

Особенности системы комплемента у детей с хронической крапивницей

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

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Features of the complement system in children with chronic urticaria

N.A. Sinelnikova, N.M. Kalinina, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg

С целью изучения особенностей патогенеза и уточнения механизмов, поддерживающих хроническое течение крапивницы, были исследованы компоненты системы комплемента (С3а, С4, С1-ингибитора — С1inh) в крови 50 детей с хронической крапивницей и 15 здоровых детей без проявлений аллергии и псевдоаллергии. Оценена выраженность нарушений системы комплемента в зависимости от возраста, длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии. Концентрацию С3а, С4, С1inh в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Установлено, что у детей с обострением хронической крапивницы повышены показатели С3а и С1inh. Снижение уровня С4 ассоциировалось с аутоиммунной крапивницей и наблюдалось у детей с длительностью заболевания более года. Между уровнем С1inh и С4 компонентом комплемента установлена отрицательная парная корреляция, выявляемая в большинстве случаев у детей с положительной пробой с аутосывороткой.

Ключевые слова: дети, хроническая крапивница, система комплемента, С3а, С4, С1-ингибитор.

To study the specific features of the pathogenesis of urticaria and to clarify the mechanisms maintaining its chronic course, complement components (C3a, C4, and C1-inhibitor (C1inh)) were examined in the blood of 50 children with chronic urticaria and 15 healthy children without manifestations of allergy and pseudoallergy. The magnitude of disorders of the complement system was estimated in relation to age, disease duration, and the presence of comorbidity. The serum concentrations of C3a, C4, and C1inh were determined by enzyme immunoassay. Children with an exacerbation of chronic urticaria were established to have elevated C3a and C1inh levels. Decreased C4 levels were associated with autoimmune urticaria and observed in children with a disease duration of more than a year. The levels of C1inh and C4 exhibited a negative paired correlation detected in most children with a positive auto serum test.

Keywords: children, chronic urticaria, complement system, C3a, C4, C1-inhibitor.

Представления об этиологии и патогенезе хронической крапивницы претерпели значительные изменения за последние десятилетия. В настоящее время считают, что основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению болезни, является «эндогенная причина», в том числе аутоиммунная (30–50%), а вторичные внешние факторы провоцируют обострения при хроническом течении заболевания. Тем не менее в 90% случаев причина рецидивирующей крапивницы у детей остается неизвестной [1, 2]. Понимание эндогенного характера иммунных нарушений и недостаточная их изученность являются поводом к исследованию системы

комплемента, одной из важнейших в иммунной защите. Патология данной системы может стать патогенетическим фактором при многих заболеваниях, в том числе и крапивнице, что делает необходимым выявление дефектов в системе комплемента, способных влиять на патологическую активацию ее компонентов и воспалительные реакции [3].

Активация системы комплемента осуществляется классическим путем, связанным с адаптивным иммунным ответом, а также альтернативным и лектиновым путями, обеспечивающими врожденный иммунитет [4]. Многие клетки экспрессируют один или несколько мембранных рецепторов для активации комплемента. На мембране тучных клеток и базофилов локализованы рецепторы к С3а, С5а, рецепторы к С3 присутствуют на лейкоцитах различных типов, рецепторы к С1q несут тучные клетки, фагоциты, тромбоциты [5]. При связывании на мембране клеток с рецепторами с помощью антител (при классическом пути) или непосредственно с поверхностью патогенов, клеток-мишеней (при альтернативном и лектиновом путях) происходит запуск каскадных реакций. В ходе воспалительной реакции клетки подвергаются хемотаксису, опсонизации и активации, в том числе тучные клетки и базофилы, которые

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:98–103

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-98-103

Адрес для корреспонденции: Синельникова Надежда Алексеевна — заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой
194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Калинина Наталья Михайловна — д.м.н., проф., рук. НИО клинической иммунологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова

194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

являются основным звеном патогенеза крапивницы [6].

Определение компонентов комплемента в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) является высокоспецифическим и чувствительным методом. Исследование концентраций таких компонентов, как C3a, C4 и C1 ингибитор (C1inh), необходимо для выявления патологии системы комплемента при ангиоотеках, уртикарном васкулите и других аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях и рецидивирующих бактериальных инфекциях [7, 8]. В связи с гетерогенным характером хронической крапивницы и возможным наличием генетически детерминированных поломок в системе комплемента, влекущих за собой рецидивирование уртикарных высыпаний, ангиоотечек, показано определение концентрации C3a, C4 и C1inh в сыворотке крови пациентов с хронической крапивницей.

Цель исследования: изучить особенности активации компонентов комплемента (C1inh, C4, C3a) при хроническом течении крапивницы.

Характеристика детей и методы исследования

Основную группу составили 50 пациентов в возрасте от 9 мес до 18 лет (средний возраст $9,4 \pm 0,72$ года), госпитализированных в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета по поводу хронической крапивницы. Пациенты получали лечение в разных педиатрических отделениях клиники — аллерго-пульмонологическом, дерматовенерологическом, гастроэнтерологическом, кардиоревматологическом, нефрологическом и отделении эндокринологии. Забор крови из вены проводили в период обострения хронической крапивницы по стандартным правилам. Группу сравнения составили 15 детей аналогичного возраста (средний возраст $6,8 \pm 0,84$ года), ранее не имевших клинических проявлений крапивницы и не страдающих сопутствующей аллергопатологией.

Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие рецидивирующего течения крапивницы на протяжении не менее 6 нед, сохранение сыпи в течение не более 24 ч. Критерии исключения: клинические признаки системного процесса и ревматических заболеваний, резидуальные геморагии, пурпура, наличие лихорадки при обострении крапивницы, суставной синдром, лабораторные признаки «параклинической» активности воспалительного процесса [9].

Первичное клинико-лабораторное обследование включало сбор анамнеза, общеклиническое, копрологическое, паразитологическое исследования, изучение биохимических показателей крови, определение IgE общим методом твердофазного ИФА (ХемаМедика), бактериологическое исследование (посев из зева, носа на флору), вирусологическое исследование крови на наличие антител к вирусам

Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, герпесвирусам 1-го и 2-го типов, микоплазме и хламидиям рнеumoniae. Проводилось ультразвуковое (УЗИ) исследование органов брюшной полости, почек и щитовидной железы. Определение гормонов щитовидной железы, тиреоидных антител, половых гормонов назначали по показаниям.

Методы исследования концентрации компонентов комплемента в сыворотке крови (C1inh, C4, C3a)

У всех пациентов с хронической крапивницей исследовали C1inh, C4, C3a в плазме крови методом ИФА с использованием наборов реактивов «ИФА-C1-инг», «ИФА-C4», «ИФА-C3a» (ООО «Цитокин»), предназначенных для количественного определения компонентов комплемента человека. Методика основана на применении «сэндвич»-варианта трехфазного ИФА. Для реализации этого варианта использовали два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к C1inh, C4, C3a компонентам комплемента человека. Одно из них было иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок) и обладало высокой специфичностью C1inh, (C4, C3a), второе было мечено пероксидазой хрена. На первой стадии анализа C1inh (C4, C3a) связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный C1inh (C4, C3a) взаимодействовал с конъюгатом вторых антител, меченных пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата было прямо пропорционально количеству C1inh (C4, C3a) в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окрашивания была прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывали концентрацию C1inh (C4, C3a) в определяемых образцах.

Методы статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ проводили в программе Statistica 6.0 с определением описательных статистик (средних значений, стандартной ошибки и вариационного размаха) и нормального распределения Гаусса. Кривую нормального распределения признаков представляли графически по закону распределения Гаусса, который характеризуется плотностью вероятности вида $(f(x))$, где максимальная ордината кривой,

равная $\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}}$, соответствует точке $x=m$. По мере

удаления от точки m плотность распределения уменьшалась, при $x \rightarrow \pm\infty$ кривая асимптотически приближается к оси абсцисс. Достоверность различий

в группах и связь показателей оценивали при помощи непараметрического теста Уилкоксона—Манна—Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением методов визуализации таблиц и гистограмм. Достоверными различиями сравниваемых параметров считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группа из 50 детей, страдающих хронической крапивницей, неоднородна по возрастному составу, что потребовало условно ее разделить с учетом возрастных иммунологических особенностей детей: от 0 до 2 лет — 8 (15%) детей, от 2 до 5 лет — 12 (24%) и от 5 до 17 лет — 30 (61%). До момента включения в исследование длительность заболевания пациентов в среднем составляла 2 года у 24 (52%), 2 (4%) детей имели наиболее длительные сроки болезни — 7 и 11 лет, у 21 (44%) пациента длительность болезни была менее года. Из 50 пациентов 19 (38%) имели только проявления крапивницы, а 31 (62%) — сочетание крапивницы и ангиоотеков.

Для уточнения характера крапивницы в обследуемой группе больных проводился анализ данных анамнеза, что являлось основным в клинической классификации форм заболевания. Установлено, что у 29 (58%) больных имела место отягощенная наследственность по аллергии и псевдоаллергии, включая крапивницу и ангиоотеки. При этом у 17 (34%) пациентов родственники страдали такими аллергическими заболеваниями, как атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма без проявлений крапивницы и ангиоотеков, а у 12 (24%) больных отягощенная наследственность включала сочетание аллергопатологии с наличием крапивницы и ангиоотеков в анамнезе.

Провоцирующими факторами обострения крапивницы являлись инфекционные и интеркуррентные заболевания, физические воздействия и стресс, идиопатические причины и сочетание перечисленных триггеров. При возникновении обострений на фоне инфекций, механических, стрессорных, холодовых факторов у 36 (72%) обследованных также отмечались эпизоды обострений с неустановленными причинами.

Инфекционные факторы (преимущественно острые респираторные заболевания) провоцировали появление крапивницы у 14 (27%) человек. В некоторых случаях ОРВИ были первичными в дебюте болезни и диагностировались как течение Эпштейна—Барр вирусной инфекции у 3 (6%) больных, цитомегалии — у 4 (8%), респираторного микоплазмоза — у 6 (13%). Обострения хронической соматической патологии являлись триггерами у 22 (46%) пациентов: бронхиальная астма у 9 (19%), хронические болезни желудочно-кишечного тракта у 13 (27%).

В структуре физической крапивницы у 36 (72%) детей отмечались появления сыпи при механических

раздражениях, у 16 (32%) — при стрессе и физической активности, у 5 (10%) — при воздействии холодом, у 4 (8%) — при провокации Солнцем. Практически каждая форма физической крапивницы сочетала в себе различные виды крапивницы и изолированно встречалась лишь у одного ребенка с холодовой крапивницей и положительным Дункан-тестом.

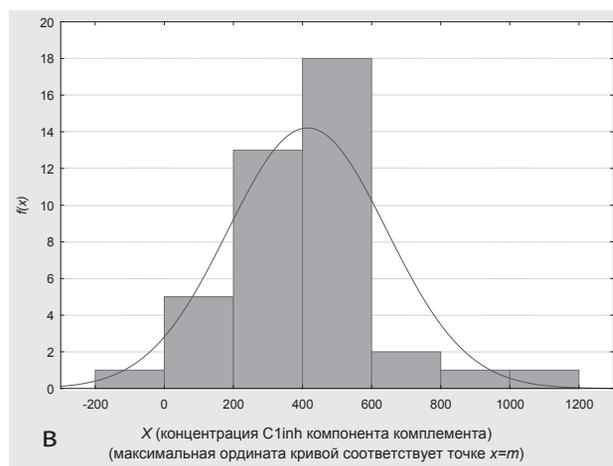
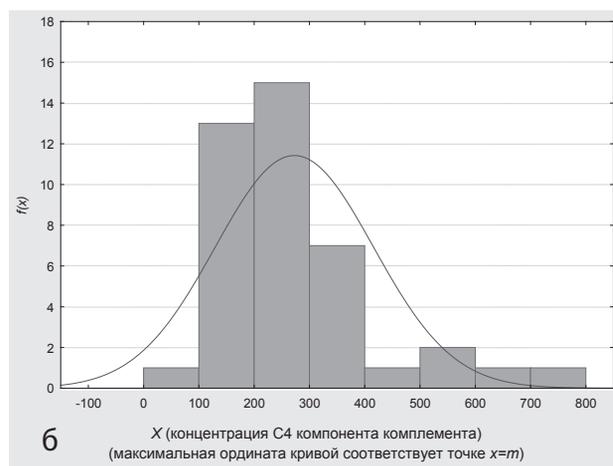
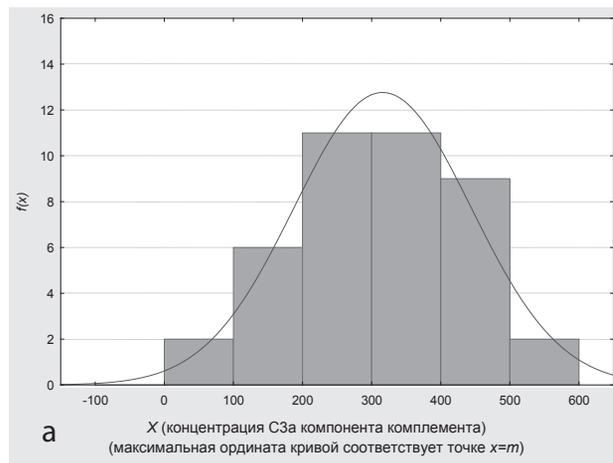


Рисунок. Кривая плотности распределения концентрации С3а (а), С4 (б) и С1inh (в) компонентов системы комплемента в общей группе детей с хронической крапивницей (по закону Гаусса).

Провокационные тесты расценивались как положительные не в каждом анамнестически доказанном случае физической крапивницы, что, вероятно, связано со степенью выраженности обострения и особенностями иммунной активации в период проведения пробы. При сочетании спонтанной хронической крапивницы с физическими формами хронической крапивницы выявлена максимальная длительность заболевания [10, 11].

При изучении концентрации компонентов комплемента в группе пациентов с хронической крапивницей выявлены следующие изменения. Уровень С3а у 45 (90%) детей был повышен, у 1 ребенка наблюдалось его снижение, у 4 — нормальные показатели. Снижение уровня С4 компонента комплемента отмечалось у 20 (40%) больных, нормальный уровень — у 25 (50%), повышенный — у 5 (10%). Повышение уровня C1inh регистрировалось у 32 (63%) детей, снижение — у 5 (10%), референтные значения — у 13 (27%). Плотность распределения концентрации компонентов комплемента представлена графически на кривой распределения (см. рисунок).

Повышение концентрации С3а компонента комплемента у большинства детей с обострением хронической крапивницы обусловлено функциональными характеристиками данной фракции, которая высвобождается при активации С3 и связывается

с рецептором С3аR на тучных клетках, базофилах, эозинофилах, вызывая высвобождение большого количества гистамина и цитокинов [12].

При анализе зависимости уровня С3а от возраста было установлено максимальное повышение этого показателя в младшей возрастной группе (от 0 до 2 лет), что связано с более активным воспалительным ответом у детей раннего возраста. В остальных возрастных группах уровень С3а также превышал референтные значения, что объясняется патогенетическими особенностями воспалительной реакции. Средние значения и стандартное отклонение данного показателя в разных возрастных группах представлены в табл. 1. При изучении уровня С3а в зависимости от длительности заболевания в группах пациентов, страдавших хронической крапивницей менее года и более года, различий не выявлено, что объясняется исследованием этого показателя в период обострения процесса (табл. 2).

В группе сравнения концентрация С3а превышала референтный интервал, но средние значения были ниже, чем в группе детей с хронической крапивницей. Повышение уровня С3а в группе сравнения, вероятно, было связано с возрастными особенностями и чувствительностью данной фракции к другим факторам, обуславливающим активацию системы комплемента (табл. 3).

Таблица 1. Концентрация компонентов системы комплемента у детей с хронической крапивницей разных возрастных групп ($M \pm m$)

Возрастная группа больных	С3а, нг/мл 50–150	С4, мкг/мл 200–500	C1inh, мкг/мл 150–350
0–2 года ($n=8$)	400,2±141,4	188,6±34,6	390,5±98,3
2–5 лет ($n=12$)	276,3±159,3	314,1±219,3	423,4±282,5
5–17 лет ($n=30$)	326,8±110,7	303,8±202,9	434,3±202,2

Примечание. Здесь и в табл. 3: в скобках — референтные значения в соответствующих единицах измерения.

Таблица 2. Концентрация компонентов системы комплемента (С3а, С4, C1inh) при различной длительности заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Длительность заболевания		<i>p</i>
	менее года	более года	
С3а, нг/мл	316,4±113,7	315,2±144	>0,05
С4, мкг/мл	299,6±20,4	174,5±29,5	<0,05
C1inh, мкг/мл	448,4±258,7	378,5±195	>0,05

Таблица 3. Результаты сравнительного исследования концентрации компонентов системы комплемента у обследованных детей ($M \pm m$)

Показатель	Дети с хронической крапивницей	Дети группы сравнения	<i>p</i>
С3а, нг/мл (50–150)	315,7±130,3	328,67±180,5	<0,05
С4, мкг/мл (200–500)	289,2±199,5	415±4,8	>0,05
C1inh, мкг/мл (150–350)	414,6±230,4	324,26±144,5	<0,05

При оценке концентрации C4 у детей с хронической крапивницей установлены следующие особенности: снижение показателя у 20 (40%) пациентов было связано с длительностью заболевания и избыточным «расходом» компонентов комплемента в связи с активацией системы, инициируемой антирецепторными аутоантителами через C1q рецепторы на мембране тучных клеток. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [13]. Факт воздействия антирецепторных антител через C1q рецептор с мембраной тучных клеток подтверждается положительной пробой с аутосывороткой и высоким уровнем спонтанной активации базофилов у пациентов с хронической крапивницей и низким уровнем C4. Выявленные изменения могут служить маркером аутоиммунного процесса (аутоиммунной крапивницы) [14].

Низкий уровень C4 компонента системы комплемента у 14 (27%) детей с хронической крапивницей ассоциировался с частыми респираторными заболеваниями, которые в большинстве случаев были единственным триггером обострения. Снижение показателя C4 в настоящем исследовании не являлось следствием общего дефицита C4 компонента системы комплемента, поскольку наличие SLE-подобного синдрома (системная красная волчанка) служило критерием исключения пациентов из исследования. Частичный дефицит C4, согласно данным литературы, являясь следствием аллельного полиморфизма (C4A или C4B), мог быть причиной частых респираторных инфекций у детей с хронической крапивницей, что подтверждает исследование L. Kainulainen и соавт. [15].

При анализе уровня C4 в зависимости от возраста пациентов с хронической крапивницей более низкие показатели регистрировались в младшей возрастной группе (0–2 года), а у старших детей уровень не выходил за рамки референтного интервала (см. табл. 1). Уровень C4 зависел от длительности заболевания и был статистически достоверно ниже в группе детей, страдавших крапивницей более года, тогда как у детей, болевших крапивницей менее года, находился в пределах нормы. Снижение этого показателя также объясняется истощением на фоне избыточной активации системы комплемента у детей с длительными сроками заболевания (см. табл. 2). В общей группе пациентов с хронической крапивницей средние значения C4 не превышали референтный интервал и статистически не отличались от детей без аллергии и псевдоаллергии показатель у группы сравнения (см. табл. 3).

Повышение концентрации фракции C1inh выявлено у 32 (63%) больных хронической крапивницей, что обусловлено чрезмерной активацией антителозависимого классического или лектинового пути. Показана отрицательная парная корреляция между уровнем C1inh и концентрацией C4 компонента системы

комплемента ($r=-0,6$), что является следствием избыточного потребления C4 на фоне активации классического пути системы комплемента. У детей с данными результатами предполагалась аутоиммунная природа хронической крапивницы, патогенетические механизмы которой связаны с антителозависимым иммунным ответом при хроническом течении заболевания. Повышение уровня C1inh на фоне снижения концентрации C4 являлось поводом для дополнительного обследования пациентов и исключения «брадикининовых» ангиоотеков, в том числе и наследственных, имеющих иную патогенетическую природу и, как следствие, другую тактику лечения [16].

Пациентам с хронической крапивницей с повышением уровня C1inh на фоне снижения концентрации C4 ($n=10$) проводилось повторное исследование уровня компонентов комплемента после стандартной терапии первой или второй линий (антигистаминные препараты или антигистаминные+антилейкотриеновые) [17]. У 7 из 10 больных через 1–1,5 мес показатели приобретали нормальные значения. У 3 детей уровень C1inh уменьшался, но превышал референтные значения, концентрация C4 нормализовалась. Это свидетельствовало о транзитном характере изменений лабораторных показателей и не было признаком функциональной недостаточности C1inh, встречающейся при «брадикининовых» ангиоотеках; последние входили в число критериев исключения пациентов из исследования [18].

Возрастных особенностей уровня C1inh у детей с хронической крапивницей выявлено не было. Концентрация C1inh превышала референтные значения во всех возрастных группах (см. табл. 1). Уровень C1inh был выше в группе детей, болевших крапивницей менее года, по сравнению с длительно болеющими (более 1 года), но разница между показателями статистически незначима (см. табл. 2).

При исследовании концентрации C1inh у детей основной группы (с хронической крапивницей) и группы сравнения (здоровые) выявлены следующие особенности. Концентрация C1inh превышала референтные значения у детей с хронической крапивницей и находилась в пределах нормы у здоровых детей в группе сравнения. Значения C1inh находились на верхней границе нормы в группе детей без аллергии и псевдоаллергии, что не дало статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения здоровых детей (см. табл. 3).

Заключение

Проведенным исследованием подтверждена гетерогенность патогенетических механизмов, приводящих к персистенции хронической крапивницы в детском возрасте. Выявленные особенности активации системы комплемента при обострении: повышение концентрации C3a и C1inh, снижение уровня C4; зависимость уровня C4 компонента от сроков

заболевания; корреляционные связи уровня C4 и C1inh; снижение концентрации C4 у детей с аутоиммунной крапивницей — свидетельствуют об участии системы комплемента в поддержании патологического процесса при хроническом течении крапивницы у детей. Полученные данные подтверждают, что тест для определения концентрации компонентов системы

комплемента является информативным, дает возможность определить активность процесса, уточнить патогенетические основы хронической крапивницы, исключить генетическую, аутовоспалительную патологию, что является важным в клинической практике для выбора тактики ведения и лечения детей с хроническим течением крапивницы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница. М.: Новости медицины и фармации 2010; 322. (Gorjachkina L.A., Nenasheva N.M., Borzova E.Yu. Urticaria. Moscow: Novosti mediciny i farmacii 2010; 322.)
2. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. М.: Практическая медицина 2012; 115. (Kolhir P.V. Urticaria and angioedema. Moscow: Prakticheskaja medicina 2012; 115.)
3. Мейл Д., Броstoff Дж., Рот Д. Б., Роутт А. Иммунология. М.: Логосфера 2007; 87. (Mail D., Brostoff J., Roth D.B., Routt A. Immunology. Moscow: Logosfera 2007; 87.)
4. Kotnik V. Complement in skin diseases. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2011; 20: 1: 3–11.
5. Mortensen S., Kidmose R.T., Petersen S.V. et al. Structural Basis for the Function of Complement Component C4 within the Classical and Lectin Pathways of Complement. J Immunol 2015; 194: 11: 5488–5496.
6. Truedsson L. Classical pathway deficiencies — A short analytical review. Mol Immunol 2015; 15: 16: 567–574.
7. Imbalzano E., Casciaro M., Quartuccio S. et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. Allergy Astma Proc 2015; 35: 4: 295–302.
8. Wu E.Y., Saini S.S. Chronic Idiopathic Urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 6: 1003–1014.
9. Duvancić T., Lugović-Mihić L., Brekalo A. et al. Prominent features of allergic angioedema on oral mucosa. Acta Clin Croat 2011; 50: 4: 531–538.
10. Metz M., Weller K., Neumeister C. Rupatadine in Established Treatment Schemes Improves Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms and Patients' Quality of Life: a Prospective, Non-interventional Trial. Dermatol Ther (Heidelb) 2015; 5: 4: 217–230.
11. Пампура А.Н., Соловей Т.Н. Современные подходы к диагностике и терапии крапивницы у детей. РМЖ 2008; 2: 4: 1534. (Pampura A.N., Solovej T.N. Current approaches to diagnosis and therapy of urticaria in children. RMG 2008; 2: 4: 1534.)
12. Maurer M., Magerl M., Metz M. et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11:10: 971–977.
13. Blaskó B., Széplaki G., Varga L. et al. Relationship between copy number of genes (C4A, C4B) encoding the fourth component of complement and the clinical course of hereditary angioedema (HAE). Mol Immunol 2007; 44: 10: 2667–2674.
14. Логунов О.В., Башкина О.А., Козлов Л.В., и др. Система комплемента при осложненном течении atopического дерматита у детей. Астраханский медицинский журнал 2012; 7: 2: 18–22. (Logunov O.V., Bashkina O.A., Kozlov L.V. et al. The complement system in severe course of atopic dermatitis in children. Astrahanskij medicinskij zhurnal 2012; 7: 2: 18–22.)
15. Kainulainen L., Peltola V., Seppänen M. et al. C4A deficiency in children and adolescents with recurrent respiratory infections. Hum Immunol 2012; 73: 5: 498–501.
16. Kjaer L., Bygum A. Hereditary Angioedema in Childhood: A Challenging Diagnosis You Cannot Afford to Miss. Pediatr Dermatol 2012; 26: 3: 235–240.
17. Maurer M., Church M.K., Gonçalo M. et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 2: 9: 854–861.
18. Asero R., Tedeschi A., Marzano A.V. et al. Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more. Expert Rev Clin Immunol 2015; 2: 5: 537–543.

Поступила 29.03.16