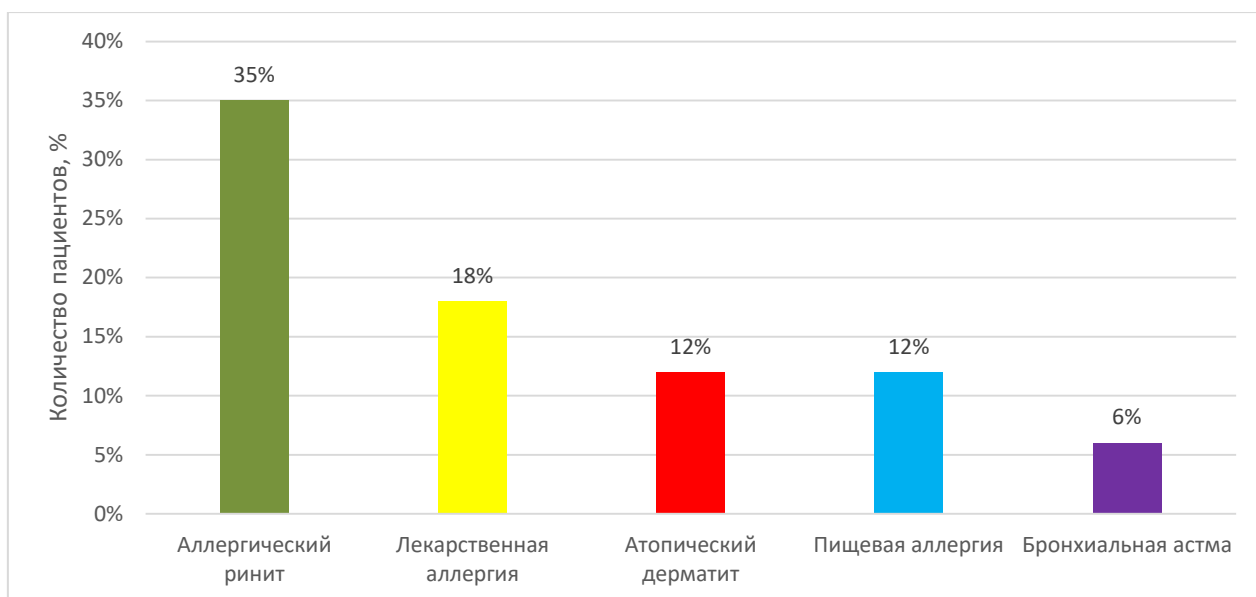
У всех обследованных пациентов был проанализирован наследственный анамнез по аллергическим болезням (табл. 2). У 72% (13) детей были родственники разной степени родства с аллергической патологией. Наиболее часто встречался поллиноз – в 47% случаев, на втором месте – хроническая крапивница – 31%. Среди родственников первой линии родства (родители) в 5 случаях встречался поллиноз, в 3 – крапивница, в 2 – ангионевротический отек, по одному случаю – бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, лекарственная аллергия и проявления фотодерматоза. Наследственность среди родственников второй линии родства (дедушка, бабушка): у родственников 2 пациентов - бронхиальная астма, у 1 – поллиноз, у 1 – аллергический ринит. При анализе отягощенной наследственности у родственников третьей линии родства была выявлена в 1 случае хроническая крапивница и у 1 – аллергический ринит. По 2 пациента имели родственников с аллергической патологией I и II, а также I и III линий родства. Других сочетаний по наследственной патологии обнаружено не было. У 4 пациентов семейный анамнез отягощен не был (табл. 2).

**Таблица 2. Наследственный анамнез по аллергическим болезням у пациентов с ХСК основной группы**

| Аллергические болезни у родственников пациентов, n=13 | Первая линия родства, % | Вторая линия родства, % | Третья линия родства, % | Всего пациентов, % |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| Бронхиальная астма                                    | 8                       | 15                      | -                       | 23                 |
| Аллергический ринит                                   | 8                       | 8                       | 8                       | 24                 |
| Поллиноз  | 39                      | 8                       | -                       | 47                 |
| Лекарственная аллергия                                | 8                       | -                       | -                       | 8                  |
| Хроническая крапивница                                | 23                      | -                       | 8                       | 31                 |
| Ангиоотек   | 15                      | -                       | -                       | 15                 |
| Пищевая аллергия                                      | 8                       | -                       | -                       | 8                  |
| Фотодерматоз  | 8                       | -                       | -                       | 8                  |

При анализе сопутствующей аллергической патологии (рисунок 3) у 41% (7) пациентов с ХСК выявлены другие аллергические заболевания: аллергический ринит диагностирован у 35% (6) человек, лекарственная аллергия у 18% (3), атопический дерматит у 12% (2), пищевая аллергия у 12% (2) человек, бронхиальная астма у 6% (1) пациентов. Сочетания нескольких аллергических заболеваний отмечены у 4 человек.

У 59% (10) пациентов сопутствующих аллергических заболеваний выявлено не было.



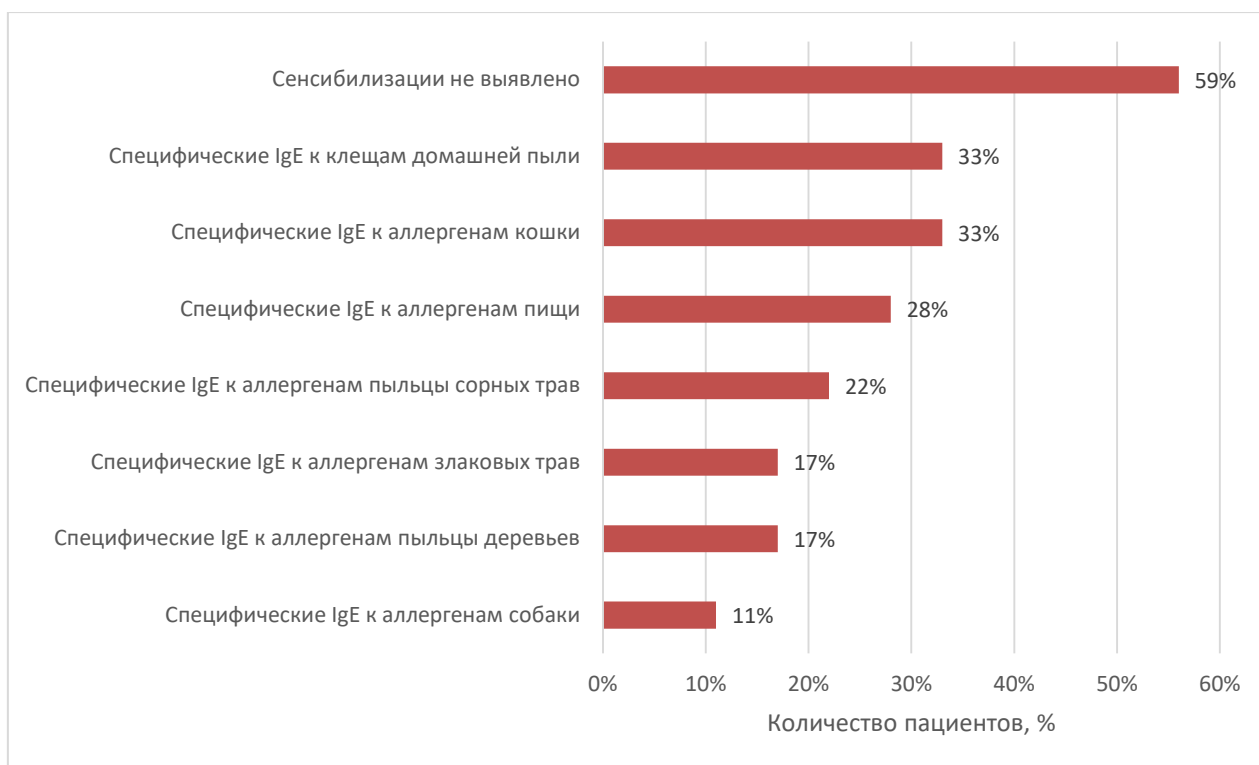
**Рисунок 3. Сопутствующие аллергические болезни у пациентов основной группы (n=17)**

Профиль сенсibilизации к основным группам аллергенов у пациентов с ХСК определяли до начала терапии ГИБП по уровню специфических IgE в сыворотке крови (рисунок 4). Исследовали титры специфических IgE к клещам домашней пыли, к аллергенам кошки, к аллергенам собаки, к аллергенам пищи, к аллергенам пыльцы сорных трав, к аллергенам злаковых трав, к аллергенам пыльцы деревьев.

У большинства пациентов (10 человек, 59%) сенсibilизации к исследуемым аллергенам выявлено не было.

У оставшихся 7 детей с ХСК по результатам обследования была выявлена сенсibilизация. Наиболее часто встречалась сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли и к аллергенам кошки – по 33% пациентов, соответственно. При изучении значений ИАК7 у пациентов с наличием / отсутствием сенсibilизации статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,958$ ). Полисенсibilизация отмечалась у 35% (6) пациентов.





**Рисунок 4. Анализ сенсibilизации пациентов с ХСК основной группы I (n=17)**

При изучении значений ИАК7 у пациентов с наличием/отсутствием коморбидных состояний значимых различий выявлено не было ( $p=0,228$ ).

Анализ количества тяжелых обострений крапивницы показал, что 41% (7) пациентам потребовалось введение системных глюкокортикостероидов за последний год до начала терапии ГИБП (per os, в/м) вследствие обострений крапивницы. 29% (5) пациентам из данной группы потребовалось стационарное лечение по поводу обострений ХСК (у троих подростков зафиксировано по две и более госпитализации).

Анализ изучаемых параметров показал, что у пациентов, в анамнезе которых были зафиксированы госпитализации по поводу обострений крапивницы, отмечался более высокий уровень ИАК7 при включении в исследование ( $p=0,045$ ). Крапивница у данных пациентов характеризовалась наиболее тяжелым течением. При этом достоверной связи значений ИАК7 с частотой применения ГКС не выявлено.

При изучении терапии, которую получали пациенты до назначения ГИБП было выявлено, что все дети с ХСК на момент включения в исследование не менее 3 мес принимали возрастные или увеличенные дозировки антигистаминных препаратов, некоторые пациенты — в сочетании с иммунодепрессантом. Наиболее часто пациенты получали антигистаминные препараты 2 поколения – левоцетиризин (65%) и цетиризин (6%), на втором месте – комбинации различных препаратов. 10 пациентам (59%) дополнительно назначались курсы монтелукаста, на фоне которого ремиссии достигнуто не было.

У пациентов данной группы были проанализированы следующие лабораторные показатели: биохимический анализ крови (исследуемые показатели - АЛТ, АСТ, билирубин общий, щелочная фосфатаза, мочеви́на, креатинин, у всех пациентов были в пределах референсных значений), D-димер, С-реактивный белок, уровни эозинофилов и базофилов в сыворотке крови, С3 и С4 компоненты комплемента, гормоны щитовидной железы (ТТГ), аутоантитела к щитовидной железе (АТ-ТГ, АТ-ТПО), общие иммуноглобулины А, М, G, Е.

Проведена оценка клинически значимых показателей, которые по данным литературы влияют на тяжесть течения болезни и ответ на терапию (таблица 3). У 1 пациента отмечено незначительное повышение уровня С-реактивного белка, у 2 – повышение значений IgA и ТТГ, у 8 пациентов - повышение С3 компонента комплемента. Уровень D-димера, С4 компонента комплемента, IgG, IgM были в пределах референсных значений.

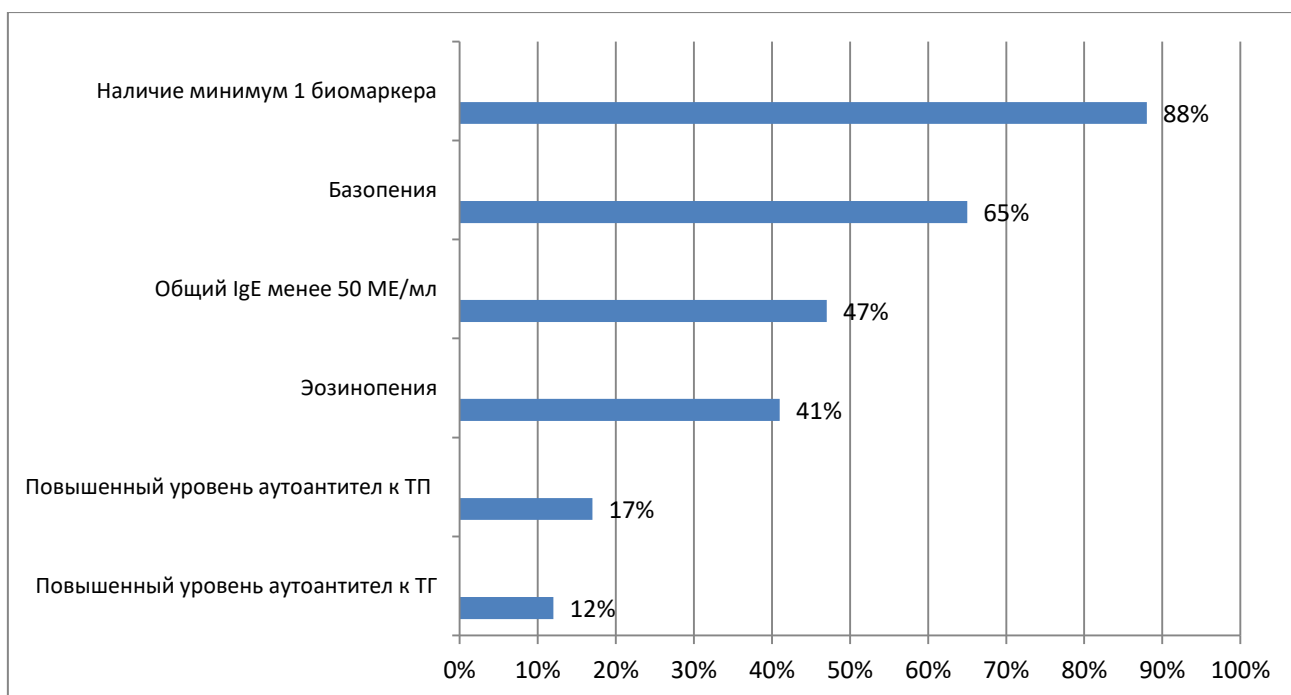
**Таблица 3. Лабораторные показатели I группы пациентов с ХСК, получавших омализумаб (n=17)**

| 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, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,11 [0,1; 0,3]   | 0,1–0,6   |    |
| Эозинопения                        |                   |   | 7  |
| Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$   | 0,03 [0,02; 0,04] | 0,04–0,2  |    |
| Базопения                          |                   |   | 11 |
| АТ-ТПО, МЕд/мл                     | 7,7 [0,5; 14]     | <26   |    |
| ↑ АТ-ТПО                           |                   |   | 3  |
| АТ-ТГ, МЕд/мл                      | 9 [1,3; 16,4]     | <64   |    |
| ↑ АТ-ТГ, МЕд/мл                    |                   |   | 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               |                   |   | 8  |

Также у всех подростков определяли концентрацию в крови ревматоидного фактора, аутоантител к протеиназе 3, к двухцепочечной ДНК – все показатели были в пределах референсных значений. Определение в крови антител к гельминтам, проведенное всем пациентам в группе, также показало отрицательный результат.

Был проведен поиск и анализ возможных биомаркеров фенотипа болезни и предикторов ответа на ГИБП среди следующих лабораторных параметров: наличие эозинопении, базопении, наличие аутоантител 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 (таблица 3). Частота встречаемости биомаркеров в группе I была следующей (рисунок 5): у 65% (11) человек отмечалась базопения, у 47% (8) человек общий IgE был ниже 50 МЕ/мл, у 41% (7) - эозинопения, у 17% (3) человек выявлены аутоантитела к тиреоидной пероксидазе, у 12% (2) – аутоантитела к тиреоглобулину.

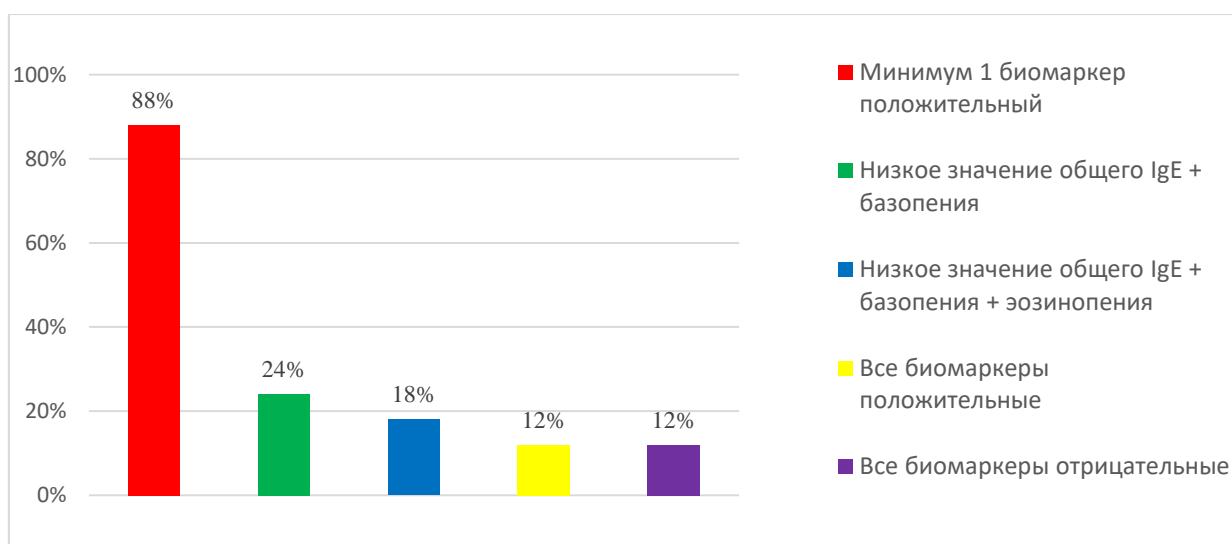


**Рисунок 5. Частота встречаемости биомаркеров в I группе**

Сочетание одновременно всех пяти вышеперечисленных лабораторных показателей наблюдалось у 2 пациентов (12%); низкий показатель общего IgE в сочетании с базопенией и эозинопенией – у 3 пациентов (18%); низкий показатель общего IgE в сочетании только с базопенией – у 4 пациентов (24%); у 15 пациентов (88%) выявлен как минимум один показатель (эозинопения, базопения, снижение значения общего IgE ниже 50 МЕ/мл, высокие уровни аутоантител к щитовидной железе) (рисунок 6).

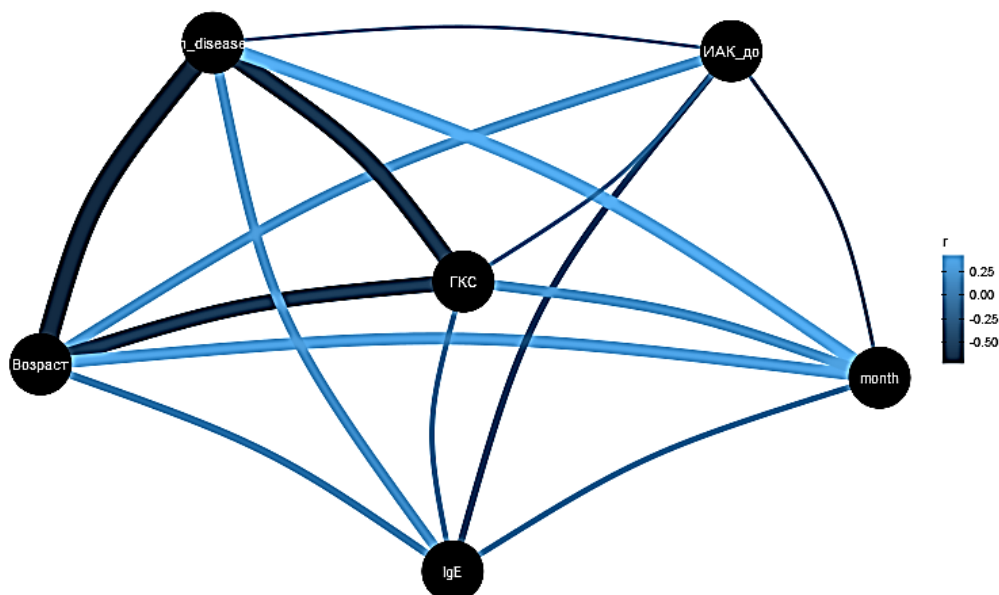
Анализ изучаемых параметров показал, что достоверные различия между уровнем ИАК7 и наличием всех биомаркеров, а также сочетанием нескольких биомаркеров (общего IgE в сочетании с базопенией и эозинопенией) у пациентов отсутствовали ( $p=0,685$  и  $p=0,579$  соответственно).

Пациенты были проконсультированы ревматологом, дерматовенерологом, гастроэнтерологом, детским эндокринологом по единому алгоритму обследования. У всех подростков были исключены системные заболевания и аутовоспалительные синдромы.



**Рисунок 6. Распределение сочетаний биомаркеров у пациентов I группы**

В ходе анализа данных были идентифицированы характеристики взаимосвязей между различными значимыми клиническими и лабораторными признаками с помощью графической модели Гаусса (рисунок 7).



**Рисунок 7. Взаимосвязь клинико-лабораторных параметров пациентов группы I (графическая модель Гаусса)**

*Примечание:* n\_diseases – суммарное количество аллергических болезней, ИАК7\_до – уровень ИАК7 на момент включения в исследование, ГКС – частота применения ГКС в течение 1 года до включения в исследование, IgE – значение общего иммуноглобулина E, month – длительность болезни (мес).

В построенной модели узлы представляют собой показатели, ребра - условные зависимости между признаками, выявляемые с помощью частных коэффициентов корреляции ( $r$ ). Отсутствие грани между двумя показателями указывает на условную независимость между ними. Насыщенность цвета характеризует направление взаимосвязи: чем светлее цвет, тем более выражена положительная корреляция и, наоборот, темно-синий говорит о выраженной отрицательной корреляции. Толщина линии пропорциональна силе корреляции между показателями. Таким образом, выявлены отрицательные связи умеренной силы между потребностью в применении ГКС, возрастом и количеством аллергических болезней ( $r = -0,51$  и  $r = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ), а также слабая отрицательная взаимосвязь между ИАК7 и значением общего IgE ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,05$ ), что позволяет предположить наличие аутоиммунного компонента в патогенезе крапивницы у большинства пациентов группы. Также выявлена прямая взаимосвязь слабой силы между количеством аллергических болезней у пациента и уровнем общего IgE ( $r = 0,16$ ,  $p < 0,05$ ), выявлена прямая зависимость умеренной силы между длительностью заболевания и применением ГКС ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

*При анализе клинико-лабораторных показателей пациентов I группы были выявлены следующие фенотипические особенности: у 88% (15) пациентов I 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 – низкий уровень общего IgE, значение которого отрицательно коррелировало с показателями ИАК7 у пациентов, что, соответственно, указывало на более тяжелое течение болезни. Наличие госпитализаций по поводу обострений ХСК было напрямую связано с уровнем ИАК7 и тяжестью течения болезни.*

*При этом, значимых различий значений ИАК7 у пациентов с наличием/отсутствием сенсibilизации, сочетанием лабораторных*

*биомаркеров, частотой применения ГКС, коморбидными состояниями – выявлено не было.*

### **3.2. Клиническая характеристика пациентов группы сравнения (группы II)**

Группа сравнения состояла из 41 ребенка с ХСК (из них 51% (21) - мальчики), включенного в деперсонализированную базу пациентов с ХСК, сформированную на основании выкопированных сведений из историй болезни и амбулаторных карт пациентов, наблюдавшихся в многопрофильной педиатрической клинике.

Анализ демографических данных показал, что 90% (37) пациентов были зарегистрированы в Центральном федеральном округе: 24 – в Москве; 8 – в Московской области, 1 – в Рязанской области, 1 - в Пензенской области, 1 – в Калужской области, 2 – в Белгородской области. 4 (10%) пациента были из других регионов: 1 пациент из Приволжского федерального округа (Башкортостан); 3 пациента из Северо-Кавказского федерального округа: 1 – из Ингушетии, 2 – из Ставропольского края.

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.

Коморбидные состояния зафиксированы у 39% (16) пациентов. Из них болезни желудочно-кишечного тракта отмечались у 27% (11) обследованных пациентов; болезни ЛОР органов - у 10% (4), болезни щитовидной железы - у 7% (3); патология кожи (контактный дерматит) – у 2% (1) пациентов. У 25 пациентов сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Анализ длительности заболевания показал, что симптомы крапивницы персистировали 8 [6; 21] месяцев. У всех пациентов заболевание проявлялось уртикарными высыпаниями, значение ИАК7 составило 13 [10;16] баллов.

У всех обследованных пациентов проанализирован наследственный анамнез по аллергическим болезням. Практически у половины пациентов (49%) были родственники разной степени родства с аллергической патологией. Чаще всего встречались: поллиноз (40%), бронхиальная астма (25%), хроническая крапивница (15%). Среди родственников первой линии родства (родители) в 7 случаях встречался поллиноз, в 3 – крапивница, в 3 – бронхиальная астма, в 1 – ангионевротический отек, в 2 – аллергический персистирующий ринит, в 1 – пищевая аллергия. Наследственность среди родственников второй линии родства (дедушка, бабушка): у 2 – бронхиальная астма, у 1 – поллиноз. У 4 пациентов аллергические болезни отмечались одновременно у родственников I и II линий родства, других сочетаний по наследственной патологии обнаружено не было. У 21 пациента семейный анамнез отягощен не был. Данные по анализу наследственного анамнеза представлены в таблице 4.

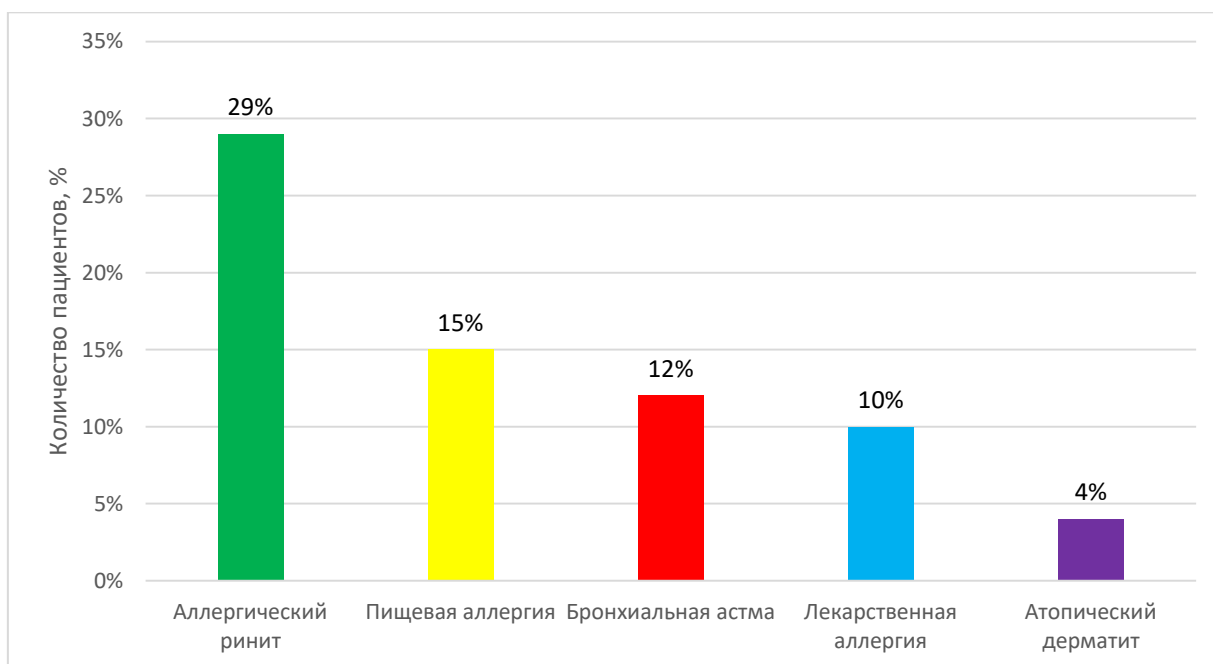
**Таблица 4. Наследственный анамнез по аллергическим болезням у пациентов ХСК II группы**

| Аллергические болезни у родственников пациентов (n=20) | Первая линия родства, % пациентов | Вторая линия родства, % пациентов | Всего, % |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Бронхиальная астма                                     | 15                                | 10                                | 25       |
| Аллергический ринит                                    | 5                                 | 5                                 | 10       |
| Поллиноз   | 35                                | 5                                 | 40       |
| Хроническая крапивница                                 | 15                                | -                                 | 15       |
| Ангионевротический отек                                | 5                                 | -                                 | 5        |
| Пищевая аллергия                                       | 5                                 | -                                 | 5        |

При анализе сопутствующей патологии у 54% (22) пациентов группы сравнения были выявлены другие аллергические заболевания: аллергический ринит диагностирован у 29% (12) человек, пищевая аллергия - у 15% (6), бронхиальная астма - у 12% (5), лекарственная аллергия - у 10% (4),



атопический дерматит - у 10% (4) детей. У 46% (19) пациентов других аллергических заболеваний не выявлено (рисунок 8).



**Рисунок 8. Сопутствующая аллергическая патология у пациентов II группы (n=41)**

У пациентов был проанализирован профиль сенсибилизации к основным группам аллергенов (определяли специфические IgE в сыворотке крови) (рисунок 9). У 3 человек данные о сенсибилизации отсутствовали. У большинства пациентов – у 82% (31) детей, сенсибилизации к различным аллергенам выявлено не было. У 7 детей были обнаружены специфические IgE в сыворотке крови: наиболее часто встречалась сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли, к аллергенам кошки, к пищевым аллергенам – у 4 пациентов (по 10,5% соответственно).



**Рисунок 9. Анализ сенсibilизации пациентов с ХСК II группы (n=41)**

При анализе количества тяжелых обострений крапивницы, 46% (19) пациентам потребовалось введение системных глюкокортикостероидов (per os, в/м) за последний год до первичной консультации из-за обострений крапивницы.

Анализ терапии показал, что все дети на момент первичного обследования не менее 3 мес получали возрастные (стандартные) или увеличенные дозировки антигистаминных препаратов. Наиболее часто пациенты применяли антигистаминные препараты 2 поколения – цетиризин 83% (34) человека, левоцетиризин – 12% (5) человек, дезлоратадин – 7% (3) человека. Ранее 9 пациентам дополнительно назначался кетотифен на длительный срок — без эффекта.

Пациентам группы был проведен клинический анализ крови: у 27% (8) пациентов отмечалась эозинопения, у 53% (16) пациентов – базопения (n=30). Другие лабораторные исследования: биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин),

С-реактивный белок, у всех пациентов был в пределах референсных значений, у 3 человек выявлены антинуклеарные антитела, у 1 — антинейтрофильные антитела, у 4 человек отмечался повышенный уровень С3 компонента комплемента; аутоантител к структурам щитовидной железы выявлено не было. Уровень общего IgE был ниже 50 МЕ/мл. Уровень С4 компонента комплемента, IgG, IgM были в пределах референсных значений. Все пациенты группы сравнения были обследованы на наличие глистной инвазии — обнаружено не было.

### **3.3. Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов групп I и II**

По результатам сравнения первичных клинических характеристик 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 (таблица 5). 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.

Анализ терапии показал, что пациентам группы I достоверно чаще назначался левоцетиризин, а в группе сравнения — цетиризин. Иммунодепрессанты получали только пациенты I группы — 2 человека. Всем пациентам назначалась дополнительная терапия: в I группе это был монтелукаст, во II группе — кетотифен, который не указан в современных клинических рекомендациях для лечения ХСК у детей.

**Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения**

| Показатели                                     | Группа I,<br><i>n</i> = 17 | Группа II,<br><i>n</i> = 41 | <i>p</i>     |
|--|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| Пол (женский/мужской), % (абс.)                | 53 (9/8)                   | 49 (20/21)                  | 0,500        |
| Возраст, годы                                  | 16 [14; 16]                | 8 [4;13]                    | <b>0,001</b> |
| Наследственный анамнез*, % (абс.):             | 77 (13)                    | 49 (20)                     | 0,268        |
| • по хронической крапивнице                    | 24 (4)                     | 15 (6)                      |              |
| Длительность хронической крапивницы, мес       | 30 [8,5; 66]               | 8 [6;21]                    | <b>0,014</b> |
| Аллергологический анамнез, % (абс.):           | 41 (7)                     | 54 (22)                     | 0,387        |
| • аллергический риносинусит                    | 35 (6)                     | 29 (12)                     |              |
| • лекарственная аллергия                       | 18 (3)                     | 10 (4)                      |              |
| • атопический дерматит                         | 12 (2)                     | 10 (4)                      |              |
| • пищевая аллергия                             | 12 (2)                     | 15 (6)                      |              |
| • проявления бронхиальной астмы                | 6 (1)                      | 12 (5)                      |              |
| Сенсибилизация к аллергенам, % (абс.)          | 41 (7)                     | 24 (10)                     | 0,401        |
| Сопутствующая хроническая патология, % (абс.): | 76 (13)                    | 39 (16)                     | <b>0,009</b> |
| • болезни ЖКТ                                  | 41 (7)                     | 27 (11)                     | 0,372        |
| • болезни щитовидной железы                    | 18 (3)                     | 7 (3)                       | 0,372        |
| • болезни кожи                                 | 12 (2)                     | 2,4 (1)                     | 0,216        |
| • болезни ЛОР-органов                          | 12 (2)                     | 10 (4)                      | 1            |
| • селективный дефицит IgA                      | 6 (1)                      | 0                           |              |
| Терапия ХСК, % (абс.)**:                       |                            |                             |              |
| • левоцетиризин (5/10 мг)                      | 11 (9/2) (65)              | 5 (5/0) (12)                | <b>0,001</b> |
| • эбастин (20 мг)                              | 12 (2)                     | 0                           |              |

|   |               |                 |              |
|---|---------------|-----------------|--------------|
| • циклоспорин   | 12 (2)        | 0               | <b>0,001</b> |
| • комбинации препаратов   | 24 (4)        | 0               |              |
| • цетиризин (10 мг/20 мг)   | 1 (1/0) (6)   | 34 (29/5) (83)  |              |
| • дезлоратадин 5 мг   | 0             | 7 (3)           |              |
| • кетотифен   | 0             | 22 (9)          |              |
| Использование ГКС до лечения, %<br>(абс.)                                   | 41 (7)        | 46 (19)         | 0,719        |
| Индекс активности крапивницы,<br>рассчитанный за последние 7 дней,<br>баллы | 16 [16; 18]   | 13 [10;16]      | <b>0,001</b> |
| Общий IgE, МЕ/мл  | 82 [1,5; 598] | 6 [25,5; 181,5] | 0,912        |
| Количество пациентов с<br>эозинопенией, абс.                                | 7             | 8 (n=30)        | 0,344        |
| Количество пациентов с базопенией,<br>абс.                                  | 11            | 16 (n=30)       | 0,546        |

*Примечание.* \* — случаи аллергических заболеваний у близких родственников; \*\* — терапия актуальна на момент первичной консультации и включения в исследование. Комбинации препаратов: левоцетиризин (5 мг) + АГП1; левоцетиризин (10 мг) + циклоспорин; левоцетиризин (10 мг) + преднизолон; левоцетиризин (5 мг) + циклоспорин (АГП1 — антигистаминный препарат 1-го поколения).

*Результаты первичного сравнительного анализа показали значимые различия основной группы и группы сравнения по возрасту, длительности течения ХСК, уровню ИАК7, сопутствующим хроническим заболеваниям. В целях получения максимально достоверных результатов была поставлена задача сформировать репрезентативную выборку - подгруппу IIa в группе сравнения.*

#### **3.4. Анализ клинической характеристики пациентов группы I и подгруппы IIa**

Ключевым параметром для включения пациентов в подгруппу IIa было значение ИАК7  $\geq 16$ ; при этом, у детей, отобранных к включению в данную подгруппу, значения таких показателей, как длительность болезни, объем

фармакотерапии ХСК, сопутствующая коморбидная патология, фенотипически оказались приближены к клиническим данным детей основной группы.

Таким образом, для проведения сравнительного анализа с группой пациентов, получавших омализумаб (группа I), была сформирована подгруппа IIa, в которую включили 17 детей: 65% (11) мальчиков и 35% (6) девочек, медиана возраста пациентов – 12 [7;14] лет, длительность заболевания - 8 [6; 26] мес (таблица 6).

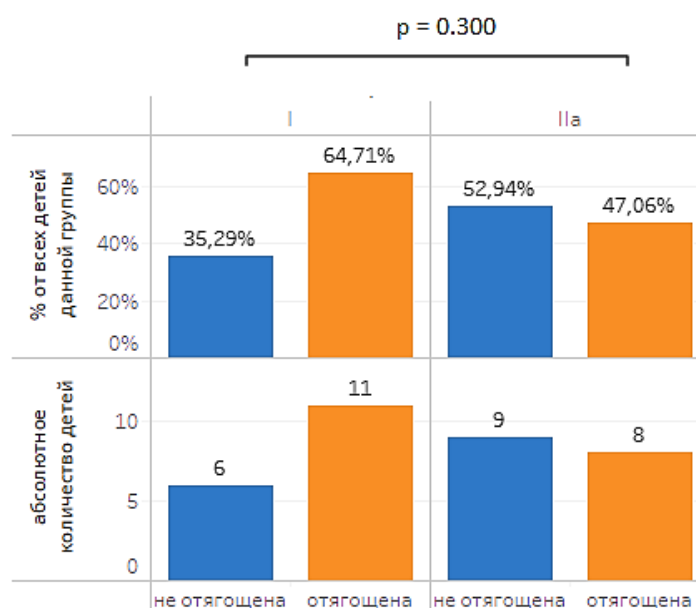
**Таблица 6. Сравнение I группы и IIa подгруппы пациентов с тяжелой крапивницей по основным исходным характеристикам**

| Показатели  | Группа I,<br><i>n</i> = 17 | Подгруппа IIa, <i>n</i> = 17 | <i>p</i>     |
|---|----------------------------|------------------------------|--------------|
| Возраст, годы   | 16 [13; 16]                | 12 [7; 14]                   | <b>0,001</b> |
| Пол (женский/мужской), абс.   | 9/8                        | 6/11                         | 0,300        |
| Длительность заболевания, мес   | 30 [8,8;66]                | 8 [6; 26]                    | 0,104        |
| 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                            |              |

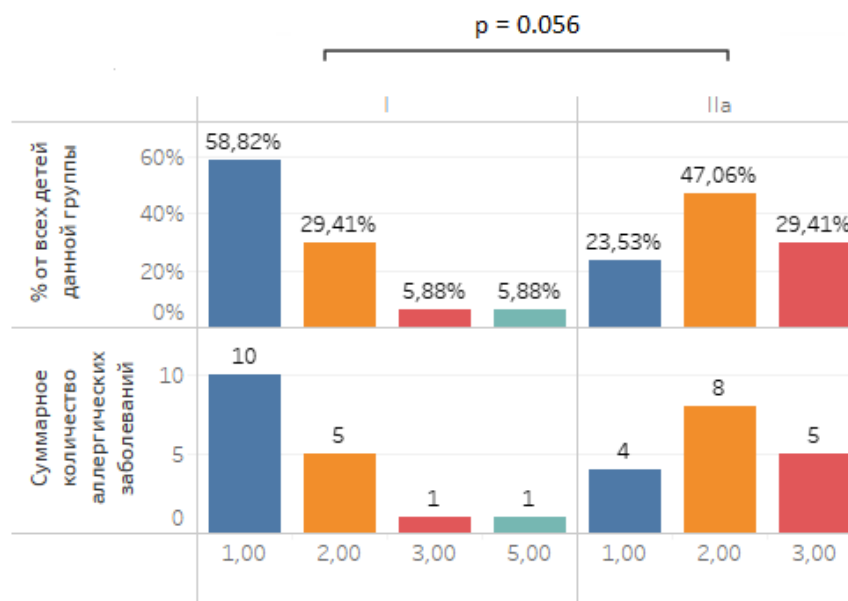
|   |                |              |              |
|---|----------------|--------------|--------------|
| Использование ГКС до лечения, абс.        | 7              | 5            | 0,473        |
| Количество пациентов с эозинопенией, абс. | 7              | 2            | <b>0,028</b> |
| Количество пациентов с базопенией, абс    | 11             | 9            | 0,486        |
| Общий IgE, МЕ/мл                          | 82 [11,5; 598] | 98 [42; 277] | 0,558        |

У пациентов была проанализирована тяжесть симптомов - ИАК7 составил 17 [16; 21] баллов. Анализ терапии показал, что все дети с ХСК на момент включения в исследование не менее 3 мес получали антигистаминные препараты 2 поколения, в большинстве случаев – это был цетиризин. Системные ГКС за последний год до включения в исследование получали 29% (5) человек.

Пациенты группы I и подгруппы IIa были сопоставимы по полу, длительности заболевания, по частоте встречаемости аллергических заболеваний у родственников (рисунок 10), количеству сопутствующих аллергических болезней (рисунок 11), по уровню общего IgE, частоте применения ГКС до включения в исследование.



**Рисунок 10. Наследственность по атопии у пациентов группы I и подгруппы IIa**

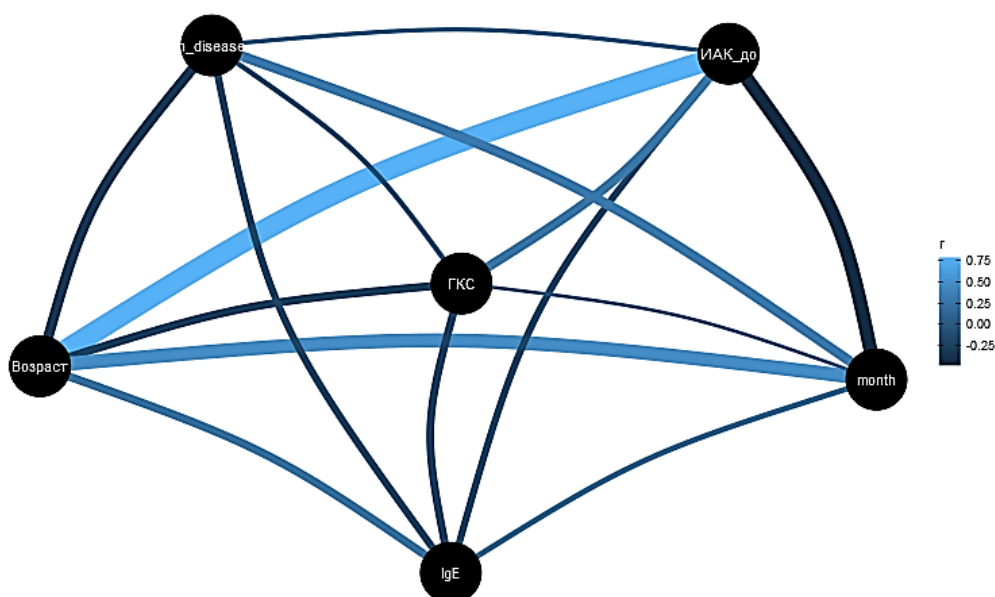


**Рисунок 11. Взаимосвязь аллергопатологии и отягощенной наследственности по атопии у пациентов I и IIa групп**

Анализ фармакотерапии показал, что в подгруппе IIa чаще применялся цетиризин, в отличие от группы I, в которой преимущественно назначался левоцетиризин. Иммунодепрессанты пациенты подгруппы IIa не получали. Системные ГКС за год до включения в исследование потребовались 29% (5) детям подгруппы IIa, что было сопоставимо с I группой.

Нами была построена модель корреляций Гаусса между клиническими и лабораторными показателями группы IIa (рисунок 12). Была выявлена прямая взаимосвязь умеренной силы между возрастом пациента и уровнем ИАК7 ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ), между уровнем ИАК7 и частотой применения ГКС ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ), взаимосвязь слабой силы - между возрастом и длительностью болезни ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ), а также слабая отрицательная взаимосвязь ИАК7 и уровня общего IgE ( $r=0,16$ ,  $p<0,05$ ). Отрицательная корреляция также обнаружена между длительностью болезни и уровнем ИАК7. Отрицательные корреляции в построенной модели показывают, что пациенты с более низким значением общего IgE чаще получали терапию ГКС за последний год до включения в исследование и имели более высокий уровень ИАК7.





**Рисунок 12. Взаимосвязь клинико-лабораторных параметров пациентов подгруппы IIa (графическая модель Гаусса)**

*Примечание:* month – длительность болезни (мес), n\_diseases – суммарное количество аллергических заболеваний, возраст – возраст пациентов, IgE – уровень общего иммуноглобулина E у пациентов, ИАК\_до – уровень ИАК7 до терапии омализумабом, ИАК\_3 – уровень ИАК7 через 36 мес наблюдения.

*Проведенный сравнительный анализ показал, что анализируемые выборки репрезентативны - сопоставимы по исходным клиническим характеристикам.*

*При анализе клинико-лабораторных показателей пациентов подгруппы IIa были выявлены следующие фенотипические особенности. В подгруппе IIa, как и в I группе, выявлен лабораторный биомаркер тяжести течения крапивницы - уровень общего IgE, значения которого имели отрицательную корреляцию с высокими показателями ИАК7 у пациентов, что свидетельствовало о более тяжелом течении болезни. У пациентов подгруппы IIa уровень ИАК7 был напрямую связан с частотой применения ГКС и также свидетельствовал о тяжелом течении крапивницы.*

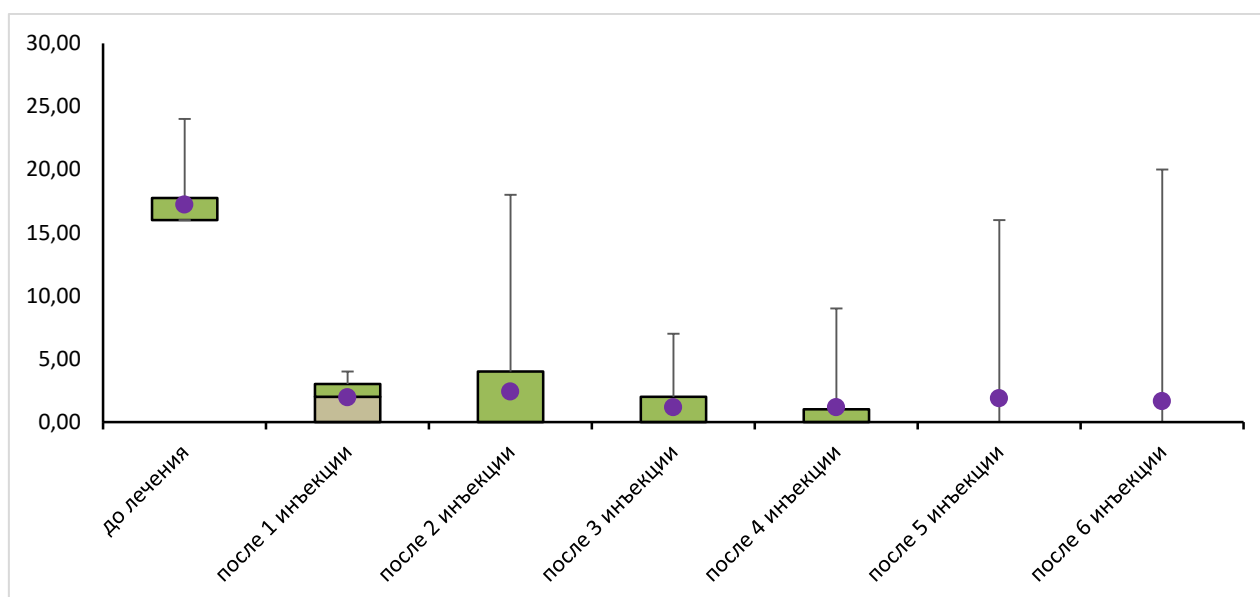
## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с дизайном исследования и поставленными задачами был проведен сравнительный анализ стандартной терапии ХСК и лечения с добавлением ГИБП (омализумаба) в основной группе и в группе сравнения. Осуществлено длительное динамическое наблюдение детей с ХСК, анализ состояния пациентов проведен в контрольных точках.

### 4.1. Динамика состояния пациентов основной группы на фоне терапии с добавлением омализумаба

В основной группе пациентов терапию омализумабом получали 17 подростков.

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 13).



**Рисунок 13. Динамика ИАК7 у пациентов основной группы на фоне терапии, включавшей омализумаб (n=17)**

*Примечание.* На рисунке «коробка» — разброс от 25-го до 75-го перцентиля, 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.

#### **4.2. Динамика состояния пациентов группы сравнения (II) на фоне стандартной терапии**

*Через 6 мес наблюдения* во II группе ни у одного пациента не было зафиксировано ремиссии. Показатель ИАК7 оставался практически на прежнем уровне - 13 [10; 16] баллов, пациенты продолжали получать весь назначенный объём терапии.

При анализе активности болезни в подгруппе IIa *через 6 мес* наблюдения снижения уровня ИАК7 не отмечено, через 36 месяцев отмечалось статистически значимое снижение ИАК7 с 17 [16;20] до 16 [0; 20] баллов,  $p=0,002$ .

У 32% пациентов II группы *через 36 месяцев* наблюдения возникла спонтанная ремиссия.

Частота применения ГКС снизилась с 46% (19) до 20% (8) случаев за весь период наблюдения.

#### **4.3. Сравнительный анализ 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 7).

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

| Показатели        | Группа I,<br><i>n</i> = 17 | Группа II,<br><i>n</i> = 41 | <i>p</i>     |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| Ремиссия, % (абс) |                            |                             |              |
| – через 6 мес     | 76 (13)                    | 0                           | <b>0,001</b> |
| – через 36 мес    | 53 (9)                     | 32 (13)                     | 0,129        |
| ИАК7, баллы       |                            |                             |              |
| – исходно         | 16 [16; 18]                | 13 [10;16]                  | <b>0,001</b> |
| – через 6 мес     | 0 [0; 1]                   | 13 [10; 16]                 | <b>0,001</b> |
| – 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, получавшему циклоспорин, с уровнем общего IgE 5 МЕ/мл. Быстрое развитие рецидива и высокая активность ХСК у данного пациента,

вероятно, обусловлены фенотипом болезни, соответствующим IIb типу патогенеза.

При анализе количества обострений и степени активности болезни *через 60 мес наблюдения* у 53% (9) пациентов I группы отмечались симптомы крапивницы разной степени выраженности: 29% (5) пациентам потребовались ГКС для купирования обострений, 3 из них была возобновлена терапия препаратом омализумаб.

#### **4.3.1. Сравнительный анализ стратегий терапии ХСК в группе I и подгруппе IIa**

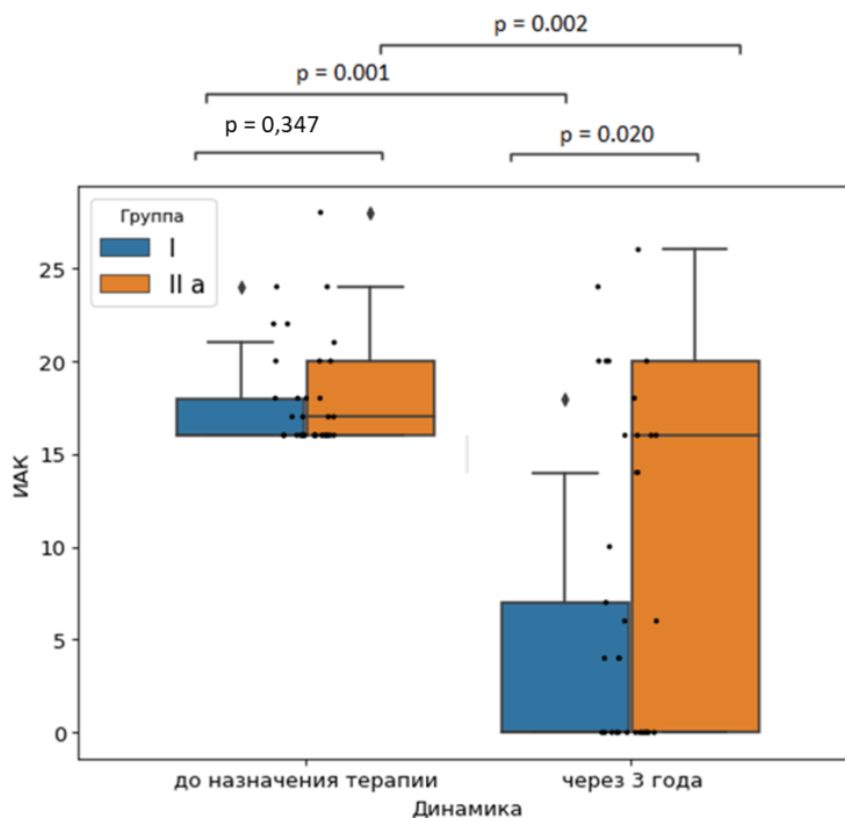
При проведении сравнительного анализа стратегий терапии ХСК в репрезентативных выборках пациентов – группы I и подгруппы IIa, было выявлено, что исходный уровень ИАК7 у пациентов не различался, что свидетельствовало об идентичной исходной степени активности заболевания.

При анализе результатов исследования *через 6 месяцев* терапии частота достижения ремиссии была достоверно выше у пациентов в группе I — 76,4% (13) 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 8, рисунок 14).

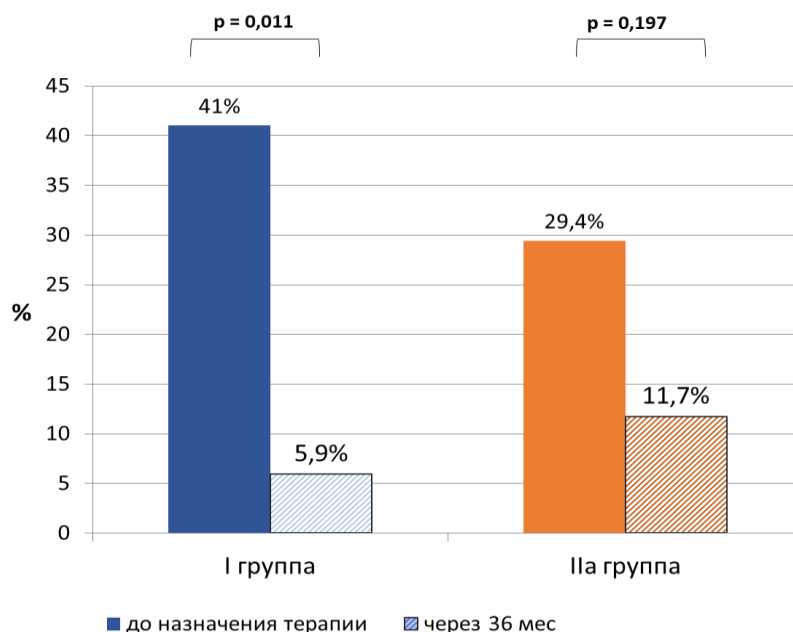
**Таблица 8. Основные показатели терапии через 6 и 36 месяцев после начала исследования в группе I и подгруппе IIa**

| Показатели        | Группа I,<br><i>n</i> = 17 | Группа IIa,<br><i>n</i> = 17 | <i>p</i>     |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|--------------|
| Ремиссия, % (абс) |                            |                              |              |
| – через 6 мес     | 76 (13)                    | 0                            | <b>0,001</b> |
| – 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]                  | <b>0,001</b> |
| – через 36 мес    | 0 [0; 8,7]                 | 16 [0; 20]                   | <b>0,020</b> |



**Рисунок 14. Динамика уровней ИАК7 в течение 36 месяцев наблюдения в группе I и подгруппе IIa**

В основной группе и в подгруппе сравнения IIa через 36 мес наблюдения снизилась частота применения ГКС: в группе омализумаба данные препараты потребовались 1 пациенту, в подгруппе IIa — 2 детям ( $p = 1$ ) (рисунок 15).



**Рисунок 15. Динамика применения системных ГКС у пациентов группы I и подгруппы IIa до назначения терапии и через 36 мес.**

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.

#### **4.4. Изучение фенотипических маркеров и предикторов эффективности омализумаба у детей**

На основании данных изученной научной литературы в исследовании проанализирована прогностическая значимость нескольких лабораторных показателей как возможных предикторов эффективности омализумаба: уровня общего IgE, эозинофилов и базофилов крови, D-димера, антител к ТПО и ТГ.

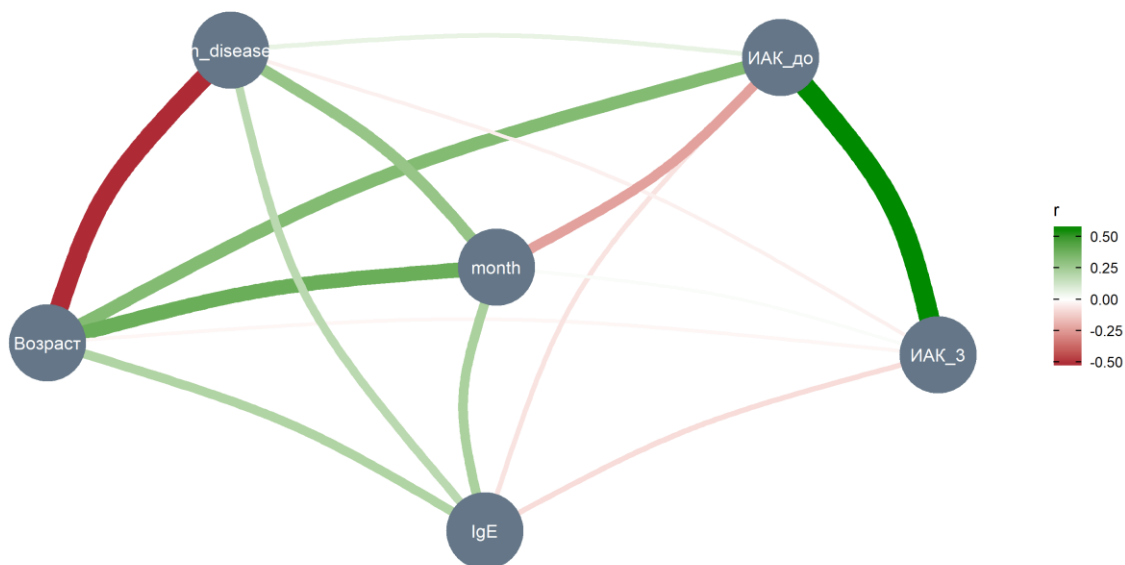


Наличие хотя бы одного из перечисленных показателей было зафиксировано у большинства пациентов основной группы в нашем исследовании (88%). Однако, при сравнении значений вышеперечисленных лабораторных показателей со скоростью и выраженностью ответа на терапию ГИБП, достоверной разницы выявлено не было. При этом, у 86% (6) пациентов с медленным ответом на омализумаб в течение 3 лет наблюдения после завершения курса терапии развился рецидив ХСК ( $p < 0.001$ ).

У 5 из 11 пациентов с наличием хотя бы одного из проанализированных вероятных предикторов тяжелого течения ХСК (эозинопения, базопения, наличие аутоантител к структурам щитовидной железы) через 3 года наблюдения отмечались симптомы крапивницы: у двоих пациентов ремиссия так и не наступила, у троих - возник рецидив заболевания. При этом, у 1 пациента с наличием одновременно всех вышеперечисленных лабораторных показателей через 36 месяцев после окончания терапии омализумабом отмечалась стойкая ремиссия.

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).

При анализе наследственности было выявлено, 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) случаев), после завершения курса омализумаба отмечали рецидив болезни ( $p=0,029$ ).



**Рисунок 16. Взаимосвязь фенотипических маркеров и предикторов эффективности омализумаба у пациентов группы I (графическая модель Гаусса)**

*Примечание:* month – длительность болезни (мес), n\_diseases – суммарное количество аллергических заболеваний, возраст – возраст пациентов, IgE – уровень общего иммуноглобулина E у пациентов, ИАК\_до – уровень ИАК7 до терапии омализумабом, ИАК\_3 – уровень ИАК7 через 36 мес наблюдения.

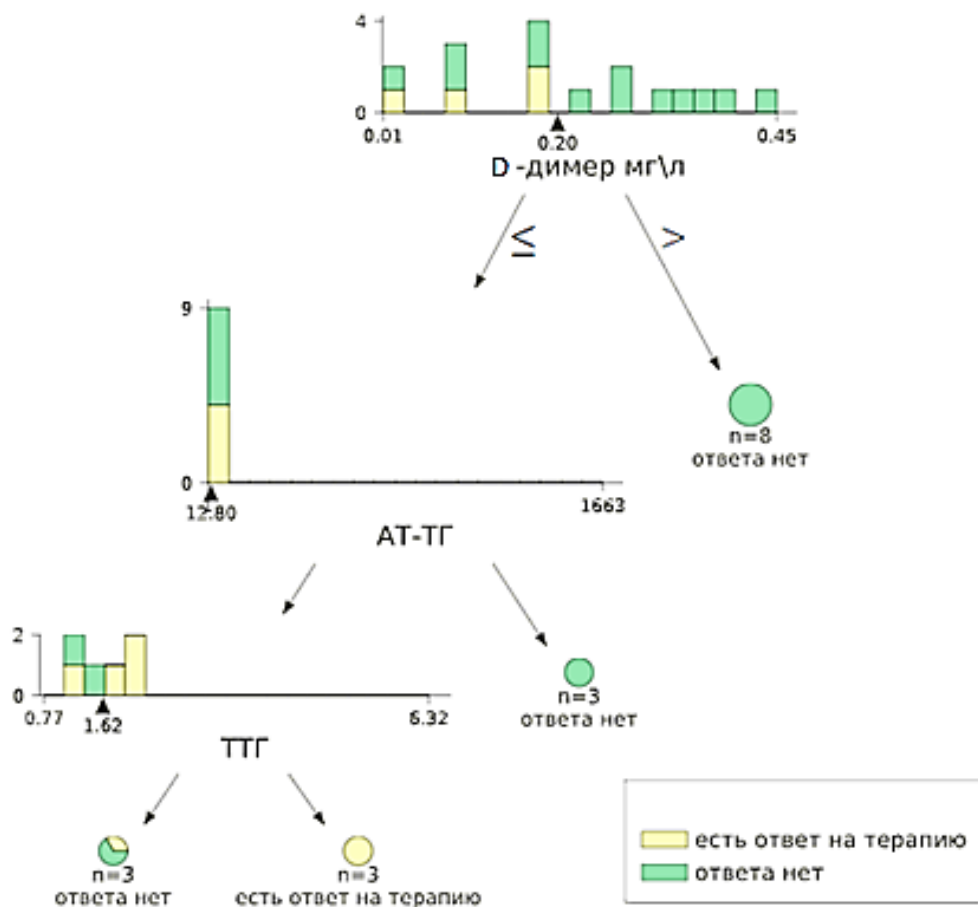
Построенная модель Гаусса показала сильную положительную корреляцию между уровнями ИАК7 до терапии омализумабом и через 36 мес наблюдения ( $r=0,6$ ,  $p=0,0001$ ), что может являться клиническим маркером фенотипа ХСК с тяжелым и длительным течением (рисунок 16). Выявлена выраженная отрицательная корреляция между уровнем IgE и ИАК7 через 36 мес наблюдения ( $r= -0,72$ ,  $p<0,05$ ).

*При анализе данных пациентов, получавших ГИБП, были выявлены фенотипические маркеры тяжелого течения и высокого риска обострения болезни: отягощенная наследственность по хронической крапивнице по материнской линии, поздний (медленный) ответ на терапию омализумабом, наличие хронической индуцированной крапивницы, высокая активность болезни. Обратная взаимосвязь 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 других лабораторных показателей со скоростью и выраженностью ответа на терапию омализумабом выявлено не было.*

#### 4.5. Построение модели прогнозирования ответа на терапию омализумабом с применением методов искусственного интеллекта

На основании полученных результатов применения ГИБП у пациентов детского возраста с ХСК и проведенного анализа лабораторных показателей, с использованием метода дерева решений была построена дискриминантная модель прогнозирования ответа на терапию ГИБП (рисунок 17). В качестве атрибутов были выбраны лабораторные показатели и определен их вес (таблица 9).



**Рисунок 17. Дискриминантная модель прогнозирования ответа на терапию омализумабом**

В дереве решений данная модель отражает наиболее важные атрибуты, которые имеют вес при ее построении - D-димер, АТ-ТГ, ТТГ. В таблице 9 приведены результаты определения веса каждого признака.

**Таблица 9. Наиболее важные атрибуты и их вес в дискриминантной модели**

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

Модели интеллектуального анализа данных автоматически оцениваются алгоритмами машинного обучения по параметрам специфичности, чувствительности и точности, которые в целом характеризуют качество и эффективность конкретной модели.

Точность определяется процентом экземпляров набора данных, правильно классифицированных разработанной моделью (рисунок 18). Точность модели в нашем исследовании составила 94%.

$$\text{Точность} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

**Рисунок 18. Оценка точности разработанной модели прогнозирования ответа на терапию омализумабом**

*Примечание:* TP - истинно положительное, TN - истинное отрицательное, FP - ложное положительное, а FN - ложное отрицательное.

Для оценки качества модели по каждому из классов по отдельности были введены метрики «precision» (точность) и «recall» (полнота). «Precision» представляет собой отношение числа случаев, верно классифицированных как положительные, к общему числу случаев с меткой «отсутствие ответа на терапию» (распознанных правильно и неправильно). «Recall» рассчитывается

как отношение числа положительных случаев, корректно классифицированных как «отсутствие ответа на терапию», к общему количеству случаев отсутствия ответа на терапию. «Recall» измеряет способность модели обнаруживать случаи, относящиеся к классу «отсутствие ответа на терапию». Чем выше показатель «recall», тем больше случаев отсутствия ответа на терапию было найдено. Точность и качество модели подтверждены результатами оценки с использованием матрицы ошибок и F1-меры (рисунок 19).

|              | 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 19. Оценка качества работы алгоритма диагностической модели (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.

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.

*Эффективность и качество разработанной модели прогнозирования ответа на терапию омализумабом у подростков с ХСК, включившей атрибуты с максимальным весом (показатели: D-димер, АТ-ТГ, ТТГ), подтвержденные полнотой и точностью, свидетельствует о перспективе*

*использования методов искусственного интеллекта в аллергологической педиатрической практике.*

#### **4.6. Безопасность терапии генно-инженерным биологическим препаратом у пациентов детского возраста с ХСК**

Мониторинг безопасности применения лекарственных средств (ЛС) – важнейшая составляющая как исследований, так и реальной клинической практики. В России действуют правила регистрации всех нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного средства, в рамках фармаконадзора (Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 64); приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. №1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (с изменениями от 16.07.2020 г.)). Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных средств осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

Нежелательная реакция – это любая неблагоприятная и непреднамеренная реакция организма, возникающая при применении лекарственного препарата [5]. Нежелательные (неблагоприятные) лекарственные реакции, согласно определению ВОЗ, – это вредный и непреднамеренный ответ на прием препарата, назначенного в обычных дозах человеку с целью профилактики, диагностики, лечения или для изменения физиологической функции [133]. Для определения связи между нежелательной реакцией и приемом лекарственным препаратом в РФ наиболее часто используют алгоритм Нaranja.

Омализумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в 2003 г. В рамках постмаркетинговых исследований применения ГИБП при бронхиальной астме серьезные побочные реакции отмечались крайне редко. Как следует из официального доклада

международной группы экспертов, опубликованного в 2007 г., у 35 из 39510 пациентов, получавших омализумаб, был зафиксирован 41 эпизод анафилаксии, связанный с введением данного препарата в период с 1 июня 2003 г. по 31 декабря 2005 г., таким образом, частота анафилаксии составила 0,09% случаев [20]. При анализе эпизодов было определено время возникновения анафилактической реакции: у 22 (61%) человек они случились в первые 2 часа после одной из первых трех доз омализумаба, у 5 (14%) - в течение 30 минут после четвертой или более поздних введений генно-инженерного биологического препарата [20].

О других типах нежелательных явлений, таких как тромбоцитопения, паразитоз (лямблиоз) и одышка, в 2013 г. в своей работе сообщили Yalcin et al., предложив осуществлять более длительный контроль за пациентами с тяжелой астмой после проведения инъекции омализумаба [37].

Следует заметить, что подобные реакции были описаны у пациентов, получавших данный генно-инженерный биологический препарат по показанию «бронхиальная астма», в то время как омализумаб был одобрен для применения при хронической крапивнице значительно позднее, только в 2014 г. Отдельных постмаркетинговых исследований безопасности применения данного препарата при хронической крапивнице у пациентов детской возрастной категории не проводилось. В публикации 2021 г., описаны результаты многоцентрового исследования по изучению эффективности и безопасности омализумаба у детей с ХСК [104]. У 12 из 38 включенных в исследование пациентов, получавших ГИБП, были отмечены один или нескольких побочных эффектов. Наиболее частым нежелательным явлением была головная боль (n=5; 41,7%). Другими зарегистрированными побочными эффектами были: утомляемость (n = 2; 16,8%), гриппоподобные симптомы (n=1; 8,3%), реакции в месте инъекции (n=1; 8,3%), артралгия/боль в суставах (n = 1; 8,3%) и выпадение волос (n=1; 8,3%). Ни один из указанных побочных эффектов не привел к отмене омализумаба. При этом, родители одного из детей (8,3%) сообщили о снижении концентрации внимания у

ребенка на фоне курса лечения омализумабом. Следует отметить, что применение более высоких доз омализумаба (450 и 600 мг) не было связано с усилением побочных эффектов.

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших омализумаб в дозировке 300 мг для лечения ХСК, к 12 неделе его применения зафиксированы следующие нежелательные явления: головная боль – у 6% пациентов, назофарингит - у 7%, артралгии - у 3%, острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей - у 1-3%, тошнота – у 3%, синусит – у 5%, кашель - у 2% пациентов [11]. При этом, следует отметить, что частота прекращения лечения вследствие побочных эффектов была выше в группе плацебо.

В период нашего исследования пациентам было проведено 102 введения омализумаба (204 подкожные инъекции). При этом, нежелательных реакций, связанных с его введением, не было зафиксировано. Таким образом, в нашем исследовании применения омализумаба у подростков по показанию хроническая спонтанная крапивница безопасность и хорошая переносимость данного генно-инженерного биологического препарата была подтверждена.

#### **4.7. Качество жизни у детей с ХСК, получающих генно-инженерный биологический препарат**

В современных условиях качество жизни является важнейшим параметром, используемым в комплексной оценке технологий в здравоохранении, в том числе высокотехнологичных и дорогостоящих [1].

Изучение данного показателя позволяет, проанализировав динамику социального функционирования человека, оценить эффективность медицинского вмешательства (как диагностического, так и терапевтического), что сегодня играет сегодня особенно важную роль [30]. В современных условиях высокой потребности реализации холистического подхода, учитывающего все аспекты состояния пациента, включая психологический и социальный, именно КЖ позволяет определить



субъективный, персонифицированный «ответ» на терапию, используется в клиничко-экономических исследованиях, а в ряде случаев - является конечным критерием эффективности лечения [1].

В педиатрии нет единого определения качества жизни. Один из вариантов (*no J.Bruij*) звучит следующим образом: «качество жизни — это восприятие и оценка ребенком различных ее сфер, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании» [115].

Оценка качества жизни помогает специалисту составить полную картину течения заболевания и оценить отношение пациентов и их родителей к бремени болезни, определить эффективность оказываемой медицинской помощи.

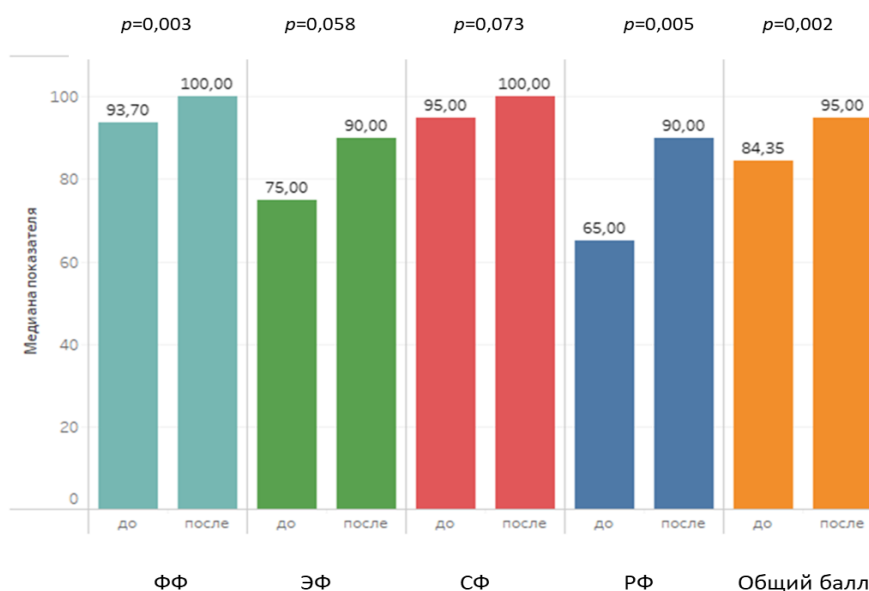
КЖ детей с ХСК ухудшается прямо пропорционально тяжести течения заболевания. На повседневную деятельность, такую как успеваемость в школе, сон и общение со сверстниками влияют не только симптомы крапивницы, но и нежелательные эффекты от лечения [34]. По результатам исследований ХСК оказывает такое же выраженное влияние на КЖ, как и другие хронические кожные болезни, например, атопический дерматит [58, 57, 60]. В настоящее время вопросник КЖ при хронической крапивнице (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire - CU-QoL) - является единственным специальным инструментом, который оценивает КЖ у пациентов с ХСК [1].

Другие инструменты, иногда используемые у пациентов с ХСК, в том числе детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index), вопросник по специфическому дерматологическому качеству жизни (Dermatology Specific Quality of Life) – не специфичны для крапивницы и применяются для оценки КЖ при данном заболевании достаточно редко, некоторые – не переведены на русский язык. К сожалению, специализированные вопросники, созданные специально для пациентов с ХСК (U-Q2oL - Chronic Urticaria Quality Of Life Questionnaire и

AE-QoL - the Angioedema Quality of Life Questionnaire) не используются у детей и не валидированы в России.

В нашем исследовании у пациентов, получавших омализумаб, оценка КЖ была проведена с помощью адаптированной русской версии вопросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup>), который широко используется в педиатрии при различных заболеваниях и показал свою эффективность [6, 80, 129]. Общий модуль состоит из 23 вопросов, которые объединены в блоки: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование (РФ), а также общий балл.

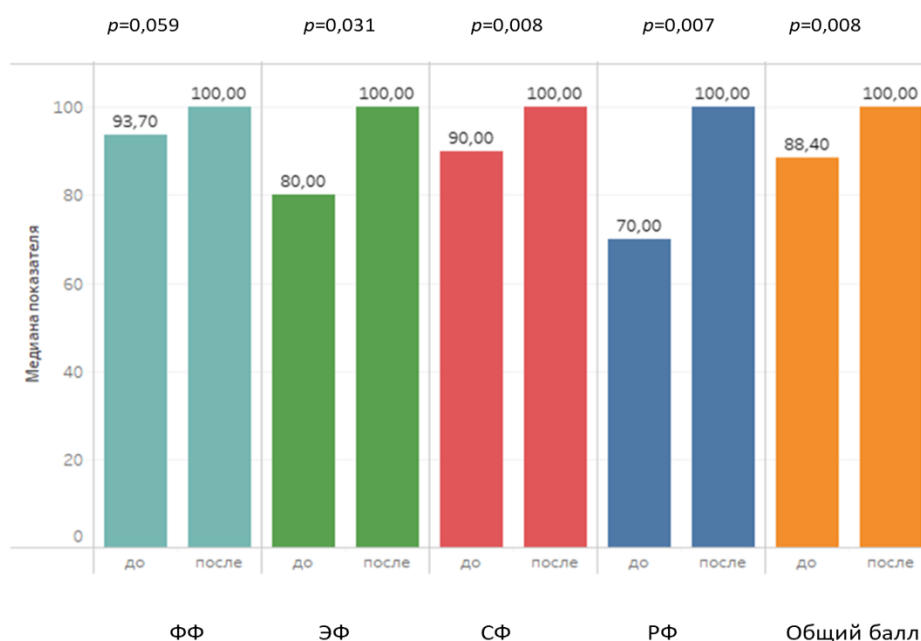
На фоне терапии омализумабом у всех пациентов основной группы достоверно улучшились физическое и ролевое функционирование, а также общий балл (рисунок 20) по вопроснику. Также наметилась тенденция к улучшению в эмоциональном состоянии подростков и их социальном функционировании, однако достоверных различий получено не было.



**Рисунок 20. 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.

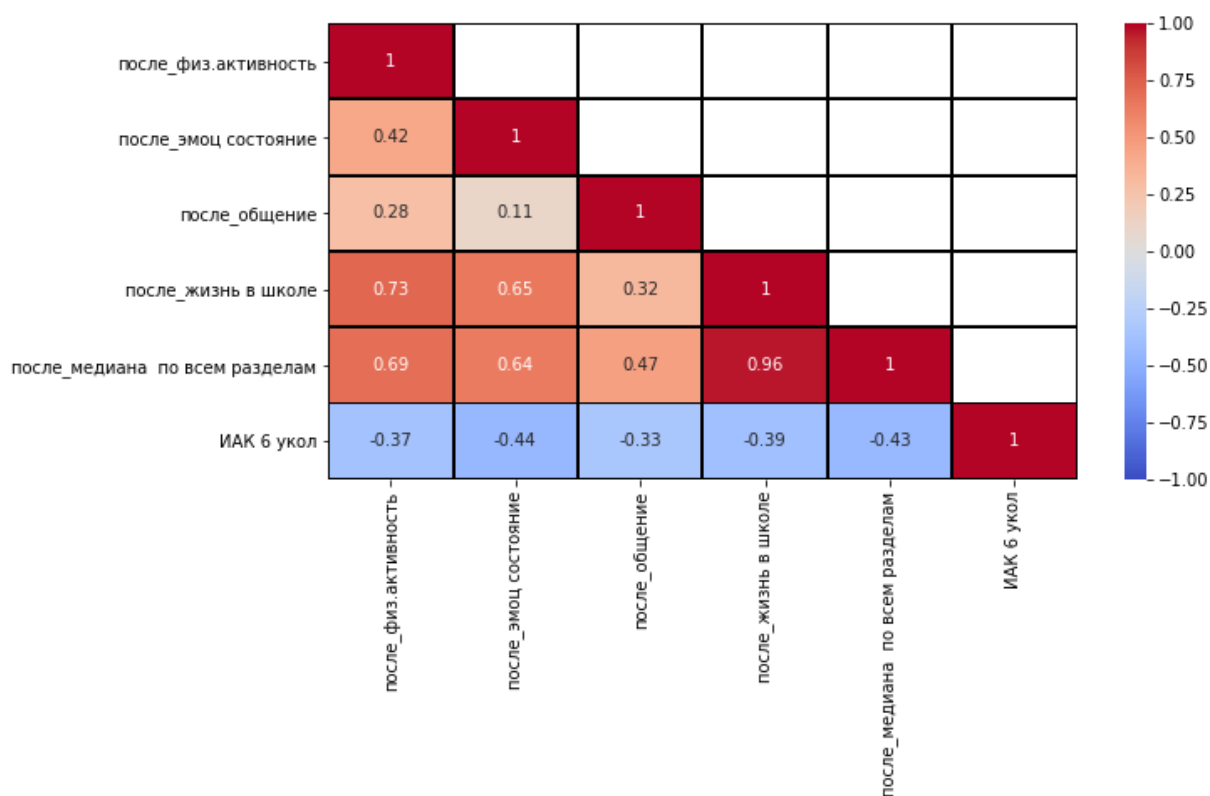
Анкетирование родителей пациентов после получения их детьми курса терапии омализумабом показало более высокие результаты (рисунок 21). Достоверно улучшилось эмоциональное, социальное и ролевое функционирование. Улучшилось и физическое функционирование подростков, однако достоверной разницы получено не было.



**Рисунок 21. Динамика показателей КЖ по общему модулю PedsQL - результаты анкетирования родителей пациентов**

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 22). На рисунке 22 представлены статистически значимые сильные корреляции между жизнью в школе и всеми параметрами функционирования ( $r=0,96$ ,  $p<0,05$ ), между жизнью в школе и физической

активностью после терапии ГИБП и эмоциональным состоянием ( $r=0,73$  и  $r=0,65$  соответственно,  $p<0,05$ ). При анализе взаимосвязей активности болезни со всеми разделами вопросника после проведенной терапии ГИБП была выявлена обратная корреляция, что подтверждает положительное влияние омализумаба на КЖ подростков.



**Рисунок 22. Корреляционная матрица, полученная при изучении взаимосвязи уровня ИАК7 после завершения курса омализумаба и показателей качества жизни (PedsQL)**

Низкий уровень ИАК7 у пациентов свидетельствовал о снижении частоты возникновения уртикарных элементов и меньшей интенсивности зуда или его отсутствии, что обуславливало уменьшение потребности в симптоматической терапии. Лучшее качество жизни пациентов с крапивницей несомненно положительно влияло на их социальную жизнь в непростой период подросткового возраста и юношества.

Таким образом, показано, что добавление омализумаба к терапии ХСК у подростков значительно улучшало качество жизни в сферах эмоционального, социального, ролевого и физического функционирования.

*Подтверждено выраженное улучшение качества жизни пациентов, получивших курс терапии омализумабом, как по общему баллу вопросника, 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 улучшения КЖ детей отмечались и при опросе родителей пациентов: 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 ( $p=0,007$ ), выросло значение общего балла (с 82,8 до 86,7 баллов,  $p=0,005$ ).*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример №1

Девочка Е., 16 лет, обратилась в мае 2017 г. с жалобами на рецидивирующие уртикарные высыпания на теле, сопровождаемые зудом, усиливающиеся на фоне стресса.

*Анамнез болезни.* Уртикарные высыпания на коже беспокоили пациентку 7 мес (с ноября 2016 г.), первые проявления возникли на фоне острой респираторной инфекции, приема ацетилцистеина, травяного сбора. Консультирована врачом-дерматовенерологом по месту жительства, был выставлен диагноз «Острая крапивница». В терапии получала бетаметазон пролонгированного действия внутримышечно однократно, дезлоратадин, цетиризин с временным улучшением. Через 8 дней отмечен рецидив уртикарных высыпаний, проведена повторная инъекция бетаметазона, назначены левоцетиризин, монтелукаст. На этом фоне уртикарные высыпания уменьшились, однако сохранялись, беспокоил выраженный зуд, девочка пропускала занятия в школе.

При обследовании по месту жительства: общий IgE 22 МЕ/мл (норма до 200 МЕ/мл); выявлены IgG<sub>4</sub> к молоку, казеину, шерсти животных, в связи с чем пациентка длительно необоснованно находилась на безмолочной диете. Однако высыпания появлялись ежедневно (по поводу которых периодически получала дексаметазон внутримышечно). При попытке отмены антигистаминных препаратов и монтелукаста развился отек губ, который был купирован инъекцией преднизолона (хлоропирамин внутримышечно без эффекта).

Далее пациентка находилась на стационарном лечении в областной больнице, выставлен диагноз: «Хроническая крапивница, ангионевротический отек». Получала терапию гидроксизин гидрохлоридом, увеличенными дозами антигистаминных препаратов (в 3 раза выше разрешенной суточной дозы) — левоцетиризин по 3 таблетки в день без эффекта. Выписана с эпизодическими уртикарными высыпаниями.

В дальнейшем на фоне приема ибупрофена (по поводу альгодисменореи) отмечалось усиление уртикарных высыпаний на коже (получала дексаметазон внутримышечно).

В течение 2,5 мес по рекомендации аллерголога по месту жительства получала метилпреднизолон по 1 таблетке 2 раза в день (8 мг) с положительным эффектом, но на фоне снижения дозы уртикарные высыпания появлялись снова. Учитывая тяжелое течение хронической крапивницы, на фоне постепенной отмены метилпреднизолона, по рекомендации аллерголога, к терапии был добавлен циклоспорин в дозе 200 мг/сут (5 мг/кг в сутки). При попытке снижения дозы циклоспорина до 125 мг/сут развилось выраженное обострение крапивницы; двукратно вводился дексаметазон с временным положительным эффектом.

*Анамнез жизни.* Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Девочка от второй беременности, протекавшей без осложнений; вторых самостоятельных родов в срок. Ранний период развития протекал без особенностей. Профилактические прививки проведены в срок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 1–2 раза в год, ангина однократно, в 5 лет — ветряная оспа. Лекарственной и пищевой аллергии не отмечалось. Из анамнеза также известно, что с 11 лет девочка наблюдается по месту жительства эндокринологом с диагнозом «Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз». Назначенную терапию левотироксином получала нерегулярно.

*Физикальное обследование.* Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7°C. Активная. Кожа умеренно влажная, бледно-розовая, на туловище уртикарные элементы, которые появлялись в момент осмотра спонтанно, мигрировали, разрешались бесследно в течение 12 часов. Зев розовый, миндалины без наложений. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы не увеличены, мягкие и эластичные при пальпации, безболезненные. Костная система без видимых деформаций. Мышечный тонус удовлетворительный,

область суставов визуально не изменена. Дыхание через нос не затруднено, отделяемого нет. ЧДД 18 в минуту. SpO<sub>2</sub> 99%. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧСС 75 ударов в минуту. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень не выступает из-под правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Стул регулярный, оформленный.

*Оценка тяжести крапивницы* проведена с использованием ИАК7, который составил 25 баллов.

*Результаты проведенного обследования (май 2017 г.)*

Лабораторное обследование:

- клинический анализ крови - абс. значение эозинофилов – 0 (норма 0,1–0,6) - эозинопения, абс. значение базофилов -  $0,01 \times 10^9/\text{л}$  (норма 0,04–0,2) - базопения, остальные показатели в норме.
- клинический анализ мочи — показатели в пределах референсных значений;
- биохимический анализ крови (общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, гаммаглутаминтрансфераза, глюкоза, мочевая кислота, антистрептолизин-О, щелочная фосфатаза, натрий, калий, С-реактивный белок) — показатели в пределах референсных значений;
- иммунологическое обследование: общие IgA, IgG, IgM — в пределах референсных значений; общий IgE — 10 МЕ/мл (норма до 200 МЕ/мл);
- специфические IgE методом ImmunoCap к бытовым, пылевым, пищевым, эпидермальным аллергенам – не выявлены;
- С3-, С4-компоненты комплемента — в пределах референсных значений;



- антитела к миелопероксидазе, к протеиназе-3, к двухцепочечной ДНК не выявлены;

- IgG к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису не выявлены;
- антитела к ВИЧ, гепатиту В, гепатиту С не выявлены;
- коагулограмма — D-димер в пределах референсных значений;
- гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон (ТТГ) - 37 МЕд/л (норма до 4 МЕд/мл), Т4 - 8,03 пмоль/л (норма 10–17 пмоль/л), АТ-ТГ - 581,4 МЕд/мл (норма до 40 МЕд/мл), АТ-ТПО - 370 МЕд/мл (норма до 35 МЕд/мл).

Инструментальное обследование:

- ультразвуковое исследование брюшной полости — патологии не выявлено;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы — увеличена в размере, паренхима неоднородная за счет участков пониженной эхогенности, стромальный компонент усилен, кровоток при цветном доплеровском картировании усилен;
- фиброэзофагогастродуоденоскопия — поверхностный гастрит (уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный).

Консультации специалистов:

- консультация эндокринолога: диагноз «Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз»;
- консультация дерматовенеролога – исключены другие хронические кожные патологические процессы;
- консультация ревматолога – исключены системные заболевания.

*Диагноз*

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов проведенного клинико-лабораторного обследования был поставлен диагноз: «Хроническая идиопатическая крапивница. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз».

*Рекомендации по лечению*

В связи с резистентностью к ранее проводимой терапии, а также учитывая тяжесть течения крапивницы, пациентке инициирована таргетная терапия генно-инженерным препаратом омализумаб в стандартной рекомендуемой дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели. Пациентка также продолжила получать циклоспорин в дозе 200 мг/сут, эбастин 40 мг/сут, левотироксин натрия в дозе 87,5 мкг/сут.

#### *Динамическое наблюдение*

Уменьшение уртикарных высыпаний у подростка отмечалось уже после первой инъекции омализумаба. Через 3 мес от начала терапии (выполнено 3 инъекции омализумаба) отмечен выраженный регресс симптомов крапивницы (ИАК7 = 0 баллов), полностью отменен циклоспорин. После 6 инъекций омализумаба (6 мес терапии) — обострений крапивницы не отмечалось (ИАК7 = 0 баллов), отменены антигистаминные препараты и омализумаб.

Через 1,5 мес на фоне ОРИ у ребенка отмечалось вновь выраженное обострение крапивницы, в связи с чем было решено продолжить терапию омализумабом в течение следующих 6 месяцев. Нежелательных явлений зафиксировано не было. Дважды за год девочка перенесла острую респираторную инфекцию в виде ринофарингита, обострений крапивницы не отмечено.

В рамках катamnестического наблюдения аллергологом-иммунологом через 6 и 36 мес после отмены омализумаба оценивались ИАК7 и жалобы пациентки. За истекший период рецидива крапивницы у пациентки не отмечено (ИАК7 = 0 баллов). Пациентка наблюдалась эндокринологом, продолжала получать низкую дозу левотироксина.

Спустя 3 года после окончания терапии (июль 2021 г.) у пациентки на фоне приема поливитаминового комплекса развился тяжелый эпизод крапивницы (ИАК7 = 35 баллов), аллергологом по месту жительства назначен курс преднизолона, а также эбастин в четырехкратной дозировке. После окончания курса ГКС симптомы крапивницы возникли вновь. Далее

назначен омализумаб в дозировке 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели, на фоне чего за 3 месяца симптомы уменьшились, однако полностью крапивница не купировалась, сохранялся выраженный зуд. Пациентке назначена терапия четвертой линии – циклоспорин, продолжен курс омализумаба, после чего симптомы болезни удалось взять под контроль (ИАК7 = 0). Пациентка получила 9 инъекций омализумаба; после курса лечения и отмены терапии сохраняется стабильное состояние, зафиксирована ремиссия.

Представленный клинический случай демонстрирует аутоиммунный фенотип крапивницы (ХСК тяжелого течения, резистентная к АГП2, на фоне сопутствующего аутоиммунного тиреоидита), при котором наилучший контроль над болезнью удалось достичь при совместном применении омализумаба и иммунодепрессанта. Именно отсутствие аллергопатологии, медленный ответ на омализумаб, низкие уровни общего IgE, а также наличие аутоиммунного тиреоидита, позволяет определить у пациентки патогенез крапивницы типа IIb, при котором следует рассмотреть назначение продолженного курса (9-12 мес) омализумаба. В отдельных случаях у таких пациентов добавление к терапии ГИБП циклоспорина помогает ускорить достижение эффекта терапии в виде полного контроля над болезнью.

## **Клинический пример №2**

Мальчик А., 14 лет, в сентябре 2016 г. обратился с родителями с *жалобами* на рецидивирующие уртикарные высыпания на теле, сопровождающиеся выраженным зудом.

*Анамнез болезни.* В раннем возрасте проявлений пищевой аллергии, atopического дерматита у пациента не отмечалось. Со слов матери, уртикарные высыпания беспокоили на протяжении 8 месяцев (с февраля 2016 г.), первые проявления возникли остро, по типу крапивницы, причинной связи с употреблением продуктов питания выявлено не было. В терапии – хлоропирамин с положительным эффектом, симптомы купировались. Далее уртикарные высыпания рецидивировали ежедневно. Ребенок был

консультирован педиатром по месту жительства, диагностирована крапивница, назначен хлоропирамин, кальция глюконат, кетотифен – с некоторым положительным эффектом. На фоне проводимой терапии проявления купировались, но после отмены хлоропирамина возникали снова, периодически сопровождалась отечностью век, лица.

По месту жительства было проведено обследование: анализ крови на IgG и IgM к гельминтам, *H. pylori* – отрицательный. Пациенту была назначена терапия монтелукастом, а также фексофенадин - без выраженного положительного эффекта, высыпания сохранялись. За 8 мес болезни пациент трижды получал короткие курсы преднизолона с временным положительным эффектом. Со слов пациента и родителей, отека суставов, лихорадки, болей в животе не отмечалось. Высыпания провоцировались эмоционально-стрессовыми ситуациями.

*Анамнез жизни.* Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена - у матери лекарственная аллергия. Профилактические прививки по национальному календарю. Ранний период развития протекал без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 1–2 раза в год, в возрасте 3 лет перенес ветряную оспу.

*Физикальное обследование.* Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7°C. Активен. Кожа умеренно влажная, бледно-розовая, на голенях и плечах уртикарные элементы в количестве около 20 шт. Зев розовый, миндалины без наложений. Подкожная клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы не увеличены, мягкие и эластичные при пальпации, безболезненные. Костная система без видимых деформаций. Мышечный тонус удовлетворительный, область суставов визуально не изменена. Дыхание через нос не затруднено, отделяемого нет. ЧДД 19 в минуту. SpO<sub>2</sub> 98%. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧСС 80 ударов в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах

возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень не выступает из-под правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Стул регулярный, оформленный.

*Оценка тяжести крапивницы* проведена с использованием ИАК7, который составил 16 баллов.

*Результаты проведенного обследования (сентябрь 2016 г.)*

Лабораторное обследование:

- клинический анализ крови, клинический анализ мочи — показатели в пределах референсных значений;

- биохимический анализ крови (общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, гаммаглутаминтрансфераза, глюкоза, мочевины, антистрептолизин-О, щелочная фосфатаза, натрий, калий, С-реактивный белок) — показатели в пределах референсных значений;

- иммунологическое обследование: общие IgA, IgG, IgM — в пределах референсных значений; общий IgE — 120 МЕ/мл (норма до 200 МЕ/мл);

- специфические IgE методом ImmunoCap к бытовым, пыльцевым, пищевым, эпидермальным аллергенам не выявлены;

- С3-, С4-компоненты комплемента — в пределах референсных значений;

- антитела к миелопероксидазе, к протеиназе-3, к двухцепочечной ДНК не выявлены;

- IgG к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису не выявлены;

- антитела к ВИЧ, гепатиту В, гепатиту С не выявлены;

- коагулограмма — D-димер в пределах референсных значений;

- гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон (ТТГ) - 1,37 МЕ/мл (норма до 4 МЕ/мл); АТ-ТГ и АТ-ТПО - не выявлено.

Инструментальное обследование:

- ультразвуковое исследование брюшной полости — патологии не выявлено;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы — патологии не выявлено.

#### Консультации специалистов:

- консультирован эндокринологом – эндокринной патологии не выявлено;
- консультация дерматовенеролога – исключены другие хронические кожные патологические процессы;
- консультация ревматолога – исключены системные заболевания.

#### *Диагноз*

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов проведенного клинико-лабораторного обследования был поставлен диагноз: «Хроническая идиопатическая крапивница».

#### *Рекомендации по лечению*

В связи с резистентностью к ранее проводимой терапии, а также учитывая тяжесть течения крапивницы, пациенту инициирована терапия генно-инженерным препаратом омализумаб в стандартной рекомендуемой дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели. Также назначен левоцетиризин в удвоенной дозировке – 10 мг/сутки.

Уменьшение уртикарных высыпаний у подростка отмечалось уже после первой инъекции омализумаба (ИАК7=4 балла), в течение 2х следующих месяцев уртикарные высыпания на коже возникали редко, в единичном количестве. Через 3 мес от начала терапии (выполнено 3 введения омализумаба) достигнута стойкая ремиссия, отменены антигистаминные препараты (ИАК7 = 0 баллов). Терапию омализумабом пациент получал 1 раз в 4 нед на протяжении 6 мес. Нежелательных явлений зафиксировано не было.

В рамках дальнейшего наблюдения аллергологом-иммунологом через 6 и 36 мес после отмены омализумаба рецидивов крапивницы у пациента не отмечено (ИАК7 = 0 баллов).

В данном клиническом случае у ребенка можно предположить фенотип хронической спонтанной крапивницы I типа, соответствующий аутоаллергическому патогенезу. У пациента выявлены нормальные значения общего IgE, отсутствие базопении и эозинопении, что полностью соответствовало ответу пациента на терапии ГИБП – быстрому (уже после 3-й инъекции – ремиссия) и стойкому (по данным динамического наблюдения).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ХСК оказывает значимое влияние на пациента и его семью, является бременем для национальных систем здравоохранения, как вследствие вариабельности и непредсказуемости, так и длительности течения патологического процесса. К сожалению, пациенты зачастую проходят длительный путь, включающий несколько диагностических этапов, прежде чем им будет установлен диагноз и назначено правильное лечение. ХСК значительно снижает качество жизни пациентов и влияет на членов их семей.

Поиск новых подходов к терапии ХСК особенно актуален для пациентов детского возраста. Основой стандартного лечения крапивницы, в том числе хронической, являются АГП2 [9, 120] в стандартных и увеличенных дозах [107, 118]. Вместе с тем, до 50% пациентов с ХСК не отвечают даже на высокие дозы АГП2 [63].

Для пациентов с ХСК среднетяжелого и тяжелого неконтролируемого течения, резистентной к АГП, рекомендован омализумаб, который разрешён пациентам старше 12 лет [9, 120]. Однако, отдельных исследований применения омализумаба у детей в мире не проводилось: в РКИ по оценке эффективности и безопасности данного ГИБП, как и в наблюдениях реальной клинической практики, принимали участие лишь единичные подростки, которых включали в основную группу вместе со взрослыми пациентами.

И, хотя данных по безопасности и эффективности омализумаба у детей с ХСК недостаточно, клиническая безопасность и эффективность омализумаба в педиатрической популяции были продемонстрированы в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с бронхиальной астмой в возрасте 6-12 [57, 87] и 6-20 лет ( $n = 246-627$ ) [99]. Наблюдательные исследования по длительному применению омализумаба при астме у детей проведены во многих странах, в том числе и в России [4].



Применение циклоспорина, как возможной терапии при неэффективности омализумаба или в случае его недоступности, в педиатрии ограничено высоким риском целого ряда побочных эффектов.

На первом этапе нашего исследования был проведен поиск научных работ в зарубежных и отечественных базах данных, глубина поиска составила 5 лет (2012 – 2017 гг.). Выявлено, что отдельных исследований по лечению хронической крапивницы в детской популяции проведено не было. Обнаружены описания лишь единичных клинических случаев.

На втором этапе проведен анализ медицинской документации пациентов детского возраста многопрофильного педиатрического центра за период 2014-2017 гг. (n=5320), было идентифицировано 59 клинических случаев, соответствующих коду МКБ-10 «L50.1 Идиопатическая крапивница». Для достижения цели диссертационного исследования и решения поставленных задач было проведено сравнительное наблюдательное исследование двух независимо сформированных выборок – основной группы (17 подростков с ХСК  $\geq 16$  баллов, получавших в дополнение к стандартной терапии омализумаб) и группы сравнения (41 ребенок на стандартной терапии). Пациенты группы сравнения, у которых ИАК7 составил 16 баллов и более, были выделены в подгруппу IIa (17 детей) для осуществления дополнительного сравнительного анализа в репрезентативных выборках.

Был проведен анализ анамнестических и клинических данных, тяжести течения болезни, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с ХСК до назначения терапии.

В результате было выявлено, что пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по демографическим, соматическим показателям, по наследственности, уровню общего IgE, частоте применения ГКС до включения в исследование, по частоте выявленных специфических IgE (сенсibilизации). Вместе с тем отмечено, что группы отличались по возрасту, длительности течения ХСК, уровню ИАК7: данные показатели

были достоверно выше в основной группе. Сопутствующие хронические заболевания чаще наблюдались у детей группы сравнения.

В целях получения максимально достоверных результатов была поставлена задача сформировать репрезентативную выборку - подгруппу Па в группе сравнения. Ключевым параметром для включения пациентов в подгруппу Па было значение ИАК7  $\geq 16$ ; при этом, у детей, отобранных к включению в данную подгруппу, значения таких показателей, как возраст, длительность болезни, объем фармакотерапии ХСК, сопутствующая коморбидная патология, фенотипически оказались приближены к клиническим данным детей основной группы. Проведенный повторный сравнительный анализ показал, что анализируемые выборки репрезентативны - сопоставимы по исходным клиническим характеристикам.

При анализе клинико-лабораторных показателей пациентов подгрупп были выявлены следующие фенотипические особенности: в группах I и Па, выявлен лабораторный биомаркер тяжести течения крапивницы - уровень общего IgE, значение которого имело слабую отрицательную корреляцию с высокими показателями ИАК7 у пациентов, что свидетельствовало о более тяжелом течении болезни. Полученные нами данные отличаются от результатов более ранних исследований биомаркеров, проведенных у взрослых пациентов, в которых уровень общего IgE напрямую коррелировал с более тяжелым течением крапивницы [122]. Последующие наблюдения показали, что высокий уровень общего IgE может свидетельствовать о высокой активности заболевания, большей продолжительности заболевания, высокой вероятности ответа на лечение омализумабом, быстром рецидиве после прекращения применения ГИБП и более низкой вероятности ответа на циклоспорин (I тип патогенеза ХСК); низкий уровень общего IgE – об аутоиммунной ХСК типа IIb, плохом ответе на лечение омализумабом и высоком шансе на хороший эффект от лечения циклоспорином [122]. Учитывая, что отдельных исследований по поиску маркеров тяжелого течения крапивницы у детей не проводилось, полученные в нашей работе

результаты обладают высоким значением, однако необходимы дополнительные исследования.

По результатам исследования, у пациентов на стандартной терапии (подгруппы IIa) уровень ИАК7 был напрямую связан с частотой применения ГКС и также свидетельствовал о тяжелом течении крапивницы.

На третьем этапе исследования проводилось динамическое наблюдение пациентов в контрольных точках (6, 12, 36 мес); изучали эффективность и безопасность терапии ГИБП; качество жизни перед инициацией терапии омализумабом и через 6 мес лечения. В исследованиях, проведенных ранее, длительное динамическое наблюдение осуществляли преимущественно за взрослыми пациентами [43].

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 ответ на терапию был отсроченным: от 3 до 7 мес от начала лечения. 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 11/17 (65%) пациентов через 6 мес и у 9/15 (60%) через 12 мес после завершения терапии.

Через 36 месяцев наблюдения у половины пациентов основной группы сохранялась ремиссия заболевания, однако у 47% (8) пациентов наблюдались симптомы крапивницы: у двух, так и не достигших полного контроля на терапии ГИБП, симптомы крапивницы стали менее выраженными; у 6 пациентов – проявления болезни развились по окончании периода наблюдения.

Наши данные согласуются с недавно опубликованным исследованием эффективности омализумаба, в котором изучали «выживаемость терапии» у взрослых пациентов с ХСК в Нидерландах [93]. Данное исследование показало, что полный контроль над болезнью сохранялся у 77%, 61% и 55%

пациентов в течение 1-го, 2-х и 3-х лет, соответственно. Сходные результаты 2-летнего наблюдения описаны и в исследовании, проведенном у детей [104]. Из 38 пациентов полный или хороший ответ на лечение был достигнут у 76,3% пациентов; 1- и 2-летняя «выживаемость терапии» составила 62% и 50%, соответственно, при этом хороший контроль был наиболее частой причиной прекращения применения омализумаба у 69,2% пациентов, затем следовала неэффективность у 23,1% и побочные эффекты у 7,7% пациентов [104].

В нашем исследовании через 6 мес наблюдения ни у одного пациента на стандартной терапии (II группы) не было зафиксировано ремиссии. Показатель ИАК7 оставался практически на прежнем уровне - 13 [10; 16] баллов, пациенты продолжали получать весь назначенный объём терапии. При этом, у 32% пациентов II группы через 36 месяцев наблюдения возникла спонтанная ремиссия. При анализе активности болезни в подгруппе IIa через 6 мес наблюдения снижения уровня ИАК7 не отмечено, через 36 месяцев отмечалось статистически значимое снижение ИАК7 с 17 [16;20] до 16 [0; 20] баллов,  $p=0,002$ .

На четвертом этапе исследования был осуществлен анализ полученных данных, а также изучены параметры эффективности и безопасности омализумаба, проведен поиск и анализ клинических и лабораторных маркеров, которые могут быть значимы в определении тяжести и фенотипа болезни и прогноза ответа на терапию ГИБП.

Показано, что добавление омализумаба к стандартной терапии у детей с ХСК позволяет 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 ( $p=0,003$ ). Полный контроль болезни (ИАК7=0) к 3 мес был достигнут у 70,5% пациентов, у 17% - отменены антигистаминные препараты. К 6 мес контроль над болезнью достигнут у 76% пациентов, антигистаминные препараты отменены у 59% пациентов и у 2 - отменен циклоспорин.

У 35% (6) пациентов, получавших омализумаб, отмечен полный ответ на терапию уже после первой инъекции, еще у 24% (4) – после 2-й инъекции, у 41% (7) пациентов ответ на терапию был отсроченный (от 3 до 7 мес). 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 сохранялась у 65% пациентов через 6 мес и у 60% - через 12 мес после завершения терапии ГИБП.

При сравнении показателей групп I и II выявлено, что через 6 мес терапии омализумаба полный контроль над болезнью не был достигнут ни у одного пациента из группы сравнения,  $p=0,001$ . К 36 мес после начала исследования статистически значимых различий между группами не обнаружено.

В течение 36 мес наблюдения частота обострений, потребовавших применения системных ГКС, значительно снизилась как в I так и во II группе — с 41% (7) до 6% (1) и с 46% (19) до 20% (8) соответственно ( $p = 0,258$ ).

Аналогичные результаты получены при сравнении репрезентативных по исходным характеристикам группы I и подгруппы IIa, куда входили пациенты с более тяжелыми симптомами крапивницы: через 6 мес терапии ГИБП частота достижения ремиссии была достоверно выше у пациентов, получавших омализумаб – 13% и 0 – в группе сравнения,  $p = 0,001$ . В группе омализумаба значимо снизился показатель ИАК7 – составлял 0 баллов, в отличие от подгруппы IIa, где он сохранялся практически на прежнем уровне ( $p = 0,001$ ).

Динамическое наблюдение и анализ отдаленных результатов показали, что у большинства 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. У 53% пациентов, получивших лечение омализумабом, через 36 месяцев наблюдения сохранялась ремиссия.

При исследовании качества жизни у пациентов с ХСК на фоне терапии омализумабом выявлена значимая положительная динамика. По результатам опроса самих пациентов после окончания курса ГИБП установлено повышение КЖ: 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 улучшения КЖ детей были отмечены и при опросе родителей пациентов. При сопоставлении баллов вопросника PedsQL с показателями ИАК7 подтверждено выраженное улучшение КЖ пациентов как по общему баллу, так и по всем параметрам функционирования на фоне снижения активности болезни.

Полученные нами данные согласуются с опубликованными ранее исследованиями КЖ при ХСК, проведенными совместно у взрослых и небольшого количества подростков, в которых положительное влияние терапии омализумабом на КЖ пациентов (использованы VAS, CU-Q2oL, SF-36 (короткая форма общего вопросника КЖ), UAS7) сохранялось до 1 года [74]. Описаны и другие исследования у взрослых пациентов, по результатам которых положительный эффект применения омализумаба на КЖ был подтвержден с помощью вопросников – DLQI и CU-Q2oL [105].

Безопасность терапии анализировалась нами на протяжении всего периода наблюдения - пациентам было проведено 102 введения омализумаба (204 подкожные инъекции). Нежелательных реакций, связанных с его применением зафиксировано не было. Добавление омализумаба к терапии ХСК было безопасно и более эффективно у детей старше 12 лет в сравнении со стандартной терапией, что согласуется с данными по безопасности, полученными ранее [104, 40].

В нашей работе были проанализированы описанные в литературе клинические и лабораторные показатели, которые могут выступать биомаркерами тяжелого течения и риска развития рецидива болезни, а также ответа на омализумаб.

По данным научной литературы, уровень общего IgE выше 50 МЕ/мл может являться положительным прогностическим маркером ответа пациента на омализумаб. Altrichter et al. считают, что данный показатель не должен быть единственной основой для выбора терапии [122]. Омализумаб является лучшим вариантом лечения для пациентов, которые не отвечают на антигистаминные препараты, независимо от уровня общего IgE. Тем не менее, низкий уровень общего IgE, особенно в сочетании с повышенным уровнем IgG-анти-ТПО, может предполагать аутоиммунный механизм патогенеза крапивницы и повышает вероятность успешного лечения циклоспорином [95, 122].

Сочетание базопении и эозинопении в клиническом анализе крови, а также низкого уровня общего IgE, наличие высоких значений АТ-ТПО, АТ-ТГ – являются маркерами плохого ответа на омализумаб [108, 114]. Анализ фенотипических маркеров ХСК в нашем исследовании также показал, что наличие хотя бы одного из перечисленных показателей, было зафиксировано у большинства пациентов основной группы (88%) с тяжелым течением ХСК. Выявлена слабая обратная взаимосвязь уровня общего IgE и активности болезни как исходно, так и через 36 месяцев наблюдения. Нами показано, что наличие базопении, эозинопении в клиническом анализе крови, а также уровня общего IgE ниже 50 МЕ/мл, наличие высоких значений АТ-ТПО, АТ-ТГ можно считать биомаркерами тяжелого течения ХСК у детей.

Отдельно нами были изучены возможные предикторы ответа на терапию омализумабом. Не выявило зависимости ответа на терапию омализумабом от уровней общего IgE, эозинофилов и базофилов крови. Однако была выявлена слабая обратная корреляция уровня общего IgE и активности болезни через 36 месяцев наблюдения, что свидетельствует о роли общего IgE в качестве возможного биомаркера предиктора рецидива болезни. Следует отметить, что длительных исследований, включающих определение биомаркеров рецидива ХСК у детей, ранее не проводилось.

На основании полученных данных с применением методов искусственного интеллекта была разработана модель прогноза ответа на ГИБП у пациентов детского возраста с ХСК, включившая лабораторные показатели (атрибуты) с максимальным весом: D-димер, АТ-ТГ, ТТГ. В недавно проведенном исследовании 132 взрослых пациентов с ХСК также изучали возможность прогнозирования ответа на омализумаб [59]: авторам работы удалось с помощью методов машинного обучения показать высокую предиктивную значимость D-димера и С-реактивного белка.

У 45% пациентов основной группы в исследовании с наличием хотя бы одного из проанализированных предикторов тяжелого течения ХСК (эозинопения, базопения, наличие аутоантител к структурам щитовидной железы) через 36 мес наблюдения отмечались симптомы крапивницы: у двоих пациентов ремиссия так и не наступила, у троих - возник рецидив заболевания. При этом, у 1 пациента с наличием одновременно всех вышеперечисленных лабораторных показателей через 36 месяцев после окончания терапии омализумабом отмечалась стойкая ремиссия.

Анализ маркеров рецидива болезни показал, что высокая активность крапивницы (высокий исходный уровень ИАК7), отягощенная наследственность по хронической крапивнице по материнской линии, медленный ответ на омализумаб, наличие одновременно ХСК и ХИпК являются клиническими предикторами риска рецидива ХСК в будущем.

В нашем исследовании у большинства пациентов с медленным ответом на омализумаб (медленным снижением уровня ИАК7) через 3 года наблюдения возник рецидив ХСК, что согласуется с проведенными ранее исследованиями. М. Ferrer et al. в своем исследовании показали корреляцию между уровнем ИАК7 и вероятностью возвращения симптомов после лечения омализумабом [94]. Высокий исходный уровень ИАК7, а также медленное уменьшение симптомов указывают на более высокую вероятность рецидива, чем более низкое исходное значение ИАК7.



Сочетание ХСК и ХИиК по данным научной литературы и проведенных исследований показывает более длительное персистирование симптомов крапивницы и более тяжелое течение болезни [55], что было подтверждено и в нашем исследовании.

Как в европейских, так и в отечественных клинических рекомендациях при неэффективности омализумаба предлагается добавить к лечению циклоспорин [9, 120]. Исследования показывают, что наличие у пациента стойкой эозинопении, базопении, аутоантител к ТПО является маркерами аутоиммунного процесса типа IIb. В случае неэффективности или недостаточной эффективности омализумаба у таких пациентов, добавление к терапии циклоспорина позволяет достичь контроль над болезнью. В нашем исследовании двое пациентов получали циклоспорин вместе с омализумабом, при этом в обоих случаях присутствовали вышеуказанные биомаркеры, у обоих пациентов эффект наступил после применения комбинации препаратов.

Полученные нами результаты терапии ХСК с применением омализумаба согласуются с исследованиями, проведенными у взрослых пациентов в разных странах, в том числе в России. По данным РКИ XTEND-CIU (Xolair Treatment Efficacy of LoNger Duration in Chronic Idiopathic Urticaria – Эффективность лечения Ксоларом при более длительном лечении хронической идиопатической крапивницы), опубликованном в 2017 г., терапия омализумабом у пациентов с ХСК была эффективна и безопасна в долгосрочной перспективе [121]. До 80% пациентов достигли хорошего контроля над болезнью. Кроме того, было показано, что повторное лечение данным ГИБП также эффективно. В исследовании, проведенном в 2018 г. в Дании у 117 взрослых пациентов с ХСК, через 3 месяца терапии омализумабом отмечалось выраженное снижение показателя ИАК7 в 2,5 раза [61]. Результаты небольшого ретроспективного исследования, проведенного в Греции, свидетельствуют, что эффективность омализумаба после 5 месяцев терапии отмечалась у 85% взрослых пациентов [123].

У детей старше 12 лет, страдающих ХСК, исследований по эффективности и безопасности применения омализумаба крайне мало. В крупнейшем на сегодняшний день многоцентровом нерандомизированном исследовании ХСК, проведенном в Нидерландах, приняло участие 38 подростков [104]. Полный или хороший ответ на лечение были достигнуты у 76,3% пациентов, наиболее частой причиной прекращения лечения являлась хорошо контролируемая активность заболевания – у 69,2% пациентов. О нетяжелых нежелательных явлениях сообщили 7,7% пациентов.

В ретроспективном анализе серии мультицентровых наблюдений 19 пациентов с ХСК в возрасте до 17 лет, получавших терапию омализумабом [49], эффективность терапии ГИБП была зафиксирована в 84% случаев.

Кроме того, описаны отдельные клинические случаи безопасного и успешного применения омализумаба при ХСК, включившие детей в возрасте от 4 до 16 лет [130, 85]. В исследовании, проведенном в Дании, принимали участие 5 подростков старше 12 лет и один десятилетний ребенок [21]. Канадские ученые, совместно с клиникой Шарите в Германии, описали случай тяжелой резистентной идиопатической крапивницы у девочки 4 лет длительностью более 2 лет, сопровождающейся ангионевротическими отеками, требующими введения эпинефрина и системных стероидов [77]. Проявления были купированы после однократного введения омализумаба в дозе 150 мкг. Описан случай (мальчик, 10 лет) с крайне высокой активностью крапивницы (ИАК7=42 балла) и длительностью заболевания 3 года на фоне применения высоких доз кетотифена, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Через 5 суток после первой инъекции омализумаба у ребенка отмечалось полное исчезновение симптомов болезни [77]. У 10-летней девочки был диагностирован случай тяжелой формы крапивницы, резистентной к высоким дозам антигистаминных препаратов, нуждающейся в коротких курсах системных стероидов несколько раз в год [77]. После введения 300 мг омализумаба в течение первых месяцев ИАК7 у ребенка соответствовал 42 баллам. После пересмотра режима введения

омализумаба и перехода на введение препарата 1 раз в 2 нед через 1 мес терапии ребенок полностью избавился от симптомов заболевания, при этом антигистаминные препараты были отменены [77]. Опубликован случай успешного применения омализумаба с быстрым купированием симптомов у 11-летнего пациента с крайне тяжелой формой крапивницы, резистентной не только к высоким дозам антигистаминных препаратов, но и к циклоспорину [23].

В РФ в 2015 г. опубликованы данные реальной клинической практики – ретроспективное исследование 17 взрослых пациентов с хронической крапивницей, получавших омализумаб [7]. У 70% пациентов данного исследования отмечался хороший ответ на терапию омализумабом. При этом, не было отмечено корреляции между уровнем общего IgE и эффективностью омализумаба [7]. Были также опубликованы отдельные клинические случаи успешного применения омализумаба у взрослых, резистентных к антигистаминным препаратам [2].

Исследований по применению омализумаба у детей ранее в РФ не проводилось. Описан единичный случай успешного применения омализумаба вне зарегистрированных Инструкцией показаний (off-label) у ребенка 2,5 лет с хронической крапивницей [13].

Полученные нами результаты долгосрочного наблюдения не показали достоверных различий в частоте достижения ремиссии в течение 3 лет в двух группах. Среди пациентов, получавших только антигистаминные препараты в стандартной или удвоенной дозировке, в течение 3 лет наблюдения в 32% случаев была зафиксирована спонтанная ремиссия. Сходный прогноз в отношении развития спонтанной ремиссии при ХСК без применения биологической терапии был определен в единичных наблюдениях. Однако опубликованных данных о сроках наступления ремиссии хронической крапивницы у детей крайне мало. Например, в небольшом исследовании U. Sahiner et al. в течение 3 лет у 38% детей развивалась ремиссия ХСК [35]. В работе M. Hiragun et al. частота ремиссии через 12, 24 и 60 мес. наблюдения

составила 36,6%, 51,2% и 66,1%, соответственно [98]. Данный показатель у детей был выше, чем у взрослых. В другом исследовании с участием 139 детей с ХСК было отмечено, что процент пациентов, достигших ремиссии, был значительно ниже, а положительный тест активации базофилов прямо коррелировал со скоростью выздоровления от крапивницы в течение года [55]. По данным корейского исследования 2021 г. частота ремиссии ХСК через 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года и 4 года после появления симптомов составила 23,4%, 43,7%, 56,2%, 68,7% и 75,0%, соответственно [73].

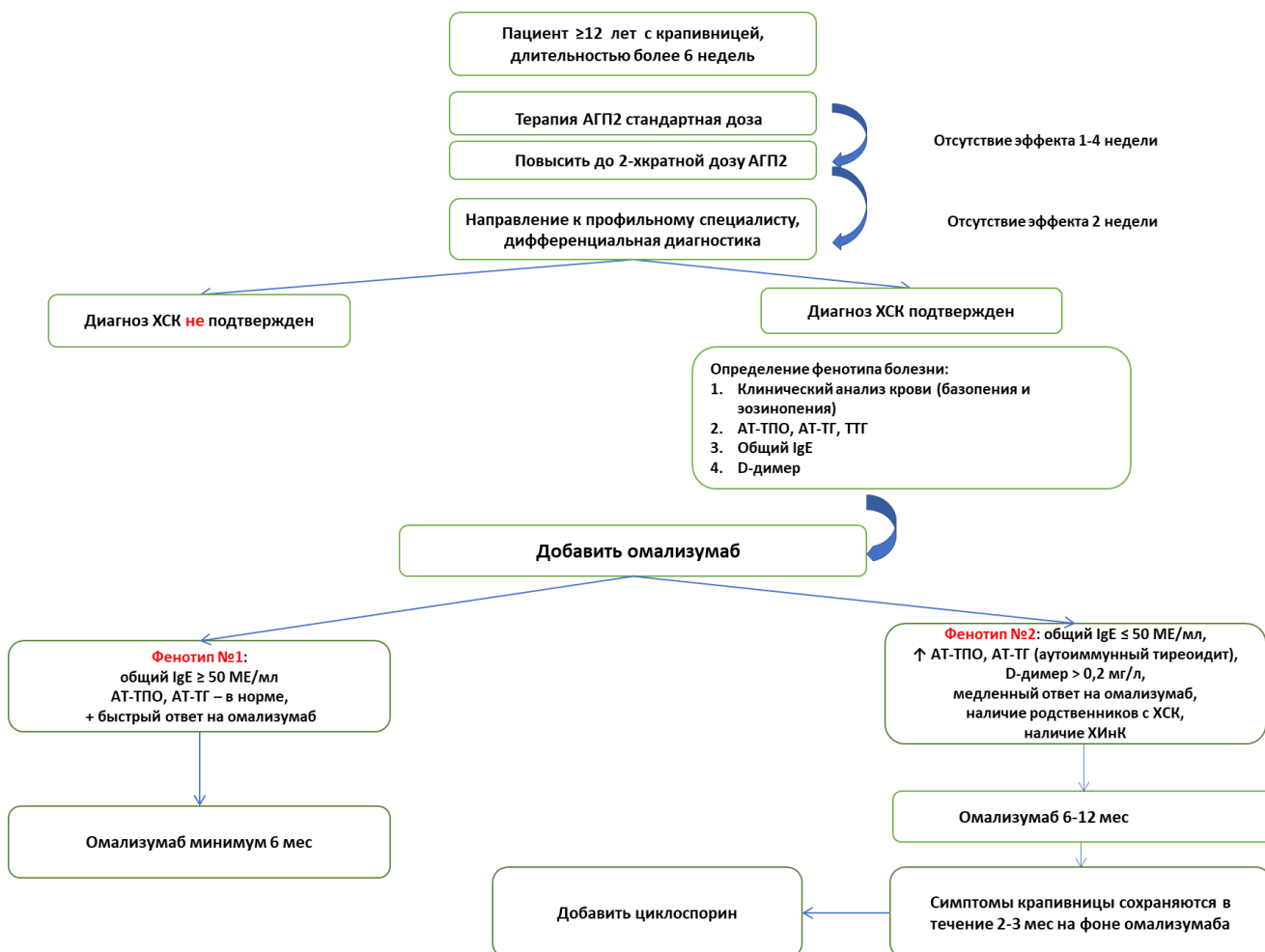
В нашем исследовании применялся 6-месячный курс терапии омализумабом, соответствующий отечественным и международным клиническим рекомендациям [9, 120]. Однако известно, что многим пациентам недостаточно данного курса лечения и, при необходимости, лечение может быть продолжено до формирования стойкой ремиссии. В случае недостаточной эффективности может быть рассмотрено повышение дозы омализумаба [120]. Однако, и при хорошем ответе на омализумаб в исследовании у некоторых пациентов спустя 6–12 мес после окончания терапии ГИБП развился рецидив крапивницы. В настоящее время нет четких рекомендаций по длительности применения омализумаба при ХСК, а схемы изменения доз препарата не изучены [21]. Существует мнение, что при эффективности омализумаба терапию им следует продолжать, сколько это возможно, для достижения стойкой ремиссии [126]. По мнению ряда исследователей, если ремиссия ХСК сохраняется в течение 8 нед, терапию ГИБП можно прекратить [121] или снизить дозировку препарата или кратность введения [120].

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  $\geq$  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.



**Рисунок 23. Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с ХСК**

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.

Таким образом, на основании полученных результатов нами разработан алгоритм ведения детей с ХСК, позволяющий оптимизировать процесс оказания медицинской помощи с данной патологией (рисунок 23).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на относительно небольшую распространенность, ХСК является тяжелым и социально значимым заболеванием, особенно в подростковом возрасте. Совершенствование фармакотерапии и научный прогресс в аллергологии и клинической иммунологии явились предпосылками для появления современных ГИБП, таких как омализумаб, для лечения данного состояния. Омализумаб рекомендован к применению у детей с 6 лет с тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмой, с 12 – у подростков с ХСК всеми мировыми аллергологическими сообществами и указан в схемах терапии в национальных клинических руководствах. В научных исследованиях показано, что омализумаб – безопасное и эффективное средство для лечения тяжелых форм крапивницы, резистентных к терапии антигистаминными препаратами.

Однако, зачастую требуется длительный период времени, прежде чем наступает уменьшение симптомов крапивницы или, значительно реже, ремиссия заболевания. Большинству пациентов необходимы частые и длительные курсы ГКС для облегчения зуда и высыпаний в периоды обострений. Показано, что у большинства больных ХСК омализумаб приводит к выраженному снижению активности болезни или полному купированию симптомов уже в первые недели и месяцы лечения, что положительно отражается на качестве жизни пациентов. Проведенное нами исследование доказало, что уже через 4 недели после первой инъекции омализумаба в 8 раз снижается активность болезни по шкале ИАК7, полный контроль над болезнью (ИАК7=0) к 3 мес достигают 70,5% пациентов, к 6 мес - 76% детей, а симптомы болезни менее выражены даже через 36 мес после окончания терапии ГИБП.

В то же время, ни один пациент, получавший только АГП2, через 6 мес наблюдения не достиг ремиссии. Данный факт очень важен, особенно в отношении КЖ, связанного с состоянием здоровья, уровень которого остается сниженным у подростков, обуславливая отрицательное влияние на

психологическое состояние, учебу, социализацию и вызывая выраженную эмоциональную лабильность.

Максимально быстрое достижение полного контроля над болезнью - основной цели терапии ХСК, - возможно при использовании клинических и лабораторных маркеров прогноза течения ХСК и предикторов эффективности применяемой или планируемой терапии. Подобный персонализированный подход позволяет достичь наилучших результатов терапии, повышает эффективность лечения, улучшает взаимодействие со специалистом, повышает качество жизни ребенка и его семьи. Нами выявлены клинические маркеры тяжелого течения ХСК, которые доступны для использования в повседневной клинической практике педиатров и аллергологов-иммунологов: высокая активность болезни (исходный уровень ИАК7  $\geq 16$  баллов), наличие отягощенной наследственности по хронической крапивнице у ближайших родственников (матери), наличие индуцированной крапивницы, медленный ответ на омализумаб. Наличие данных параметров у конкретного пациента позволит оперативно направить его к специалисту и назначить эффективный для его фенотипа крапивницы препарат или вовсе изменить тактику лечения. Определены лабораторные биомаркеры хорошего ответа на омализумаб – высокий уровень общего IgE (выше 50 МЕ/мл), значения D-димера (менее 0,2 мг/л), уровень АТ-ТГ <12,8 МЕд/мл и ТТГ >1,62 МЕд/мл. 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 (мать), сочетание ХСК с индуцированной крапивницей у пациента.

Среди врачей первичного звена в целях повышения качества оказываемой медицинской помощи крайне актуально проведение постоянных образовательных мероприятий по ведению пациентов с различными видами крапивницы для того, чтобы сократить назначение необоснованных элиминационных диет и излишних диагностических



вмешательств, длительного необоснованного применения неэффективных препаратов.

Важнейшим фактором достижения контроля над болезнью является партисипативность – активное вовлечение пациента и его родителей/законных представителей в процесс лечения: формирование эффективного взаимодействия с врачом, воспитание ответственности за состояние здоровья, понимание важности следования рекомендациям, информированность о болезни и основных принципах ведения. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость создания специально подготовленных информационных материалов, ориентированных на родителей и подростков, а также проведение образовательных школ для пациентов с крапивницей и их родителей.

Отдельным и крайне значимым аспектом является доступность специализированной аллергологической помощи, возможность получения лечения ГИБП в короткие сроки при наличии показаний.

## 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 или 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, А.А. Изучение качества жизни в педиатрии / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская // Социальная педиатрия. – 2010. – Союз педиатров России. – Выпуск 10. – С. 1–20.
2. Воронова, М.Ю. Опыт применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице / М.Ю. Воронова, Д.С. Фомина, Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 6. – С. 18-23.
3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату Ксолар / Текст : электронный // URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=) (дата обращения: 14.01.2022).
4. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра / Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Добрынина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 2. – Р. 149–158.
5. Мониторинг безопасности лекарственных средств в вопросах и ответах / М.А. Мурашко, В.В. Косенко, С.В. Глаголев // 2014. – Текст: электронный // URL: <http://www.aipm.org/upfile/doc/MBLPR.pdf> (дата обращения: 07.05.2022).
6. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в педиатрии / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Т.П. Никитина // Вестник Межнационального центра исследований качества жизни под ред. акад. Ю.Л. Шевченко. – РАЕН. – 2008. – С. 103.
7. Отечественный опыт лечения омализумабом пациентов с хронической крапивницей / И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина. [и др.] // Российский аллергологический журнал. 2015. – № 3. – С. 16–21.
8. 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» / Текст: электронный // URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9211-prikaz-> (дата обращения: 07.05.2022).

9. Проект клинических рекомендаций. Крапивница. Союз педиатров России / Текст: электронный // URL: [https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/%D0%9A%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B0\\_%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%95%D0%9A%D0%A2\\_%D0%9D%D0%90%20%D0%A1%D0%90%D0%99%D0%A2\\_%D0%A1%D0%9F%D0%A0.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/%D0%9A%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B0_%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%95%D0%9A%D0%A2_%D0%9D%D0%90%20%D0%A1%D0%90%D0%99%D0%A2_%D0%A1%D0%9F%D0%A0.pdf) (дата обращения: 12.09.2022).

10. Протокол клинической апробации «Персонафицированная таргетная терапия хронической крапивницы у детей на основании результатов комплексного обследования с применением мультидисциплинарного диагностического алгоритма» / Текст: электронный // URL: <https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/031/052/original/2016-102->

[9\\_Personificirovannaya\\_targetnaya\\_terapiya\\_xronicheskoy\\_krapivnicy\\_u\\_detej.pdf?1468430357](https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/031/052/original/2016-102-9_Personificirovannaya_targetnaya_terapiya_xronicheskoy_krapivnicy_u_detej.pdf?1468430357) (дата обращения: 12.09.2022).

11. Сайт препарата Ксолар / Текст: электронный // URL: <https://www.xolairhcp.com/chronic-idiopathic-urticaria/efficacy-clinical-trials.html> (дата обращения: 12.09.2022).

12. Тактика лечения крапивницы у детей в России / А.В. Кудрявцева, А.Ю. Нуртазина, М.Д. Великорецкая [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 36–45.

13. Хроническая крапивница у ребенка 2,5 лет: первый отечественный опыт применения омализумаба / В.А. Ревякина, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова [и др.] // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 5. – С. 158–161.

14. Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной

крапивницы / Д.М. Скандер, А.С. Алленова [и др.] // Медицинский алфавит. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 2. — 21 (396). — С. 5–8.

15. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL) / I. Baiardini [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Т. 60. – № 8. – P. 1073-1078.

16. A non-responsive chronic autoimmune urticaria in a 12-year-old autistic girl treated with cyclosporine / К. Giuliadori, G. Ganzetti, A. Campanati [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2009. – Т. 23. – № 5. – P. 619–620.

17. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria // S. Saini, K.E. Rosen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Т. 128. – P. 567–573.

18. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria / R. Asero, A. Tedeschi, R. Coppola [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Т. 119. – № 3. – P. 705-710.

19. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review / C. Caffarelli, B. Cuomo, F. Cardinale [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2013. – Т. 93. – P. 268–272.

20. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis / L. Cox, T.A. Platts-Mills [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Т. 120. – № 6. – P. 1373-1377.

21. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized / P. Uysal, E. Eller [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Т. 133. – № 3. – P. 914–915.



22. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study / M. Maurer, C. Costa, A. Gimenez Arnau [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2020. – T. 50. – № 10. – P. 1166-1175.
23. Asero, R. Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria / R. Asero, E. Casalone, E. Lemoli // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – T. 46. – №6. – P. 41–42.
24. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know / P. Kolkhir, M.K. Church [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – T. 139. – № 6. – 1772–1781.
25. Autoimmune diseases are linked to type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria / P. Kolkhir, S. Altrichter, R. Asero [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2021. – T. 13. – № 4. – P. 545–559.
26. Baseline D-dimer plasma levels correlate with disease activity but not with the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria / R. Asero, A.V. Marzano, S. Ferrucci [et al.] // *Allergy*. – 2019. – T. 74. – № 12. – P. 2538.
27. Basophil FcεRI expression in chronic spontaneous urticaria: A potential immunological predictor of response to Omalizumab therapy / G. Deza, M. Bertolin-Colilla, R.M. Pujol [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – T. 97. – P. 698–704.
28. Beattie, P.E. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases / P.E. Beattie, M.S. Lewis-Jones // *British Journal of Dermatology*. – 2006. – T. 155. – № 1. – C. 145-51.
29. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of “real-world” evidence / M.D. Tharp, J.A. Bernstein, A. Kavati [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2019. – T. 155. – № 1. – P. 29–38.
30. Bergner, M. Quality of life, health status, and clinical research / M. Bergner // *Medical care*. – 1989. – T. 27. – Suppl. 3. – P. 148–56.

31. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema / R.J. Powell, S.C. Leech, S. Till [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2015. – T. 45. – P. 547–565
32. Cardiac safety of second-generation H<sub>1</sub> -antihistamines when upodused in chronic spontaneous urticaria / M. Cataldi, M. Maurer, M. Taglialatela [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2019. – T. 49. – № 12. – P. 1615–1623.
33. Chronic spontaneous urticaria and type 1 diabetes mellitus-does quality of life impairment always reflect health danger? / Z. Brzoza, K. Nabrdalik, L. Moos // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – T. 9. – № 6. – P. 2505.
34. Chronic urticaria in children: etiologies, clinical manifestations, diagnosis and treatment / J. Ghaffari [et al.] // *Journal of Pediatrics Review*. – 2013. – T. 1. – № 2. – P. 55-68.
35. Chronic urticaria: etiology and natural course in children / U.M. Sahiner, E. Civelek, A. Tuncer [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2011. – T. 156. – № 2. – P. 224–230.
36. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients / E. Toubi, A. Kessel, N. Avshovich [et al.] // *Allergy*. – 2004. – T. 59. – № 8. – P. 869–873.
37. Clinical course and side effects of anti-IgE monoclonal antibody in patients with severe persistent asthma / A.D. Yalcin, A. Bisgin [et al.] // *Clinical Laboratory*. – 2013. – T. 59. – № 1-2. – P. 71–7.
38. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria / S. Takahagi, S. Mihara, K. Iwamoto [et al.] // *Allergy*. – 2010. – T. 65. – P. 649–656.
39. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria / P. Kolchir [et al.] // *Allergy*. – 2018. – T. 73. – № 4. – P. 940–948.
40. Current and emerging pharmacotherapy for chronic spontaneous urticaria: a focus on non-biological therapeutics / K.L. Hon, J.T.S. Li, A.K.C.

Leung [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2021. – T. 22. – № 4. – P. 497–509.

41. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria / M. Folci, E. Heffler, G.W. Canonica [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2018. – doi: 10.1155/2018/5615109.

42. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria / R. Asero, A. Marzano, S. Ferrucci [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2017. – T. 172. – № 1. – P. 40–44.

43. Determinants of omalizumab drug survival in a long-term daily practice cohort of patients with chronic urticaria / L.S. Spekhorst [et al.] // *European Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2019. – №. 74. – P. 1185–1187.

44. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central / South America: results of the multi-center real world AWARE study / M. Maurer, K. Houghton, C. Costa [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2018. – № 11. – P. 1–10

45. Doshi, D.R. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria / D.R. Doshi, M.M. Weinberger // *Pediatric Dermatology*. – 2009. – T.26. – № 4. – P. 409–413.

46. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study // S.S. Saini, I. Bindslev-Jensen [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2015. – T. 135. – P. 67–75.

47. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase / M. Maurer, S. Altrichter [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – T. 128. – P. 202–209.

48. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines / I. Agache, C. Rocha, A. Pereira [et al.] // *Allergy*. – 2021. – T. 76. – C. 59– 70.

49. Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series. A. Ari, Y. Levy, N. Segal [et al.] *Pediatric Dermatology*. – 2020. – T. 37. – P. 1051–1054.
50. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria / M. Cugno, R. Asero, S. Ferrucci [et al.] // *Allergy*. – 2018. – T. 73. – № 12. – P. 2408–2411.
51. Eosinopenia in chronic spontaneous urticaria is associated with high disease activity, autoimmunity and poor response to treatment / P. Kolkhir, M.K. Church [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – T. 8. – № 1. – P. 318–325.
52. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy / F. Lapi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016/ – T. 174. – P. 996–1004.
53. Epidemiology of chronic urticaria in Korea using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014 / N. Lee, J Lee, H. Lee [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2017. – T. 9. – № 5. – P. 438–445.
54. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study / S. Gregoriou, D. Rigopoulos [et al.] // *MEDSURG Nursing*. – 2009. – T. 13. – № 4. – P. 198–203.
55. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria / E. Netchiporouk, D. Sasseville [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2017. – T. 153. № 12. – P.1236–1242.
56. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria / S.D. Mathias, R.D. Crosby [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2012, – T. 108. – № 1. – P. 20–24.
57. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma / W.E. Berger, N. Gupta [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2003. – T. 91. – P. 182– 188.

58. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria / A. Bauer, H. Dickel, T. Jakob [et al.] // *Allergo Journal International*. – 2021. – T. 30 – № 2. – P. 64–75.
59. Exploring Machine Learning Techniques to Predict the Response to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria / D.S. Sardina [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – T. 11. – №11. – P. 2150.
60. Ferrer, M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria / M. Ferrer // *Alergologica 2005. – Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2009. – T. 19 (Suppl. 2). – P. 21–6.
61. Ghazanfar, M. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study / M. Ghazanfar, J. Holm, S. Thomsen // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – T. 32. – P. 1761–1767.
62. Grattan, C.E. Basophils in chronic urticaria / C.E. Grattan // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 2001. – T. 6. – № 2. – P. 139–40.
63. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria / M. Sharma [et al.] // *Cochrane Database Systematic Review*. – 2014.
64. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? / S. Altrichter, H.J. Peter [et al.] // *PLoS One*. – 2011. T. 6. – № 4. – e14794.
65. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria / S. Altrichter, V. Zampeli. [et al.] // *Allergy*. – 2020. T. 75. – P. 3208–3215.
66. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria / O. Schmetzer, E. Lakin, F.A. Topal [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – T. 142. – № 3. – P. 876–82.

67. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria / T. Takeda, Y. Sakurai [et al.] // *Allergy*. – 2011. – T. 66. – № 3. – P. 428-33.
68. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria / Y.M. Ye, E.M. Yang [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2014. – T. 29. – № 1. – P. 43–7.
69. Interleukin 17 receptor a haplotype analysis in chronic spontaneous urticaria: a preliminary study / H. Nada, R. Hassan [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2021. – T. 20. – № 4. – P. 1331–1342.
70. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria / B.F. O'Donnell, R.M. Barr [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 1998. – T. 5. – P. 101–106.
71. Kasperska-Zajac, A. IL-6 transsignaling in patients with chronic spontaneous urticaria / A. Kasperska-Zajac, A. Grzanka, A. Damasiewicz-Bodzek // *PLoS One*. – 2015. – T. 10. - № 12. – e0145751.
72. Kikuchi, Y. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria / Y. Kikuchi, A.P. Kaplan // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2001. – T. 107. – № 6. – P. 1056–62.
73. Kim, H.A. Natural history and influencing factors of chronic urticaria in children / H.A Kim, M.C. Hyun, B.S. Choi // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2022. – T. 14. – № 1. – P. 73–84.
74. Larrea-Baca, I. Improvement in the quality of life of patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in real life / I. Larrea-Baca, M. Gurpegui-Resano // *Enfermería Clínica*. – 2017. – T. 27. – № 6. – P. 361–368.
75. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria / S. Hergüner, G. Kiliç [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – T. 164. – № 6. – P. 1342–1347.
76. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. C. Caffarelli, F. Paravati, M. El Hachem [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2019. – T. 45. – № 1. – P. 101.

77. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series / E. Netchiporouk, C.H. Nguyen, T. Thuraisingham [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – T. 26. – № 6. – P. 585–588.
78. Matsuda, S. Mechanisms of action of cyclosporine / S. Matsuda, S. Koyasu // *Immunopharmacology*. – 2000. – T. 47. – № 2. – P. 119–125.
79. Maurer, M. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence / M. Maurer, M. Metz, R. Brehler // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – T. 141. – P. 638–649.
80. Measuring health-related quality of life in Hungarian children attending a cardiology clinic with the Pediatric Quality of Life Inventory / A. Berkes, J.W. Varni, I. Pataki [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2010. – T. 169. – № 3. – P. 333–347.
81. Minimal important difference of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) / I. Baiardini, S. Fasola, M. Maurer [et al.] // *Allergy*. – 2019. – T. 74. – № 12. – P. 2542–2544.
82. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients / Kozel M. M. A., Mekkes J. R., [et al.] *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2001. – T. 45. – № 3. – P. 387–391.
83. Neverman, L. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine / L. Neverman, M. Weinberger // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2014. – T. 2. – № 4. – P. 434–438.
84. New treatments for chronic urticaria / P. Kolkhir, S. Altrichter, M. Munoz [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2020. – T. 124. № 1. – P. 2–12.
85. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years / T. Al-Shaikhly, J.A. Rosenthal [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2019. T. 123. – P. 208–210.

86. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria / M. Maurer, K. Rosén [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – T. 368. – P. 924–935.
87. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma / M. Kulus, J. Hébert [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2010. – T. 26. – P. 1285–1293.
88. Omalizumab in chronic inducible urticaria: A retrospective, real-life study / M. Fialek, F. Dezoteux, A. Le Moing [et al.] // *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. – 2021. – T. 148. – № 4. – P. 262–265.
89. Omalizumab in chronic spontaneous Urticaria: a Brazilian real-life experience / L.F. Ensina, S.O. Valle, A.P. Juliani [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2016. – T. 169. – P. 121–124.
90. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy / A. Kaplan, D. Ledford D [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. T.132. – P. 101–109.
91. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis / M. Metz, T. Ohanyan [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2014. – T. 73. –№ 1. – P. 57–62.
92. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients / A. Kasperska-Zajac [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2011. – T. 41. – № 10. – P. 1386–1391.
93. Population PK-PD and exposure-response modeling and simulation to support dose recommendations of Xolair in chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria / Y. Zheng, L. Kha, R. Wada [et al.] // Poster presented at: American Association of Pharmaceutical Scientists National Biotechnology Conference; May 19–21, 2014; San Diego, CA.
94. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: exploratory analysis / M. Ferrer, A.



Giménez-Arnau, D. Saldana [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2018. – T. 6. – № 4. – P. 1191–1197.

95. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria / J.S. Fok, P. Kolkhir, M. K. Church [et al.] // *Allergy*. – 2021. – T. 76. – № 10. 2965–2981.

96. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children / S.J. Lee, E.K. Ha [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2017. – T. 9. – № 3. –P. 212–219.

97. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis / J. Fricke, G. Ávila, T. Keller [et al.] // *Allergy*. – 2020. – T. 75. – № 2. – P. 423–432.

98. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine / M. Hiragun, T. Hiragun, [et al.] // *Allergy*. – 2013. – T. 68. – № 2. – P. 229–235.

99. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children / W.W. Busse, W.J. Morgan, P.J. Gergen [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – T. 128 (SUPPL. 3). – P. 1005– 1015.

100. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria / G. Sussman, J. Hébert, C. Barron [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2014. – T. 112. – P. 170–174.

101. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria / M. Broder, S. Michael [et al.] // *American journal of clinical dermatology*. – Vol. 16,4. – 2015. – P. 313–321.

102. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria / M. Metz, T. Ohanyan [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2014. – T. 150. – № 3. – P. 288–290.

103. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care / S. Savic, A. Marsland, D. McKay [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2015. – № 11. – P. 21.

104. Safety and effectiveness of omalizumab for the treatment of chronic urticaria in pediatric patients / C. Dekkers, M. Alizadeh Aghdam, M. de Graaf [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2021. T. 00. – P. 1–7.
105. Salman, A. The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: real-life data / A. Salman, G. Demir, N. Bekiroglu // *Dermatologic Therapy*. – 2019. – T. 32. – № 4. – e12975.
106. Sánchez Borges, M. Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria / M. Sánchez Borges, S. Tassinari, A. Flores // *Revista Alergia México*. – 2015. – T. 62. – № 4. – P. 279–86.
107. Sánchez, J. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal / J. Sánchez, J. Zakzuk, R. Cardona // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2016. – T. 26. – № 3. – P. 177–84.
108. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria / M.D. Straesser, E. Oliver, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2018. – T. 6. – № 4. – P. 1386–1388.
109. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer / R. Asero, A. Tedeschi, P. Riboldi [et al.] // *Allergy*. – 2008. – T. 63. – № 2. – P. 176-180.
110. Spiritual well-being and quality of life are impaired in chronic urticaria / S.D. Dortas Junior, G.G. Azizi, R.N. Moret [et al.] // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – T. 53. – № 5. – P. 221–227
111. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU / M. Maurer, M. Abuzakouk [et al.] // *Allergy*. – 2017. – T. 72. – P. 2005–2016.
112. The burden of chronic urticaria from brazilian patients' perspective / M-M. Balp, N. Lopes da Silva [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2017. – T. 7. – P. 535–45.

113. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management / M. Sánchez-Borges [et al.] // *The World Allergy Organization journal*. – 2021. – Vol. 14,6. – 100533.
114. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change/ R. Ertas, K. Ozyurt [et al.] // *Allergy*. – 2018. – T. 73. – № 3. – P. 705–712.
115. The development of the How Are You? (HAY), a quality-of-life questionnaire for children with a chronic illness / J. Bruil, S. Maes, L. Le Coq, J. Boeke [et al.] // *Quality of Life News Letter*. – 1998. T. 3. – P. 9.
116. The EAACI / GA(2)LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.]. – *Allergy* 2014. – T. 69. – № 7. – P. 868-87.
117. The EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EDF / WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy*. – 2018. – T. 73. – № 7. – P. 1393–1414.
118. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria / M. Staevska, T. A. Popov [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – T. 125. –№ 3. – P. 676–82.
119. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in Korean patients / M.J. Kang, H.S. Kim [et al.] // *Annals of Dermatology*. – 2009. T. 21. – P. 226–229.
120. The international EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EuroGuiDerm / APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. T. Zuberbier, AH. Abdul Latiff, M. Abuzakouk [et al.] // *Allergy*. – 2022. T. 77. – P. 734– 766.

121. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria / M. Maurer, A. Kaplan [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – T. 141. – № 3. – P. 1138-1139.
122. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria / S. Altrichter, J.S. Fok, Q. Jiao [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2021. – T. 13. – № 2. – P. 206-218.
123. The Role of Coagulation and Complement Factors for Mast Cell Activation in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria / Y. Yanase, S. Takahagi, K. Ozawa [et al.] // *Cells*. – 2021. – T. 10. – № 7. – P. 1759. DOI: 10.3390/cells10071759.
124. Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic spontaneous urticaria / N. Syrigos [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2018. – T. 57. – P. 417–422.
125. Türk, M. How to discontinue omalizumab in chronic spontaneous urticaria? / M. Türk, M. Maurer, İ. Yılmaz // *Allergy*. – 2019. – T. 74. – № 4. – P. 821–824.
126. Two decades with omalizumab: what we still have to learn / C. Incorvaia, M. Mauro [et al.] // *Biologics*. – 2018. – № 12. – P. 135–142.
127. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis / S. Guillén-Aguinaga, I. Jáuregui Presa, E. Aguinaga-Ontoso [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – T. 175. – № 6. – P. 1153–1165.
128. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 / M. Marcus, E. Kilian, E. Stefanie [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2020. – T. 181. P. 321–333.
129. Varni, J.W. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory / J.W. Varni, M. Seid, C.A. Rode // *Medical Care*. – 1999. – T. 37. – № 2. – P. 126-39

130. Viswanathan, R.K. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria / R.K. Viswanathan, M.H. Moss, S.K. Mathur // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2013. – Т. 34. – P. 446–452.

131. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis / Y. R. Woo, K.E. Jung KE [et al.] // *Annals of Dermatology*. – 2015. – Т. 27. – № 4. – P. 423–30.

132. Weller, K. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire / K. Weller, A. Groffik, M. Magerl // *Allergy*. – 2012. – Т. 67. – P. 1289–1298.

133. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital // Текст: электронный // URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747> (дата обращения: 12.09.2022).