

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (ЧАСТЬ II)

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. Структура крапивницы у детей в последнее десятилетие претерпела изменения в связи с открытием аутоиммунной формы, на которую приходится от 30 до 52% от всех случаев хронической идиопатической крапивницы. Физические крапивницы диагностируются в 17-20% случаев и другие формы, в том числе аллергическая, выявляются менее чем в 5%. Разные типы хронической крапивницы имеют свои характерные иммунологические черты и клинические особенности. Продолжается совместная работа экспертной группы европейских аллергологов-иммунологов и дерматологов по уточнению диагностических критериев и подходов к профилактике и терапии этой патологии у детей.

Ключевые слова: аутоиммунная крапивница, анти-FCεRIα, физические крапивницы, ангиоотеки

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

Принята к печати 09.04.2013

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. CLINICAL FEATURES OF CHRONIC URTICARIA IN CHILDREN. DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS (PART II)

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. Clinical structure of urticaria has been changed over last decade, due to discovery of an autoimmune form of the disease. This clinical form of chronic idiopathic urticaria comprises 30 to 52% of total. Incidence of physical urticaria varies from 17 to 20%, whereas other forms, including allergic urticaria, are diagnosed for < 5% of the patients. Different types of chronic urticaria exhibit their typical immunological features and clinical characteristics. A joint study of European Expert Group for Allergology, Clinical Immunology and Dermatology (EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV) is going on. Appropriate recommendations are aimed for improvement of diagnosis and management of children with this disease. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 4, pp 313-324)

Keywords: autoimmune urticaria, anti-FCεRIα, physical urticaria, angioedema

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

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

Received 22.02.2013

Accepted 09.04.2013

Среди хронической крапивницы у детей на долю идиопатической приходится 90-95% от всех форм, а диагностические поиски и попытки выявления возможных механизмов заболевания часто не дают точных результатов [12]. Представления о структуре крапивницы в последнее десятилетие претерпели изменения в связи с открытием аутоиммунной формы, на которую приходится от 30 до 52% от всех случаев хронической идиопатической крапивницы. Физические крапивницы диагностируются в 17-20% случаев и другие формы, в том числе аллергическая, выявляются менее чем в 5% [10].

Аутоиммунная крапивница

Симптомы аутоиммунной крапивницы имеют клинические проявления, общие для большинства форм хронических крапивниц, и представляют собой мономорфную уртикарную сыпь, различную по распространенности в зависимости от стадии хронического процесса. Характерной особенностью у детей является менее выраженный экссудативный компонент при хроническом течении заболевания [13].

Иммунологические особенности аутоиммунной формы обусловлены аутоантителами к высокоаффинным IgE-рецепторам (анти-FCεRIα-антитела) или к IgE-антителам, которые оказывают гистаминвысвобождающее действие за счет перекрестного связывания α-цепей высокоаффинного IgE-рецептора или (в меньшей степени) перекрестного связывания фиксированных на тучных клетках IgE [61]. Такие аутоантитела преимущественно принадлежат к подтипам IgG1 и IgG3. В исследованиях разных авторов показано присутствие аутоантител к IgE и высокоаффинному рецептору IgE в фазу обострения хронической крапивницы, что подтверждает их патогенетическое значение. Анти-FCεRIα-антитела обнаружены также при других аутоиммунных болезнях (буллезном пемфигоиде [13%], системной красной волчанке [20%], дерматомиозите [36%]), но они относятся к IgG2 и IgG4 и не являются функциональными (гистаминвысвобождающими) [18].

Роль анти-IgE-аутоантител при аутоиммунной хронической крапивнице требует уточнения, учитывая результаты исследования здоровых людей, по данным которого были обнаружены аутоантитела к IgE, представляющие часть естественного репертуара антител [17]. Описано также наличие анти-FCεRIα-антител у здоровых лиц и в препаратах внутривенных иммуноглобулинов, но их биологическая роль остается неизвестной. Таким образом, предполагают, что возникновение хронической крапивницы зависит от изменений свойств уже существующих антиаутоантител у предрасположенных людей [49].

Простого количественного теста *in vitro* для определения антител пока не существует. Хотя есть сообщения об использовании иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга, но корреляции с функциональными тестами (высвобождение гистамина и других медиаторов) не получено. Специфичность и чувствительность этих методов низкая [46].

Кожная проба с аутосыывороткой информативна как скрининговый тест для выявления аутоиммунной крапивницы. Положительная проба объясняется активацией тучных клеток кожи под воздействием анти-FCεRIα- или анти-IgE-антител, находящихся в сыворотке крови больных аутоиммунной крапивницей. У детей с положительной внутрикожной пробой с аутосыывороткой заболевание отличается более тяжелым и длительным течением [69].

По данным авторов, внутрикожная проба с аутосыывороткой высокочувствительна в отношении аутоиммунной крапивницы, но неспецифична в связи с большим количеством ложноположительных результатов, объяснением которых может быть образование брадикинина при свертывании крови и образование C5a анафилатоксинов вследствие протеолиза C5 компонента комплемента протеазами плазмы и эластазой нейтрофилов при свертывании крови. Но получены доказательства высокой надежности отрицательного результата внутрикожной пробы, исключающей аутоиммунную хроническую крапивницу в 92% случаев [15].

Физические крапивницы

К физическим крапивницам относят дермографическую, холодовую, тепловую, солнечную, вибрационную и замедленную крапивницу от давления, причинами которых являются соответствующие стимулы физической природы [6].

Примерно у половины пациентов с хронической идиопатической крапивницей наблюдается сочетание с физическими крапивницами, что снижает вероятность спонтанной ремиссии заболевания и, таким образом, является неблагоприятным прогностическим фактором [80].

Общим для всех форм физических крапивниц является быстрое развитие высыпаний, в течение 15 минут, и недлительное существование сыпи, не более 2-х часов после воздействия физического стимула (кроме замедленной крапивницы от давления) [76].

При изучении физической крапивницы у детей было показано более тяжелое течение заболевания у пациентов с сопутствующей аллергопатологией, при этом сочетание с ангиоотеками регистрировалось в 67% случаев [37].

Дермографической крапивницей чаще страдают подростки. Данная форма является самым

распространенным типом физической крапивницы и составляет 8,5% от случаев физических крапивниц, но ее необходимо отличать от уртикарного дермографизма, встречающегося у 4-5% в общей популяции [50].

Частота встречаемости замедленной крапивницы от давления составляет 2%. Имеются публикации о возникновении данной формы в детском возрасте, описан клинический случай 12-летнего мальчика, у которого через 2 часа после статического приложения давления формировался большой уртикарный элемент сыпи, сохраняющийся более 24-х часов [48].

Холодовая крапивница составляет 1-7% от всех форм физических крапивниц. С момента описания холодовой крапивницы, сделанного впервые в 1864 г. Bourdon, до сих пор нет точных объяснений этому феномену. Выделяют первичную идиопатическую (холодовая контактная крапивница) и вторичную, причиной которой является криоглобулинемия, вирусные инфекции, лимфопролиферативные заболевания. Имеется несколько публикаций о возникновении холодовой крапивницы у детей после перенесенных инфекционных заболеваний. Испанские педиатры описали клинический случай тяжелой персистирующей холодовой крапивницы после перенесенного инфекционного мононуклеоза [70].

Остальные формы физических крапивниц в педиатрической практике встречаются достаточно редко.

В патогенезе физических крапивниц, наряду с центральной ролью тучных клеток, большое значение уделяется нейрогенному воспалению и нейропептидам [9]. Концентрация гистамина в крови различных пациентов с физическими крапивницами сильно варьирует, о чем свидетельствуют данные о слабом клиническом эффекте антигистаминных препаратов при низком уровне гистамина [7]. Низкий уровень лейкотриена С₄, выявляемый у большинства больных холодовой крапивницей, по мнению Nuutinen P. и соавторов, объясняет неэффективность модификатора лейкотриеновых рецепторов [57].

В 2009 г. совместная экспертная группа европейских аллергологов-иммунологов и дерматологов опубликовала результаты обсуждений на тему диагностики физических крапивниц и дальнейших перспектив изучения данной патологии. В исследовании физических крапивниц основное место принадлежит провокационным тестам. Используют холодовой тест с кубиком льда ("Дункан-тест"), который при отрицательном результате позволяет дифференцировать холодовую крапивницу с аутовоспалительными синдромами, сопровождающимися холодовой крапивницей [54]. Для диагностики замедленной

крапивницы от давления проводят провокации грузом от 2,5 до 7 кг, которые возможно использовать у детей старшего возраста. При тепловой крапивнице – провокационные тесты с пробиркой горячей воды (+38-50 °С) или ванной для предплечья.

Также при исследовании физических крапивниц используются инструментальные методы. Дермографометр, калибровочный прибор, позволяет диагностировать дермографическую крапивницу и проводить дифференциальную диагностику с уртикарным дермографизмом. При исследовании пациентов, не получающих антигистаминную терапию, положительным считается результат, проявляющийся зудом и сыпью при воздействии на кожу предплечья прибора с силой меньшей или равной 353 кРа. Появление сыпи, не сопровождающейся зудом при воздействии с силой 589 кРа и более, расценивается как обычный (уртикарный) дермографизм. Проводится фототестирование с различными спектрами солнечного света для диагностики солнечной крапивницы [48].

Особые формы хронической крапивницы

В группу особых форм отнесены холинергическая, аквагенная, адренергическая крапивницы и анафилаксия/крапивница, вызванная физическим усилием. Среди всех особых форм крапивницы на долю холинергической приходится 5-7%, остальные виды, отнесенные в группу особых крапивниц, у детей встречаются редко. В литературе имеются описания клинических случаев аквагенной крапивницы у подростков, но механизмы ее развития не изучены [59].

Холинергическая крапивница – наиболее часто встречающаяся форма заболевания, особенно в пубертатном периоде. Обострения обычно провоцируют физические упражнения, эмоциональный стресс, потоотделение, горячий душ. Клинические проявления имеют характерные особенности, а именно: уртикарная сыпь при холинергической крапивнице бледно-розовая, мелкая, распространенная, часто окруженная эритемой и сопровождающаяся интенсивным зудом [34].

Механизм развития холинергической крапивницы связывают со стимуляцией постганглионарных симпатических нервов, иннервирующих потовые железы. Ацетилхолин, центральный медиатор, отвечающий за секрецию пота, действует через мускариновые рецепторы клеток-мишеней и играет главную роль в развитии холинергической крапивницы, что доказывает обострение заболевания при внутривенном введении метахолина [2].

Но в понимании патогенеза холинергической крапивницы имеется много разногласий, о чем

свидетельствует наличие нескольких теорий механизма развития данного заболевания [55]:

1) Развитие холинергической крапивницы в результате образования в потовых протоках роговых пробок с развитием гипогидроза

Эти данные были подтверждены гистологически у пациентов с холинергической крапивницей. Более того, нарушения потоотделения могут быть причиной изменений химических свойств пота, что приводит к повышению в поте воспалительных факторов, цитокинов и обуславливает неаллергические механизмы развития холинергической крапивницы [63].

2) Дегрануляция тучных клеток через мускариновые рецепторы в сочетании с гипогидрозом

Недавние исследования установили, что тучные клетки способны экспрессировать мускариновые рецепторы (CHRM3), которые являются холинергическими в регуляции потоотделения. Sawada et al. (2010 г.) показали, что снижение количества мускариновых рецепторов на потовых железах в результате аутоиммунных, дегенеративных, наследственных факторов не сопровождается их уменьшением на тучных клетках у пациентов с генерализованным гипогидрозом. Таким образом, нарушение продукции пота может быть причиной локального повышения ацетилхолина, что приводит к активации CHRM3 на тучных клетках вблизи потовых желез и их дегрануляции, вызывая клинические проявления болезни [71].

Данная гипотеза требует дальнейшего изучения, учитывая описанные клинические случаи пациентов с гипогидрозом, у которых не было обнаружено экспрессии CHRM3 на тучных клетках [55].

3) Аллергия к компонентам пота

В данном случае предполагаются IgE-зависимые механизмы гиперчувствительности немедленного типа, о чем свидетельствуют обнаруженные специфические IgE-антитела к поту, положительная внутрикожная реакция с разведенным аутологическим потом и активация базофилов у данной группы пациентов в ответ на аутологический пот [73]. В литературе также имеются описания клинических случаев холинергической крапивницы, где показана эффективность анти-IgE-терапии, что дает право на существование представлений о IgE-зависимом механизме [53].

Дифференциально-диагностическим признаком холинергической крапивницы от анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, является разнообразие триггеров высыпаний, помимо физической нагрузки. Отличия от тепловой крапивницы, которая является контактной, заключаются в генерализованном характере сыпи при холинергической форме заболевания; а акваген-

ная крапивница, имеющая клинические проявления, не отличимые от холинергической крапивницы, возникает независимо от температуры воды и ее свойств [79].

Для диагностики особых форм крапивниц используют провокационные тесты, соответствующие триггерам обострений. Имеются сведения о проведении внутрикожных проб с ацетилхолином и норадреналином при диагностике холинергической и адренергической крапивниц, но в рутинной практике данные исследования не используются в связи с их низкой чувствительностью [38].

Дифференциальная диагностика хронической крапивницы

Крапивницу необходимо дифференцировать с заболеваниями и состояниями, которые сопровождаются уртикарными высыпаниями. По данным, опубликованным Т. Zuberbier (2009 г.), известно, что до недавнего времени мастоцитоз, уртикарный васкулит, семейная холодовая крапивница, негистаминозависимые ангиоотеки считались подгруппами хронической крапивницы, но, учитывая природу данных заболеваний, их отличную патоморфологию, в настоящее время принято рассматривать данные состояния как синдромы, в состав которых включены крапивница/ангиоотек [81].

Ангиоотеки

Ангиоотеки, в зависимости от сочетания с крапивницей, могут быть изолированными и сочетанными. У 11% больных клиническая картина проявляется изолированными ангиоотечками [58]. Большое значение имеет отличие гистаминзависимых изолированных отеков от наследственного и приобретенного ангиоотечков, в основе которых лежат другие механизмы развития воспаления, а следовательно, и тактика лечения пациентов. Приобретенные ангиоотеки обычно регистрируются в возрасте 40 и старше, поэтому в педиатрической практике не представляют интереса [29].

Наследственный комплементзависимый ангиоотек — редкое, аутосомно-доминантное заболевание, составляющее не более 2% случаев среди всех ангиоотечков. У детей могут встречаться НАО I и II типов, с абсолютным и относительным дефицитом C1 ингибитора соответственно. У 85% пациентов встречается НАО I типа, в 15% случаев диагностируется снижение функциональной активности C1 ингибитора [26].

Обычно НАО дебютирует в первые десятилетия жизни: у 40% больных заболевание развивается до 5 лет, у 50% — до 12 лет, к 15-ти годам 75% имеют в анамнезе перенесенные изолированные ангиоотеки. Частота спонтанной мутации при

НАО составляет 25%, и у этой группы пациентов может отсутствовать семейный анамнез [16].

Механизм развития отеков при НАО обусловлен избыточной активацией комплемента и фактора Хагемана (XII фактора) с образованием брадикинина и C2-кинаина, повышающих сосудистую проницаемость. Этим объясняется отсутствие эффекта антигистаминных препаратов [27].

При лабораторной диагностике ангиоотечков определяют уровень и функциональную активность C1 ингибитора, уровни C4, C2 и C1q компонентов комплемента. Определение C4 компонента комплемента имеет наибольшую диагностическую ценность, поскольку нормальные показатели C4-компонента позволяют в 96% исключить НАО [21]. Для НАО I типа характерен низкий уровень C1 ингибитора, тогда как при НАО II типа уровень C1 ингибитора может быть в норме или даже превышать нормальные значения при низких показателях функциональной активности C1 ингибитора. У детей исследование уровня C4 компонента комплемента и уровня функциональной активности C1 ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше года [25].

Для лечения ангиоотечков у детей используют препараты фибринолиза, которые уменьшают синтез плазмина, активирующего образование C2 кинаина. Перспективы в лечении НАО связаны с разработкой рекомбинантного C1 ингибитора. В клинических исследованиях изучается эффективность антагониста калликрейна и блокатора брадикининовых рецепторов 2 типа [25].

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейная холодовая крапивница)

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром является одним из вариантов так называемого криопирин-ассоциированного периодического синдрома (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes — CAPS), к которому относят также синдром Майкла–Уэлса и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID) [51]. Данная группа заболеваний относится к аутовоспалительным заболеваниям и в современной литературе рассматривается в группе заболеваний, исторически связанных с крапивницей [81].

Семейная холодовая крапивница — редкое наследственное заболевание, по данным разных авторов, насчитывает 1 случай на 360 000–1 000 000 населения в европейской и американской популяциях, но данные показатели сомнительны в связи с большим числом не диагностированных

случаев [44]. Клинически характеризуется ранним дебютом (с первого года жизни), распространенной уртикарной сыпью, которая может сопровождаться зудом и болевым синдромом, лихорадкой и болями в суставах, сохраняющихся не более суток после воздействия холода [42].

В основе патогенеза лежит мутация гена CIAS1, которая приводит к изменениям белка криопирин, экспрессирующегося преимущественно в лейкоцитах периферической крови и активирующего каспазу-1, которая превращает про-IL-1 β в активную форму, что приводит к высвобождению IL-1. Также криопирин участвует в активации ядерного фактора каппа В (NF- κ B), фактора транскрипции, вовлеченного в регуляцию цитокинов, включая IL-6 [28].

Исследованиями разных авторов показано повышение уровня IL-1 β и IL-6 в течение 4-х часов после воздействия холода и нормализация этих показателей через 24 часа [33]. Также обострения заболевания сопровождаются повышением уровня лейкоцитов периферической крови, СОЭ, увеличением уровня белков острой фазы; однако в сыворотке крови не отмечается холодовых агглютининов и криоглобулина, как при холодовой крапивнице, а провокационные тесты (Дункан-тест с кубиком льда) отрицательные [30].

Для лечения семейного холодового аутовоспалительного синдрома успешно применяют рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 (анакинра), также имеются данные об использовании иммунобиологической терапии, но у детей исследования на эту тему ограничены [66].

Уртикарный васкулит

Уртикарный васкулит — кожный васкулит с преимущественным поражением венул, проявляющийся рецидивирующими уртикарными высыпаниями. Приблизительно 1-5% пациентов с хронической крапивницей страдают уртикарным васкулитом, но дети болеют уртикарным васкулитом редко [5].

Отличительной характеристикой кожного синдрома при уртикарном васкулите, по сравнению с крапивницей, являются петехии, уплотнение, резидуальное гемосидериновое окрашивание, транзиторная гиперпигментация и длительное сохранение элементов сыпи (более 24 ч) [78].

Патогенез уртикарного васкулита связан с отложением в стенках сосудов (капилляров и посткапиллярных венул) иммунных комплексов с последующей активацией системы комплемента, с образованием C3a и C5a анафилатоксинов [41]. Анафилатоксины вызывают дегрануляцию тучных клеток с синтезом *de novo* хемокинов и цитокинов, повышением проницаемости сосудов, привлечением в эту зону полиморфноядерных

нейтрофилов. Высвобождение лизосомальных ферментов приводит к дальнейшему повреждению сосудов и отеку. Антитела, участвующие в воспалительных реакциях и формировании иммунных комплексов при уртикарном васкулите, относятся преимущественно к изотипам IgG и IgM, антиген может быть аутологичным (Clq) или экзогенным (вирусы, медикаменты и т.п.), но в большинстве случаев остается неизвестным [20].

При уртикарном васкулите имеются характерные гистопатологические признаки, а именно: лейкоцитоклазия, деструкция клеточной стенки, фибриноидные отложения [3].

При исследовании пациентов показаны низкие уровни комплемента, а именно Clq и C4. Также у больных гипокомплементемической формой чаще регистрируются повышенные титры аутоантител (антиядерных антител [АНА], ревматоидного фактора [РФ]), циркулирующих иммунных комплексов [36].

Мастоцитоз

Мастоцитоз — это группа гетерогенных состояний, характеризующихся патологическим накоплением тучных клеток в тканях, а именно в коже, костном мозге, печени, селезенке, лимфотических узлах, в зависимости от формы заболевания и степени поражения [74].

Первые проявления мастоцитоза возникают у 70% детей в возрасте от 1 до 12-х месяцев, но могут болеть и новорожденные, а также дети более старшего возраста [64]. Ранний дебют заболевания является благоприятным прогностическим признаком и связан с кожным мастоцитозом, который в большинстве случаев спонтанно регрессирует в пубертатном периоде. Поздний дебют заболевания ассоциируется с системным мастоцитозом и в педиатрической практике встречается редко. Подтверждением данным фактам является проведенное исследование 173-х детей с мастоцитозом, среди которых только у 2-х была системная форма [47].

В основе патогенеза предполагается гиперэкспрессия или мутация в белке C-kit (CD117), относящегося к тирозинкиназе III типа и экспрессирующегося на гемопоэтических стволовых клетках, а также многих других клетках, включая мастоциты. Этот класс киназ играет ключевую роль в регуляции гематопоэза. Активация C-kit происходит при связывании соответствующего лиганда — фактора роста стволовых клеток (SCF) — с внеклеточным доменом рецептора [14]. Пролиферация тучных клеток может регулироваться не только SCF, но и другими цитокинами, такими как IL-4, IL-6, IL-10, IL-13. Имеются сообщения о нарушении регуляции Vcl-2, белка, участвующего в апоптозе [52].

Клинические проявления связаны с высвобождением медиаторов воспаления при дегрануляции тучных клеток. Кроме гистамина, показана роль серотонина в развитии патологических изменений при мастоцитозе. Обнаружено наличие рецепторов серотонина (5-HT_{1A}) в коже пациентов с пигментной крапивницей и системным мастоцитозом, а при применении антагонистов серотониновых рецепторов происходило снижение количества тучных клеток и их дегрануляции на 30% [65].

Триггерами, приводящими к дегрануляции тучных клеток, могут быть физические факторы, инфекции, как и при хронической крапивнице, но кожный синдром имеет характерные черты в виде гиперпигментированной, полиморфной сыпи, состоящей из пятнистых, папулезных, уртикарных элементов [19]. Патогномичным для мастоцитоза считается симптом Унны—Дарье, когда при механическом раздражении пятна или папулы появляются покраснение, набухание и развитие волдыря [39].

Диагноз мастоцитоза основывается на характерной клинической картине поражения кожи, наличия симптома Унны—Дарье, результатов гистологического исследования элементов сыпи, при которых определяется инфильтрат, состоящий из тучных клеток [31]. Иммунологическое, генетическое обследование включают обнаружение возможных мутаций или гиперэкспрессии C-kit белка (CD 117), цитокинового статуса пациентов [23]. При необходимости проводят рентгенологическое обследование кистей рук, а также изучают функциональное состояние висцеральных органов с целью исключения системных проявлений [77].

Известны и другие редкие синдромы, сочетающиеся с крапивницей, такие как синдром Шницлера, Глейча, Макла—Уэлса, но распространенность их в детской популяции низкая [45].

Лечение хронической крапивницы у детей

Лечение пациентов с хронической крапивницей проводят, придерживаясь принципа ступенчатого подхода. На основании согласительных документов EAACI/GA2LEN/EDF/WAO к терапии первой линии относятся неседативные H₁-антигистаминные препараты [43]. Необходимо отметить, что антигистаминные препараты первого поколения оказывают негативное влияние на когнитивные функции, в связи с чем применение этих препаратов при хронической крапивнице у детей ограничено. Лечебная эффективность H₁-антигистаминных препаратов может увеличиваться при их курсовом применении. При неэффективности первой ступени терапии возможно увеличение дозы H₁-антигистаминных препаратов, но данные рекомендации у детей,

в отличие от таковых у взрослых, имеют низкий уровень доказательности [10].

Вторая линия терапии заключается в комбинации H1-антигистаминных препаратов с антагонистами лейкотриеновых препаратов и/или в сочетании с H2-антигистаминными препаратами, циклоспорином, омализумабом [72]. Но достоверных данных о лечебной эффективности данной терапии в педиатрической практике пока нет. Среди препаратов второй линии в детской практике наиболее часто используют глюкокортикостероиды, которые обычно назначают коротким курсом ежедневно или через день. Длительность курса должна ограничиваться с учетом побочных эффектов кортикостероидов [60].

Выводы

Таким образом, имеющиеся в современной литературе данные демонстрируют преобладание аутоиммунных механизмов, высокую распространенность аутоиммунной формы заболевания в структуре хронической крапивницы у детей, но исследования в педиатрической практике ограничены.

Иммунологические особенности каждой формы имеют свои характерные черты, а имен-

но: образование аутоантител к IgE или высокоаффинным IgE-рецепторам при аутоиммунной крапивнице, участие нейрогенного воспаления при большинстве форм физических крапивниц, нарушение холинергической регуляции – дегрануляция тучных клеток через мускариновые рецепторы, образование специфических IgE к компонентам пота при холинергической крапивнице и т.д. Иммунологические механизмы воспалительных реакций требуют дальнейшего изучения с целью определения возможных терапевтических перспектив.

Дифференциально-диагностические мероприятия предполагают большой объем исследований с целью исключения дебютирующих в детском возрасте заболеваний, в основе которых лежат иные механизмы воспаления, нередко исключают дегрануляцию тучных клеток либо имеющие другие патоморфологические основы дегрануляции как при мастоцитозе.

В настоящее время не разработаны стандартизированные критерии терапии детей с хронической крапивницей, а «ступенчатый» подход в лечении определен только для взрослых пациентов.

Список литературы

1. Астафьева Н.Г., Борзова Е.Ю., Горячкина Л.А., Данилычева И.В., Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Лусс Л.В. Российский национальный согласительный документ. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 36-42.
2. Грибинюк А.И., Думбрава В.А., Ону В.Ф., Кирвас Е.Г., Серебрянская И.Е., Харя Г.Г., Андриеш Л.П., Корня Д.И., Бахнарел В.И. Вегетативный статус больных холинергической крапивницей // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2009. – № 1. – С. 33а.
3. Данилычева И.В. Дермографическая крапивница. Патогенетические особенности лечения цетиризином // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 82-86.
4. Данилычева О.А., Бондаренко Н.Г., Купавцева О.А. Уртикарный васкулит: алгоритм диагностики // Медицинский вестник. – 2009. – № 20. – С. 489.
5. Добронравов В.А. Гипокомплементемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунобиологию // Нефрология. – 2011. – № 1. – С. 17-26.
6. Ибрагимов Н.И., Гаджиев К.М. Этиопатогенетические варианты хронической крапивницы у детей // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 48-50.
7. Мачарадзе Д.Ш. Холодовая крапивница: особенности диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2010. – № 9. – С. 49.
8. Некрасова Е.Е., Разваляева А.В., Маможинская Н.В. Разработка русской версии опросника CU-Q2OL для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей // Саратовский научно-практический журнал. – 2010. – № 3. – С. 566-569.
9. Орлова Е.А., Молотилова Б.А. Нейропептиды и «Нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы // Практическая медицина. – 2011. – № 51. – С. 98-103.
10. Пампура А.Н. Фармакотерапия хронической идиопатической крапивницы у детей // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 43-48.
11. Пампура А.Н., Соловей Т.Н. Современные подходы к диагностике и терапии крапивниц у детей. Российский Медицинский Журнал. – 2008. – № 23. – С. 1534.
12. Таха Т.В. Новые возможности в терапии крапивницы // Российский Медицинский Журнал. – 2011. – № 11. – С. 678.

Ссылки 13-81 см. в References (стр. 321-324). See References for numbers 13-81 at pp. 321-324.

References

1. Astaf'eva N.G., Borzova E.Yu., Goryachkina L.A., Danilycheva I.V., Emel'yanov A.V., Kochergin N.G., Luss L.V. Rossiyskiy natsional'nyy soglasitel'nyy dokument. Krapivnitsa i angiootek: rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachey [Russian national consensus. Urticaria and angioedema: recommendations for clinicians]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal – Russian Allergology Journal*, 2008, no. 3, pp. 36-42.
2. Gribinyuk A.I., Dumbrava V.A., Onu V.F., Kirvas E.G., Serebryanskaya I.E., Harya G.G., Andriesh L.P., Kornya D.I., Bakhnarel V.I. Vegetativnyy status bol'nykh kholinergicheskoy krapivnitsey [Vegetative status in patients with cholinergic urticaria]. *Mezhdunarodnyy zhurnal po immunoreabilitatsii – International Immunorehabilitation Journal*, 2009, no. 1, p. 33a.
3. Danilycheva I.V. Dermograficheskaya krapivnitsa. Patogeneticheskie obobnosti lecheniya tsetirizinom [Dermatographic urticaria. Pathogenetic features of cetirizine treatment]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal – Russian Allergology Journal*, 2008, no. 2, pp. 82-86.
4. Danilycheva O.A., Bondarenko N.G., Kupavtseva O.A. Urtikarnyy vaskulit: algoritm diagnostiki [Urticarial vasculitis: diagnostic algorithm]. *Meditsinskiy vestnik – Medical Bulletin*, 2009, no. 20, p. 489.
5. Dobronravov V.A. Gipokomplementemicheskii urtikarnyy vaskulit: vvedenie v kliniku i immunobiologiyu [Hypocomplementemic urticarial vasculitis: introduction in clinic and immunobiology]. *Nefrologiya – Nephrology*, 2011, no. 1, pp. 17-26.
6. Ibragimova N.I., Gadzhiev K.M. Etiopatogeneticheskie varianty khronicheskoy krapivnitsy u detey [Etiopathogenetic variants of chronic urticaria in children]. *Pediatriya – Pediatrician*, 2010, no. 2, pp. 48-50.
7. Macharadze D.Sh. Holodovaya krapivnitsa: osobennosti diagnostiki i lecheniya [Cold urticaria: particularity of diagnostic and treatment]. *Lechashchiy vrach – The Practitioner* 2010, no. 9, p. 49.
8. Nekrasova E.E., Razvalyaeva A.V., Mamozhinskaya N.V. Razrabotka russkoy versii oprosnika CU-Q2OL dlya izucheniya kachestva zhizni u patsientov s khronicheskoy krapivnitsey [The development of Russian version of inquirer CU-Q2OL for life quality education in patients with chronic urticaria]. *Saratovskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal – Saratov Scientific Journal*, 2010, no. 3, pp. 566-569.
9. Orlova E.A., Molotilova B.A. Neyropeptidy i «Neyrogennoe vospalenie» v patogeneze krapivnitsy [Neuropeptides and “Neurogenic inflammation” in the pathogenesis of urticaria]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 2011, no. 51, pp. 98-103.
10. Pampura A.N. Farmakoterapiya khronicheskoy idiopaticheskoy krapivnitsy u detey [Pharmacotherapy of chronic idiopathic urticaria in children]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal – Russian Allergology Journal*, 2010, no. 3, pp. 43-48.
11. Pampura A.N., Solovey T.N. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii krapivnitsy u detey [Modern ways in diagnostic and therapy of urticaria in children]. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal – Russian Medical Journal*, 2008, no. 23, p. 1534.
12. Takha T.V. Novyye vozmozhnosti v terapii krapivnitsy [New abilities in urticaria treatment]. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal – Russian Medical Journal*, 2011, no. 11, p. 678.
13. Alyasin S., Hamidi M., Karimi A.A., Amiri A., Ghaffarpasand F., Ehsaei M.J. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med. J.*, 2011, vol. 104, pp. 111-115.
14. Andersen C.L., Kristensen T.K., Severinsen M.T., Møller M.B., Vestergaard H., Bergmann O.J., Hasselbalch H.C., Bjerrum O.W. Systemic mastocytosis – a systematic review. *Danish Med. J.*, 2012, vol. 59, p. 4397.
15. Asero R., Cugno M., Tedeschi A. Activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, vol. 25, pp. 201-205.
16. Banerji A. Hereditary angioedema: classification, pathogenesis, and diagnosis. *Allergy Asthma Proc.*, 2011, vol. 32, pp. 403-407.
17. Bannert C., Bidmon-Fliegenschnee B., Sary G., Hotzy F., Stift J., Nurko S., Szépfalusi Z., Fiebiger E., Dehlink E. Fc-Epsilon-RI, the High Affinity IgE-Receptor, Is Robustly Expressed in the Upper Gastrointestinal Tract and Modulated by Mucosal Inflammation. *PLoS One*, 2012, vol. 7, e42066.
18. Bossi F., Frossi B., Radillo O., Cugno M., Tedeschi A., Riboldi P., Asero R., Tedesco F., Pucillo C. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*, 2011, vol. 66, pp. 1538-1545.
19. Brockow K., Ring J., Alvarez-Twose I., Orfao A., Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy*, 2012, vol. 67, pp. 1323-1324.
20. Buck A., Christensen J., McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a case report and literature review. *Clin. Aesthet. Dermatol.*, 2012, vol. 5, pp. 36-46.
21. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., Campos A., Cimbollek S. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 21, pp. 333-347.
22. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., Campos A., Cimbollek S. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology,

pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 21, pp. 422-441.

23. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2011, vol. 12, pp. 259-270.

24. Church M.K., Weller K., Stock P., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2011, vol. 22, pp. 1-8.

25. Cugno M., Zanichelli A., Foiemi F., Caccia S., Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: Molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol. Med.*, 2009, vol. 15, pp. 69-78.

26. Duvancić T., Lugović-Mihić L., Brekalo A., Situm M., Sinković A. Prominent features of allergic angioedema on oral mucosa. *Acta Clin. Croat.*, 2011, vol. 50, pp. 531-538.

27. Ferraro M.F., Moreno A.S., Castelli E.C., Donadi E.A., Palma M.S., Arcuri H.A., Lange A.P., Bork K., Sarti W., Arruda L.K. A single nucleotide deletion at the C1 inhibitor gene as the cause of hereditary angioedema: insights from a Brazilian family. *Allergy*, 2011, vol. 66, pp. 1384-1390.

28. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, pp. 241-247.

29. Frazer-Abel A., Giclas P.C. Update on laboratory tests for the diagnosis and differentiation of hereditary angioedema and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.*, 2011, vol. 32, pp. 17-21.

30. Furr J.C., Panda M. Cold-induced urticaria with a familial transmission: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.*, 2012, vol. 20, pp. 60-70.

31. Gruber R., Vassilaki I., Zelger B. Concomitant juvenile xanthogranuloma and cutaneous mastocytosis in a 3-year-old Swedish girl: case report and review of the literature. *Int. J. Dermatol.*, 2011, vol. 50, pp. 611-614.

32. Hedrich C.M., Bruck N., Paul D., Hahn G., Gahr M., Rösen-Wolff A. Mutation negative familial cold autoinflammatory syndrome in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol. Int.*, 2012, vol. 32, pp. 2629-2636.

33. Hoffman H.A. Familial Cold Autoinflammatory syndrome. *Journal of the World Allergy Organization.*, 2008, vol. 17, pp. 131-136.

34. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2009, vol. 9, pp. 273-279.

35. Ip W.K., Takahashi K., Moore K.J., Stuart L.M., Ezekowitz R.A. Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from the phagosome. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, pp. 169-181.

36. Jara L.J., Navarro C., Medina G., Vera-Lastra O., Saavedra M.A. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2009, vol. 11, pp. 410-415.

37. Khakoo G., Sofianou-Katsoulis A., Perkin M.R., Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2008, vol. 19, pp. 363-366.

38. Klebanov Y., LeGrys V., Cooper D. A case of localized adrenergic urticaria mimicking an allergic reaction to a sweat chloride test. *Pediatric Pulmonology*, 2009, vol. 44, pp. 935-938.

39. Kleewein K., Lang R., Diem A., Vogel T., Pohla-Gubo G., Bauer J.W., Hintner H., Laimer M. Diffuse cutaneous mastocytosis masquerading as epidermolysis bullosa. *Pediatr. Dermatol.*, 2011, vol. 28, pp. 720-725.

40. Kosnik M., Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respiratory Medicine*, 2011, vol. 105, pp. 84-88.

41. Kotnik V. Complement in skin diseases. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica. Adriat.*, 2011, vol. 20, pp. 3-11.

42. Krause K., Grattan C.E., Bindslev-Jensen C., Gattorno M., Kallinich T., de Koning H.D., Lachmann H.J., Lipsker D., Navarini A.A., Simon A., Traidl-Hoffmann C., Maurer M. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*, 2012, vol. 67, pp. 1465-1474.

43. Kröpfl L., Maurer M., Zuberbier T. Treatment strategies in urticaria. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2010, vol. 11, pp. 1445-1450.

44. Kümmerle-Deschner J.B. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Z. Rheumatol.*, 2012, vol. 71, pp. 199-208.

45. Kurian A., Lee J.K., Vadas P. Schnitzler syndrome with cold-induced urticaria. *Journal of Dermatological Case Reports*, 2010, vol. 4, pp. 50-53.

46. Kurt E., Aktas A., Aksu K., Keren M., Dokumacioglu A., Goss C.H., Alatas O. Autologous serum skin test response in chronic spontaneous urticaria and respiratory diseases and its relationship with serum interleukin-18 level. *Arch. Dermatol. Res.*, 2011, vol. 303, pp. 643-649.

47. Lange M., Nedoszytko B., Górska A., Zawrocki A., Sobjanek M., Kozłowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch. Med. Sci.*, 2012, vol. 8, pp. 533-541.

48. Magerl M., Borzova E., Giménez-Arnau A., Grattan C.E.H., Lawlor F., Mathelier-Fusade P., Metz M., M ynek A., Maurer M. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendation. *Allergy*, 2009, vol. 64, pp. 1715-1721.

49. Mamatha G., Balachandran C., Smitha P. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2008, vol. 74, pp. 105-108.

50. Mecoli C.A., Morgan A.J., Schwartz R.A. Symptomatic dermatographism: current concepts in clinical practice with an emphasis on the pediatric population. *Cutis*, 2011, vol. 87, pp. 221-225.

51. Mehr S., Jones K.J., Singh-Grewal D., Aksentijevich I., Kakakios A. Chronic urticaria of neonatal onset: a potential sign of autoinflammation. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2010, vol. 46, pp. 608-610.
52. Metcalfe D.D. Mast cells and mastocytosis. *Blood*, 2008, vol. 112, pp. 946-956.
53. Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*, 2008, vol. 63, pp. 247-249.
54. Młynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M.. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*, 2008, vol. 63, pp. 777-780.
55. Nakamizo S., Kurosawa M., Sawada Y., Tokura Y., Miyachi Y., Kabashima K. A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and reduced acetylcholine receptors: cause and effect. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2012, vol. 26, pp. 114-116.
56. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012, vol. 26, pp. 114-116.
57. Nuutinen P., Harvima I., Ackermann L. Histamine, but not Leukotriene C4, is an essential mediator in cold urticaria. *Acta Dermato-Venereologica*, 2007, vol. 1, pp. 9-13.
58. Nzeako U.C., Longhurst H.J. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, vol. 24, pp. 353-361.
59. Park H., Kim H.S., Yoo D.S., Kim J.W., Kim C.W., Kim S.S., Hwang J.I., Lee J.Y., Choi Y.J. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann. Dermatol.*, 2011, vol. 23, pp. 371-374.
60. Perez A., Woods A., Grattan C.E. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.*, 2010, vol. 162, pp. 191-194.
61. Posthumus J., Tiñana A., Mozena J.D., Steinke J.W., Borish L. Autoimmune mechanisms in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 130, pp. 814-816.
62. Powell R.J., Du Toit G.L., Siddique N., Leech S.C., Dixon T.A., Clark A.T. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical & Experimental Allergy*, 2007, vol. 37, pp. 631-650.
63. Ramam M., Pahwa P. Is cholinergic urticaria a seasonal disorder in some patients. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2012, vol. 78, pp. 190-191.
64. Ray S., Mukherjee A., Chatterjee N., Alam M.A. Neonatal cutaneous mastocytosis. *J. Indian Med. Assoc.*, 2011, vol. 109, pp. 354-355.
65. Ritter M., El-Nour H., Hedblad M.A., Butterfield J.H., Beck O., Stephanson N., Holst M., Giscombe R., Azmitia E.C., Nordlind K. Serotonin and its 5-HT1 receptor in human mastocytosis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2012, vol. 34, pp. 679-685.
66. Ross J.B., Finlayson L.A., Klotz P.J., Langley R.G., Gaduet R., Thompson K., Churchman S.M., McDermott M.F., Hawkins P.N. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2008, vol. 12, pp. 8-16.
67. Sahiner U.M., Civelek E., Tuncer A., Yavuz S.T., Karabulut E., Sackesen C., Sekerel B.E. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2011, vol. 156, pp. 224-230.
68. Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J., Wong D.A., Conner E., Kaplan A., Spector S., Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 128, pp. 567-573.
69. Sajedi V., Movahedi M., Aghamohammadi A., Gharagozlou M., Shafiei A., Soheili H., Sanajian N. Comparison between sensitivity of autologous skin serum test and autologous plasma skin test in patients with Chronic Idiopathic Urticaria for detection of antibody against IgE or IgE receptor (FcεRIα). *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2011, vol. 10, pp. 111-117.
70. Sánchez J.M., Ramírez R.H., Tamayo L.M., Chinchilla C.F., Cardona R. Cold urticaria: case series and literature review. *Biomedica*, 2011, vol. 31, pp. 168-177.
71. Sawada Y., Nakamura M., Bito T. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in the anhidrotic and hypohidrotic skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, vol. 130, pp. 2683-2686.
72. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 10, pp. 370-376.
73. Shindo H., Ishii K., Yanase Y., Suzuki H., Hide M. Histamine release-neutralization assay for sera of patients with atopic dermatitis and/or cholinergic urticaria is useful to screen type I hypersensitivity against sweat antigens. *Archives of Dermatological Research*. 2012, vol. 304, pp. 647-654.
74. Siebenhaar F., Weller K., Blume-Peytavi U., Maurer M. Childhood-onset mastocytosis. *Hautarzt*, 2012, vol. 63, pp. 104-109.
75. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, vol. 25, pp. 1194-1199.
76. Torchia D., Francalanci S., Bellandi S., Fabbri P. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med. J.*, 2008, vol. 84, pp. e1-e2.
77. Torrelo A., Alvarez-Twose I., Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2012, vol. 24, pp. 480-486.

78. Wakamatsu R., Watanabe H., Suzuki K., Suga N., Kitagawa W., Miura N., Nishikawa K., Yokoi T., Banno S., Imai H. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome is associated with high levels of serum IgG4: a clinical manifestation that mimics IgG4-related disease. *Intern. Med.*, 2011, vol. 50, pp. 1109-1112.
79. Yavuz S.T., Sahiner U.M., Tuncer A., Sackesen C. Aquagenic urticaria in 2 adolescents. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2010, vol. 20, pp. 624-625.
80. Zitelli K.B., Cordoro K.M. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. *Pediatr. Dermatol.*, 2011, vol. 28, pp. 629-639.
81. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Giménez-Arnau A. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009, vol. 64, pp. 1417-1426.