

В.Г. Калугина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева,
Ю.Г. Левина, П.С. Аримова

Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Клинический случай успешного лечения хронической спонтанной крапивницы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом

Контактная информация:

Калугина Вера Геннадьевна, младший научный сотрудник Отдела клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей КДЦ Центральной клинической больницы Российской академии наук

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

Статья поступила: 02.08.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) может быть ассоциирована с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, которые могут влиять на ее течение. Аутоиммунный тиреоидит может обуславливать тяжелое течение ХСК. Антигистаминные препараты 2-го поколения — основное средство терапии ХСК. Однако, даже увеличение их дозы не всегда приводит к значимым улучшениям. В настоящее время проведено недостаточное количество исследований по применению других видов лечения у детей с ХСК. Омализумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат для лечения резистентной к стандартной терапии ХСК, используемый у детей с 12 лет. Приводим данные собственного наблюдения девочки-подростка с ХСК и сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом с нарушением функции щитовидной железы. Использование мультидисциплинарного подхода к диагностике и ведению такого пациента, а также применение в терапии омализумаба позволило достичь полного контроля над болезнью, а затем и ее ремиссии.

Ключевые слова: клинический случай, подростки, хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, аутоиммунный тиреоидит, антигистаминные препараты 2-го поколения, омализумаб, циклоспорин А.

(Для цитирования: Калугина В.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Аримова П.С. Клинический случай успешного лечения хронической спонтанной крапивницы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (4): 229–233. doi: 10.15690/pf.v16i4.2052)

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая крапивница — заболевание, характеризующееся возникновением на теле волдырей и/или ангиоотеков, которые персистируют более 6 нед.

Распространенность хронической крапивницы в детской популяции — от 2,1 до 6,7% [1]. В 50% случаев этиологию хронической крапивницы установить не удается [2], тогда ее считают идиопатической, или спонтанной.

Vera G. Kalugina, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishnyova, Anna A. Alexeyeva,
Yliya G. Levina, Polina S. Arimova

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Successful Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria Associated with Autoimmune Thyroiditis: Clinical Case

Chronic spontaneous urticaria (CSU) can be associated with some autoimmune diseases which may affect the CSU course. Autoimmune thyroiditis can cause severe CSC. 2nd generation antihistamines are the golden standard of CSU therapy. However, even dose-escalation in some cases will not lead significant improvement. Nowadays there are not enough studies about other medications administration in children with CSU. Omalizumab is the only genetically engineered biologic drug for treatment of resistant (to standard therapy) forms of CSU, it can be used in children over 12 years old. We would like to present our data on one adolescent girl with CSU and comorbid autoimmune thyroiditis with thyroid function abnormality. The multidisciplinary approach to diagnostics and management of this patient as well as Omalizumab administration let us achieve total disease control and, finally, its remission.

Key words: clinical case, adolescents, chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, autoimmune thyroiditis, 2nd generation antihistamines, Omalizumab, cyclosporin A.

(For citation: Kalugina Vera G., Namazova-Baranova Leyla S., Vishnyova Elena A., Alexeyeva Anna A., Levina Yliya G., Arimova Polina S. Successful Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria Associated with Autoimmune Thyroiditis: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 229–233. doi: 10.15690/pf.v16i4.2052)

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — сложное по диагностике и ведению заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода.

Аутоантитела играют значительную роль в этиологии и патогенезе ХСК [3]. По данным литературы, примерно у 35–40% детей и подростков, страдающих хронической крапивницей, выявляются аутоантитела к высокоаффинному рецептору FcεRI [4], у 5–10% — к иммуноглобулину E [5].

Во взрослой популяции ХСК часто сочетается с таким аутоиммунным заболеванием, как аутоиммунный тиреоидит [6]. У детей с ХСК аутоантитела к щитовидной железе и аутоиммунный тиреоидит встречаются реже. [3] При этом у подростков женского пола это заболевание диагностируется чаще [6].

Клиническая картина аутоиммунного тиреоидита варьирует от гипо- до гипертиреозидизма (болезнь Грейвса). Патогенетически при обоих состояниях наблюдается инфильтрация щитовидной железы Т- и В-лимфоцитами, которые взаимодействуют с антигенами щитовидной железы и способствуют продукции аутоантител против тиреопероксидазы (АТ-ТПО) и/или тироглобулина (АТ-ТГ) — рецептора тиреоидстимулирующего гормона [7].

Однако, до настоящего времени исследователи не пришли к единому мнению, что обнаружение антител к рецептору FcεRI и анти-тиреоидных антител у пациентов с хронической идиопатической крапивницей указывает на имеющийся в организме взаимосвязанный аутоиммунный процесс. Например, M. Rottem считает, что наличие ХСК и аутоантител к щитовидной железе у одного и того же пациента — два независимых друг от друга процесса [8]. Напротив, в последнем систематическом обзоре о связи ХСК и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [3] был выявлен ряд закономерностей, в частности сильная связь между ХСК и повышенным уровнем анти-тиреоидных IgG, а также более частое повышение уровня АТ-ТПО, чем других аутоантител. В обзоре было показано, что аутоантитела к щитовидной железе имеют до 30% пациентов с ХСК [3], что значительно выше, чем в контрольной группе. По данным последних исследований, у пациентов с ХСК обнаруживаются IgE к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в 2 раза чаще, чем у здоровых людей. Также определено, что в организме пациентов с ХСК образуются антитела класса IgE к тироглобулину. В связи с чем, тироглобулин, наряду с ТПО, может рассматриваться как новый аутоаллерген при ХСК [11]. Таким образом, имеет место участие механизмов «аутоаллергии» или аутоиммунной реакции первого типа в патогенезе ХСК [9, 10]. Это может объяснять эффективность анти-Ig E-терапии омализумабом у пациентов с ХСК, имеющих IgE-антитела к ТПО и IgE к тироглобулину [9, 11]. Следует отметить, что тест-системы для определения ауто-IgE антител к ТПО и тироглобулину недоступны в настоящее время для практических врачей и используются в рамках научно-поисковых работ и клинических испытаний [9, 11].

В проведенных исследованиях также было показано, что пациенты с ХСК, имеющие повышенные уровни IgE к ТПО имеют достоверно более высокие уровни IgG к ТПО, уровни лимфоцитов и количество C4 компонента комплемента [9].

Ситуацию с аутоиммунной крапивницей осложняет отсутствие инструментов для точной диагностики данной формы заболевания. В повседневной клинической практике нет рутинных тестов для обнаружения антител к рецептору FcεRI и анти-IgE антител, а тест с аутоло-

гичной сывороткой имеет ограничения к проведению в детской практике (вследствие отсутствия стандартизованных подходов к оценке результатов) [13].

Лечение ХСК в педиатрической практике ограничивается разрешенными к использованию препаратами, их формой и дозами [12–14]. В настоящее время первой линией терапии ХСК являются антигистаминные препараты, дозу которых у детей, при необходимости, допустимо повышать в 2 раза [12–14]. При их неэффективности рекомендовано добавить к терапии омализумаб, который с 2014 г. одобрен к применению у детей 12 лет и старше [12–14]. При сохранении симптомов крапивницы на фоне терапии антигистаминными препаратами 2-го поколения и омализумабом в течение 6 мес в дополнение к антигистаминным препаратам возможно назначение циклоспорина А [12–14]. Следует заметить, что увеличение дозы антигистаминных препаратов 2-го поколения, а также использование циклоспорина А у детей являются показаниями *off label*, поэтому их назначение возможно только по решению локального этического комитета или врачебной комиссии с письменного добровольного информированного согласия законного представителя пациента или самого пациента по достижении им возраста 15 лет [13].

В представленном нами клиническом случае катамнестического наблюдения подростка с ХСК хочется обратить внимание на применение современной таргетной терапии, а также на мультидисциплинарный подход при ведении пациента с тяжелым течением ХСК и аутоиммунным тиреоидитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В клинику в сентябре 2019 г. обратилась девушка Х., возраст 17 лет 10 мес, для планового осмотра аллергологом и эндокринологом в рамках катамнестического наблюдения по поводу хронической крапивницы.

Из **анамнеза болезни** известно, что впервые уртикарные высыпания на коже у пациентки появились в сентябре 2016 г. (в 16 лет) на фоне острой респираторной инфекции, приема ацетилцистеина, травяного сбора. Консультирована дерматологом 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.

Пациентка наблюдалась аллергологом по месту жительства. При обследовании в октябре 2016 г.: общий IgE 22 МЕ/мл; выявлены IgG к молоку, казеину, шерсти животных, в связи с чем пациентка длительно необоснованно находилась на безмолочной диете: высыпания появлялись ежедневно (периодически вводился дексаметазон внутримышечно). На фоне отмены антигистаминных препаратов и монтелукаста развился отек губ, который был купирован инъекцией преднизолона (хлоропирамин внутримышечно без эффекта). В ноябре 2016 г. 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. На фоне приема ибупрофена (по поводу альгодисменореи) в дальнейшем отмечалось усиление уртикарных высыпаний на коже (вводился 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 г. Москвы к терапии был добавлен циклоспорин А в дозе 200 мг/сут, или по 3 мг/кг в сутки. При попытке снижения дозы циклоспорина до 125 мг/сут отмечалось генерализованное обострение крапивницы; двукратно вводился дексаметазон с временным положительным эффектом. Из анамнеза также известно, что с 2012 г. (с 11 лет) девочка наблюдается по месту жительства эндокринологом с диагнозом «Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз». Назначенную терапию левотироксином получала нерегулярно.

Анамнез жизни. Наследственность по аллергическим заболеваниям в семье подростка не отягощена. Девочка от второй беременности, протекавшей без осложнений; вторых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 3700 г, длина 57 см. 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.

В апреле 2017 г. девочка с родителями обратилась в один из аллергологических центров г. Москвы с жалобами на выраженные уртикарные высыпания на теле по типу крапивницы, сопровождаемые зудом, усиливающиеся на фоне стресса. Зудящие уртикарные элементы на теле появлялись спонтанно, мигрировали, разрешались в течение 12 ч бесследно. Была произведена оценка степени тяжести крапивницы с использованием основного валидированного инструмента — индекса активности крапивницы за 7 сут (ИАК7) [16]: ИАК7 = 25 баллов, что соответствовало тяжелому течению крапивницы.

В апреле-мае 2017 г. было проведено обследование:

- клинический анализ крови и мочи — в пределах референсных значений;
- биохимический анализ крови (общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, гаммаглутаминтрансфераза, глюкоза, мочевины, кислоты, 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 Ед/мл (норма до 200 ед/мл);
- специфические IgE методом ImmunoCap (производства компании Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) к бытовым, пылевым, пищевым, эпидермальным аллергенам не выявлены;
- СЗ-, С4-компоненты комплемента — в пределах референсных значений;
- антитела к миелопероксидазе, к протеиназе-3, к двучечпочечной ДНК не выявлены;
- Ig G к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису не выявлены;
- антитела к ВИЧ, гепатиту В, гепатиту С не выявлены;

- коагулограмма — Д-димер в пределах референсных значений;
- гормоны щитовидной железы: Ат-ТГ 581,4 МЕд/мл (норма до 40), Ат-ТПО 370 МЕд/мл (норма до 35), тиреотропный гормон (ТТГ) 37 мМЕд/л (норма до 4), Т4 8,03 пмоль/л (норма 10–17);
- 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;
- фиброзофагогастродуоденоскопия — поверхностный гастрит (уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный);
- консультирована эндокринологом: диагноз «Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз»;
- консультирована дерматологом и ревматологом — исключены системные заболевания.

Был выставлен клинический диагноз: «Хроническая идиопатическая крапивница. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз».

Медицинские вмешательства

Следует отметить, что объем проводимых ребенку исследований был четко определенным (обследование и лечение пациентки проходило в рамках клинической апробации [15]). Согласно клиническим рекомендациям по ведению хронической крапивницы, рекомендовано сократить количество исследований и анализов, проводить их только при наличии показаний [12–14]. В связи с резистентностью к ранее проводимой терапии, а также учитывая тяжесть течения крапивницы у данного ребенка, с 16.05.17 пациентке инициирована таргетная терапия генно-инженерным препаратом омализумаб (анти-IgE терапия) в стандартной рекомендуемой дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели [12, 14]. Девочка получала также циклоспорин А в дозе 200 мг/сут (5 мг/кг в сутки), эбастин (Кестин) 40 мг/сут (2 таблетки), левотироксин натрия в дозе 87,5 мкг/сут.

Динамика

Резкое уменьшение уртикарных высыпаний у ребенка отмечалось уже после первой инъекции омализумаба. Через 3 мес от начала терапии (выполнено 3 инъекции омализумаба) отмечен выраженный регресс симптомов крапивницы (ИАК7 = 0), полностью отменен циклоспорин А. После 6 инъекций омализумаба (6 мес терапии) — обострений крапивницы не отмечалось (ИАК7 = 0), отменены антигистаминные препараты. Терапию омализумабом пациентка получала 1 раз в 4 нед на протяжении 12 мес (зафиксировано в медицинской документации). Последняя инъекция омализумаба — 24.05.2018. За данный период обострений крапивницы не отмечалось. Серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было, местных реакций на введение препарата не отмечено, госпитализаций не было. Дважды за год девочка перенесла острую респираторную инфекцию в виде ринофарингита.

При осмотре (во время настоящего обращения):

кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, высыпаний не отмечено. Носовое дыхание не затруднено. В легких везикулярное дыхание, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот при пальпации мягкий,

безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Пациентка осмотрена эндокринологом, взят анализ крови на гормоны щитовидной железы — в пределах референсных значений, терапия левотироксином продолжена.

Исходы

В рамках катamnестического наблюдения аллергологом-иммунологом через 6, 12 и 18 мес после отмены омализумаба оценивались ИАК7 и жалобы пациентки. За истекший период и на момент написания данной статьи рецидива крапивницы у пациентки не отмечено (ИАК7 = 0). Девочка наблюдается эндокринологом, продолжает получать низкую дозу левотироксина.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом случае мы увидели резистентность крапивницы к высоким дозам антигистаминных препаратов, а также возобновление высыпаний на коже при попытке снизить дозу циклоспорина. При этом продемонстрирована высокая эффективность и безопасность омализумаба в терапии ХСК у подростка с аутоиммунным тиреоидитом.

Высокая эффективность и безопасность применения данного генно-инженерного биологического препарата была доказана ранее при лечении атопической бронхиальной астмы как в исследованиях, так и в реальной клинической практике [16–18]. В 2011–2012 гг. были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования применения омализумаба у больных ХСК. В исследованиях ASTERIA I, ASTERIA II и GLACIAL были включены 975 пациентов, из них подростков — 4% [19–21]. На основании этих исследований было выявлено, что наиболее эффективный режим дозирования омализумаба для лечения ХСК — 300 мг 1 раз в 4 нед (стандартная доза, не зависит от массы тела и уровня общего IgE) [19–21]. Во всех представленных клинических испытаниях добавление омализумаба к стандартной терапии клинически значительно уменьшало частоту обострений крапивницы с дальнейшим полным купированием высыпаний: у некоторых пациентов уже после первой инъекции — к 4-й нед наблюдения (ранний ответ), у большинства — к 12-й нед (у 33–44% пациентов в зависимости от исследования) [19–21]. Это так называемый поздний ответ на проводимую терапию омализумабом. В нашем случае у девочки отмечено резкое сокращение высыпаний уже через 4 нед после первой инъекции (ранний ответ на терапию). Однако, большинство пациентов отвечают на терапию генно-инженерным биологическим препаратом в более поздние сроки, поэтому минимальный рекомендованный курс омализумабом при ХСК — 6 мес [21].

Описаны успешные случаи использования омализумаба у детей разных возрастов при ХСК, в том числе 1 случай успешной терапии подростка с ХСК и диагнозом первичного иммунодефицита — общей вариабельной иммунной недостаточностью [23, 24]. Следует заметить, что отдельного исследования по использованию омализумаба при ХСК у детей до 18 лет в мире не проводилось. Однако, есть данные реальной клинической практики, где подростки вместе со взрослыми пациентами с ХСК получали данную терапию [25]. В одном из последних метаанализов оценки эффективности и безопасности омализумаба при ХСК, в который были включены и исследования с подростками, показано, что эффек-

тивность омализумаба была выше, чем в проведенных ранее плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях, и достигала 72% [26]. Эти данные согласуются с полученными нами ранее у группы подростков с ХСК [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение детей с ХСК сопряжено с рядом сложностей: практически полное отсутствие стандартизованных для детской категории пациентов тестов для подтверждения диагноза аутоиммунной или спонтанной крапивницы, а также четкие возрастные ограничения на использование многих препаратов для достижения контроля. Омализумаб — единственный рекомендованный эффективный и безопасный генно-инженерный биологический препарат для лечения крапивницы, резистентной к антигистаминным препаратам 2-го поколения, разрешенный к применению у детей с 12 лет.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс»; ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис груп», АО «Санофи-Пастер», «Глаксо», ООО «ЭббВи», АО «ПРОГРЕСС», АО «Бионорика», ООО «Такеда», ООО «Пьер Фабр», ООО «Майлан Фарма».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group JSC, Sanofi Pasteur JSC, Glaxo, AbbVie LLC, PROGRESS JSC, Bionorica JSC, Takeda LLC, Pierre Fabre LLC, Mylan Pharma LLC.

The other contributors 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>

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

П.С. Аримова

<https://orcid.org/0000-0003-0867-7342>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
- Poddighe D, De Amici M, Marseglia GL. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2016;10(1):34–39. doi: 10.2174/1872213X10666160219163502.
- Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):341–344. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61245-8.
- Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res.* 2016;5. doi: 10.12688/f1000research.7246.1.
- Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:133–141.
- McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252–265. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
- Rottem M. Chronic urticarial and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev.* 2003;2(2):69–72. doi: 10.1016/s1568-9972(02)00141-6.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202–209. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.038.
- Altrichter S, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PLoS one.* — 2011. — Т. 6. — №4. — С. e14794.
- Cugno M, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria // *Allergy.* — 2018. — Т. 73. — №. 12. — С. 2408–2411.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018. doi: 10.1111/all.13397.
- Клинические рекомендации «Крапивница у детей» [интернет]. — М.: Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. [*Klinicheskie rekomendatsii "Krapivnitsa u detei"*] [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ.) Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-krapivnitsa-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- Федеральные клинические рекомендации «Крапивница» [интернет]. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. [*Federal'nyye klinicheskie rekomendatsii "Krapivnitsa"*] [Internet]. Moscow: Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ.) Доступно по: <http://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommmend/urticaria.pdf>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- Приказ Минздрава РФ № 433н от 10 июля 2015 «Об утверждении положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи». [Order № 433n Ministry Of Health Russia "Ob utverzhenii polozheniya ob organizatsii klinicheskoy aprobatsii metodov profilaktiki, diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii i okazaniya meditsinskoj pomoshchi"; dated 2015 July 10. (In Russ.)] Доступно по: <https://rulings.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-10.07.2015-N-433n/>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- 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.anai.2011.09.008.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
- Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №6. — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(6):554–559. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668.
- 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.
- 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.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.01
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2):474–481. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.023.
- Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraishingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):585–588. doi: 10.1111/pai.12407.
- Comberiati P, Costagliola G, Carli N, et al. Refractory chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in an adolescent with common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2019;10:1700. doi: 10.3389/fimmu.2019.01700.
- Damiani G, Diani M, Conic RR, et al. Omalizumab in chronic urticaria: an Italian survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):45–49. doi: 10.1159/000492532.
- 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.
- 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. *Pediatric pharmacology.* 2019;16(3):165–170. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v16i3.2029.