

УДК 612.017.11:616.514-036.12-053.2  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-67-72>

## Особенности функционирования врожденного иммунитета у детей с хронической крапивницей

Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А.

Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить особенности функционирования врожденного иммунитета у детей с хронической крапивницей (ХК).

**Материалы и методы.** В исследование включены 28 детей обоих полов в возрасте от 6 до 16 лет с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей. Медиана возраста – 8 лет ( $p = 0,045$ ). Клинические методы исследования: анализ жалоб, анамнестических данных, объективный осмотр ребенка (динамика уртикариев, выраженности кожного зуда, наличие ангиоотеков). Иммунологические методы исследования: определение количества моноцитов, экспрессирующих CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD289<sup>+</sup>, количества лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, содержания иммуноглобулина E, уровня лактоферрина, интерферона (IFN)  $\gamma$ , интерлейкина (IL) 4 и 6, проведение теста с нитросиним тетразолием.

**Результаты.** В ходе исследования у детей с ХК выявлено повышение экспрессии моноцитами Toll-рецепторов TLR2 и TLR4, подавление экспрессии моноцитами TLR9, значительное увеличение уровня лактоферрина, незначительное сокращение количества NK-клеток, снижение микробицидной активности и адаптационных резервов, повышение уровня IgE, IFN $\gamma$  и IL-6, уменьшение уровня IL-4.

**Заключение.** Выявленные в ходе исследования иммунологические изменения свидетельствуют о разнонаправленной экспрессии Toll-рецепторов, нарушениях в работе клеточного звена врожденного иммунитета, запуске цитокинового каскада воспаления у детей с хронической идиопатической крапивницей, что может послужить основой для разработки новых схем персонализированной терапии ХК у детей.

**Ключевые слова:** хроническая крапивница, дети, врожденный иммунитет

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все участники исследования или их родители подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом РостГМУ (протокол № 10/21 от 27.05.2021).

**Для цитирования:** Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. Особенности функционирования врожденного иммунитета у детей с хронической крапивницей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):67–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-67-72>.

✉ Мальцев Станислав Викторович, [steve30@yandex.ru](mailto:steve30@yandex.ru)

## Features of the functioning of innate immunity in children with chronic idiopathic urticaria

Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A.

Rostov State Medical University (RostSMU)

29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the features of the functioning of innate immunity in children with chronic idiopathic urticaria.

**Materials and methods.** The study included 28 children of both sexes aged 6–16 years with chronic idiopathic urticaria (CIU). The median age of the patients was 8 years ( $p = 0.045$ ). Clinical research methods included an analysis of complaints and anamnestic data, as well as an objective examination of the child (dynamics of urticaria, severity of itching, the presence of angioedema). Immunological techniques included determination of the number of monocytes expressing CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD289<sup>+</sup>, the number of peripheral blood lymphocytes expressing CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, the levels of immunoglobulin (Ig) E, lactoferrin, interferon (IFN)  $\gamma$ , interleukin (IL)-4, and IL-6, and a nitroblue tetrazolium test.

**Results.** In the course of the study, an increase in the expression of Toll-like receptors TLR2 and TLR4 by monocytes, a decrease in the expression of TLR9 by monocytes, a significant rise in lactoferrin levels, a slight decrease in the number of natural killer (NK) cells, a decrease in microbicidal activity and adaptive reserves, a rise in IgE levels, a decrease in IL-4 levels, and an increase in IFN $\gamma$  and IL-6 were revealed in children with CIU.

**Conclusion.** The immunological changes revealed during the study indicate multidirectional expression of Toll-like receptors, disturbances in the work of the cellular components of innate immunity, and a launch of a proinflammatory cytokine cascade in children with CIU, which can serve as a mainstay for the development of new schemes for personalized therapy of CIU in children.

**Keywords:** chronic idiopathic urticaria, children, innate immunity

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All study participants or their parents signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at RostSMU (Protocol No. 10/21 of 27.05.2021).

**For citation:** Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A. Features of the functioning of innate immunity in children with chronic idiopathic urticaria. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):67–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-67-72>.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая крапивница (ХК) является актуальной проблемой педиатрии в связи с ростом заболеваемости, часто встречающейся резистентностью к проводимым методам лечения, отрицательным влиянием на качество жизни детей и подростков (ухудшение сна, снижение школьной успеваемости) [1, 2]. Распространенность ХК в общей популяции варьирует от 0,1 до 1,5% [3, 4], среди детей и подростков, по данным разных исследователей, может увеличиваться до 3% [5–8].

Известно, что ХК характеризуется спонтанным возникновением волдырей и (или) ангиоотечков на протяжении временного периода более 6 нед [9]. Клинические проявления ХК одинаковы у всех пациентов,

тогда как патогенез заболевания многообразен. Однако в половине случаев ведущий патогенетический фактор установить не удается, и такую ХК принято считать идиопатической или спонтанной [10, 11].

Учитывая неоднозначность представлений о роли структур врожденного иммунитета в патогенезе крапивницы, представляется перспективным изучение особенностей его функционирования у детей с хронической крапивницей [12]. При этом эффективность лечения в значительной степени определяется возможностью проведения патогенетически обоснованной, таргетной терапии, которая становится по-настоящему действенной только при установлении механизмов ХК [13, 14].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционирования врожденного

иммунитета у детей с хронической идиопатической крапивницей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 28 детей обоих полов в возрасте 6–16 лет с хроническим вариантом течения идиопатической (спонтанной) крапивницы. Медиана возраста – 8 лет ( $p = 0,045$ ). Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинической картины крапивницы (уртикарии, зуд, ангионевротический отек) длительностью более 6 нед. Критерии исключения пациентов из исследования: наличие признаков острого инфекционного заболевания, наличие признаков обострения хронического заболевания, положительный тест с аутологичной сывороткой, повышенные показатели уровня антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови, применение системных глюкокортикостероидов в течение 1 мес до обследования. В контрольную группу включены 30 мальчиков и девочек в возрасте 6–16 лет (медиана возраста – 9 лет), практически здоровых, не имеющих хронической патологии. Обследование пациентов проводилось в 1-е сут поступления ребенка, до начала терапии в стационаре.

Исследования проведены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» в редакции 52-й сессии Генеральной Ассамблеи ВМА (2000) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Клинические методы исследования включали анализ жалоб и анамнестических данных, объективный осмотр ребенка (выявление и учет динамики уртикарных элементов сыпи, выраженности кожного зуда, наличие ангиоотеков). Иммунологические методы исследования включали определение количества мо-

ноцитов, экспрессирующих поверхностные маркеры CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD289<sup>+</sup>, методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (Caltag Laboratories, США), количества лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих маркеры CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, на проточном лазерном цитофлуориметре FC500 (Beckman Coulter, США), определение содержания иммуноглобулина (Ig) E методом Манчини (АО «НПО «Микроген», Россия), определение уровня лактоферрина, интерферона (IFN)  $\gamma$ , интерлейкина (IL) 4 и 6 (ООО «Цитокин», Россия) методом иммуноферментного анализа сыворотки крови, проведение теста с нитросиним тетразолием (компания «ДИА-М», Россия). Все лабораторные исследования были проведены однократно. На проведение клинического исследования и взятие крови из вены получены добровольные информированные согласия от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше.

В качестве описательных статистик для количественных показателей данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1; Q_3)$ , максимального и минимального значений  $Min; Max$ . Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Манна – Уитни. Различия признавались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Расчеты выполнялись в R Foundation for Statistical Computing, версия 3.2 (Австрия).

Установлено, что у всех детей из группы исследования регистрировалась классическая картина обострения ХК (уртикарии и кожный зуд), у 12 детей (42,9%) крапивница протекала с проявлениями ангиоотека.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показателей врожденного иммунитета у детей с ХК и в контрольной группе представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Сравнение количественных показателей врожденного иммунитета у детей с хронической крапивницей и в контрольной группе					
Показатель	Хроническая крапивница, $n = 28$		Контрольная группа, $n = 30$		$p$ (тест Манна–Уитни)
	$Me (Q_1; Q_3)$	$Min; Max$	$Me (Q_1; Q_3)$	$Min; Max$	
CD14 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> , %	38 (26; 45,5)	18; 88	28,5 (27; 32)	22; 34	0,003
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> , %	45,5 (39; 52,5)	24; 60	7 (5; 8)	5; 9	<0,001
CD14 <sup>+</sup> CD289 <sup>+</sup> , %	1,7 (1,5; 1,9)	1,2; 2,6	30,3 (26,8; 33,2)	22,3; 36,5	<0,001
Лактоферрин, нг/мл	4 378 (2 189; 5 004)	1 087; 6 581	985 (750; 1 084)	582; 1 158	<0,001
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	8 (5; 11)	4; 7	10 (7; 13)	5; 16	0,062
IgE, г/л	173 (104; 197)	10,9; 477	45 (38; 75)	34; 88	<0,001
НСТ-тест спонтанный, у.е.	96 (84; 112)	67; 167	102 (98; 105)	89; 112	0,077
НСТ-тест стимулированный, у.е.	143 (114; 162)	87; 200	180 (174; 192)	172; 203	<0,001
Коэффициент стимуляции, ед.	1,3 (1,2; 1,7)	1,2; 2,4	1,8 (1,75; 1,9)	1,7; 1,96	<0,001
IFN $\gamma$ , пг/мл	16 (11,1; 18)	8,9; 23,3	5,8 (5,29; 7,5)	4,25; 8,7	<0,001
IL-4, пг/мл	2,08 (1,9; 2,48)	1,1; 2,8	5,3 (4,2; 11,3)	3,8; 13,7	<0,001
IL-6, пг/мл	9,89 (2,83; 48,7)	1,71; 67,5	4,98 (4,12; 5,35)	3,5; 5,72	0,154

При анализе показателей иммунного статуса детей с хронической крапивницей зафиксировано достоверно значимое повышение более чем в 6 раз по сравнению с контрольной группой экспрессии моноцитами TLR4 и крайне низкие значения экспрессии моноцитами TLR9 – снижение почти в 18 раз. При этом уровень экспрессии моноцитами TLR2 был незначительно (в 1,3 раза) увеличен по сравнению с показателями контрольной группы. В группе детей с ХК зафиксировано значительное повышение уровня лактоферрина – в 4,5 раза по сравнению с контрольной группой детей. Количество NK-клеток в крови у детей с ХК незначительно снижено – всего в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Медиана уровня общего IgE в сыворотке крови детей с ХК была увеличена в 3,8 раза от уровня контрольной группы. В фагоцитарном звене у детей с ХК отмечено уменьшение значения спонтанного НСТ-теста при сокращении адаптационных резервов фагоцитов в виде снижения стимулированного НСТ-теста, что проявляется достоверно низким значением коэффициента стимуляции. Уровень IFN $\gamma$  достоверно выходит за рамки контрольных значений – в 2,8 раза в сторону повышения. При этом содержание IL-4 по сравнению с показателями контрольной группы понижено более чем в 2 раза. Содержание IL-6 хотя и недостоверно, но больше контрольных значений в 2 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Зарубежными исследователями опубликовано большое количество работ о роли TLRs в патогенезе крапивницы [15]. В нашем исследовании мы отмечали повышение уровня экспрессии моноцитами TLR2 и TLR4 у детей с ХК, что соотносится с данными отечественных исследователей. Так, Е.В. Сорокина с соавт. (2020) выявили, что у больных с ХК длительностью от 6 мес показатели TLR2 и TLR4 были выше показателей в группе здоровых лиц в 6 и 4 раза соответственно, при этом длительность заболевания не влияла на экспрессию TLR9 [16]. Проведенное нами исследование показало снижение уровня внутриклеточной экспрессии моноцитами TLR9 у детей с ХК по сравнению с контрольной группой детей. Аналогичные результаты были получены зарубежными авторами, которыми в сравнительном исследовании была выявлена функциональная несостоятельность TLR9, экспрессируемых дендритными клетками у больных с ХК по сравнению с контрольной группой [17].

В литературных источниках в полной мере описаны свойства сывороточного лактоферрина как одного из белков семейства трансферринов, принимающего участие в транспорте и метаболизме железа

[18]. Именно из-за этой уникальной способности лактоферрин проявляет свои антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства [19]. Доступных литературных данных об участии лактоферрина в патогенезе ХК мы не обнаружили. В нашем исследовании значительное повышение уровня лактоферрина у детей с ХК можно объяснить его противовоспалительным эффектом: связыванием железа в очаге воспаления, что в итоге приводит к уменьшению поражения клеток свободными радикалами кислорода и снижению активности воспалительного процесса.

На данный момент известно, что натуральные киллеры помимо непосредственного цитолитического действия оказывают регулирующее влияние на иммунные реакции посредством секреции цитокинов, хемокинов, ростовых факторов [20]. Сведений об участии NK-клеток в механизме возникновения ХК в доступной литературе мы не обнаружили. Патоморфологическая картина уртикария характеризуется периваскулярным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, моноцитов, тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов [21]. Незначительное снижение количества NK-клеток в крови детей с ХК в нашем исследовании может быть связано с их миграцией в очаг воспаления.

Данных о роли фагоцитоза в генезе ХК в литературных источниках мы не обнаружили. Имеются единичные работы, посвященные изучению процессов фагоцитоза при аллергических заболеваниях. Так, в работе Е.Г. Моисеевой с соавт. (2005) было показано снижение интенсивности фагоцитоза в динамике аллергического воспаления, что расценено как стадия его истощения [22]. В нашем исследовании мы выявили низкую микробицидную активность со снижением адаптационных резервов у детей с ХК, что также характеризует истощение механизмов фагоцитоза.

Повышенный интерес у исследователей всегда вызывало определение уровня IgE при различных вариантах течения крапивницы. Так, в исследовании А. Kessel и соавт. (2010) было показано повышение уровня IgE у пациентов с ХК по сравнению с контрольной группой [23]. В сравнительных исследованиях крапивницы К.Л. Chang и соавт. (2011) выявили, что у детей с хроническим течением крапивницы повышение уровня IgE не такое интенсивное, как у пациентов с острой крапивницей [24]. Также повышенные значения IgE выявлены у больных хронической спонтанной крапивницей при наличии у них сопутствующих атопических заболеваний [16]. Результаты нашего исследования по определению уровня IgE у детей с ХК соотносятся с результатами приведенных выше работ.



Изменения в системе цитокинов играют важную роль в патогенезе соматических заболеваний, в том числе и в патогенезе ХК. IL-4 часто называют противовоспалительным цитокином, так как он способен снижать иммуностимулирующее действие Th1, синтез TNF и IFN $\gamma$ . Однако, по данным А.С. Симбирцева (2021), IL-4 является типичным провоспалительным и проаллергическим цитокином с широким спектром биологической активности, участником врожденного и приобретенного иммунитета [25]. Выявленное в формате нашего исследования снижение уровня IL-4 в сыворотке крови детей с ХК свидетельствует о возможном истощении или подавлении процесса синтеза данного цитокина.

В работе А. Касперска-Заяц (2011) показана роль IL-6 при тяжелом течении ХК, выявлена прямая связь с острофазными белками плазмы крови и системой фибринолиза [26]. Другие зарубежные исследователи также считают, что IL-6 играет одну из ключевых ролей в иммунных воспалительных реакциях и может служить биомаркером активности ХК [27–29]. Роль IFN $\gamma$  в патогенезе ХК также поддерживается зарубежными учеными. Так, была выявлена положительная связь между активацией базофилов, повышением экспрессии TLR4 на мастоцитах с возрастанием уровня IFN $\gamma$  в сыворотке крови при хронической идиопатической крапивнице [30]. Результаты нашего исследования также констатируют гиперпродукцию провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$  и IL-6 у детей с хронической идиопатической крапивницей, что можно рассматривать не только как индикатор активности воспалительной реакции, но и как предиктор хронизации крапивницы у детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в ходе исследования изменения свидетельствуют о разнонаправленной экспрессии Toll-рецепторов, нарушениях в работе клеточного звена врожденного иммунитета, запуске цитокинового каскада воспаления у детей с хронической идиопатической крапивницей. Это в свою очередь вызывает активацию регуляторных компонентов воспалительного процесса и адаптивных механизмов защиты организма, что в совокупности приводит к хронизации идиопатической крапивницы. Комплексный подход к изучению врожденного иммунитета позволит получить более полное представление об иммунопатогенезе ХК и может послужить основой для разработки в дальнейшем новых схем таргетной терапии данного заболевания у детей.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pite H., Wedi B., Borrego L.M. et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm. Venereol.* 2013;93(5):500–508. DOI: 10.2340/00015555-1573.
2. Ulrich W. Anti-IgE for chronic urticaria – are children little adults after all? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015;26(6):488–489. DOI: 10.1111/pai.12424.
3. Fricke J., Avila G., Keller T. et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy.* 2020;75(2):423–432. DOI: 10.1111/all.14037.
4. Goncalo M., Gimenez-Arnau A., Al-Ahmad M. et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br. J. Dermatol.* 2021;184(2):226–236. DOI: 10.1111/bjd.19561.
5. Sanchez-Borges M., Asero R., Ansotegui I.J. et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125–147. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182758d6c.
6. Yilmaz E.A., Karaatmaca B., Cetinkaya P.G. et al. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):136–142. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4029.
7. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):31. DOI: 10.1186/1939-4551-7-31.
8. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018. DOI: 10.1111/all.13397.
9. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. М.: Союз педиатров России, 2016:51.
10. Poddighe D., De Amici M., Marseglia G.L. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2016;10(1):34–39. DOI: 10.2174/1872213X10666160219163502.
11. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Калугина В.Г., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А. и др. Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(3):233–237. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1903.
12. Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. и др. Нарушения цитокинового статуса у детей с крапивницей. *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(4):51–57. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-51-57.
13. Maurer M., Rosen K., Hsieh H.J. et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(10):924–935. DOI: 10.1056/NEJMoa1215372.
14. Casale T.B., Bernstein J.A., Maurer M. et al. Similar efficacy with Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015;3(5):743–750. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.04.015.
15. Kasperska-Zajac A., Damasiewicz-Bodzek A., Tyrpień-Golder K. et al. Circulating soluble receptor for advanced glyca-

- tion end products is decreased and inversely associated with acute phase response in chronic spontaneous urticaria. *Innate immunity. Inflamm. Res.* 2016;65(5):343–346. DOI: 10.1007/S00011-016-0914-5.
16. Сорокина Е.В., Сивакова Н.Г., Ахматова Н.К. и др. Эффекторы врожденного иммунитета при хронической спонтанной крапивнице. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(3):337–342. DOI: 10.17116/KLINDERMA202019031337.
  17. Futata E., Azor M., Dos Santos J.C. et al. Impaired IFN- $\alpha$  secretion by plasmacytoid dendritic cells induced by TLR9 activation in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology.* 2011;164(6):1271–1279. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10198.x.
  18. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И. и др. Биохимические и иммунологические маркеры в диагностике патологических состояний. *Фундаментальные исследования.* 2013;9(3):327–329.
  19. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В. и др. Роль лактоферрина в биологических средах человека. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26522>
  20. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленок Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека. *Иммунология.* 2012;4:220–224.
  21. Данилычева Е.В. Крапивница: есть ли проблемы? *Аллергология и иммунология.* 2012;2:42–47.
  22. Моисеева Е.Г., Пасечник А.В., Михеева М.С., Дроздова Г.А. Характеристика фагоцитоза и апоптоз нейтрофилов при аллергическом воспалении. *Успехи современного естествознания.* 2005;7:38–39.
  23. Kessel A., Helou W., Vamberger E. et al. Elevated serum total IgE-potential marker for severe chronic urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2010;153(3):288–293. DOI: 10.1159/000314370.
  24. Chang K.L., Yang Y.H., Yu H.H. et al. Analysis of serum total IgE, specific IgE and eosinophils in children with acute and chronic urticaria. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2013;46(1):53–58. DOI: 10.1016/j.jmii.2011.12.030.
  25. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *PMЖ.* 2021;1:32–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.
  26. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2011;10:370–376. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04366.x.
  27. Krause K. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(3):848–850. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.031.
  28. Makol A., Gibson L.E., Michet C.J. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *J. Clin. Rheumatol.* 2012;18(2):92–95. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31823ecd73.
  29. Deza G. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(4):1108–1117. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.024.
  30. 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;167(1):129–137. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04485.x.

## Вклад авторов

Мальцев С.В. – сбор данных для анализа, написание текста статьи. Сизякина Л.П. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Лебеденко А.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

## Информация об авторах

**Мальцев Станислав Викторович** – канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней № 2, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, [steve30@yandex.ru](mailto:steve30@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7614-9053>

**Сизякина Людмила Петровна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, [msiziakina@mail.ru](mailto:msiziakina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Лебеденко Александр Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней № 2, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, [leb.rost@rambler.ru](mailto:leb.rost@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

✉ **Мальцев Станислав Викторович**, [steve30@yandex.ru](mailto:steve30@yandex.ru)

Поступила в редакцию 20.04.2022;  
одобрена после рецензирования 16.05.2022;  
принята к публикации 25.05.2022