

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ИММУНОПАТОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ (ЧАСТЬ I)

Синельникова Н.А.¹, Калинина Н.М.²,
Савенкова Н.Д.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В данной части обзора рассмотрены распространенность, генетические факторы предрасположенности и некоторые иммунологические механизмы хронической крапивницы у детей. Показано, что тучным клеткам и базофилам принадлежит центральная роль в патогенезе всех форм. В ходе воспалительных реакций при хроническом течении крапивницы происходит стимуляция продукции таких цитокинов, как CCL2, CXCL8, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17. Активация тучных клеток и базофилов реализуется через специфические рецепторы на мембране клеток. Особое место занимает аутоиммунная крапивница, в патогенезе которой участвуют анти-FCεRIα антитела или аутоантитела к IgE, оказывающие гистамино-высвобождающее действие за счет перекрестного связывания α-цепей высокоаффинного IgE рецептора или перекрестного связывания фиксированных на тучных клетках IgE. Дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул – CD203c, CD63. Экспрессию CD203c ряд авторов считает косвенным признаком аутоиммунного процесса, при наличии положительного теста с аутосывороткой. Повышение экспрессии лиганда CD40L на поверхности активированных Т-лимфоцитов свидетельствует об усилении сигналов для активации В-лимфоцитов и синтеза аутоантител.

Ключевые слова: хроническая крапивница, цитокины, базофилы, CD203c

Адрес для переписки:

Синельникова Надежда Алексеевна
заочный аспирант кафедры факультетской
педиатрии Санкт-Петербургского
государственного педиатрического медицинского
университета
198097, Россия, Санкт-Петербург, пр. Стачек,
32, кв. 42.
Тел.: 8 (921) 302-28-00.
Факс: 8 (812) 542-80-14.
E-mail: N_Sinelnikova@mail.ru

Поступила 22.02.2013

Отправлена на доработку 01.04.2013

Принята к печати 11.04.2013

Авторы:

Синельникова Н.А. — заочный аспирант кафедры
факультетской педиатрии Санкт-Петербургского
государственного педиатрического медицинского
университета, Санкт-Петербург

Калинина Н.М. — д.м.н., профессор, Всероссийский
центр экстренной и радиационной медицины МЧС
России, Санкт-Петербург

Савенкова Н.Д. — д.м.н., профессор, кафедра
факультетской педиатрии Санкт-Петербургского
государственного педиатрического медицинского
университета, Санкт-Петербург

CHRONIC URTICARIA IN CHILDHOOD. IMMUNE PATHOLOGY OF CHRONIC URTICARIA IN CHILDREN (PART I)

Sinelnikova N.A.^a, Kalinina N.M.^b,
Savenkova N.D.^a

^a St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b All-Russian Center of Extremal and Radiation Medicine, Russian Ministry of Extreme Situations,
St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. This section of our review article deals with prevalence, genetic factors, and some immune mechanisms of chronic urticaria in children. In any form of chronic urticaria, the main pathogenetic role is ascribed to mast cells and basophiles. Increased production of cyto- and chemokines, e.g., CCL2, CXCL8, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, is observed during chronic inflammatory reactions typical to this disease. Activation of mast cells and basophiles proceeds via specific receptors on the target cell membranes. Autoimmune urticaria is of special importance. In this disorder, autoantibodies are directed against IgE or FCεRIα, thus causing histamine release, due to cross-linking of α-chains of high-affinity IgE receptor, or binding of IgE fixed on the mast cells. Degranulation of basophils is followed by occurrence of activation molecules (CD203c, CD63). Some workers presume that association between CD203c expression and positive autologous serum skin test may be a sign of autoimmune process. Increased expression of CD40L ligand on the surface of activated T cells suggests enhanced signaling for B cell activation and production of autoantibodies. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 3, pp 203-214)

Keywords: chronic urticaria, cytokines, basophils, CD203c

Address for correspondence:

Sinelnikova Nadezhda A.
PhD Candidate, Department of Faculty Pediatrics,
St. Petersburg State Pediatric Medical University
198097, Russian Federation, St. Petersburg,
Stachek pr., 32, apt 42.
Phone: 7 (921) 302-28-00.
Fax: 7 (812) 542-80-14.
E-mail: N_Sinelnikova@mail.ru

Received 22.02.2013

Revision received 01.04.2013

Accepted 11.04.2013

Authors:

Sinelnikova N.A., PhD Candidate, Department of
Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric
Medical University, St. Petersburg

Kalinina N.M., PhD, MD (Medicine), Professor,
All-Russian Center of Extremal and Radiation
Medicine, Russian Ministry of Extreme Situations,
St. Petersburg

Savenkova N.D., PhD, MD (Medicine), Professor,
Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State
Pediatric Medical University, St. Petersburg

Крапивница — этиологически гетерогенное заболевание или синдром, основным проявлением которого является волдырь (от лат. *Urtica* — волдырь). Хронической принято считать крапивницу, при которой уртикарные высыпания персистируют или рецидивируют более 6 недель.

В последнее время в клинической практике увеличилась распространенность хронической крапивницы у детей разного возраста. По данным Минздравсоцразвития РФ, заболеваемость крапивницей (на 100 000 детского населения) с 1992 года выросла на 58% в группе детей от 0 до 14 лет и на 89% в группе подростков от 15 до 18 лет [10].

Распространенность хронических форм в общей популяции может достигать 0,1-5%, что составляет 25-30% от общего числа всех форм крапивницы. У детей хроническая крапивница встречается реже по сравнению с взрослыми и, по данным разных авторов, насчитывает от 0,1-0,3% до 3% [80].

Хронические формы крапивницы у детей до 2-х лет диагностируются редко, в возрасте от 2-х до 12 лет сохраняется преобладание острых форм над хроническими, а у детей старше 12 лет преобладают хронические формы крапивницы. У 49% больных имеется сочетание крапивницы и ангиоотека [3].

Генетические факторы в развитии хронической крапивницы

Роль генетических факторов подтверждается семейными случаями хронической крапивницы у 4-10% [26]. Также в исследованиях разных авторов показана ассоциация определенных HLA антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости с хроническим течением крапивницы [77].

Наиболее часто встречаемыми антигенами HLA при хронической крапивнице являются HLA-B44, Bw4, DR B1*04 (DR4) в ассоциации с DQ*0302 (DQ8) [74]. Учитывая, что главный комплекс гистосовместимости — наиболее полиморфный суперген среди известных у человека, и гены, кодирующие HLA молекулы и их частота разнообразны в различных популяциях, данные разных авторов различаются. В исследованиях польских ученых показано повышение частоты встречаемости антигенов MCH I класса — HLA-A33, HLA-B44, и MCH II класса — DR B1*04 у больных хронической крапивницей по сравнению с контрольной группой. Причем антиген HLA-DR B1*04 соответствовал аутоиммунной крапивнице. HLA-C аллели и DQ не отличались от группы здоровых людей [23]. В турецкой популяции у лиц с хронической крапивницей увеличена частота встречаемости антигена HLA-B44, но не обнаружена связь с антигенами HLA-A ло-

куса. MCH II класса DR B1*01 и DR B*15 ассоциировались с хронической идиопатической крапивницей [33]. Бразильские исследователи не выявили никакой генетической ассоциации при изучении антигенов MCH I класса [27].

Косвенным доказательством генетической предрасположенности к хронической крапивнице является сочетание хронической крапивницы с другими наследуемыми аутоиммунными заболеваниями, например аутоиммунным тиреоидитом, целиакией, сахарным диабетом I типа [35].

Классификация крапивницы

Единой классификации крапивницы, как и отдельной классификации хронических форм, признанных во всем мире, не существует. Предлагают рассматривать крапивницу по тяжести течения, по механизмам развития (иммунная и неиммунная), по причине ее возникновения (идиопатическая, инфекционная, физическая, эндокринная, психогенная, паранеопластическая и т.д.) [40].

На основании данных, разработанных в результате обсуждений на 3-ей Международной согласительной конференции по крапивнице (*Urticaria 2008*), по инициативе дерматологической секции Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), Европейского союза (EU) специалистов, GA2 LEN, Европейского дерматологического форума (EDF) и Международной организации аллергологов (WAO) была предложена классификация, наиболее удобная для клинического применения [67]. В основу классификации положены факторы, провоцирующие обострения крапивницы. Данная классификация представлена в таблице 1.

Но и в представленной классификации, по мнению авторов, имеются неточности, а именно: выделенная в отдельную группу физическая крапивница является в то же время и хронической, относящейся к другой группе. Аббревиатура «хроническая крапивница» имеет название «хроническая спонтанная крапивница», что является синонимом. Также несколько форм могут сочетаться, что не указано в классификации [79].

Механизмы развития и патогенез хронической крапивницы

Патогенез крапивницы сложен в связи с гетерогенностью данного заболевания и возможным участием нескольких патологических процессов в развитии воспаления. Немного данных имеется об иммунном ответе при хронической крапивнице у детей, в связи с чем представления о патогенезе и участии иммунных механизмов при хронической крапивнице у взрослых часто являются основой суждений о течении данного заболевания в детском возрасте [46].

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПОДГРУПП КРАПИВНИЦЫ (ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ КРАПИВНИЦЕЙ И/ИЛИ АНГИОТЕКОМ), С ИЗМЕНЕНИЯМИ [ZUBERBIER T., ASERO R., BINDSLEV-JENSEN C., WALTER CANONICA G., CHURCH M.K., GIMÉNEZ-ARNAU A. ET AL., 2009]

Группа	Подгруппа	Пояснения
Спонтанная крапивница	Острая крапивница	Спонтанные волдыри < 6 недель
	Хроническая крапивница	Спонтанные волдыри > 6 недель
Физическая крапивница	Холодовая крапивница	Провоцирующий фактор: холодный воздух/вода/ветер
	Замедленная крапивница от давления	Провоцирующий фактор: вертикальное давление (появление волдырей через 3-8 часов)
	Тепловая контактная крапивница	Провоцирующий фактор: локализованное тепло
	Солнечная крапивница	Провоцирующий фактор: УФО и/или видимый свет
	Дермографическая крапивница	Провоцирующий фактор: штриховое воздействие (появление волдырей через 1-5 минут)
	Вибрационная крапивница/ангиоотек	Провоцирующий фактор: воздействие вибрации
Другие виды крапивницы	Аквагенная крапивница	Провоцирующий фактор: вода
	Холинергическая крапивница	Провоцируется повышением температуры тела
	Контактная крапивница	Провоцируется контактом с уртикарогенами
	Анафилаксия/крапивница, вызванная физическим усилием	Провоцирующий фактор: физическая нагрузка

Характеристика тучных клеток и их участие в патогенезе хронической крапивницы

Тучным клеткам принадлежит центральная роль в патогенезе всех форм крапивницы [48]. В настоящее время различают две субпопуляции тучных клеток — тучные клетки слизистых оболочек, которые характеризуются присутствием триптазы и отсутствием химазы, и тучные клетки соединительной ткани, которые содержат как химазу, так и триптазу [11]. Клетки этих двух субпопуляций тучных клеток в равной степени участвуют в патогенезе крапивницы и ангиотека [56].

Данные о количестве тучных клеток в дерме у больных с хронической крапивницей противоречивы. По результатам гистохимических исследований, количество тучных клеток кожи в 10 раз больше при идиопатической хронической крапивнице. Однако в других исследованиях эти данные не подтвердились [49].

Активация тучных клеток приводит к дегрануляции и высвобождению вазоактивных и воспалительных медиаторов, содержащихся в гранулах. [68]. Основными компонентами гранул являются нейтральные протеазы (триптаза и/или химаза) и гепарин. Кроме того, гранулы тучных клеток содержат важные биологически активные вещества с регуляторными свойствами: гистамин,

серотонин, дофамин, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, хемотаксический фактор нейтрофилов, фактор активации тромбоцитов, нейропептиды, фосфолипиды, окислительные ферменты (супероксиддисмутаза и пероксидаза), протеазы, способные активировать калликреин, прекалликреин, обладающие свойствами эластазы и катепсина С, хемоаттрактанты нейтрофилов, протамин, производные ненасыщенных жирных кислот, иммунорегуляторные цитокины, факторы роста, активатор плазминогена тканевого типа и др. Практически для всех указанных веществ гепарин является регулятором их функций [8]. Состав и распределение активных веществ в гранулах тучных клеток подвержены географическим и индивидуальным колебаниям, однако, всегда обязательными их компонентами являются гепарин, гистамин, нейтральные протеазы и цитокины. При дефиците гистамина он может замещаться серотонином, роль которого в патогенезе хронической крапивницы обсуждается [63].

Активация тучных клеток — это сложный многокомпонентный процесс. Механизмы активации тучных клеток, расположенных в разных тканях и органах, могут быть различны. Так, например, активация тучных клеток кожи человека может запускаться в ответ на действие субстанции Р, со-

матостатина, тромбоцитарного фактора 4, тогда как тучные клетки легких, миндалин или кишечника не отвечают на эти виды воздействий [5].

Активацию тучных клеток кожи при крапивнице могут вызывать иммунологические и неиммунологические факторы [4].

1) Иммунная активация тучных клеток при хронической крапивнице

Иммунные механизмы активации опосредуются специфическими рецепторами на мембране клеток. На поверхности тучных клеток представлены следующие специфические рецепторы, участвующие в активации мастоцитов: высокоаффинный рецептор к IgE-антителам, рецепторы к компонентам комплемента, рецепторы к хемокинам, Toll-подобные рецепторы, рецепторы к нейропептидам, в частности субстанции Р и др. [47].

Хроническая крапивница чаще обусловлена II и III типами реакций гиперчувствительности. Как правило, IgE-зависимый (I тип гиперчувствительности) в патогенезе хронической крапивницы не участвует и не обуславливает возникновение ежедневных симптомов при хроническом течении заболевания [43].

2) Неиммунная активация тучных клеток при хронической крапивнице

К неиммунным факторам активации тучных клеток относят гормоны (эстрогены, АКТГ, гастрин), лекарственные препараты (аспирин, НПВС, кодеин, полимиксин В), физические воздействия (высокие, низкие температуры, давление и др.), яды животного происхождения, рентгеноконтрастные вещества [21].

Функциональные характеристики тучных клеток кожи при хронической крапивнице мало изучены. Считается, что тучные клетки гиперреактивны в ответ на неиммунную стимуляцию. По-видимому, гиперреактивность тучных клеток в ответ на неиммунные стимулы клинически может проявляться обострением крапивницы под воздействием различных неспецифических триггеров [24].

Участие цитокинов в патогенезе хронической крапивницы

Изменения в системе цитокинов играют важную роль в развитии хронической крапивницы. Многие из цитокинов и хемокинов могут активировать нейтрофилы и индуцировать экспрессию молекул адгезии (фактор некроза опухолей, IL-4, IL-14), вызывать миграцию нейтрофилов [41].

Имеются данные о повышении концентрации хемокинов, в частности CCL2 и CXCL8 у больных хронической крапивницей. Рецепторы к лиганду CCL2 обнаруживаются на отдельных популяциях лейкоцитов, в том числе и базофилах, рецепторы к CXCL8 находятся на нейтрофилах. Активация данных рецепторов приводит к активации клеток

у пациентов с хроническим течением крапивницы [29].

В ходе работы Dos Santos J.C. и соавторов была выявлена достоверная корреляция между положительным внутрикожным тестом с аутосывороткой, активацией базофилов и повышением секреции хемокинов CCL2 и CXCL8. При изучении других лигандов хемокинов обнаружены повышенные уровни CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 у пациентов с хронической крапивницей по сравнению с концентрациями данных хемокинов у контрольной группы здоровых людей [37].

В исследованиях разных авторов показана роль IL-6 при тяжелом течении хронической крапивницы и доказана прямая корреляция с острофазными белками плазмы крови и системой фибринолиза [51].

Данные о преобладающей роли клеточного либо гуморального звеньев иммунитета при хронической крапивнице противоречивы. В работах одних авторов показано преобладание Th1-зависимых цитокинов в патогенезе хронической крапивницы. Поскольку основным действующим началом, ответственным за стимуляцию продукции неоптерина макрофагами, является гамма-интерферон, то неоптерин отражает преимущественное направление развития иммунного ответа по Th1-типу [57]. Результаты этого исследования показали повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови больных с идиопатической крапивницей, что позволяет предположить девиацию по Th1-типу. Также была выявлена обратная корреляция между концентрацией неоптерина и уровнями IgE, маркера Th2-поляризации [32].

В исследованиях других авторов отмечено повышение продукции Th2-зависимых цитокинов в ответ на Т-клеточную стимуляцию, а именно нарастание концентрации IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 у пациентов с хронической идиопатической крапивницей по сравнению с группой здоровых людей, и отмечена прямая корреляция между положительным тестом с аутосывороткой, повышенной пролиферацией В-клеток и высокими уровнями концентраций IL-4, IL-10 и IL-17 в плазме крови пациентов с хронической крапивницей [36].

Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе хронической крапивницы

В настоящее время увеличилось число публикаций, касающихся Toll-подобных рецепторов при хронической крапивнице. Toll-подобные рецепторы обеспечивают важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. Их активация приводит к экспрессии костимулирующих молекул на фагоцитах, повышению бактерицидной активности и способствует активации Т-клеток [12].

В сравнительных исследованиях авторами была выявлена функциональная несостоятельность Toll-подобных рецепторов 9 (TLR9), экспрессируемых дендритными клетками у больных с хроническим течением крапивницы по сравнению с контрольной группой. При стимуляции TLR9 лигандом CpG тип А не происходил адекватный синтез интерферона альфа дендритными клетками у пациентов с хронической крапивницей [39].

При изучении Toll-подобных рецепторов 4 типа была выявлена положительная корреляция между активацией базофилов и повышением экспрессии TLR4 на мастоцитах в сочетании с возрастанием уровня гамма-интерферона в сыворотке крови [37].

Роль IgE в развитии хронической крапивницы у детей

Уровень IgE в сыворотке по сравнению с другими изотипами Ig очень низкий ($< 0,05$ мкг/мл). Однако базофилы и тучные клетки экспрессируют IgE-специфический рецептор с очень высокой аффинностью, и поэтому их поверхность постоянно насыщена IgE [9]. В сыворотке присутствует 50% содержащихся в организме IgE, остальные IgE связаны с тучными клетками и базофилами посредством высокоаффинных IgE-рецепторов [6].

Существуют противоречивые данные относительно анафилатогенных свойств антирецепторных аутоантител и уровня сывороточных IgE-антител. В одних исследованиях указывают на зависимость гистаминолиберации под действием антирецепторных антител от плотности IgE-антител на поверхности базофилов [55]. По данным других авторов, антирецепторные антитела взаимодействуют с высокоаффинными рецепторами вне зависимости от уровня общего сывороточного IgE. Характер взаимодействия антирецепторных аутоантител с высокоаффинным IgE-рецептором требует изучения [65].

Повышение содержания IgE характерно не только при гиперчувствительности I типа, но и при хронических воспалительных процессах, в том числе хронической крапивнице, ассоциированной с инфекцией, а степень повышения общего IgE коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания. Хотя в патогенезе хронической крапивницы у детей IgE-зависимые механизмы встречаются реже, в исследовании Kessel A. и соавторов было показано повышение IgE общего у пациентов с хронической крапивницей по сравнению с контрольной группой [52]. В других работах доказано снижение IgE общего у больных хронической крапивницей с сопутствующей аутоиммунной патологией и положительным тестом с аутосывороткой [16].

Таким образом, повышение IgE общего не является специфичным признаком у детей с хроническим течением крапивницы, поскольку требует

ряда уточняющих факторов, а именно — пол, возраст, наличие других atopических заболеваний, сопутствующих инфекций [44]. В сравнительных исследованиях острой и хронической крапивницы у детей Chang K.L. и соавторы (2011) показали, что мальчики имеют более высокий уровень IgE в обеих группах, в подростковом возрасте повышается концентрация IgE общего, но у детей с хроническим течением крапивницы это повышение менее интенсивное, чем у пациентов с острой крапивницей. При изучении специфической сенсибилизации у детей с хронической крапивницей обнаруживались в большем проценте случаев специфические IgE-антитела к аэроаллергенам, по сравнению с острой крапивницей, где выявлялись пищевые аллергены [30].

Участие системы комплемента в патогенезе хронической крапивницы

Система комплемента включает примерно 16 белков плазмы, составляющих около 10% всех белков сыворотки, и представляет собой один из важнейших факторов иммунной защиты, осуществляя усиление воспалительных реакций, привлечение фагоцитов путем хемотаксиса, выведение иммунных комплексов, клеточную активацию, участие в продукции антител [58]. Активация комплемента направлена на элиминацию патогенных микроорганизмов. Классический путь связан с адаптивным иммунным ответом, альтернативный и лектиновый пути обеспечивают врожденный иммунитет. Многие клетки экспрессируют один или несколько мембранных рецепторов для продуктов активации комплемента. На мембране тучных клеток и базофилов присутствуют рецепторы к C3a, C5a [50]. Рецепторы C1q охарактеризованы менее полно, однако появляется все больше данных об их участии в хроническом течении крапивницы, уртикарном васкулите [41].

На роль системы комплемента в патогенезе хронической крапивницы указывает способность антирецепторных аутоантител, относящихся к IgG1,3, фиксировать комплемент [68]. В исследованиях разных авторов было показано отсутствие гистаминолиберации сыворотки больных с аутоантителами при удалении C3a и C5a компонентов комплемента [74]. Эти факты указывают на необходимость этих компонентов комплемента для активации тучных клеток и свидетельствуют о вовлечении в процесс классического пути активации комплемента, инициируемого антителами [54].

Активация альтернативного и лектиновых путей рассматривается в структуре инфекционной патологии при хронической крапивнице [66].

Расстройства, возникающие при недостаточности комплемента, свидетельствуют о его роли

в иммунной системе. Недостаточность компонентов классического пути (C1, C4, C2) может обусловить предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, дефицит маннан-связывающего лектина ассоциируется с инфекциями у детей, недостаточность C3 предрасполагает к развитию бактериальных инфекций, дефекты терминального пути служат фактором риска развития инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями (C5, C6, C7, C8 или C10). Дефицит C1-ингибитора лежит в основе патогенеза наследственного ангионевротического отека [31].

Данные литературы о возможной роли компонента в активации тучных клеток кожи в патогенезе хронической крапивницы у детей ограничены, что требует дальнейшего изучения, учитывая значимость одной из основных систем иммунной защиты.

Базофилы при хронической крапивнице

Базофильные гранулоциты, или базофилы — малочисленная, популяция лейкоцитов, составляющая менее 0,5–1% общего числа лейкоцитов [73]. Данные последних лет расширили представление о роли базофилов в иммунной защите и показали значение этой клеточной популяции в патогенезе хронической крапивницы.

Подобно тучным клеткам, базофилы имеют высокоаффинные рецепторы для иммуноглобулина IgE, перекрестная сшивка которых соответствующими антигенами приводит к высвобождению медиаторов воспаления, в результате чего на мембране базофила появляются дополнительные молекулы, маркеры дегрануляции (CD63) и активационные молекулы (CD203c, CD13, CD107a, CD64) [78].

Активация рецепторов CCR3, под влиянием СС-хемокинов, способствует миграции базофилов к месту поступления антигена, вследствие чего повышается число IL-4 продуцирующих клеток [75]. Эти данные расширили представление о базофилах, показав, что их роль не ограничивается эффекторными функциями в IgE-опосредованных реакциях [38].

Базофилы могут выделять регуляторные цитокины, такие как IL-1, IL-4 и IL-13, и экспрессировать CD154-лиганд для CD40 В-лимфоцитов. Вместе с IL-4 и IL-13, CD154 способствует переключению В-клеток на синтез иммуноглобулинов класса IgE [72].

Холинергическая регуляция активности базофилов изучена мало. Наличие ацетилхолиновых рецепторов мускаринового и никотинового типа (м-АХР, н-АХР) на базофилах показано с помощью функциональных тестов, проточной цитометрии, обычной и конфокальной микроскопией и подтверждено с помощью методов молекулярной биологии [64].

Снижение количества базофилов при хронической крапивнице описано еще в 1961 г. Базофилопения наблюдается исключительно в фазу обострения заболевания и более выражена при тяжелом течении и наличии сопутствующих ангиоотектов. При этом признаков угнетения образования базофилов в костном мозге не обнаружено, а в биоптатах кожи показана базофильная инфильтрация, что может объяснять миграцию базофилов в область уртикарных высыпаний вследствие экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками [70].

Помимо снижения количества базофилов, у больных с хронической крапивницей описаны их функциональные изменения. При хронической крапивнице установлено снижение высвобождения гистамина при иммунной стимуляции базофилов анти-IgE антителами и моноклональными анти-FCεR1α антителами при сохранении нормальной гистаминолиберации в ответ на неиммунные стимулы (fMLP), действие которых опосредуется не высокоаффинными IgE-рецепторами [60]. Максимальное снижение высвобождения гистамина из базофилов в ответ на анти-IgE антитела наблюдалось у больных с аутоиммунной хронической крапивницей, механизм данного процесса остается неясным [62].

Несмотря на снижение ответа базофилов на известные иммунные стимулы (анти-IgE антитела, C5a и др.), высвобождение гистамина резко возрастает при инкубации с сывороткой других больных с хронической крапивницей и даже сывороткой здоровых лиц. Данная выраженная гиперреактивность базофилов больных крапивницей в отношении сыворотки даже здоровых лиц может указывать на изменение реактивности базофилов, вследствие патологической регуляции путей передачи сигналов активации базофилов у больных лиц, что требует дальнейшего изучения [20].

В настоящее время новым направлением в диагностике аутоиммунной крапивницы считается определение маркеров активации базофилов — CD203c и CD63, с помощью метода проточной цитометрии [22].

CD203c — наиболее специфичный для базофилов и информативный маркер дегрануляции. Эта молекула представляет собой мультифункциональный эктоэнзим, участвующий в расщеплении ряда молекул. CD203c экспрессируется только на базофилах и тучных клетках. На других популяциях лейкоцитов эта молекула не обнаружена [19].

CD63 является классическим маркером активации. Эта молекула расположена на мембране базофильных гранул и при дегрануляции в результате слияния гранул с цитоплазматической мембраной CD63 оказывается на поверхности

клетки. Кроме базофилов CD63 может синтезироваться моноцитами и тромбоцитами [18].

При изучении дегрануляции базофилов ауто-рами была показана прямая корреляция между активацией базофилов и экспрессией CD63 у пациентов с хронической идиопатической крапивницей, причем в большинстве случаев молекулы дегрануляции обнаруживались у обследуемых с положительным тестом с аутосывороткой. У всех больных с уже диагностированной аутоиммунной крапивницей отмечалась экспрессия CD203c, что можно считать косвенным признаком аутоиммунного процесса. Также у этой группы пациентов определялись активация системы фибринолиза и повышение уровня D-димера, что требует дальнейшего изучения [34].

Т- и В-лимфоциты при хронической крапивнице

По данным одних авторов, у больных хронической крапивницей значительно повышена экспрессия лиганда CD40L на поверхности активированных Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми лицами и больными контактным дерматитом, что свидетельствует об усилении сигналов для активации В-лимфоцитов, приводящей к их поликлональной активации, усилению пролиферации и синтезу аутоантител [53, 69]. Эти данные представляют особый интерес, учитывая, что лиганд CD40L также является ингибитором апоптоза. По данным других исследователей, повышение экспрессии лиганда CD40L у больных идиопатической крапивницей не обнаружено [45].

При изучении другого ингибитора апоптоза — белка bcl-2 на поверхности Т и В-лимфоцитов — у больных хронической крапивницей установлено значительное увеличение его экспрессии на мембранах лимфоцитов обеих субпопуляций при тяжелой форме заболевания по сравнению с хронической крапивницей средней тяжести, контактным дерматитом и здоровыми лицами [2].

Эти данные свидетельствуют о подавлении апоптоза Т- и В-лимфоцитов у больных тяжелой хронической крапивницей, что увеличивает их жизнеспособность и создает им пролиферативные преимущества. Действительно, при тяжелой хронической крапивнице повышена пролиферация активированных В-лимфоцитов и отмечена резистентность В-лимфоцитов к подавлению пролиферации дексаметазоном [4].

Роль инфекции в патогенезе хронической крапивницы

Исследованиями разных авторов показана особая роль инфекций при хроническом течении крапивницы. В детском возрасте установлена более частая хронизация крапивницы при наличии сопутствующих инфекций, которые также рассматриваются и как триггеры обострений

[59]. Их выявляемость достигает 35% среди детей с данной патологией [76].

Наиболее часто выявляемыми инфекциями у детей, страдающих хронической крапивницей, являются инфекции урогенитального тракта, вызванные *E. coli* [15], дыхательных путей, обусловленные *C. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* [25], вирусные заболевания, такие как инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии и цитомегаловирусная инфекция [61], хеликобактерная инфекция [7], паразитарные инвазии [1].

Сочетание крапивницы и инфекций является частым клиническим наблюдением, хотя механизмы этой взаимосвязи до конца не ясны [28]. Предполагают, что они вызывают развитие IgE-опосредованных и иммунокомплексных аллергических реакций, высвобождение медиаторов и активацию системы комплемента неиммунным путем [14].

Хронические инфекции могут predisполагать к аутоиммунным процессам путем индукции синтеза антител, перекрестно реагирующих с антигенами организма, вследствие антигенной мимикрии возбудителя. При хронической крапивнице у детей антигенная мимикрия описана при инфицировании *Helicobacter pylori* (40-90%), *Yersinia enterocolitica* (31-39%), *Streptococcus pyogenes* [17, 25].

Некоторые патогенные микроорганизмы (микоплазма, стафилококки, стрептококки, иерсиния) способны секретировать суперантигены — иммуногенные белки, которые являются мощными Т-клеточными митогенами и вызывают формирование аутореактивных Т-клонов, активация которых приводит к синтезу большого количества цитокинов, что обуславливает иммунологическую дисрегуляцию при хронической крапивнице [13].

Выводы

Таким образом, имеющиеся в современной литературе данные подтверждают гетерогенность хронической крапивницы у детей, указывают на генетическую предрасположенность к ней и на увеличение распространенности в детской популяции. В ходе воспалительных реакций при хроническом течении крапивницы происходит стимуляция продукции таких цитокинов, как CCL2, CXCL8, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17. Активация тучных клеток и базофилов реализуется через специфические рецепторы на мембране клеток. Особое место занимает аутоиммунная крапивница, в патогенезе которой участвуют анти-FCεRIα антитела или аутоантитела к IgE, оказывающие гистамино-высвобождающее действие за счет перекрестного связывания α-цепей высокоаффинного IgE-рецептора

или перекрестного связывания фиксированных на тучных клетках IgE. Дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул — CD203c, CD63. Экспрессию CD203c ряд авторов считает косвенным признаком аутоиммунного процесса, при наличии положительного теста с аутосывороткой. Повышение экспрессии

лиганда CD40L на поверхности активированных Т-лимфоцитов свидетельствует об усилении сигналов для активации В-лимфоцитов и синтеза аутоантител. Участие инфекции при хроническом течении крапивницы у детей является отягощающим фактором, приводящим к прогрессированию болезни.

Список литературы

1. Асирян Е.Г. Особенности диагностики и клинической картины атопического дерматита и крапивницы при лямблиозе у детей // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2009. — № 4. — С. 45-49.
2. Витрук Т.Ю., Рязанцева Н.В., Пестерев П.Н., Мустафина Л.Р. Особенности экспрессии маркеров апоптоза клетками кожи при старении // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 2. — С. 23-29.
3. Горячкина Л.А., Кашина К.П. Клиническая аллергология и иммунология: Руководство для практикующих врачей — М.: Миклош, 2011. — 223 с.
4. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 322. — С. 10-22.
5. Гусельникова В.В., Пронина А.П., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. Происхождение тучных клеток: современное состояние проблемы // Сборник научных трудов «Вопросы морфологии XXI века». К 80-летию со дня рождения профессора А.А. Клишова. — 2010. — № 2. — С. 108-115.
6. Добродеева Л.К. Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови у людей, проживающих на Европейской территории России // Экология человека. — 2010. — № 5. — С. 3-10.
7. Калимолдаева С.Б. Иммунологические аспекты хронической крапивницы, индуцированной *Helicobacter pylori* // Иммунология. — 2009. — № 6. — С. 355-358.
8. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин — ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестник РАМН. — 2010. — № 6. — С. 49-54.
9. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология: пер. с англ. / Под ред. Ковальчук Л.В., Певницкого Л.А., Хромовой С.С., Ганковской Л.В. — М.: Логосфера, 2007. — 496 с.
10. Ревякина В.А. Крапивница в практике педиатра // Лечащий врач. — 2007. — № 4. — С. 5-8.
11. Соединительная ткань / Под ред. Миронова С.П. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. — М.: Известия, 2009. — 150 с.
12. Сорокина Е.В., Ахматова Н.К. Динамика экспрессии Толл-подобных рецепторов у больных хронической спонтанной крапивницей в ходе проведения терапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 2. — С. 233-236.
13. Талгатбекова Д.Ж., Шортанбаев А.А., Тарабаева А.С., Жубантурлиева А.Б., Битанова Э.Ж. Состояние клеточного иммунитета и особенности цитокинового статуса у больных хронической рецидивирующей крапивницей, ассоциированной с хроническими инфекциями // Международный журнал по иммунореабилитации. — 2010. — № 2. — С. 110а.
14. Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н., Сальникова С.И. Синдром крапивницы при паразитарных инфекциях и гельминтозах у детей // Пластическая хирургия и косметология. — 2010. — № 3. — С. 415-423.
15. Шортанбаев А.А., Талгатбекова Д.Ж., Шортанбаева Ж.А. Роль урогенитальной инфекции в возникновении хронической рецидивирующей крапивницы // Аллергология и иммунология. — 2011. — № 3. — С. 246-248.

Ссылки 16-80 см. в References (сmp. 212-214). See References for numbers 16-80 at pp. 212-214.

References

1. Asiryan E.G. Osobennosti diagnostiki i klinicheskoy kartiny atopicheskogo dermatita i krapivnitsy pri lyamblioze u detey [Particularity of diagnostic and clinical features of atopic dermatitis and urticaria at lambliosis in children]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta — Bulletin of Vitebsk State Medical University*, 2009, no. 4, pp. 45-49.
2. Vitruk T.Yu., Ryazantseva N.V., Pesterev P.N., Mustafina L.R. Osobennosti ekspressii markerov apoptoza kletkami kozhi pri starenii [Features of skin cells's apoptosis markers expression in consenescence]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny — Siberian Medical Bulletin*, 2008, no. 2, pp. 23-29.
3. Goryachkina L.A., Kashina K.P. Klinicheskaya allergologiya i immunologiya. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev [Clinical allergology and immunology. Guidelines for clinicians]. *Moscow, Miklosh — Miklosh*, 2011. 223 p.

4. Goryachkina L.A., Nenasheva N.M., Borzova E.Yu. Krapivnitsa [Urticaria]. *Novosti meditsiny i farmatsii – News of Medicine and Pharmacology*, 2010, no. 322, pp. 10–22.
5. Gusel'nikova V.V., Pronina A.P., Nazarov P.G., Polevshchikov A.V. Proiskhozhdenie tuchnykh kletok: sovremennoe sostoyanie problemy [The genesis of mast cells: modern condition of the problem]. *Sbornik nauchnykh trudov "Voprosy morfologii XXI veka". K 80-letiyu so dnya rozhdeniya professora A.A. Klishova* [Collection of scientific works "Morphology questions of the XXI century". To the 80-th year of birth of professor A.A. Klishov]. 2010, no. 2, pp. 108–115.
6. Dobrodeeva L.K. Soderzhanie immunoglobulina E v syvorotke krovi u lyudey, prozhivayushchikh na Evropeyskoy territorii Rossii [Immunoglobulin E content in blood serum in patients who live in Russian European territory]. *Ekologiya cheloveka – Human Ecology*, 2010, no. 5, pp. 3–10.
7. Kalimoldaeva S.B. Immunologicheskie aspekty khronicheskoy krapivnitsy, indutsirovannoy *Helicobacter pylori* [Immunological characteristic of chronic urticaria caused by *Helicobacter pylori*]. *Immunologiya – Immunology*, 2009, no. 6, pp. 355–358.
8. Kondashevskaya M.V. Tuchnye клетки i geparin – klyuchevye zven'ya v adaptivnykh i patologicheskikh protsessakh [Mast cells and heparin – key links in adaptive and pathological processes]. *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2010, no. 6, pp. 49–54.
9. Meyl D., Brostoff Dzh., Rot D.B., Roytt A. Immunologiya / Pod redaktsiyey Koval'chuk L.V., Pevnitskogo L.A., Hromovoy S.S., Gankovskoy L.V. [Immunology / Trans. from engl. Redacted by Kovalchuk L.V., Pevnitsky L.A., Khromova S.S., Gankovskaya L.V.]. *Moscow, Logosfera – Logosphere*, 2007. 496 p.
10. Revyakina V.A. Krapivnitsa v praktike peditra [Urticaria in pediatric practice]. *Lechashchiy vrach – The Practitioner*, 2007, no. 4, pp. 5–8.
11. Soedinitel'naya tkan' / Pod redaktsiyey Mironova S.P., Omel'yanenko N.P., Slutskiy L.I. [Connective tissue / Redacted by Mironova S.P., Omelyanenko N.P., Slutsky L.I.]. *Moscow, Izvestiya – Izvestiya*, 2009. 150 p.
12. Sorokina E.V., Akhmatova N.K. Dinamika ekspressii Toll-podobnykh retseptorov u bol'nykh khronicheskoy spontannoy krapivnitsey v khode provedeniya terapii [Dynamic of Toll-like receptor expression in patients with chronic spontaneous urticaria during holding the therapy]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunology, Allergology, Infectology*, 2012, no. 2, pp. 233–236.
13. Talgatbekova D.Zh., Shortanbaev A.A., Tarabaeva A.S., Zhubanturlieva A.B., Bitanova E.Zh. Sostoyanie kletchnogo immuniteta i osobennosti tsitokinovogo statusa u bol'nykh khronicheskoy retsidiviruyushchey krapivnitsey, assotsirovannoy s khronicheskimi infektsiyami [Condition of cell immunity and features of cytokine's status in patients with chronic recurrent urticaria, associated with chronic infections]. *Mezhdunarodnyy zhurnal po immunoreabilitatsii – International Immunorehabilitation Journal*, 2010, no. 2, p. 110a.
14. Cheburkin A.A., Mazankova L.N., Sal'nikova S.I. Sindrom krapivnitsy pri parazitarnykh infektsiyakh i gel'mintozakh u detey [Urticaria syndrome in parasite infections and helminthosis in children]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya – Plastic Surgery and Cosmetology*, 2010, no. 3, pp. 415–423.
15. Shortanbaev A.A., Talgatbekova D.Zh., Shortanbaeva Zh.A. Rol' urogenital'noy infektsii v vozniknovenii khronicheskoy retsidiviruyushchey krapivnitsy [Role of urogenital infections in beginning of chronic recurrent urticaria]. *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology*, 2011, no. 3, pp. 246–248.
16. Abd-El-Azim M., Abd-El-Azim S. Chronic autoimmune urticaria: frequency and association with immunological markers. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 21, pp. 546–550.
17. Abdou A.G., Elshayeb E.I., Farag A.G., Elnaidany N.F. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int. J. Dermatol.*, 2009, vol. 48, pp. 464–469.
18. Abuaf N., Rostane H., Barbara J., Toly-Ndour C., Gaouar H., Mathelier-Fusade P., Leynadier F., Francès C., Girot R. Comparison of CD63 Upregulation Induced by NSAIDs on Basophils and Monocytes in Patients with NSAID Hypersensitivity. *J. Allergy*, 2012, vol. 58, pp. 873–879.
19. Abuaf N., Rostane H., Rajoely B., Gaouar H., Autegarden J.E., Leynadier F. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, vol. 38, pp. 921–928.
20. Altrich M.L., Halsey J.F., Altman L.C. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc.*, 2009, vol. 30, pp. 28–34.
21. Bailey E., Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Current Opinion in Pediatrics*, 2008, vol. 20, pp. 425–430.
22. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2008, vol. 29, pp. 433–438.
23. Bozek A., Krajewska J., Filipowska B., Polanska J., Rachowska R., Grzanka A., Jarzab J. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2010, vol. 53, pp. 419–423.
24. Brodell L.A., Beck L.A., Saini S.S. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008, vol. 100, pp. 291–297.
25. Calado G., Loureiro G., Machado D., Tavares B., Ribeiro C., Pereira C., Luís A.S. Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria Tonsillitis and urticaria. *Allergologia et Immunopathologia*, 2011, vol. 40, pp. 341–345.

26. Calamita Z., Bronhara Pelá Calamita A. HLA in patients with chronic spontaneous urticaria who are positive for anti-thyroid antibodies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2012, vol. 10, pp. 146-153.
27. Calamita Z., Pelá A.B., Gamberini M., Baleotti Júnior W., Almeida Filho O.M., Ruiz M.O., Arevalo D.G., Fabron Júnior A. HLA among Brazilian patients with spontaneous chronic urticaria and positive autologous serum skin test. *An Bras. Dermatol.*, 2012, vol. 87, pp. 578-583.
28. Campanati A., Gesuita R., Giannoni M., Piraccini F., Sandroni L., Martina E., Conocchiari L., Di Sario A., Offidani A. Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth and *Helicobacter pylori* Infection in Chronic Spontaneous Urticaria: A Prospective Analysis. *Acta Derm. Venereol.*, 2012, vol. 10, pp. 264-273.
29. Castellani M.L., De Lutiis M.A., Toniato E., Conti F., Felaco P., Fulcheri M., Theoharides T.C., Caraffa A., Antinolfi P., Conti P., Cuccurullo C., Ciampoli C., Felaco M., Orso C., Salini V., Cerulli G., Kempuraj D., Tetè S., Shaik B. Impact of RANTES, MCP-1 and IL-8 in mast cells. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2010, vol. 24, pp. 1-6.
30. Chang K.L., Yang Y.H., Yu H.H., Lee J.H., Wang L.C., Chiang B.L. Analysis of serum total IgE, specific IgE and eosinophils in children with acute and chronic urticaria. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2011, vol. 7, pp. 598-608.
31. Cicardi M., Douglas T., Johnston B. Hereditary and Acquired Complement Component 1 Esterase Inhibitor Deficiency: A Review for the Hematologist. *Acta Haematol.*, 2012, vol. 127, pp. 208-220.
32. Ciprandi G., Amici M. De, Berardi L., Vignini M., S. Caimmi S., Marseglia A., Marseglia G., Fuchs D. Serum neopterin levels in spontaneous urticaria and atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2011, vol. 36, pp. 85-87.
33. Coban M., Erdem T., Ozdemir S., Pirim I., Atasoy M., Ikbali M. HLA class I and class II genotyping in patients with chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2008, vol. 147, pp. 135-139.
34. Cugno M., Marzano A.V., Asero R., Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern. Emerg. Med.*, 2010, vol. 5, pp. 97-101.
35. Delgado P., Muñoz M., Allué P., Esteban M. Cold urticaria and celiac disease. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.*, 2008, vol. 18, pp. 123-125.
36. Dos Santos J.C., Azor M.H., Nojima V.Y., Lourenço F.D., Prearo E., Maruta C.W., Rivitti E.A., Duarte A.J., Sato M.N. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int. Immunopharmacol.*, 2008, vol. 8, pp. 1433-1440.
37. Dos Santos J.C., de Brito C.A., Futata E.A. Up-regulation of chemokine C-C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria. *Clinical & Experimental Immunology*, 2012, vol. 167, pp. 129-136.
38. Eckman J.A., Hamilton R.G., Gober L.M., Sterba P.M., Saini S.S. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2008, vol. 128, pp. 1956-1963.
39. Futata E., Azor M., Dos Santos J.C., Maruta C., Sotto M. Impaired IFN- α secretion by plasmacytoid dendritic cells induced by TLR9 activation in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology*, 2011, vol. 164, pp. 1271-1279.
40. Godse K.V., Zavar V., Krupashankar D.S., Girdhar M., Skandhari S., Dhar S., Ghosh S., Rajagopalan M., Zuberbiar T. Consensus statement on the management of urticaria. *Indian J. Dermatol.*, 2011, vol. 56, pp. 485-489.
41. Gros E., Bussmann C., Bieber T., Förster I., Novak N. Expression of chemokines and chemokine receptors in lesional and nonlesional upper skin of patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 124, pp. 753-760.
42. Grotz W., Baba H.A., Becker J.U., Baumgärtel M.W. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2009, vol. 106, pp. 756-763.
43. Hennino A., Bérard F., Guillot I., Saad N., Rozières A., Nicolas J.F. Pathophysiology of urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2006, vol. 30, pp. 3-11.
44. Ilić N., Velicković V., Djokić D.I., Ranković N., Kostić G., Petrović M., Radunović M., Baskić D. Clinical manifestations of atopy in children up to two years of age. *Vojnosanit Pregl.*, 2011, vol. 68, pp. 690-695.
45. Jasinska T., Kasperska-Zajac A. Soluble CD40 ligand is not elevated in plasma of patients with chronic spontaneous urticaria. *Br. J. Dermatol.*, 2012, vol. 167, pp. 450-462.
46. Jirapongsananuruk O., Pongpreuksa S., Sangacharoenkit P., Visitsunthorn N., Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2010, vol. 21, pp. 508-514.
47. Kanani A., Schellenberg R., Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy, Asthma and Clin. Immunol.*, 2011, vol. 7, pp. 459-469.
48. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, vol. 39, pp. 777-787.
49. Kaplan A. Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation. *Clinical & Experimental Allergy*, 2010, vol. 40, pp. 834-835.
50. Karsten C.M., Köhl J. The immunoglobulin, IgG Fc receptor and complement triangle in autoimmune diseases. *Immunobiology*, 2012, vol. 217, pp. 1067-1079.

51. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011, vol. 10, pp. 370-376.
52. Kessel A., Helou W., Bamberger E., Sabo E., Nussem D., Panassof J., Toubi E. Elevated serum total IgE-a potential marker for severe chronic urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2010, vol. 153, pp. 288-293.
53. Kessel A., Yaacoby-Bianu K., Vadasz Z., Peri R., Halasz K., Toubi E. Elevated serum B-cell activating factor in patients with chronic urticaria. *Human Immunology*, 2012, vol. 73, pp. 620-632.
54. Klos A., Tenner A.J., Johswich K.O., Ager R.R., Reis E.S., Köhl J. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol. Immunol.*, 2009, vol. 46, pp. 2753-2766.
55. Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., Sabroe R.A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C.E.H. EAACI/GA²LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*, 2009, vol. 64, pp. 1256-1268.
56. Kovanen P.T. Mast cells in atherogenesis: actions and reactions. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2009, vol. 11, pp. 214-219.
57. Kozłowska-Murawska J., Obuchowicz A.K. Clinical usefulness of neopterin. *Wiad. Lek.*, 2008, vol. 61, pp. 269-272.
58. Lea S.M., Johnson S. Putting the structure into complement. *Immunobiology*, 2012, vol. 217, pp. 1117-1721.
59. Liu T.H., Lin Y.R., Yang K.C., Chou C.C., Chang Y.J., Wu H.P. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr. Neonatal.*, 2008, vol. 49, pp. 58-64.
60. Lourenço F.D., Azor M.H., Santos J.C., Prearo E., Maruta C.W., Rivitti E.A., Duarte A.J.S., Sato M.N. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *British Journal of Dermatology*, 2008, vol. 158, pp. 979-986.
61. Marrouche N., Grattan C. Childhood urticaria. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 485-490.
62. Najib U., Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.*, 2009, vol. 30, pp. 1-10.
63. Nautiyal K.M., Ribeiro A.C., Pfaa D.W., Silver R. Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, pp. 18053-18057.
64. Nazarov P.G., Pronina A.P., Trulioff A.S. Activation of human blood basophils by Fc gamma receptor-specific ligands and its cholinergic modulation. *Asian J. Pharmacodyn. Pharmacokinet.*, 2008, vol. 8, p. 184.
65. Novembre E., Cianferoni A., Mori F., Barni S., Calogero C., Bernardini R., Di Grande L., Pucci N., Azzari C., Vierucci A. Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, vol. 40, pp. 5-13.
66. Oi M., Satoh T., Yokozeki H., Nishioka K. Infectious urticaria with purpura: a mild subtype of urticarial vasculitis. *Acta Derm. Venereol.*, 2010, vol. 85, pp. 167-170.
67. Ortonne J.P. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. *European Journal of Internal Medicine*, 2012, vol. 23, pp. 26-30.
68. Potempa M., Potempa J. Protease-dependent mechanisms of complement evasion by bacterial pathogens. *Biol. Chem.*, 2012, vol. 393, pp. 873-888.
69. Sahiner U.M., Civelek E., Tuncer A. Chronic Urticaria: Etiology and Natural Course in Children. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2011, vol. 156, pp. 224-230.
70. Saini S.S. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2009, vol. 9, pp. 286-290.
71. Sánchez-Machín I., Iglesias-Souto J., Franco A., Barrios Y., Gonzalez R., Matheu V. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab. *Clin. Mol. Allergy*, 2011, vol. 9, p. 11.
72. Satoh T. Basophils in skin inflammation. *Japanese journal of clinical immunology*, 2011, vol. 34, pp. 63-69.
73. Sokol C.L., Barton G.M., Farr A.G., Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, pp. 310-318.
74. Wardhana D., Datau E.A. Chronic autoimmune urticaria. *Acta Med. Indones.*, 2012, vol. 44, pp. 165-174.
75. Watanabe M., Satoh T., Yamamoto Y., Kanai Y., Karasuyama H., Yokozeki H. Overproduction of IgE induces macrophage-derived chemokine (CCL22) secretion from basophils. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, pp. 5653-5659.
76. Wedi B., Raap U., Wiczorek D., Kapp A. Infektfokus und chronische spontane urtikaria. *Der Hautarzt.*, 2010, vol. 61, pp. 758-764.
77. Ye Y.M., Hur G.Y., Park H.J., Kim S.H., Kim H.M., Park H.S. Association of specific IgE to staphylococcal superantigens with the phenotype of chronic urticaria. *J. Korean Med. Sci.*, 2008, vol. 23, pp. 845-851.
78. Yoshimoto T., Yasuda K., Tanaka H., Nakahira M., Imai Y., Fujimori Y. Basophils contribute to T(H)2-IgE responses in vivo via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4⁺ T cells. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, pp. 706-712.
79. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Gim nez-Arnau A. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009, vol. 64, pp. 1417-1426.
80. Zuberbier T., Balke M., Worm M., Edenharter G., Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2010, vol. 35, pp. 869-873.