

В.Г. Калугина¹, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Эффективность омализумаба в сочетании со стандартной терапией в сравнении со стандартной терапией без омализумаба у детей с хронической спонтанной крапивницей: 36-месячное сравнительное наблюдательное исследование

Контактная информация:

Калугина Вера Геннадьевна, врач — аллерголог-иммунолог, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: v-starikova@mail.ru

Статья поступила: 07.05.2020, принята к печати: 17.06.2020

Обоснование. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) у детей встречается редко, но является изнурительным состоянием, всегда требующим лечения. Существуют ограничения по применению лекарственных препаратов у детей с ХСК. Омализумаб — эффективное средство в достижении контроля над ХСК, используемое у подростков старше 12 лет. **Цель исследования** — сравнить эффективность различных подходов к лечению ХСК у детей. **Методы.** Проведено трехлетнее сравнительное исследование пациентов с ХСК в возрасте 1–17 лет, получавших терапию только антигистаминными препаратами 2-го поколения (АГП2) в стандартной или увеличенной дозировке не менее 3 мес (41 человек), и пациентов, получавших в дополнение к стандартному лечению омализумаб (300 мг 1 раз в 4 нед подкожно) (17 человек). Основные исходы терапии: достижение контроля над болезнью (значение ИАК7 = 0) через 6 мес, сохранение ремиссии через 36 мес наблюдения. Дополнительные исходы: снижение количества обострений, потребовавших применения глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 3 лет наблюдения; анализ результатов терапии пациентов с тяжелой крапивницей в подгруппах (включая уровень ИАК7). **Результаты.** Частота ремиссии заболевания (ИАК7 = 0) к 6 мес терапии была достоверно выше у пациентов в группе омализумаба — 76%, во второй группе — 0%. ИАК7 в группе омализумаба составил 0 (0;1) баллов, в группе пациентов, получавших стандартную терапию, — 13 (10; 16) баллов ($p < 0,05$). Через 36 мес в группе омализумаба ремиссия отмечалась у 53% пациентов (9 человек), в группе сравнения — у 32% (13 человек), $p = 0,129$; ИАК7 в группе омализумаба составил 0 (0; 8,5) баллов, в группе сравнения — 8 (0; 13) баллов, $p = 0,076$. В течение 3 лет наблюдения снизилось применение системных ГКС для купирования обострений: в группе омализумаба — в 7 раз (с 41 до 5,9%), в группе АГП2 — в 2,4 раза (с 46 до 19%), $p = 0,258$. Результат анализа подгрупп был схожим. **Заключение.** Добавление омализумаба к стандартной терапии ХСК в большинстве случаев позволяет достоверно быстрее достичь контроля над болезнью. В течение 3-летнего наблюдения отмечено постепенное снижение активности ХСК в группе, получавшей стандартную терапию: спонтанная ремиссия в течение 3 лет наступила у 32% детей.

Ключевые слова: хроническая крапивница, антигистаминные препараты, омализумаб, спонтанная ремиссия**Для цитирования:** Калугина В.Г., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Эффективность добавления омализумаба к стандартной терапии детей с хронической спонтанной крапивницей: сравнительное наблюдательное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): 179–186. doi: 10.15690/pf.v17i3.2122**ОБОСНОВАНИЕ**

Считается, что у детей хроническая спонтанная крапивница (ХСК) встречается редко. По данным метаанализа, в детской популяции ХСК диагностируется у 1,4% [1]. При этом показано, что ХСК оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни ребенка и его семьи [1, 2].

В настоящее время в отечественных [3] и зарубежных [4] клинических рекомендациях принят ступенчатый

подход к терапии ХСК. Основной группой препаратов для лечения ХСК у детей являются H1-антигистаминные препараты 2-го поколения (АГП2), дозировку которых допускается увеличить в 2 раза при неэффективности стандартной дозировки (назначают по решению врачебной комиссии медицинской организации) [3, 4]. Однако до трети пациентов с ХСК демонстрируют резистентность к терапии антигистаминными препаратами, а увеличение дозы препарата приводит к уменьшению зуда,

но не количества уртикариев на коже [5]. В этой связи в последнее десятилетие в мире много внимания уделено поиску новых методов лечения ХСК [6].

Омализумаб (анти-IgE моноклональное антитело) является третьей линией терапии ХСК [3, 4]. Это единственный генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), разрешенный в странах Европейского Союза и Российской Федерации для лечения больных с ХСК среднетяжелого и тяжелого течения. В рандомизированных клинических исследованиях ASTERIA I [7, 8] и ASTERIA II [7, 9] исчезновение симптомов крапивницы к 12 нед было отмечено у 36% ($n = 81$) и 53% ($n = 79$) пациентов соответственно, получавших омализумаб в дозировке 300 мг в дополнение к стандартной терапии. В исследовании GLACIAL, в котором участвовали пациенты с тяжелой ХСК, получавшие 4-кратную дозировку антигистаминных препаратов, терапия 300 мг омализумаба привела к купированию крапивницы и зуда к 12 нед в 33% ($n = 252$) случаев [7]. Эффективность этого ГИБП в реальной клинической практике оказалась еще выше. Метаанализ результатов наблюдательных исследований эффективности омализумаба при ХСК показал, что препарат позволяет добиться полного и частичного ответа у 90% пациентов [10]. Омализумаб имеет высокий профиль безопасности и предпочтителен для лечения ХСК во время беременности, когда стандартная терапия неэффективна [11, 12]. Минимальный рекомендованный курс терапии омализумабом при ХСК — 6 мес в дозировке 300 мг 1 раз в 4 нед [3, 4].

Специальные исследования эффективности омализумаба у подростков с ХСК ранее не проводились, хотя препарат показан для лечения ХСК у детей старше 12 лет. В первых исследованиях по изучению применения омализумаба при ХСК число включенных подростков

(≥ 12 лет) было небольшим — 39 человек (4%) [7, 8, 9]. Не проводилась оценка эффективности омализумаба у подростков с ХСК и в наблюдательных исследованиях. Кроме того, отсутствуют рекомендации по длительности применения омализумаба при ХСК, не известны точные предикторы его эффективности. Некоторые больные отмечают обострение крапивницы на фоне снижения дозы или отмены омализумаба [13]. Вопрос продолжительности ремиссии ХСК после отмены терапии ГИБП у детей не изучен. По некоторым данным, спонтанная ремиссия в течение 3–5 лет без применения биологической терапии регистрируется у 30–80% пациентов с ХСК [14, 15]. Спонтанная ремиссия ХСК у детей наступает несколько чаще и быстрее, чем у взрослых [15].

Цель исследования — изучить эффективность добавления омализумаба к стандартной терапии детей с ХСК.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования (анализ эффективности и безопасности терапии, включавшей омализумаб, через 3 и 6 мес у подростков ≥ 12 лет с ХСК) были опубликованы ранее [16].

Дизайн исследования

Проведено сравнительное наблюдательное исследование в двух независимо сформированных выборках. Группа стандартной терапии ХСК (контрольная группа) была сформирована на основании ретроспективно собранной информации (сведения получены из историй болезни и амбулаторных карт пациентов, соответствовавших критериям включения в исследование). Исходы в этой группе отслеживались через 6 мес путем анализа данных медицинской документации и через 36 мес путем опроса по телефону. Группа «стандартная терапия

Vera G. Kalugina¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Efficiency of Adding Omalizumab to Standard Therapy for Children with Recurrent Spontaneous Urticaria: Comparative Observational Study

Background. Recurrent spontaneous urticaria (RSU) is rare in children, thus, it is debilitating condition that always requires treatment. There are several limitations on the drugs use in children with RSU. Omalizumab is the effective medication for achieving the control of RSU, used in adolescents over 12 years of age. **The aim of the study is to compare the efficiency of various approaches for RSU management in children.** **Methods.** The three-year comparative study of patients with RSU aged from 1 to 17 years managed only with 2nd generation antihistamines in standard or increased doses for at least 3 months and patients managed in addition to standard treatment with omalizumab (300 mg once in 4 weeks subcutaneously) was conducted. The essential treatment outcomes are achieving control of the disease (UAS7 = 0) in 6 months and remission maintaining after 36 months of observation. Additional outcomes are decrease in the number of aggravations that required the use of glucocorticosteroids (GCS) during 3 years of follow-up; analysis of treatment outcomes of patients with severe urticaria in subgroups (including UAS7 levels). **Results.** The frequency of disease control (UAS7 = 0) by 6 months of therapy was significantly higher in patients of the omalizumab group — 76%, in the second group — 0%. The UAS7 in the omalizumab group was 0 (0; 1) points, in the group of patients on standard therapy — 13 (10; 16) points ($p < 0.05$). Remission was observed in 53% of patients (9 people) in the omalizumab group in 36 months, in the comparison group — in 32% (13 people), $p = 0.129$; UAS7 in the omalizumab group was 0 (0; 8.5) points, in the comparison group — 8 (0; 13) points, $p = 0.076$. The use of systemic GCS for acute treatment decreased during 3 years of follow-up: in the omalizumab group — from 41 to 5.9%, in the group on 2nd generation antihistamines — from 46 to 19% ($p = 0.258$). The result of subgroup analysis was similar. **Conclusion.** Adding omalizumab to standard RSU therapy makes it possible to achieve control of the disease reliably faster in most cases. There was gradual decrease in RSU activity in the group on standard therapy during the 3-year follow-up: spontaneous remission was mentioned in 32% of children within 3 years.

Key words: recurrent urticaria, antihistamine, omalizumab, spontaneous remission.

For citation: Kalugina Vera G., Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S. Efficiency of Adding Omalizumab to Standard Therapy for Children with Recurrent Spontaneous Urticaria: Comparative Observational Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (3): 179–186. doi: 10.15690/pf.v17i3.2122

+ омализумаб» (основная группа) сформирована в рамках клинической апробации омализумаба для 6-месячной терапии детей в возрасте 12–17 лет с ХСК [16, 17]. После завершения курса биологической терапии наблюдение пациентов было продолжено. В этой группе сведения о результатах терапии через 6 мес получены из историй болезни пациентов, а через 36 мес — путем опроса по телефону.

Условия проведения исследования

Исследование пациентов с ХСК проведено в ФГАУ «НМИЦ Здоровья Детей МЗ РФ» (Москва) и НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) в период с сентября 2016 по ноябрь 2019 г.

Критерии соответствия

Основная группа

Критерии включения: больные в возрасте от 12 до 17 лет с ХСК, не контролируемой АГП2 в стандартной дозировке, длительностью ХСК не менее 3 мес, с впервые назначенной терапией омализумабом.

Критерии не включения: больные с острой крапивницей, острым инфекционным заболеванием (до момента выздоровления), обострением сопутствующего хронического заболевания (до стабилизации состояния). Также в исследование не включали больных, для которых по причине удаленности постоянного места жительства были бы затруднительны контрольные визиты.

Из исследования могли быть исключены больные с нежелательными явлениями, препятствующими продолжению терапии; при невозможности регулярных контрольных визитов; из-за отказа пациента / его законных представителей от участия в клинической апробации; в случае необходимости хирургического лечения или иных патологических состояний или обострений сопутствующей патологии.

Контрольная группа

Критерии включения: больные в возрасте от 1 года до 17 лет с ХСК, не контролируемой или недостаточно контролируемой АГП2 в стандартной или выше дозировке и/или иммунодепрессантами не менее 3 мес.

Критерии не включения: пациенты с острой крапивницей, а также с крапивницей, являвшейся симптомом системного, генетического или другого заболевания.

Описание критериев соответствия

Диагноз ХСК у больных основной и контрольной групп устанавливали при длительности уртикарных высыпаний и/или ангиоотеков более 6 нед на момент первичного осмотра. Тяжелой считали ХСК при индексе активности крапивницы за предшествовавшие 7 сут (ИАК7) ≥ 16 баллов [18]. Оценку активности ХСК проводили лечащие врачи участвующих клиник 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.

Оценку контроля ХСК у больных контрольной группы проводили на основании опроса пациентов (субъективная оценка зуда проводилась у детей с 7 лет) и их родителей (в случаях, когда пациент затруднялся дать ответ о количестве высыпаний за сутки) во время первичной консультации в учреждении. Средней тяжести или недостаточно контролируемой считали крапивницу при уровне ИАК7 ≥ 8 баллов.

Омализумаб применяли в дополнение к стандартной терапии ХСК в дозировке 300 мг 1 раз в 4 нед подкожно

в течение 6 мес. Стандартная терапия включала антигистаминные препараты в стандартной или выше дозировке перорально и/или иммунодепрессанты ежедневно (до наступления ремиссии заболевания), а также короткие курсы ГКС при обострении (по потребности).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определяли частоту достижения контроля над болезнью (ремиссии ХСК; ИАК7 = 0) через 6 и 36 мес после первой инъекции омализумаба в основной группе и после первичной консультации и подтверждения диагноза ХСК в контрольной группе на основании результатов опроса пациентов или их законных представителей во время очных консультаций (через 6 мес) и по телефону (через 36 мес) (выполнено В.Г. Калугиной).

Дополнительные показатели исследования

Определяли количество обострений ХСК, потребовавших применения ГКС, на момент включения в исследование и в течение 36 мес. Сведения о количестве таких обострений заболевания получены из выписок истории развития пациентов по месту жительства и из стационаров после госпитализации, при визитах пациентов.

Изучали параметры безопасности терапии омализумабом, а именно нежелательные реакции (любые медицинские события, связанные с применением ГИБП) при каждом введении препарата в течение 6 мес. Данные получали путем опроса пациентов и их законных представителей.

Анализ в подгруппах

Из пациентов контрольной группы (только стандартная терапия) выделили равнозначную по численности подгруппу с тяжелым течением крапивницы для сравнения частоты достижения контроля над болезнью (ремиссии) через 6 и 36 мес наблюдения с показателем в основной группе.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительно не производился.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Corp., США). При описании количественных показателей указывали медиану (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения независимых групп по количественным показателям использовали критерий Манна – Уитни, по качественным показателям — критерий Пирсона хи-квадрат (в случае, когда ожидаемое число наблюдений имело значения менее 5 в более чем 20% ячеек, использовался точный критерий Фишера). Для проверки различий между двумя зависимыми выборками для дихотомических переменных использовали критерий Мак-Нимара. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол клинической апробации был одобрен Этическим комитетом Минздрава России [17]. Информированное согласие на участие в клинической апробации подписывали законные представители детей, а также пациенты в возрасте 15 лет и старше.

Этическая экспертиза протокола настоящего исследования не проводилась. При формировании базы исследования данные пациентов, участвовавших в клинической апробации, а также данные контрольной группы деперсонализировали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены 18 подростков, однако 1 пациент отказался от лечения ГИБП после обследования (данные по течению ХСК для него неизвестны). Таким образом, в основную группу исследования были включены 17 больных, получавших терапию омализумабом в течение 6 мес. В контрольную группу включили 41 больного с ХСК.

Пациенты основной группы были сопоставимы по полу, аллергологическому анамнезу, наследственности, уровню общего IgE, частоте применения ГКС до включения в исследование, по частоте выявленных специфических IgE (сенсibilизации) (табл. 1). Вместе с тем отмечено, что сравниваемые группы отличались по возрасту, длительности ХСК: данные показатели были выше в основной группе. Сопутствующие хронические

заболевания чаще наблюдались у детей контрольной группы.

Все пациенты контрольной группы были обследованы на наличие глистной инвазии — обнаружено не было. Также были проведены другие лабораторные исследования: у 3 человек выявлены антинуклеарные антитела, у 1 — антинейтрофильные антитела, С-реактивный белок у всех пациентов был в норме, у 4 человек отмечался повышенный уровень С3 компонента комплемента. Анализ терапии показал, что пациентам в группе омализумаба достоверно чаще назначался левоцетиризин, а в контрольной группе — цетиризин. Иммунодепрессанты получали только пациенты основной группы — 2 человека. Дополнительную терапию монтелукастом хотя бы раз за время болезни получали 10 пациентов из группы омализумаба. 9 пациентам контрольной группы дополнительно назначался кетотифен на длительный срок — без эффекта.

Основные результаты исследования

Через 6 мес терапии полный контроль над болезнью (ИАК7 = 0) был достигнут у 3/4 пациентов, получавших омализумаб, и ни у одного из контрольной группы (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК)

Table 1. Characteristics of patients with RSU

Показатели	Основная группа, n = 17	Контрольная группа, n = 41	p
Пол (женский/мужской), абс. (%)	9/8 (53)	20/21 (49)	0,500
Возраст, годы	16 (14; 16)	8 (4;13)	0,001
Длительность хронической крапивницы, мес	30 (8,5; 66)	8 (6;21)	0,014
Аллергологический анамнез, абс. (%):	7 (41)	22 (54)	0,387
• аллергический риносинусит	6 (35)	12 (29)	
• лекарственная аллергия	3 (18)	4 (10)	
• атопический дерматит	2 (12)	4 (10)	
• пищевая аллергия	2 (12)	6 (15)	
• проявления бронхиальной астмы	1 (6)	5 (12)	
Наследственный анамнез*, абс. (%):	13 (77)	20 (49)	0,268
• по хронической крапивнице	4 (24)	6 (15)	
Сенсibilизация к аллергенам, абс. (%)	7 (41)	10 (24)	0,401
Сопутствующая хроническая патология, абс. (%):	13 (76)	16 (39)	0,009
• болезни желудочно-кишечного тракта	7 (41)	11 (27)	0,372
• болезни щитовидной железы	3 (18)	3 (7)	0,372
• болезни кожи	2	1 (2,4)	0,216
• болезни ЛОР-органов	2 (12)	4 (10)	1
• селективный дефицит IgA	1 (6)	0	
Сопутствующая терапия хронической спонтанной крапивницы, абс. (%)**:	11 (9/2) (65)	5 (5/0) (12)	0,000
• левоцетиризин (5/10 мг)	2 (12)	0	
• эбастин (20 мг)	2 (12)	0	
• циклоспорин	4 (24)	0	
• комбинации препаратов	1 (1/0) (6)	34 (29/5) (83)	0,000
• цетиризин (10 мг/20 мг)	0	3 (7)	
• дезлоратадин 5 мг	0	9 (22)	
• кетотифен			
Общий IgE, г/л	82 (11,5; 598)	65 (25,5; 181,5)	0,912
Использование глюкокортикостероидов до лечения, абс. (%)	7 (41)	19 (46)	0,719

Примечание. Основная группа — больные с ХСК, получившие в дополнение к стандартной терапии омализумаб, контрольная группа — больные с ХСК только на стандартной терапии. * — 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).

Note. Treatment group — patients with RSU managed in addition to standard treatment with omalizumab, control group — patients with RSU managed with standard therapy. * — cases of allergic disease in close relatives; ** — therapy is relevant on the moment of first admission and study entry. Drugs combinations: levocetirizine (5 mg) + 1st generation antihistamines; levocetirizine (10 mg) + cyclosporine; levocetirizine (10 mg) + prednisolone; levocetirizine (5 mg) + cyclosporine.

Таблица 2. Основные показатели терапии через 6 и 36 мес после начала исследования в основной и контрольной группах
Table 2. Main therapy criteria in 6 and 36 months after study initiation in treatment and control groups

Показатели	Основная группа, n = 17	Контрольная группа, n = 41	p
Ремиссия, абс (%)			
• через 6 мес	13 (76)	0	0,001
• через 36 мес	9 (53)	13 (32)	0,129
ИАК7, баллы			
• исходно	16 (16; 18)	13 (10;16)	0,001
• через 6 мес	0 (0; 1)	13 (10; 16)	0,001
• через 36 мес	0 (0; 8,5)	8 (0; 13)	0,076

Примечание. Основная группа — больные с ХСК, получившие в дополнение к стандартной терапии омализумаб, контрольная группа — больные с ХСК только на стандартной терапии. Ремиссия — достижение оценки активности крапивницы ИАК7 = 0.

Note. Treatment group — patients with RSU managed in addition to standard treatment with omalizumab, control group — patients with RSU managed with standard therapy. Remission — achievement of urticaria activity score UAS7 = 0.

Через 36 мес контроль болезни удалось сохранить у более половины пациентов основной группы и достичь у каждого третьего в контрольной группе. У 4 человек, получавших омализумаб, после завершения терапии ГИПБ возник рецидив заболевания. Различия количественной оценки активности болезни по ИАК7 между сравниваемыми группами сохранялись до 6 мес терапии. К 36 мес после начала исследования статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Дополнительные результаты исследования

Почти половина пациентов в обеих группах за год до включения в исследование с одинаковой частотой применяли ГКС для купирования тяжелых обострений крапивницы. В течение 36 мес наблюдения частота обострений, потребовавших применения системных ГКС, значительно снизилась в контрольной группе по сравнению с основной — с 19 (46%) до 8 (20%) и с 7 (41%) до 1 (6%) соответственно, однако при сравнении групп между собой статистически значимых различий не обнаружено (p = 0,258). Нежелательных реакций на введение омализумаба в течение 6 мес зафиксировано не было.

Анализ в подгруппах

В группе пациентов, получавших только антигистаминные препараты, было выделено 17 детей с ХСК тяжелого

течения для сравнения с равнозначной по количеству участников группой пациентов, получавших омализумаб. Пациенты основной группы были сопоставимы по уровню общего IgE, по полу, длительности заболевания, по частоте встречаемости аллергических заболеваний у родственников, частоте применения ГКС до включения в исследование. Вместе с тем отмечено, что сравниваемые группы отличались по возрасту — он был выше в основной группе. Характеристика этой подгруппы представлена в **табл. 3**. Анализ терапии показал, что все дети с ХСК получали АГП2, в основной группе чаще применялся цетиризин, в отличие от группы омализумаба, где по большей части был назначен левоцетиризин. Системные ГКС за последний год до включения в исследование получали 5 человек (29%). 4 пациентам назначался кетотифен на длительный срок за последний год до включения.

При анализе результатов исследования в подгруппах через 6 мес терапии частота достижения ремиссии была достоверно выше у пациентов в основной подгруппе — 13 человек с ИАК7 = 0. В контрольной подгруппе значение ИАК7, равное нулю, не было зафиксировано ни у одного пациента (при сравнении p = 0,000). В группе омализумаба значимо снизился показатель ИАК7 и составлял 0 баллов, в отличие от группы АГП2, где он сохранялся практически на прежнем уровне (p = 0,000). Через 36 мес наблюдения в обеих подгруп-

Таблица 3. Сравнение подгруппы из 17 пациентов с тяжелой крапивницей, получавших омализумаб с подгруппой пациентов, получавших стандартную терапию, по основным исходным характеристикам

Table 3. Comparison of patients' subgroups with severe urticaria on initial main characteristics

Показатели	Основная группа, n = 17	Контрольная группа, n = 17	p
Общий IgE, г/л	82 (11,5; 598)	98 (42; 277)	0,558
Возраст, годы	16 (13; 16)	12 (7; 14)	0,000
Пол (женский/мужской), абс.	9/8	6/11	0,300
Длительность заболевания, мес	30 (8,8;66)	8 (6; 26)	0,101
Наследственность по аллергическим заболеваниям, абс.	13	8	0,300
Использование ГКС до лечения, абс.	7	5	0,473
Сопутствующая 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	

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. GKS (ГКС) — glucocorticosteroids.

пах были зафиксированы случаи ремиссии заболевания, но значимых различий не выявлено ($p = 0,163$). Следует заметить, что через 36 мес наблюдения в подгруппе пациентов, получавших омализумаб, уровень ИАК7 был достоверно ниже по сравнению с подгруппой стандартной терапии (16 (0; 20) баллов, $p = 0,019$), чего не было замечено при анализе данных основных групп исследования. В обеих подгруппах через 36 мес наблюдения снизилась частота применения ГКС: в подгруппе омализумаба они применялись у 1 пациента, в подгруппе АГП2 — у 2 пациентов. Однако значимого различия выявлено не было ($p = 1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

После проведения минимального рекомендуемого курса терапии омализумабом большинство пациентов в основной группе достигли ремиссии к 6-му мес лечения, в отличие от пациентов контрольной группы, получавших только антигистаминные препараты. К моменту завершения лечения у пациентов, получавших омализумаб, снизился показатель ИАК7, что говорит о заметном облегчении симптомов крапивницы, повышении качества жизни у пациентов данной группы. Очень важно для пациентов, что достигнуто это было в короткие сроки. Это еще раз доказывает, что омализумаб эффективен при лечении хронической крапивницы у детей. Однако данные 3-летнего наблюдения показали, что после отмены терапии ГИБП ремиссия сохраняется не у всех достигших ее пациентов (у четверых развился рецидив). Кроме того, в группе пациентов, получавших только антигистаминные препараты, у 13 (32%) отмечалась спонтанная ремиссия ХСК в течение 36 мес наблюдения. За период 3-летнего наблюдения достоверной разницы в количестве симптомов крапивницы в группах выявлено не было. Аналогичные результаты продемонстрированы и в подгруппах пациентов с тяжелой крапивницей. Однако отдаленные результаты несколько отличаются между группами и подгруппами. В подгруппах с тяжелой крапивницей у пациентов, получавших омализумаб, долгосрочный эффект лечения был лучше и симптомы через 3 года наблюдения были не столь тяжелыми, о чем свидетельствует достоверно более низкое значение ИАК7. За весь период наблюдения как в группах, так и в подгруппах снизилась частота тяжелых обострений и потребность в назначении ГКС для купирования острых симптомов.

Ограничения исследования

Репрезентативность (локальная, общая)

В исследовании принимало участие небольшое количество пациентов, так как ХСК довольно редко встречается в детской популяции [1]. Численность группы сравнения и соответствие пациентов критериям включения и невключения обусловлены результатами реальной клинической практики.

Учет общего количества детей с ХСК не велся.

Сопоставимость групп

Группы были несопоставимы по возрасту (критерии включения разные), тяжести (только тяжелые в основной и среднетяжелые и тяжелые — в контрольной; ИАК7 исходно отличается).

Измеряемые показатели

Для оценки эффективности терапии был использован только индекс ИАК7.

В исследовании проанализированы результаты минимального рекомендуемого курса терапии ГИБП, использованного в клинической апробации.

Интерпретация результатов исследования

При сравнении результатов в группах пациентов с ХСК нами было показано, что добавление омализумаба к терапии антигистаминными препаратами быстрее приводило к регрессу симптомов крапивницы и достижению ремиссии у пациентов. Терапия ГИБП также способствовала снижению тяжелых обострений крапивницы, сокращению потребности в системных ГКС для лечения обострений и, как следствие, более быстрому повышению качества жизни детей.

Терапия омализумабом приводила к достаточно быстрой отмене антигистаминных препаратов — к 6-му мес терапии они отменены у 50% пациентов [16], в отличие от второй группы пациентов, где данные препараты принимались в течение 1–3 лет до возникновения ремиссии. Следует добавить, что в обеих группах и подгруппах единичному числу пациентов лечащими врачами была назначена двукратно увеличенная дозировка АГП2. А в контрольной группе пациенты с тяжелой крапивницей применяли удвоенную дозировку цетиризина, который менее эффективен в увеличенных дозировках [5]. Эти факты могли повлиять на результаты исследования, особенно в контрольной группе, ведь, по данным литературы, с увеличением дозировки АГП2 у пациентов значительно уменьшаются симптомы крапивницы [19]. Правда, лучший результат показывают четырехкратно увеличенные дозировки, которые в нашей стране детям не рекомендованы. Следует также заметить, что в группе пациентов, получавших в нашем исследовании только антигистаминные препараты, при добавлении к терапии кетотифена или монтелукаста улучшений состояния отмечено не было. В настоящее время в клинических рекомендациях [3] монтелукаст не занимает значимого места в лечении ХСК, а кетотифен не рекомендуется при данном заболевании, в связи с чем не следует использовать указанные препараты при лечении детей с ХСК.

Наши данные по эффективности омализумаба при лечении ХСК согласуются с мировыми результатами реальной клинической практики [10]. Однако, оценивая результаты долгосрочного наблюдения за пациентами, достоверных различий в частоте достижения ремиссии в течение 3 лет в двух группах обнаружено не было. В группе пациентов, получавших только антигистаминные препараты в стандартной или удвоенной дозировке, в течение 3 лет наблюдения зафиксировано, что в 31% случаев ремиссия наступала спонтанно. Схожий прогноз для развития ремиссии при ХСК без применения биологической терапии был определен в ряде исследований, хотя опубликованных данных о сроках наступления ремиссии хронической крапивницы у детей крайне мало. Например, в небольшом исследовании Sahiner и соавт. в течение 3 лет у 38% детей развивалась ремиссия ХСК [20]. В работе Hiragun и соавт. частота ремиссии через 12, 24 и 60 месяцев наблюдения составила 36,6, 51,2 и 66,1% соответственно [15]. Общий показатель улучшения у детей был в этом исследовании значительно выше, чем у взрослых. Более того, показатель улучшения у пациентов с симптомами крапивницы длительностью менее 1 года при первом посещении был значительно выше, чем у пациентов с продолжительностью заболевания 1 год или более. В другом исследовании 139 детей с ХСК отмечено, что процент пациентов, достигших ремиссии, был ниже [21].

В нашем исследовании применялся 6-месячный курс терапии омализумабом, соответствующий отечественным и международным клиническим рекомендациям. Однако известно, что многим пациентам недостаточно данного курса лечения. При хорошем ответе на омализумаб у некоторых пациентов спустя 6–12 мес после окончания терапии ГИБП развился рецидив крапивницы. Нет строгих рекомендаций по длительности применения омализумаба при ХСК. Схемы постепенного снижения дозировки препарата также широко изучены не были, хотя такой алгоритм был предложен одной группой авторов [22]. Существует мнение, что при эффективности омализумаба терапию им следует продолжать, сколько это возможно, для достижения стойкой ремиссии [23]. По мнению ряда исследователей, если ремиссия ХСК сохраняется в течение 8 нед, терапию ГИБП можно прекратить [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Омализумаб — эффективное и безопасное средство терапии ХСК у детей. Наши результаты свидетельствуют, что его использование позволяет быстрее достигнуть ремиссии у пациентов с ХСК тяжелого персистирующего длительного течения. Несмотря на то что иногда у пациентов с ХСК отмечают развитие спонтанной ремиссии, спрогнозировать изменение курса болезни и предугадать сроки не представляется возможным. Терапия омализумабом улучшает течение болезни и качество жизни детей с тяжелой ХСК в долгосрочной перспективе. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальной длительности курса применения препарата у детей с ХСК, а также для определения лабораторных предикторов его эффективности. Несомненно, важным вопросом остается доступность терапии омализумабом для детей с ХСК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037.
2. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):664–672. doi: 10.1067 / mai.2000.105706.
3. Крапивница у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. [*Krapivnitsa u detei. Klinicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/218>. Ссылка активна на 20.07.2020.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
5. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768.
6. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, et al. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2–12. doi: 10.1016/j.anai.2019.08.014.
7. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, et al. Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):743–750.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.015.
8. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

9. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372.
10. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients with Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447.
11. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025.
12. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med*. 2015; 2015:368053. doi: 10.1155/2015/368053.
13. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705.
14. Toubi E., Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869–873. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x.
15. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy*. 2013;68(2):229–235. doi: 10.1111/all.12078.
16. Калугина В.Г., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Гринчик П.Р. Результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с хронической крапивницей: ретроспективное когортное исследование // *Педиатрическая фармакология*. —

2019. — Т. 16. — № 3. — С. 165–170. [Kalugina VG, Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Grinchik PR. Results of Therapy Including Omalizumab in Adolescents With Recurrent Urticaria: Retrospective Cohort Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;16 (3):165–170. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v16i3.2029.

17. Протокол клинической апробации «Персонализированная таргетная терапия хронической крапивницы у детей на основании результатов комплексного обследования с применением мультидисциплинарного диагностического алгоритма». [Protokol klinicheskoi aprobatsii "Personifitsirovannaya targetnaya terapiya khronicheskoi krapivnitsy u detei na osnovanii rezul'tatov kompleksnogo obsledovaniya s primeneniem mul'tidistsiplinarnogo diagnosticheskogo algoritma". (In Russ).] Доступно по: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/031/052/original/2016-102-9_Personifitsirovannaya_targetnaya_terapiya_khronicheskoi_krapivnitsy_u_detey.pdf?1468430357. Ссылка активна на 20.07.2020.

18. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):20–24. doi: 10.1016/j.anaai.2011.09.008.

19. Sharma VK, Gupta V, Pathak M, Ramam M. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(6):539–543. doi:10.1080/09546634.2016.1246705.

20. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224–230. doi: 10.1159/000322349.

21. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236–1242. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3182.

22. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):914–915. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.015.

23. Incorvaia C, Mauro M, Makri E, et al. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics*. 2018;12:135–142. doi: 10.2147 / BTT.S180846.

24. Türk M, Maurer M, Yılmaz İ. How to discontinue omalizumab in chronic spontaneous urticaria? *Allergy*. 2019;74(4):821–824. doi: 10.1111/all.13675.

КРАПИВНИЦА У ДЕТЕЙ

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

Руководство основано на клинических рекомендациях, разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России». В руководстве представлены актуализированные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. Авторами приведены эпидемиологические данные, подробно рассмотрены особенности этиологии и патогенеза крапивницы у детей. Подробно освещаются варианты течения болезни и патологических состояний, сопровождающихся развитием волдырей и/или ангиоотеков, а также этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены основанные на доказательной базе рекомендации по лечению и ступенчатая схема терапии. Даны рекомендации по проведению анализа эффективности терапии и оценке степени активности заболевания. Руководство предназначено практикующим врачам-педиатрам, аллергологам-иммунологам, дерматологам, детским инфекционистам, ревматологам и студентам медицинских организаций высшего профессионального образования.

