

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Лебедкина Марина Сергеевна

**Клинико-лабораторные особенности сочетанных форм хронических
индуцируемых крапивниц как отдельного фенотипа заболевания**

3.2.7. Иммунология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Фомина Дарья Сергеевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Хроническая индуцируемая крапивница: определение, классификация, эпидемиология, клинические проявления, общие патогенетические аспекты, диагностические алгоритмы	16
1.1.1. Определение	16
1.1.2. Классификация	16
1.1.3. Эпидемиология	17
1.1.4. Клинические проявления	17
1.1.5. Общие патогенетические аспекты	17
1.1.6. Диагностические алгоритмы	19
1.2. Наиболее часто встречающиеся подтипы хронических индуцируемых крапивниц	23
1.2.1. Симптоматический дермографизм	23
1.2.2. Холинергическая крапивница	25
1.2.3. Холодовая крапивница	28
1.3. Особенности сочетания хронической спонтанной и хронической индуцируемой крапивниц	32
1.3.1. Распространенность	32
1.3.2. Клинические особенности	33
1.3.3. Ответ на терапию	35
1.4. Нерешенные вопросы хронических индуцируемых крапивниц	36
1.4.1. Сочетание различных форм хронических индуцируемых крапивниц	36
1.4.2. Критический порог стимула	37
1.4.3. Сопутствующие заболевания	39
1.5. Терапия хронических индуцируемых крапивниц	40
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Клиническая характеристика пациентов	47
2.2. Методология проведения провокационного тестирования	52

2.3. Валидизированные шкалы, используемые в исследовании	59
2.4. Методы статистического анализа	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
3.1. Общая характеристика пациентов с хронической индуцируемой крапивницей	62
3.2. Сравнение пациентов с комбинированными хроническими индуцируемыми крапивницами (n=63) и изолированной формой (n=125)	63
3.3. Сравнительная характеристика различных комбинаций хронических индуцируемых крапивниц	71
3.4. Сравнение комбинированного и изолированного симптоматического дермографизма	73
3.5. Сравнение комбинированной и изолированной холодовой крапивницы	75
3.6. Сравнение комбинированной и изолированной холинергической крапивницы	77
3.7. Сравнительный анализ трех изолированных хронических индуцируемых крапивниц	78
3.8. Сравнительный анализ пациентов с комбинированными и изолированными формами хронических индуцируемых крапивниц в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей хронической спонтанной крапивницы	81
3.9. Дебюты	83
3.9.1. Оценка дебютов крапивниц в группе комбинированных хронических индуцируемых крапивниц	83
3.9.2. Оценка дебютов крапивниц в группе комбинированных хронических индуцируемых крапивниц с сопутствующей хронической спонтанной крапивницей	84
3.9.3. Оценка дебютов крапивниц в группе изолированных хронических индуцируемых крапивниц с сопутствующей хронической спонтанной крапивницей	86
3.10. Критический порог триггера	87
3.10.1. Оценка критического порога триггера	87

3.10.2. Корреляционные связи критического порога триггера и различных признаков.....	88
3.11. Терапия и качество жизни	89
3.12. Оценка долгосрочных исходов в группе комбинированных хронических индуцируемых крапивниц	91
3.12.1. Пациенты, получающие омализумаб.....	93
3.12.2. Пациенты, получающие дупилумаб	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая индуцируемая крапивница (ХИНДК) – вид хронической крапивницы (ХК), характеризующийся рецидивирующими зудящими волдырями и/или ангиоотеками (АО) в течение 6 недель и более в ответ на воздействие специфического триггера [1].

Значимость ХИНДК обусловлена рядом факторов: распространенностью, продолжительностью, существенным влиянием на различные сферы жизни, риском развития системных симптомов, в том числе жизнеугрожающих, неэффективностью проводимой терапии у части пациентов, а также формированием экономического бремени на систему здравоохранения.

В общей популяции распространенность ХИНДК составляет около 0,5% [2], а среди всех пациентов с ХК 20-30% [3]. Однако в настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ХИНДК. Например, по результатам эпидемиологического исследования в г. Москве с 2017 по 2021 г количество пациентов с холинергической крапивницей (ХолинК) возросло более чем в три раза по сравнению с данными 2017 г., холодовой крапивницы (ХолК) – в 2,5 раза [4].

Пик заболеваемости ХИНДК приходится на 2-4 декаду жизни [1, 5], а продолжительность заболевания в среднем составляет от 3,6 до 6,9 лет [6]. Отдельные виды ХИНДК (например, ХолК) могут рецидивировать в течение 20 лет и более; в целом для ХИНДК характерны бóльшая длительность заболевания и меньшая частота случаев спонтанной ремиссии в течение одного года в сравнении с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) [2]. Данная группа заболеваний оказывает негативное влияние на качество жизни, в том числе на профессиональную деятельность [7]. Таким образом, от ХИНДК страдает молодое, трудоспособное население, при этом отмечается большая длительность

заболевания. В сумме это создает нагрузку на систему здравоохранения, а также ведет к снижению работоспособности и ухудшению общего состояния трудоспособного населения.

Помимо возникновения зудящих высыпаний и/или АО, клиническая картина заболевания может включать различные системные проявления [2]. Сюда относят анафилаксию, респираторные проявления [8–11], орофарингеальный АО, носящий жизнеугрожающий характер [12, 13]. При этом распространенность системных проявлений при некоторых формах ХИНДК может достигать 50% [14–21].

Следует помнить о том, что у пациента возможно сочетание нескольких видов ХИНДК, в связи с чем в международных согласительных документах подчеркивается необходимость верификации с помощью провокационного тестирования всех триггеров ХИНДК, которые предположительно могут быть значимыми [7].

Несмотря на активное развитие персонализированной медицины и выделение отдельных фенотипов и эндотипов, в том числе у пациентов с ХСК [22], у пациентов с ХИНДК изучение данного вопроса отсутствует.

Ранее в мировой литературе не проводилось исследований, включавших большое количество пациентов с комбинированными формами ХИНДК (кХИНДК). Существующие исследования ограничиваются единичными отчетами и небольшими сериями клинических случаев [23–25]. Данные работы рассматривают наличие у пациентов кХИНДК в рамках сопутствующего для ХСК заболевания.

Несмотря на то что проведение провокационного тестирования рекомендовано различными отечественными и международными согласительными документами [2, 7, 26], в 77,32% случаев, согласно эпидемиологическому исследованию ХИНДК в г.Москве [4], диагноз «ХИНДК» у пациентов был выставлен без проведения провокационного тестирования. В исследовании Pereira et al. [27] из 191 пациентов, которые считали, что страдают теми или иными формами ХИНДК, у 25,3 % пациентов клинические подозрения

по результатам провокационного тестирования не подтвердились. Отсутствие проведения провокационного тестирования может приводить, таким образом, к гипо- и гипердиагностике ХИНДК (вследствие отсутствия приборов для диагностики ХИНДК и верификации диагноза по анамнезу).

О критическом пороге триггера известно, что его измерение помогает оптимизировать элиминационные мероприятия, а также корректировать и отслеживать эффективность проводимой терапии, в связи с чем рекомендуется проводить повторные тестирования во время динамического наблюдения [7]. Однако сравнение критических порогов в различных группах, а также его корреляция с другими признаками ранее не проводились.

Изучение эффективности существующих терапевтических опций свидетельствует, что несмотря на использование терапии первой линии – неседативных антигистаминных лекарственных средств (нсАГЛС), при ХИНДК они бывают неэффективны в большом количестве случаев, в том числе до 50% пациентов не контролируют активность заболевания даже при приеме эскалированных доз [3, 28, 29]. Назначение омализумаба для лечения пациентов с ХИНДК в настоящее время осуществляется off-label. Ни одно из исследований не изучает эффективность терапии нсАГЛС и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов с ХИНДК с изолированными или комбинированными формами.

На основании всего вышеописанного остро стоит проблема фенотипирования пациентов внутри такого обширного диагностического понятия, как ХИНДК.

Степень разработанности темы исследования

В настоящий момент в России нет опубликованных исследований, посвященных изучению такого фенотипа хронической крапивницы, как кХИНДК. Не изучены клинические и лабораторные особенности, ответ на терапию на больших выборках пациентов, не проводилась оценка дебютов различных форм

ХК относительно друг друга, отсутствуют данные о величине критического порога стимула и его корреляции с различными клиническими и лабораторными признаками. Единственным доступным методом терапии у пациентов с ХИНДК в РФ остаются нсАГЛС, при этом отсутствуют работы, подчеркивающие необходимость поиска альтернативных терапевтических опций. В России и в мировой литературе нет исследований, посвященных изучению долгосрочных исходов, а также эффективности ГИБТ у пациентов с кХИНДК.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является комплексное изучение комбинированных форм хронической индуцируемой крапивницы, как нового фенотипа, для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинических и лабораторных особенностей кХИНДК в сравнении с изолированными (иХИНДК).
2. Охарактеризовать варианты кХИНДК с наиболее распространенными формами ХИНДК: симптоматическим дермографизмом (СДГ), ХолинК (ХолинК), ХолК (кХолК).
3. Изучить хронологию дебюта симптомов сопутствующей ХСК и ХИНДК в группе кХИНДК.
4. Определить пороговые значения триггера у больных с кХИНДК и иХИНДК.
5. Оценить эффективность терапии нсАГЛС в стандартных и эскалированных дозах у больных с кХИНДК.
6. Описать долгосрочные исходы изучаемого фенотипа ХК при различных терапевтических схемах.

Научная новизна

Впервые на основе комплексного исследования с использованием современных методов обследования у больных ХИНДК выявлен новый фенотип – кХИНДК. Описаны ранее не выделявшиеся сочетания симптоматического дермографизма (СДГ), холодовой (ХолК) и холинергической крапивниц (ХолинК) с другими формами ХИНДК (комбинированный СДГ – кСДГ, комбинированная ХолК – кХолК, комбинированная ХолинК – кХолинК). Впервые описаны ранее неизвестные клинико-лабораторные особенности у пациентов с кХИНДК. Показано, что у больных с кХИНДК в отличие от иХИНДК отмечается высокий риск развития АО, распространенности сопутствующей ХСК, более высокое содержание эозинофилов в крови и отсутствует атопический дерматит (АтД). Впервые проведена оценка критического порога триггера у пациентов с кХИНДК и иХИНДК, а также корреляции порога с различными клинико-лабораторными данными. Оценена эффективность терапии нсАГЛС у пациентов с различными фенотипами заболевания. Доказано, что данные препараты в стандартных и эскалированных дозах неэффективны у большинства больных с ХИНДК. Впервые у пациентов с кХИНДК оценены долгосрочные исходы. Получены ранее не описанные данные по эффективности проведения ГИБТ у пациентов с кХИНДК.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненного анализа впервые выделен и описан новый фенотип ХИНДК – комбинированная форма, определены его клинико-лабораторные особенности.

Продемонстрирована необходимость проведения провокационного тестирования не только для диагностики заболевания, но и для измерения критического порога стимула, что поднимает вопрос о необходимости регистрации в Российской Федерации медицинских приборов для проведения тестирования у пациентов с ХИНДК.

Выявлена потребность пересмотра существующих в Российской Федерации диагностических и лечебных алгоритмов для пациентов с различными формами ХИНДК.

Произведена оценка долгосрочных исходов и оценка эффективности терапии ГИБТ у пациентов с кХИНДК.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой проспективноеодноцентровое исследование с включением 188 пациентов. В ходе выполнения работы проведен подробный анализ анамнестических данных, оценка эффективности проводимой терапии с применением валидизированных опросников. Применены такие методы исследования, как рутинные лабораторные исследования, провокационное тестирование с измерением критического порога триггера у пациентов с СДГ, ХолК и ХолинК. Выполнена оценка исходов у пациентов с кХИНДК, а также анализ применения терапии ГИБТ в данной когорте. Также изучены отечественные и зарубежные научные источники, информация из которых сопоставлена с выявленными статистическими данными и с результатами опубликованных исследований по сходной проблематике. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1.КХИНДК представляет собой отдельный фенотип с клинико-лабораторными особенностями: высокой встречаемостью АО и сопутствующей ХСК, высоким уровнем эозинофилов крови и отсутствием АтД.

2.Совпадение времени дебюта 2 индуцируемых форм при кХИНДК и альтернативное время начала сопутствующей ХСК свидетельствует о возможных

различиях в патогенетической основе заболеваний и общности механизмов развития ХИНДК.

3. Определение критического порога спектра триггеров кХИНДК в комплексе с их фенотипическими особенностями формирует рациональную диагностическую и лечебную тактику.

4. При ХИНДК процент пациентов с отсутствием терапевтического ответа на нсАГЛС вне зависимости от режима дозирования превышает 80%; применение анти-IgE и анти-IL-4R α терапии может считаться приоритетным с учетом эффективности и долгосрочных исходов лечения.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты внедрены в повседневную клиническую практику отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52 Департамента Здравоохранения Москвы. Материалы работы входят в рабочую программу для студентов, ординаторов кафедры «Клинической иммунологии и аллергологии» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в программу школ врачей-аллергологов и иммунологов образовательного центра Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52 Департамента Здравоохранения Москвы.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Данные пациентов с комбинированными формами индуцируемых крапивниц, подтверждённых провокационным тестированием» (в соавт. Фоминой Д.С., Кругловой Т.С., Лебедкиной М.С. и др.), RU 2025621513, 03.05.2025 [30].

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), номер государственной регистрации – 121040500254.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по сформулированной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки): п. 6 – разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других иммунопатологических процессов; п. 7 – разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий.

Степень достоверности и апробация результатов

Цели и задачи диссертации сформулированы в соответствии с необходимостью изучения отдельного фенотипа кХИНДК. Исследование основано на данных библиографического анализа отечественных и зарубежных источников. В работе проведены проспективный анализы исследуемых когорт с использованием современных статистических методов анализа баз данных. Сформулированные в работе научные положения выведены из клинических данных, подвергшихся достоверной статистической обработке. Степень достоверности полученных результатов обеспечена научным обоснованием цели и задач исследования, достаточной выборкой (188 пациентов с

верифицированным диагнозом ХИНДК) с применением современных диагностических и лечебных методов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» протокол № 58/24 от 25.12.2024 года.

Апробация диссертации состоялась 15.12.2025 на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский университет) протокол № 10.

Результаты исследования были представлены на конференциях и конгрессах:

1) «Измерение порогового значения температуры при провокационном тестировании пациентов с температурной крапивницей», XVII Международная научно-техническая конференция, 23–26 сентября 2024 г, Суздаль;

2) «Chronic inducible urticarial – Having more than one is common and clinically relevant» 7th UCARE Global Urticaria Forum, 4–5 декабря 2024 г., постерный доклад, Берлин, Германия;

3) «Комбинированные индуцированные крапивницы – сложный фенотип. Премьера новой тематической монографии памяти Профессора Маркуса Маурера» Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием, 10–11 декабря 2024 г., доклад, Москва;

4) «Комбинированные ХИК – сложный фенотип. Премьера новой тематической монографии памяти Маркуса Маурера» Научно-практическая конференция «Современные практики референсных центров Ga2len: ACARE, UCARE, ADCARE», 14 декабря 2024 г, доклад, Москва;

5) «Assessment of antihistamine treatment response and critical triggerthreshold in patients with combined and standalone forms of chronic inducibleurticaria » UCARE Conference 2025, 4–5 декабря 2025 г, постерный доклад, Мумбаи, Индия.

Личный вклад автора

Автор лично провел поиск литературных источников по теме диссертации, на основе анализа актуальных проблем была сформулирована цель исследования и в дальнейшем разработаны задачи. Автор является практикующим врачом аллергологом-иммунологом и осуществлял сбор анамнеза с последующим формированием и регистрацией базы данных для последующего статистического анализа и изучения полученных результатов, лично проводил провокационное тестирование у пациентов, в том числе измерение критического порога триггера. Автор подготовил публикации по теме диссертации, написал текст диссертации, определил практические рекомендации. Таким образом, вклад автора является несомненным и определяющим на всех этапах настоящего исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе – 4 статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 1 свидетельство о регистрации базы данных, 1 монография, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, главу собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы; иллюстрирована 18 таблицами и 51 рисунком. Список

литературы включает 197 источников, 7 из которых отечественные и 190 – зарубежные.

Библиографический анализ выполнен в соответствии с целями и задачами исследования. В обзоре представлены основные данные об эпидемиологии, классификации, патогенезе, клинических проявлениях, основных триггерах, диагностических инструментах и имеющихся терапевтических опций у пациентов с ХИНДК.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая индуцируемая крапивница: определение, классификация, эпидемиология, клинические проявления, общие патогенетические аспекты, диагностические алгоритмы

1.1.1. Определение

Хроническая индуцируемая крапивница – вид хронической крапивницы, который характеризуется рецидивирующими зудящими волдырями и/или АО в течение 6 недель и более в ответ на воздействие специфического триггера [1]. Данная группа заболеваний оказывает негативное влияние на качество жизни, в том числе на профессиональную деятельность [7].

1.1.2. Классификация

В настоящее время выделяют 2 подтипа ХИНДК [7]:

Физические формы крапивницы:

- симптоматический дермографизм (СДГ);
- холодовая крапивница (ХолК);
- тепловая крапивница (ТеплК);
- замедленная крапивница от давления (ЗКД);
- солнечная крапивница (СК);
- вибрационный ангиоотек (ВА).

Нефизические формы крапивницы:

- холинергическая крапивница (ХолинК);
- аквагенная крапивница (АК);
- контактная крапивница (КК).

1.1.3. Эпидемиология

В общей популяции распространенность ХИНДК составляет около 0,5% [2], а среди всех пациентов с ХК 20–30% [3]. У взрослых пациентов с ХИНДК отмечается преобладание женского пола (74%–81,4% по данным различных исследований) [27, 31]. Пик заболеваемости ХИНДК приходится на 2–4 декаду жизни [1, 5]. ХИНДК характеризуется более длительным течением, чем ХСК [2], в среднем она составляет от 3,6 до 6,9 лет [6], в то время как ХСК продолжается в течение года у более 70% пациентов и у только у 14% сохраняется более 5 лет [26].

1.1.4. Клинические проявления

Клиническая картина ХИНДК включает возникновение зудящих волдырей и/или АО, которые, как правило, ограничены участками кожи, подвергшимся воздействию специфического для каждого вида ХИНДК триггера [7]. Симптомы при большинстве ХИНДК обычно появляются в течение 10 мин после воздействия триггера и проходят бесследно в течение 1–3 ч после прекращения воздействия, за исключением ЗКД, при которой симптомы появляются только через несколько часов после воздействия триггера и продолжаются до 24 ч [3]. При многих подтипах ХИНДК могут возникать системные симптомы. По данным исследований у значительной части пациентов с ХолК и ХолинК (от 35 до 70 %) наблюдаются системные реакции (анафилаксия, респираторные, желудочно-кишечные или сердечно-сосудистые реакции) после длительного воздействия холода и физической нагрузки соответственно [2].

1.1.5. Общие патогенетические аспекты

В данной части указаны общие сведения патогенеза всех ХИНДК, частные вопросы патогенеза каждой обсуждаемой формы ХИНДК представлены в

соответствующих разделах. Патогенез различных ХИНДК в настоящее время до конца не ясен, хотя выделяют несколько общих моментов. Ключевой клеткой, участвующей в патогенезе, является тучная клетка (ТК). При ее активации и дегрануляции происходит выброс широкого спектра провоспалительных медиаторов, например, гистамина [32–34]. Более того, существуют прямые и косвенные доказательства высвобождения гистамина при анализе *in vivo* и *in vitro* у всех типов ХИНДК [35]. Однократное лечение барзолволимабом, анти-К1Т-моноклональным антителом, истощающим ТК, полностью устранило симптомы у пациентов с СДГ и ХолК [36]. Эффективность анти-IgE терапии в лечении пациентов с ХИНДК указывает на участие IgE в патогенезе. Кроме того, у пациентов с ХИНДК по сравнению с контрольной группой здоровых людей активация базофилов была повышена [37]. ТК и базофилы могут также активироваться через IgE-независимые пути. Изучается роль каналов переходного рецепторного потенциала (TRP), которые могут регулироваться изменениями температуры, pH или осмоляльности и вызывать приток кальция в клетки. Исследования, проведенные на линии клеток базофильной лейкемии крысы, показали, что канал переходного рецепторного потенциального катионного канала подсемейства М, член 8 (TRPM8), активируется при воздействии холода и приводит к высвобождению медиаторов воспаления [38]. Однако последующие исследования ТК человека не выявили экспрессии TRPM8 или функциональных мутаций в TRPM8 у пациентов с ХолК [39]. Роль других белков TRP в ХИНДК неизвестна.

Гистологическая картина биопсии кожи у пациентов с ХК демонстрирует присутствие мононуклеарных клеток (CD4+ Th1 и Th2 лимфоцитов), эозинофилов, нейтрофилов, базофилов, ТК (содержащихся в повышенном количестве в том числе в непораженных участках кожи) и активированных макрофагов. В некоторых биоптатах обнаруживается отек с небольшим количеством или отсутствием клеточного инфильтрата, в то время как в других биоптатах присутствует периваскулярное отложение, поскольку имеется мононуклеарный инфильтрат, который не повреждает стенку сосуда [40].

1.1.6. Диагностические алгоритмы

Диагностика ХИНДК включает сбор анамнеза, физикальное обследование, диагностические лабораторные исследования и инструментальные исследования (в том числе проведение провокационного тестирования) [26].

При сборе анамнеза в первую очередь следует определить специфический триггер, вызывающий появление симптомов. Пациенты с сопутствующей ХСК могут не понимать, что у них есть ХИНДК. В связи существует ряд обязательных вопросов для пациентов с ХСК, а также всех пациентов с подозрением на ХИНДК: «Можете ли вы сделать так, чтобы ваши высыпания появились?», и, если да, «Как вы можете спровоцировать высыпания?» [3]. Помимо этих вопросов существует ряд важных аспектов, на которые следует обратить внимание при сборе анамнеза: время начала заболевания; частота и длительность высыпаний; форма, размер и локализация высыпаний; суточные колебания; сопутствующий АО; сопутствующие субъективные ощущения, например зуд, боль, жжение, семейный анамнез крапивницы, иных атопических заболеваний, ранее или в настоящее время имевшие место инфекции, хронические заболевания; психосоматические и психические заболевания; хирургические вмешательства; заболевания желудочно-кишечного тракта; применение лекарственных препаратов (например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)); связь симптомов с пищей; связь с менструальным циклом; вредные привычки; вид профессиональной деятельности и наличие хобби; стресс; результаты предшествующего обследования и терапии [1]. С целью оценки качества жизни, активности заболевания и контроля эффективности лечения необходимо заполнение валидизированных опросников.

При физикальном обследовании обращают внимание на наличие уртикарных элементов и/или АО [26]. Помимо этого для диагностики возможно использование фото- и видеоматериалов, предоставленных пациентом [2].

В качестве лабораторного обследования пациентов с ХК рекомендовано проведение клинического анализа крови, в том числе с целью определения уровня

эозинофилов, базофилов, общего IgE. Дополнительно с целью диагностики возможных причин ХК пациентам возможно проведение биохимического анализа крови, IgG к тиреопероксидазе, определение уровня СРБ для оценки системных реакций, исключение паразитарной инвазии, инфекций (в т.ч. *Helicobacter pylori*), определение антинуклеарных антител к Sm-антигену (антигенам ядра клетки и Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)), исследование уровня ингибитора С1-эстеразы (С1-ИНГ) в крови и определение функциональной активности С1-ИНГ в крови методом иммуноферментного анализа (при наличии сопутствующих АО), исследование уровня комплемента и его фракций в крови (исследование уровня С3 фракции комплемента; исследование уровня С4 фракции комплемента; С1q компонентов комплемента) при подозрении на уртикарный васкулит [26].

Всем пациентам с ХИНДК рекомендовано проведение провокационного тестирования. Важность провокационного тестирования была продемонстрирована в исследовании Pereira et al. [27], где из 191 пациентов, которые считали, что имеют у себя те или иные формы ХИНДК, у 25,3 % пациентов клинические подозрения по результатам провокационного тестирования не подтвердились. Варианты проведения диагностических тестов для каждой из форм ХИНДК представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Доступные провокационные тесты для верификации ХИНДК (адаптировано из [26, 41])

Диагноз	Провокационное тестирование	Рекомендованная локализация/ время экспозиции	Время оценки реакции
Симптоматический дермографизм	Тест с закрытой шариковой ручкой или тупым шпателем; FricTest® ¹ ; Дермографометр ²	Ладонная сторона предплечья или спина Секунды во время проведения	В течение 10 минут
Замедленная крапивница от давления	Ношение груза (7 кг на плечевом ремне шириной 3 см); Вертикальная аппликация груза с помощью полых стержней	Спина, бедро или предплечье 15 минут	Через 4-6 часов
Холодовая крапивница	Тающий кубик льда (в пластиковом пакете); TempTest® ³	Ладонная сторона предплечья 5 минут	В течение 10 минут

Продолжение Таблицы 1

Солнечная крапивница	Солнечные имитаторы с фильтрами (УФ-А и УФ-В) или монохроматорами (УФ-А и УФ-В, видимый свет).	Ягодицы Ладонная сторона предплечья 5 минут	В течение 10 минут
Тепловая крапивница	Металлические/стеклянные цилиндры, наполненные горячей водой; Ванны с горячей водой; TempTest® ³	Ладонная сторона предплечья 5 минут	В течение 10 минут
Вибрационная крапивница	Вихревой миксер ⁴	Ладонная сторона предплечья 5 минут	В течение 10 минут
Холинергическая крапивница	Пульс-контролируемое исследование на велоэргометре или беговой дорожке	30 минут	В течение 10 минут
Аквагенная крапивница	Влажное полотенце (смоченное водой температурой 35-37 °С), приложенное к коже	Туловище или область, на которой возникали симптомы по анамнезу	В течение 10 минут
Примечание: ¹ – FricTest® (Moxie GmbH, Берлин, Германия); не зарегистрирован в РФ [42]; ² – Калиброванный дермографометр с настройками шкалы от 0 до 15, что соответствует диапазону давления на наконечник от примерно 20 до 160 г/мм ² , (HTZ Limited, Нью Аддингтон, Великобритания); не зарегистрирован в РФ [7]; ³ – TempTest®: с температурным градиентом от 4 до 44 °С (Courage & Khazaka, Кёльн, Германия) ; не зарегистрирован в РФ [43]; ⁴ – Лабораторный вихревой миксер (скорость вращения миксера от 780 до 1380 об/мин в течение 5 минут) [7]			

Следует помнить о том, что у пациента возможно сочетание нескольких индуцируемых крапивниц, в связи с чем с помощью провокационного тестирования необходимо проверить все триггеры ХИНДК, которые предположительно могут быть значимыми [7]. В редких случаях для появления симптомов ХИНДК требуется одновременное воздействие двух или более триггеров [7].

В работе Maurer et al. 2024 [3] предложена схема диагностики ХИНДК (рисунок 1). Авторами предлагается (1) опросить пациентов на предмет потенциальных триггеров; (2) произвести оценку релевантности всех предположительных триггеров с помощью провокационного тестирования по установленным протоколам (3); при отрицательных результатах провокационных тестов опросить пациентов более подробно на предмет предыдущих провоцирующих ситуаций (4), а также попросить сфотографировать высыпания, вызванные триггерами в реальной жизни (5); повторить провокационное

тестирование, несмотря на отрицательный результат, если анамнез настойчиво подтверждает наличие триггера; возможна модификация тестирования в соответствии с информацией, полученной от пациентов (изменить место проведения теста, силу или длительность воздействия триггера или тестировать несколько триггеров одновременно) (6); результатами могут быть типичный положительный ответ, атипичный (атипичные случаи ХИНДК характеризуются отрицательными результатами стандартных провокационных тестов и положительными результатами модифицированных провокационных тестов) (7) и отрицательный ответ (необходимость проведения дифференциальной диагностики ХИНДК) (8).

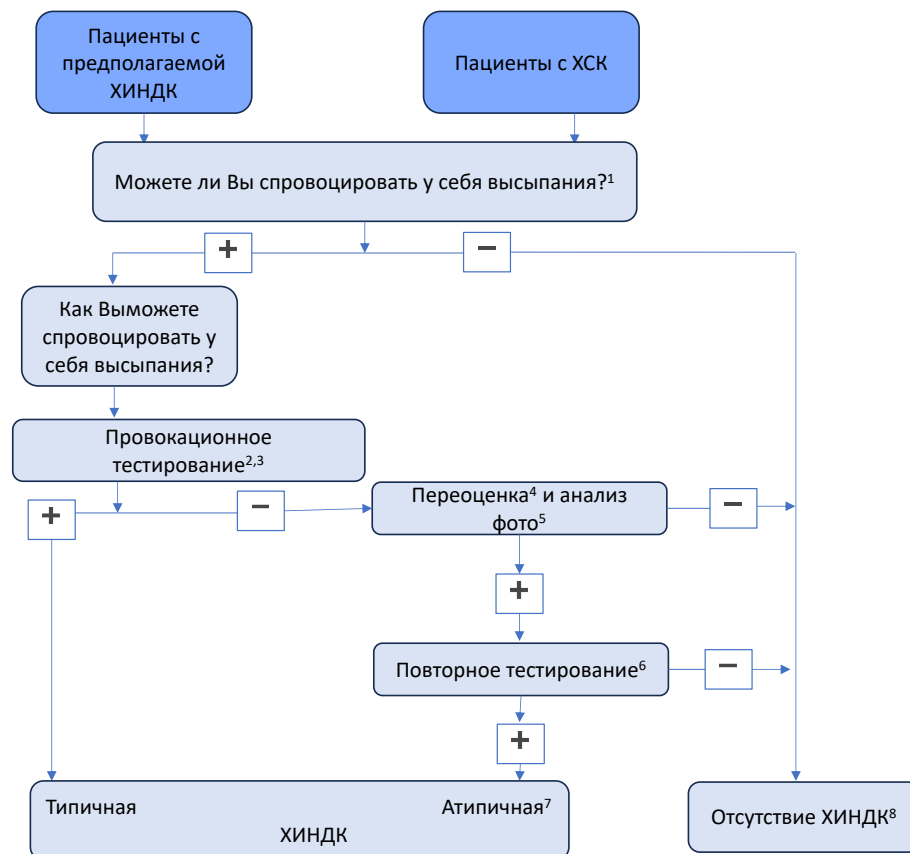


Рисунок 1 — Диагностика хронической индуцируемой крапивницы. Адаптировано из [3]

В дифференциальный диагноз ХИНДК включены: ХСК, аутовоспалительные заболевания (с ХолК), анафилаксия физического усилия (с ХолинК), заболевания, характеризующиеся триггерным зудом без образования

сыпи, например, аквагенный зуд (с АК), и заболевания с триггерными кожными воспалительными реакциями, которые не являются крапивницей, например, полиморфные световые поражения (с СК) [3], а также, брадикинин-опосредованные АО у пациентов с АО [7].

1.2. Наиболее часто встречающиеся подтипы хронических индуцируемых крапивниц

Наиболее распространенными ХИНДК по данным исследований являются СДГ, ХолК, ХолинК [2, 24, 44–46].

1.2.1. Симптоматический дермографизм

Симптоматический дермографизм (уртикарный дермографизм, дермографическая крапивница) – подтип ХИНДК, характеризующийся возникновением зуда и/или чувства жжения и линейных уртикарных высыпаний на коже в ответ на механическое раздражение [7, 47].

В общей популяции встречается в 1–5% случаев [7], среди пациентов с ХИНДК до 38% в детской популяции и до 78% у взрослых [48]. Распространенность данной крапивницы в г. Москве (в период с 2017 по 2021 г), составила 11,12%, и явилась самой распространенной среди всех ХИНДК [4]. СДГ чаще встречается у молодых людей с пиком начала заболевания на третье десятилетие жизни [5, 49, 50]. Средняя продолжительность заболевания составляет 6,5 лет с большой вариабельностью, после чего наступает спонтанная ремиссия [51, 52].

После воздействия триггерного фактора уртикарные элементы при СДГ появляются, как правило, через несколько минут и могут сохраняться до 2 часов [7, 53]. Уртикарные высыпания могут быть линейными или повторять контур воздействия триггера, кожа над уртикарным элементом гиперемирована. В качестве триггеров могут выступать расчески, царапины, трение одеждой, твердым

предметом, постельным бельем. Так же симптомы могут возникать при мытье мочалкой, массаже, кожном аллерготестировании [54]. При изолированной форме СДГ АО, как правило, отсутствуют [55].

Представляются интересными результаты исследований, подтверждающие влияние приема пищи на симптомы СДГ у некоторых пациентов. В исследовании Yücel et al. [56] на основании результатов у 17 пациентов предложено выделять 2 вида СДГ:

- Зависимый от приема пищи СДГ – у 5 пациентов провокационный Fric-тест приводил к положительной реакции только после приема пищи, но не до него.
- Обостряемый приемом пищи СДГ – у 7 пациентов с СДГ высыпания под воздействием Fric-теста появлялись быстрее и/или снижался порог после приема пищи.

Исследование Ertaş et al. [57] подтвердило результаты ранее упомянутого исследования: из 64 пациентов у 8 пациентов (13%) зависимый от приема пищи СДГ и у 42 пациентов (66%) обостряемый приемом пищи. У 14 пациентов (21%) прием пищи никак не влиял на симптомы СДГ.

Основные причины развития СДГ в настоящее время неизвестны. Различные лекарственные препараты (например, прогестерон, аторвастатин), а также инфекции (например, гепатит, стоматологические инфекции, инфекции верхних дыхательных путей) и другие заболевания (например, сахарный диабет), как утверждается, могут быть причиной СДГ [58, 59]. В исследовании Wallengren et al. [50] в качестве одной из возможных причин возникновения СДГ называют стресс. Одним из возможных механизмов является увеличение высвобождения гистамина ТК и появление волдырей и гиперемии во время стресса. Немиелинизированные сенсорные нервные волокна, локализованные в основном в дермо-эпидермальном соединении, составляют функциональную единицу с ТК, способствуя нейрогенному воспалению посредством нейропептидергических передатчиков [50]. Однако данный вопрос дискуссионен, поскольку в исследовании Mehta et al. [60] у пациентов с СДГ острые психосоциальные стресс-тесты не смогли изменить величину их дермографических реакций.

Недавние исследования [61, 62] показали, что микробиом кишечника пациентов с СДГ несбалансирован: симбиотические бактерии (*Verrucomicrobia* phylum и *Ruminococcaceae*), в основном продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты, снижены, тогда как условно-патогенные бактерии (*Enterobacteriales* order), увеличены. *Subdoligranulum* и *Ruminococcus bromii*, относительная численность которых была снижена у пациентов с СДГ по сравнению с группой контроля, были предложены в качестве перспективных диагностических биомаркеров СДГ. В исследовании Gao et al. [63] в качестве биомаркеров СДГ были предложены две микроРНК (*miR-126-3p* и *miR-16-5p*), которые были значительно снижены у пациентов с активными симптомами СДГ, но повышены у пациентов с ремиссией заболевания.

Одной из самых частых сопутствующих патологий у пациентов с СДГ является ХСК, составляя до 25% [31]. При этом пациенты с изолированным СДГ чаще, чем пациенты с ХСК, страдают такими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА) ($p=0,036$), аллергический ринит ($p<0,001$) и заболевания щитовидной железы ($p=0,039$) [64].

1.2.2. Холинергическая крапивница

Холинергическая крапивница (ХолинК) – одна из форм ХИНДК, характеризующаяся появлением зудящих мелкоточечных волдырей после воздействия триггерных факторов, таких как физическая нагрузка, эмоции, стресс, воздействие высоких температур (приём горячей ванны/душа, высокие температуры окружающей среды), прием холиномиметиков, медицинские процедуры (гемодиализ – из-за повышения температуры тела), а также после употребление острой и горячей пищи [65].

В общей популяции ХолинК встречается у 4–11,2% населения, до 7% всех случаев ХИНДК. Дебют заболевания приходится на возраст 20–30 лет [7, 66, 67]. Наибольшая распространенность наблюдалась в возрастной период от 26 до 28 лет [68]. В гендерной структуре преобладают мужчины [68]. Встречаемость

ХолинК несколько ниже в тропических странах [66]. Согласно эпидемиологическому исследованию [4], проведенному в г. Москве в 2022 г, распространенность ХолинК составляет 2,28% [7]. Средняя продолжительность заболевания составляет 4–7,5 лет [7]. По данным другого исследования, спонтанную ремиссию заболевания отмечают у 12,5; 35,5 и 67,9% пациентов в течение первого года, 5 и 13 лет соответственно [66].

У многих пациентов симптомы могут обостриться в жаркую погоду; однако у некоторых пациентов, в том числе у тех, кто страдает подтипом ХолинК с ангидрозом (см. ниже), состояние ухудшается в более холодной среде с перепадами температур [9]. Высыпания при ХолинК возникают в течение нескольких минут после воздействия триггера и в среднем сохраняются в течение 15-60 минут. Проявления имеют вид точечных уртикарных элементов размером 1-3 мм, окруженных венчиком гиперемии. Иногда они увеличиваются в размерах и сливаются, образуя крупный элемент. Высыпания могут появляться на любом участке тела, как правило, кроме ладоней, подошв и подмышечных впадин, наиболее часто поражаемой частью тела является туловище [5, 67]. Помимо уртикарных элементов ХолинК часто сопровождается такими системными симптомами, как АО, анафилаксия и респираторные проявления [8–11]. Хотя бы один эпизод АО у пациентов с ХолинК встречается до 46% случаев [10]. В исследовании Мальцевой и др. [69] у 38 пациентов с ХолинК АО, как и анафилаксия, встречались в 26% случаев. Среди всех перечисленных самым частым триггером, провоцирующим системные реакции является физическая нагрузка (90% случаев).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ХолинК отмечается широкое распространение atopических заболеваний: в исследовании Hirschmann et al. [70] до 34%, в исследовании Altrichter et al. [71] до 57%. В московском исследовании распространенность аллергических заболеваний у пациентов с ХолинК достигала 50%, при этом самой частой патологией являлся аллергический ринит (АРК; 47% случаев) [69].

Помимо классических симптомов, встречаются атипичные формы ХолинК [65]: холинергический зуд, холинергический дермографизм, холодовая холинергическая крапивница, персистирующая холинергическая эритема.

В публикации Fukunaga et al. [67] предложена классификация подтипов ХолинК, исходя из патогенетических механизмов: пот-индуцированная индуцированная потом ХолинК, фолликулярный тип ХолинК, ХолинК с периорбитальными АО и ХолинК с приобретенным ангидрозом и/или гипогидрозом.

Считается, что пот-индуцированная ХолинК и ХолинК с периорбитальными АО характеризуются аллергической реакцией I типа на собственный пот [67]. При пот-индуцированной ХолинК симптомы появляются из-за закупорки протока потовых желёз, в результате чего отмечается накопление пота с последующим проникновением антигена пота в толщу кожного покрова, где он связывается с рецепторами на ТК с последующей их дегрануляцией и возникновением клинических проявлений. При данном подтипе ХолинК уртикарные высыпания никак не связаны с волосяными фолликулами [67, 72]. В качестве предполагаемого антигена в поте человека в исследовании Oda et al. [73] был идентифицирован белок MGL_1304 из *Malassezia globosa* (комменсальные дрожжи).

При ХолинК с периорбитальными АО характерно возникновение АО, вызванных физическими нагрузками, без употребления продуктов-триггеров (омега-5 глиадин) [8, 74]. Этот подтип ХолинК тесно связан с АО вокруг век и часто анафилаксией, а также с предрасположенностью к атопии и женским полом [67]. Согласно ряду описанных клинических случаев, в этой когорте пациентов часто отмечается сочетанное течение двух кожных заболеваний – АтД и ХолинК. Подразумевается, что у данной группы больных при повышенном потоотделении возникает аутоенсибилизация к компонентам пота, которые впоследствии вызывают как уртикарные высыпания, так и высыпания по типу экземы, характерные для АтД. Эти же пациенты плохо отвечают на терапию неседативными антигистаминными лекарственными средствами (нсАГЛС) [78].

При фолликулярном подтипе при повышении температуры тела происходит дегрануляция ТК. Предполагается, что сывороточный фактор и ацетилхолин могут действовать на ТК вокруг волосяных фолликулов, вызывая появление высыпаний [67, 75].

ХолинК с приобретенным ангидрозом и/или гипогидрозом может быть классифицирована как приобретенный идиопатический генерализованный ангидроз — приобретённое, возникающее без определённой причины и не связанное с какими-либо неврологическими нарушениями (кроме судомоторной функции) расстройство, характеризующееся уменьшенным количеством пота [76]. Отмечаются точечные высыпания, напоминающие гусиную кожу, с окружающим эритематозным ореолом. У пациентов также могут наблюдаться высыпания по типу гусиной кожи без эритемы [67].

В качестве возможной причины ХолинК может выступать окклюзия акросирингиума (эпидермальный спиралевидный отдел выводного протока эккриновой потовой железы). При окклюзии пор возможно выделение пота в окружающие ткани. Пот содержит множество ферментов, таких как ренин-подобные вещества, секреторные IgA, IgE и цитокины, включая интерлейкин 1a, b и интерлейкин-8, которые, в свою очередь, могут вызывать местное воспаление и приводить к появлению сыпи [77]. У пациентов с ХолинК снижается экспрессия мускариновых M3-рецепторов (экспрессируются в парасимпатической нервной системе) ацетилхолина (АХ) в потовых железах [78]. Поскольку АХ, высвобождающийся из постганглионарных симпатических окончаний, не может быть задержан рецепторами эккриновых желез, происходит повышение его местного уровня [67] с индукцией дегрануляции ТК [79].

1.2.3. Холодовая крапивница

Холодовая крапивница (ХолК) — это подтип ХИНДК, характеризующийся появлением высыпаний и/или АО, которые возникают после воздействия холода [80].

Встречаемость ХолК достигает 0,05% в популяции. В структуре заболевания преобладают женщины [2], примерное соотношение полов 2:1 [13]. Дебют заболевания зависит от формы ХолК: при врожденных формах заболевания она возникает у детей младше 6 месяцев [13]. Начало приобретенных форм приходится на молодой возраст [2], причем идиопатическая ХолК возникает преимущественно в возрасте 18–30 лет (в среднем в возрасте 22 лет), тогда как вторичные формы ХолК, протекающие на фоне других заболеваний, чаще встречаются в возрасте 40–49 лет и старше [13]. Распространенность ХолК среди всех форм ХИНДК оценивается от 3 до 33,8%, с большей распространённостью в странах с холодным климатом [81, 82]. Несмотря на то, что симптомы ХолК чаще возникают в холодное время года, исследование [83] продемонстрировало отсутствие сезонного ухудшения симптоматики у 60% из 30 пациентов. В тропических регионах клиническая симптоматика провоцируется порой температурой выше 20 °С, а течение заболевания как правило тяжелое [19]. Средняя продолжительность ХолК составляет 4,8–9,3 года, но заболевание может длиться до 20 лет [14, 84]. В исследовании Deza et al. [85] найдена корреляция между длительностью заболевания и тяжестью течения. Помимо этого, в качестве предикторов более длительного течения заболевания рассматривают раннее начало и более высокий температурный порог [86].

Триггерными факторами развития симптомов могут быть холодный воздух, вода, контакт с охлаждёнными поверхностями, употребление холодных продуктов, напитков [86, 87]. Симптомы ХолК характеризуются возникновением уртикарных элементов различных размеров, почти всегда окруженные рефлекторной эритемой, которые могут возникать как на отдельных участках тела, подвергшихся воздействию холода, так и распространяться по всему кожному покрову. Возникновение высыпаний, как правило сопровождается зудом или иногда чувством жжения. Симптомы обычно купируются в течение 30 минут–24 часов после прекращения воздействия триггерного фактора. АО может сохраняться до 72 часов. Помимо кожи, при употреблении холодных напитков и продуктов питания может возникать орофарингеальный АО, носящий

жизнеугрожающий характер [12, 13]. В тяжелых случаях пациенты могут развивать системные симптомы, вплоть до холодовой анафилаксии (ХолаА) [88]. По данным проведенных исследований, встречаемость системных холодовых реакций у пациентов с ХолК составляет 4–47% [14–21].

Под ХолаА понимают потенциально жизнеугрожающее остро возникшее под воздействием холода поражение кожи и/или видимых слизистых тканей и хотя бы одно из следующих состояний: сердечно-сосудистые проявления, затруднение дыхания или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [89, 90]. Частота встречаемости ХолаА у пациентов с ХСК была ниже, чем у пациентов без нее (4 % против 39 %, $p = 0,03$) [89].

Выделяют 2 формы ХолК [2]:

- Типичная (тХолК) – положительная реакция при проведении стандартного провокационного тестирования возникает в месте воздействия холодового триггера;

- Атипичная – результат провокационного тестирования чаще всего отрицательный, уртикарные элементы могут возникать либо отсрочено (через несколько часов после воздействия триггера), либо в месте, отличном от контакта с холодом, при этом для их появления необходимы специфические методы провокации (например, общее охлаждение тела).

Среди атипичной крапивницы выделяют несколько форм [2]: системная аХолК, холодозависимый дермографизм, холодовая ХолинК, замедленная ХолК, локализованная рефлекторная ХолК.

Необходимо иметь в виду, что системные реакции при аХолК носят более тяжёлый характер, в связи с чем должны быть своевременно распознаны [89].

Распространённость аллергических заболеваний у пациентов с ХолК, по данным исследований, варьируется. По одним источникам, встречаемость составляет около 25%, что сопоставимо с распространённостью в общей популяции [21, 84], по другим – частота встречаемости достигает 46% [91], при этом показано, что наличие атопических заболеваний связано с более длительным течением ХолК [21]. По данным исследования [92], примерно у 1/3 пациентов

встречаются атопические заболевания, различия в распространении различных Т2-коморбидностей между группами тХолК и аХолК не получено. Среди наиболее частых сопутствующих аутоиммунных заболеваний выделяют системную красную волчанку, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит [80]. В исследовании Лебедкиной и др. [92] процент распространения аутоиммунных заболеваний в общей группе составляет 15%, в группе тХолК доходит до 18,4%. Самым частым сопутствующим аутоиммунным заболеванием является хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) [80, 92].

Точный патогенез ХолК в настоящее время остается неизвестным. Существует несколько теорий относительно возникновения ХолК: возможная аутоаллергия, аутоиммунное воспаление, а также аберрантное восприятие ТК холодогового триггера [80]. В основе теории аутоаллергии лежит воздействие холодогового триггера, приводящее к образованию аутоантител IgE-класса, которые индуцируют реакцию гиперчувствительности у сенсibilизированных пациентов посредством активации ТК. Однако конкретные молекулярные маркеры пока не были идентифицированы [2, 93]. Хотя события, переводящие холодоговой стимул в последовательность молекулярных и клеточных изменений в коже больных ХолК, остаются неясными, этот процесс при ХолК, вероятно, имеет иммунологическую природу, учитывая успешные исследования пассивного переноса у примерно 10%–50% больных ХолК [94–96]. Обсуждаются вопросы вовлечения аутоиммунитета. В исследовании Gruber et al. [97] у девяти пациентов с ХолК впервые были описаны анти-IgE антитела класса IgG у пяти пациентов и анти-IgE аутоантитела класса IgM у двух пациентов. Из них только у одного пациента были обнаружены оба класса аутоантител.

1.3. Особенности сочетания хронической спонтанной и хронической индуцируемой крапивниц

1.3.1. Распространенность

Точных данных о распространенности ХИНДК и ХСК нет. По результатам нескольких исследований она разнится от 15 до 45 % [47, 91, 98, 99]. В регистровом исследовании на основании CURE [23] из 708 пациентов с ХСК 247 (35 %) имели сопутствующую ХИНДК. Наиболее частой сопутствующей ХИНДК у пациентов с ХСК был СДГ, которым страдали 18 % всех пациентов (51% пациентов с ХСК + ХИНДК). Другими распространенными сопутствующими ХИНДК были ЗКД (14 %), ХолК (5 %) и ХолинК (4 %), которыми страдали 40, 13 и 11 % пациентов с ХСК + ХИНДК, соответственно.

В исследовании Ozdemir et al. [24] из 423 пациентов 70 % имели изолированную ХИНДК, 30 % – ХСК + ХИНДК, 5 % – смешанный подтип ХИНДК. Наиболее частыми подтипами ХИНДК были СДГ (68,6 %; 290/423), ХолК (11,4 %; 48/423) и ХолинК (10,9 %; 46/423).

В исследовании Мао et al. [25] среди 2678 пациентов с ХК 1841 (68,7 %) пациент принадлежал к изолированному подтипу, а остальные 837 (31,3 %) – к смешанному. ХСК была наиболее распространенным типом в группе с одним подтипом (54,7 %). Пациенты с ХСК в сочетании с СДГ составили 76,2 % (638) пациентов смешанного подтипа, что является самым высоким показателем в этой группе. Помимо этого, встречались сочетания с другими самыми распространенными комбинациями ХСК и ХИНДК: ХСК + ХолинК – 23 (2,7 %), ХСК + ЗКД – 20 (2,4 %), ХСК + ХолК – 19 (2,3 %), ХСК + СК – 15 (1,8 %), ХСК + ЗКД + ХолинК – 14 (1,7 %), ХСК + ЗКД + СДГ – 13 (1,6 %). Выявлено явное преобладание женщин, причем в группе смешанного подтипа процент женщин был статистически значимо выше, чем в группе изолированного подтипа (549 [65,6 %] против 1127 [61,2 %], $p = 0,03$). В нескольких исследованиях было выявлено преобладание СДГ и ЗКД у пациентов с ХСК с сопутствующей ХИНДК;

в то время как сопутствующие ХолинК и ХолК встречались реже [46, 47, 100]. По данным мировой литературы, распространённость ХСК, сопутствующей с ХолК, варьируется от 1,8% до более чем 13% [85, 89].

1.3.2. Клинические особенности

Было отмечено, что пациенты с ХСК и сопутствующей ХИНДК моложе пациентов с изолированной ХСК [29, 47]. АО чаще встречались у пациентов с ХСК или ХСК + ХИНДК, причем частота их возникновения на начало исследования составляла более 45 % у пациентов в подгруппах ХСК и ХСК + ХИНДК по сравнению с 17 % у пациентов с изолированной ХИНДК [29]. В международном исследовании AWARE пациенты с сочетанием ХСК и ХИНДК имели худшее качество жизни по сравнению с пациентами, страдающими изолированно ХИНДК [29, 99]. В исследовании Kovalkova et al. [23] пациенты с ХСК + ХИНДК по сравнению с пациентами с ХСК были моложе на момент начала заболевания ХСК – 35 (26–49) против 45 (32–59) лет ($p < 0,001$) и имели большую продолжительность ХСК – 20 (9–60) против 12 (6–30) месяцев ($p < 0,001$). У пациентов с коморбидной ХолинК, ХСК начиналось в более раннем возрасте, чем у пациентов с коморбидными ЗКД, СДГ и ХолК, т.е. в 26 (19–40) против 37 (30–52), 35 (26–49) и 34 (25–45) лет, соответственно ($p < 0,05$). Пациенты с ХСК + ХИНДК реже имели АО, чем пациенты с ХСК (53 против 72 %, $p < 0,001$). У пациентов с коморбидной ЗКД или ХолК АО встречался чаще, чем у пациентов с коморбидными СДГ или ХолинК (73,7 и 50 % против 39,2 и 30,1 %, соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что влияние на качество жизни было выше у пациентов с сопутствующей ХИНДК по сравнению с пациентами с ХСК, что оценивалось по DLQI (медиана/IQR: 7 [2–11] против 4 [1–9], $p < 0,001$). Активность заболевания и контроль ХСК, оцененные по показателям UAS7 и UCT, соответственно, были сходными у пациентов с сопутствующей ХИНДК и без нее. Начало ХИНДК совпало с началом ХСК почти у 2/3 (67,4 %) пациентов с ХСК + ХИНДК. СДГ и ХолинК чаще начинались вместе с ХСК (78,9 и 64%,

соответственно), чем ЗКД и ХолК (59,5 и 44,8 %, соответственно). У 21,5 % пациентов с ХСК + ХИНДК ХИНДК начиналась позже, чем ХСК, чаще всего ХолК (34,5 %). Только у 11,1 % пациентов с ХСК + ХИНДК, ХИНДК начиналась раньше ХСК, в основном это были ХолК и ХолинК (20,7 и 20 %, соответственно). В исследовании Mao et al. [25] ХК смешанного подтипа имела тенденцию к более высокому уровню UAS7 (22,3 против 24,0, $p=0,002$) и UAS7 (5,1 против 5,6, $p=0,009$).

В исследовании Ozdemir et al. [24] пациенты с изолированной ХИНДК были моложе, чем пациенты с ХСК + ХИНДК ($33,74 \pm 12,72$ против $37,06 \pm 11,84$, $p=0,010$) [13]. АО, обращение за неотложной помощью, потребность в системных глюкокортикостероидах (СГКС), сопутствующие системные заболевания встречались чаще у пациентов с ХСК + ХИНДК по сравнению с пациентами с изолированной ХИНДК ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,022$, соответственно). Исходные показатели УСТ были ниже у пациентов ХСК + ХИНДК (по сравнению с ХИНДК, $p<0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,031$, $p=0,036$, соответственно).

Сообщалось, что сочетание ХИНДК и ХСК ассоциированы у некоторых пациентов с более плохим прогнозом в связи с более тяжелым и длительным течением заболевания [91, 101, 102].

ХИНДК часто длительнее, чем ХСК, с более низкой частотой ремиссии в течение 1 года (только 16,4 % пациентов с физической крапивницей избавляются от симптомов через 1 год) и, по данным некоторых исследований, самой низкой частотой ремиссии через 10 лет для ХолК [2, 47, 103]. В исследовании Kovalkova et al. [23] сопутствующие atopические заболевания чаще встречались у пациентов с ХСК + ХИНДК (18,6 %) по сравнению с пациентами с изолированной ХСК (13,4 %, $p=0,041$). АРК был наиболее частым сопутствующим atopическим заболеванием, встречавшимся у 18,2% и 12,8 % пациентов с ХСК + ХИНДК и изолированной ХСК соответственно. У пациентов с ХСК + ХИНДК сопутствующие atopические заболевания чаще всего встречались у пациентов с коморбидной ХолК (40,6 %) и реже у пациентов с коморбидными СДГ (16,8 %),

ХолинК (15,4 %) и ЗКД (14,1 %, $p=0,007$). Сопутствующие аутоиммунные заболевания в 2 раза чаще встречались у пациентов с изолированной ХСК (21 %) по сравнению с пациентами с ХСК + ХИНДК (14,2 %, $p=0,03$). Наиболее частым сопутствующим аутоиммунным заболеванием был хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), которым страдали 17,8 и 11 % пациентов с изолированной ХСК и ХСК + ХИНДК соответственно ($p=0,016$). Витилиго страдали 10 (2,2 %) пациентов с ХСК, но ни один пациент с ХСК + ХИНДК. Аналогичная картина наблюдалась при сахарном диабете 1-го типа, болезни Шегрена и пернициозной анемии, которыми страдали единичные пациенты с ХСК, но не с сопутствующей ХИНДК. Анкилозирующий спондилоартрит встречался у 1 (2,8 %) пациента с ХСК + ХИНДК. Частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний достоверно не различалась между пациентами с ХСК + ХИНДК с различными типами коморбидных ХИНДК. В исследовании Ozdemir et al. [24] в качестве сопутствующих состояний 48 (22,2%) пациентов имели аутоиммунные заболевания щитовидной железы (21,6 против 23,4 % в ХИНДК против ХСК + ХИНДК, $p=0,76$), 110 (28,9 %) – атопические заболевания (27,3 против 32,2% в ХИНДК против ХСК + ХИНДК, $p=0,32$), 110 (30,1 %) – системные заболевания (26,4 против 38,3% в ХИНДК против ХСК + ХИНДК, $p=0,022$), 113 (30,1 %) – психические заболевания (30,5 против 29,3% в ХИНДК против ХСК + ХИНДК, $p=0,81$), 140 (37,3 %) – стресс (35,9 против 40,5 % в ХИНДК против ХСК + ХИНДК, $p=0,39$) и 154 (42 %) – хронические инфекции (42,1 против 41,7% в ХИНДК против ХСК + ХИНДК, $p=0,95$). Двумя наиболее распространенными системными заболеваниями у пациентов с ХИНДК и ХСК + ХИНДК были гастрит и артериальная гипертензия.

1.3.3. Ответ на терапию

В исследовании Ozdemir et al. [104] авторы ретроспективно проанализировали пациентов с ХК, имевших хотя бы один подтип ХИНДК, и провели сравнение между подгруппами, всего 423 пациента (70% - ХИНДК, 30%

- ХСК+ХИНДК). Показатели ответа на лечение при ХИНДК составили 51,6%, 51,5% и 86,5% при использовании стандартных доз нсАГЛС, эскалированных доз нсАГЛС/комбинации нсАГЛС и омализумаба, соответственно. Общий ответ на нсАГЛС был выше при ХИНДК, чем при ХСК+ХИНДК (78,3 % против 62 %, $p=0,002$) и при СДГ и ХолК, чем при ХолинК (83,2 % против 78,3 против 60,9 %, $p=0,04$). Рефрактерные к нсАГЛС пациенты имели большую продолжительность заболевания ($45,2 \pm 56,7$ мес. Против $37 \pm 51,9$ мес., $p=0,04$), большую распространенность АО и сопутствующей ХСК, комбинированные подтипы ХИНДК (37,5 % против 21,1%, $p=0,003$; 45,1% против 27,1%, $p=0,002$; 8,8% против 2,4%, $p=0,014$) и более низкие исходные баллы УСТ ($5,86 \pm 3,3$ против $8,6 \pm 3,6$, $p<0,001$) по сравнению с пациентами, ответившими на терапию нсАГЛС.

В ретроспективном анализе [105] 385 пациентов сопутствующая ХИНДК была обнаружена у 24% и 12% пациентов с резистентной к терапии нсАГЛС ХСК и хорошо отвечающую на терапию нсАГЛС ХСК, соответственно. В исследовании AWARE также сообщалось о сопутствующей ХИНДК у 24 % пациентов с резистентностью к нсАГЛС, но не сообщалось о показателях у ответчиков [100]. Другое исследование [46] показало, что пациенты с ХСК с сопутствующей ХИНДК требуют более длительного лечения и более высоких доз нсАГЛС.

1.4. Нерешенные вопросы хронических индуцируемых крапивниц

1.4.1. Сочетание различных форм хронических индуцируемых крапивниц

В настоящее время крайне мало известно о сочетании разных ХИНДК и их характеристиках. В исследовании Kovalkova et al. [23] тридцать шесть пациентов (5 % всех пациентов из 708) с ХСК и 14,6 % пациентов с ХСК + ХИНДК, имели две и более коморбидных ХИНДК. Наиболее часто встречались такие сочетания, как СДГ + ЗКД (25 %), ХолК + ХолинК (16,7 %), СДГ + ХолинК (13,9 %) и ЗКД +

ХолК (11,1 %). У пяти (13,9%) пациентов наблюдалась комбинация трех типов ХИНДК, у трех из них – комбинация СДГ + ЗКД + ХолК. Другие комбинации ХИНДК встречались реже у пациентов с ХСК. В исследовании Ozdemir et al. [24] из 423 пациентов 5 % – смешанный подтип ХИНДК, ограничиваясь единичными случаями. Так пациентов с Холк+ХолинК – 2 (0,5%), СДГ+ХолинК – 1 (0,2%), СДГ+ЗКД – 1 (0,2%), ХолинК+ ЗКД – 1 (0,2%), ЗКД + ХолК + ХолинК – 1 (0,2%), СДГ + ХолинК + АК – 1 (0,2%).

1.4.2. Критический порог стимула

Измерение порога триггера помогает оптимизировать элиминационные мероприятия, а также корректировать и отслеживать эффективность проводимой терапии, в связи с чем рекомендуется проводить повторные тестирования во время динамического наблюдения. Таким образом, тестирование провокационных триггеров и порогов должно проводиться до и во время терапии [7].

В настоящее время наиболее изученной ХИНДК в аспекте критического порога стимула является ХолК. Локальный холодовой тест (ЛХТ) может определять критический временной порог (наименьшее время контакта) и критический температурный порог (наивысшую температуру), которые вызывают появление сыпи [89]. По данным исследований [14, 85, 106] у пациентов с критическим временным порогом менее 3 минут по результатам теста с кубиком льда (изучали временные промежутки 30 секунд, 1 и 3 минуты) отмечался более высокий риск развития Хола и тяжелого течения ХолК. Также показана корреляция между величиной критического температурного порога и возникновением тяжелых системных реакций [85]. В исследовании Vizjak et al. [89] более короткий критический временной порог ассоциируются с более высокой частотой Хола, вызванной полным погружением в холодную воду.

В исследовании Лебежкина и др. [92] пациенты с тХолк пациенты были поделены на две подгруппы – пациенты с низким (17°C и менее) и высоким (выше 17°C) температурным порогом.

В группе пациентов с высоким порогом выявлены следующие корреляционные связи, имеющие статистическую достоверность ($p < 0,05$):

- развитие ХолаА положительно коррелирует с наличием в анамнезе БА и необходимостью назначения для контроля ХолК эскалированных доз нсАГЛС. Данный признак логично отрицательно коррелирует с баллом по УСТ, приёмом стандартной дозы АГЛС;

- по опроснику УСТ, помимо вышеперечисленного, дополнительно выявлены следующие корреляционные связи: чем дольше продолжительность ХолК, тем выше балл по опроснику УСТ.

В группе пациентов с низким порогом выявлены следующие корреляционные связи, имеющие статистическую достоверность ($p < 0,05$):

- у женщин критический порог температуры по результатам TempTest выше;

- критический порог температуры положительно коррелирует с аутоиммунными заболеваниями;

- наличие ХолаА положительно коррелирует с АО ($r=0,65$; $p=0,006$) и аутоиммунными заболеваниями;

- отмечается положительная корреляция между приёмом нсАГЛС в стандартной дозировке и продолжительностью ХолК, а также возрастом пациента.

При СДГ было показано, чем больше порог по результатам Fris-теста, тем тяжелее течение заболевания [107].

Помимо перечисленных крапивниц предложено определение порогов у пациентов с ТеплК (Temp-тест), СК [солнечные симуляторы с фильтрами (УФ А и В) или монохроматором (УФ А и В, видимый свет)] [2].

Для пациентов с ХолинК в исследовании Мальцева и др. [69] промежутки времени от начала тестирования до появления типичных высыпаний оценивали

как индивидуальный пороговый уровень. По результатам риск анафилаксии выше в группе пациентов с более высокими пороговыми значениями.

Однако остается открытым вопрос о величине порогов в разных группах, корреляции с клиническими проявлениями у пациентов с различными формами ХИНДК.

1.4.3. Сопутствующие заболевания

О распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с ХИНДК, а особенно с кХИНДК, в настоящее время также известно мало. По данным некоторых исследований аутоиммунные заболевания чаще встречаются у пациентов с изолированной ХСК, в то время как аллергические заболевания – у пациентов с сочетанием ХСК+ХИНДК [21, 46, 47, 71, 108–110]. В исследовании Kovalkova et al. [23] распространенность атопических заболеваний у пациентов с ХСК+ХИНДК составила 18,6% по сравнению с 13,4% у пациентов с изолированной ХСК, а аутоиммунных заболеваний 21% против 14,2% соответственно. По данным исследований [24, 111], среди пациентов с ХИНДК распространенность сопутствующих атопических заболеваний составила около 25%. В исследовании Ozdemir et al. [24] двумя самыми распространенными сопутствующими заболеваниями являлись гастрит и артериальная гипертензия, а распространенность ХАИТ в группе изолированных ХИНДК составила 21,6%. В Московском эпидемиологическом исследовании [4] среди пациентов с ХИНДК среди атопических заболеваний встречались АРК (4,06%), БА (4,04%), АтД (0,32%) и аллергический конъюнктивит (0,17%). Среди прочих сопутствующих заболеваний у 0,19% встречались гематологические заболевания (В-12 дефицитная анемия), у 0,08% заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эозинофильные эзофагиты), у 0,08% эндокринологические заболевания (ХАИТ, сахарный диабет 1-го типа), у 0,09% аутоиммунные заболевания (витилиго, синдром Шегрена, анкилозирующий

спондилит, склеродермия), у 0,06% заболевания ЛОР-органов (хронический полипозный риносинусит).

1.5. Терапия хронических индуцируемых крапивниц

В прошлом одним из основных подходов терапии пациентов с ХИНДК была рекомендация избегать потенциальных триггеров. Однако элиминация зачастую трудновыполнима для пациентов. Современные подходы к лечению направлены на обеспечение полной защиты от индуцируемых триггером высыпаний, вплоть до наступления ремиссии заболевания [3]. Согласно федеральным и международным согласительным документам, всем пациентам с ХК рекомендовано принимать нсАГЛС [1, 7, 26]. В случае периодического воздействия триггерного фактора возможно применение нсАГЛС ситуационно. В случае длительного постоянного или почти постоянного воздействия триггера приём нсАГЛС может не отличаться от такового при ХСК [26]. При неэффективности стандартной дозы препарата через 2-4 недели возможно рассмотреть эскалацию дозы нсАГЛС до 2 кратной, а затем еще через 2-4 недели до 4 кратной. Назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям проводится по решению врачебной комиссии, с одобрения локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента/законного представителя и пациента, достигшего 15 лет [26].

Данные об эффективности нсАГЛС у пациентов с ХИНДК разнятся. В ряде исследований описан положительный опыт применения нсАГЛС у пациентов с различными подтипами ХИНДК. Мета-анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эффективность нсАГЛС при ХолК [112]. Эффективность эскалации дозы нсАГЛС при ХолК была продемонстрирована в двух систематических обзорах [112, 113]. У пациентов с СДГ в исследовании Krause et al. [107] терапия нсАГЛС привела к полному контролю симптомов у 23% пациентов с СДГ, у 49% – к значительному

улучшению, и только 4% сообщили об отсутствии эффекта. У 58 % пациентов с ТеплК, принимавших нсАГЛС в стандартной дозировке, наблюдалось улучшение, но только 16 % пациентов добились полного купирования симптомов [114].

По данным других исследований, у многих пациентов, несмотря на прием нсАГЛС, заболевание остается неконтролируемым, как при приеме стандартных доз нсАГЛС, так и эскалированных доз [3, 28, 29]. В исследовании Koch et al. [30] у пациентов с ХолинК даже эскалация доз нсАГЛС эффективна менее чем в 50% случаев. Исходя из единичных публикаций, лишь немногие пациенты с АК могут добиться симптоматического контроля только с помощью нсАГЛС [115–117]. При СК применение АГЛС также эффективно лишь в части случаев [118, 119].

Экспертами подчеркивается, что несмотря на существование доказательства эффективности нсАГЛС у пациентов с ХИНДК, эти исследования ограничены небольшими размерами выборки, неоднородными результатами эффективности и низким качеством отчетности [113].

Помимо нсАГЛС не существует лицензированных лекарств, показанных для лечения ХИНДК. Возможно применение омализумаба off-label [3, 7]. Омализумаб – это моноклональное анти-IgE антитело, которое предотвращает связывание IgE с рецептором FcεR1 на тучных клетках и базофилах, тем самым подавляя высвобождение медиаторов воспаления [120].

Данные об эффективности омализумаба у пациентов с ХИНДК также разнятся. В исследованиях [121, 122] было показано, что омализумаб эффективен лишь в половине случаев. Предполагается, что пациенты с ХИНКД имеют более низкую вероятность ремиссии и, следовательно, более длительную потребность в лечении омализумабом [123].

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Maurer et al. [121] с участием 55 пациентов с СД были получены наиболее убедительные данные относительно эффективности омализумаба. В данной когорте пациентов, средний исходный балл по опроснику DLQI составлял 11,1, что соответствует очень высокому влиянию на качество жизни. Также у всех пациентов оценивали критические пороговые значения трения (самая большая

сила триггера, вызывающая симптомы) до начала терапии. Пациенты были поделены на 3 группы: первая группа получала омализумаб в дозе 150 мг, вторая – омализумаб в дозе 300 мг, третья – плацебо в течение 10 недель. На фоне терапии омализумабом в дозе 300 мг и 150 мг у участников исследования отмечалось клинически значимое снижение критических пороговых значений трения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Значимой разницы в эффективности терапии в зависимости от дозы омализумаба, исходных уровней критического триггерного порога или активности получено не было. На фоне проводимой терапии у 72% пациентов, получавших омализумаб в дозе 150 мг, и 58% пациентов, получавших омализумаб в дозе 300 мг, улучшился показатель по опроснику DLQI на 4 пункта и более (минимальное клинически значимое отличие). В группе плацебо только у 32% пациентов наблюдалось подобное улучшение. Отсутствие динамики клинических проявлений на фоне проводимой терапии отмечалось у 33% пациентов, получавших омализумаб в дозе 150 мг, и 42% пациентов, получавших омализумаб в дозе 300 мг. В группе плацебо 83% пациентов не отметили клинически значимого улучшения.

В исследовании Sakmak et al. [124], включавшем 116 пациентов, проводилось сравнение эффективности омализумаба у пациентов с ХСК (92 пациента) и СД (24 пациента). По результатам исследования статистически значимых различий между пациентами с ХСК и СД в отношении ответа на лечение омализумабом не было ($p=0,890$). После лечения омализумабом увеличение UCT и снижение DLQI было статистически значимым во всех группах пациентов ($p<0,001$; $p<0,001$, соответственно), у пациентов с ХСК ($p<0,001$; $p<0,001$, соответственно) и СД ($p<0,001$; $p<0,001$, соответственно). Статистически значимой разницы между исходным (до лечения омализумабом) UCT ($p=0,804$) и UCT после лечения омализумабом ($p=0,933$) между пациентами с ХСК и пациентами с СД не было. Статистически значимой разницы между исходным (до лечения омализумабом) DLQI ($p=0,356$) и DLQI после лечения омализумабом ($p=0,145$) между пациентами с ХСК и пациентами с СД не было [36].

В исследовании Altrichter et al. [125] проводилось лечение омализумабом 16 пациентов с ХолинК, рефрактерной к эскалированным дозам нсАГЛС. Из 16 пациентов 6 (37 %) имели полный и 5 (31 %) значительный ответ на лечение. При дальнейшей эскалации дозы из 6 пациентов с частичным ответом или неответом 4 достигли значительного или полного ответа. Несмотря на эскалацию дозы до 450 мг раз в 2 недели, 2 человека остались неответчиками.

В исследовании Ghazanfar et al. [126] лечение омализумабом проводилось у 23 пациентов с ХолинК в течение 6 месяцев. Среди них улучшение на 10,8 баллов по шкале UAS7 (4,6-17,0), $p=0,002$, наблюдалось через 6 месяцев наблюдения. Показатели DLQI также значительно улучшились с момента начала лечения омализумабом до последующего наблюдения; на 7,0 баллов (3,6-10,3), $p=0,001$. В ходе систематического обзора литературы в данном исследовании было выявлено еще 58 пациентов с ХолинК, рефрактерных к антигистаминным препаратам и получавших лечение омализумабом. Имеющиеся исследования показали, что омализумаб эффективен у пациентов с ХолинК и улучшает качество их жизни, связанное с заболеванием.

В ретроспективном анализе Metz et al. [127] было показано, что 62% пациентов достигли полного ответа на терапию (отсутствие высыпаний, отрицательные результаты провокационного тестирования), 13% отмечали значительное улучшение (снижение порога провокации $>50\%$ / уменьшение симптомов $>50\%$), 25% пациентов не отметили улучшения на фоне данной терапии. У большинства пациентов применялся омализумаб в дозе 150 мг, 1 пациент получал омализумаб в дозе 300 мг.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Gastaminza et al. [128] после терапии омализумабом (300 мг) в течение 12 месяцев у 31,3% из 22 пациентов с ХолинК наблюдались отрицательные результаты провокационных тестов с физической нагрузкой. Омализумаб показал свою эффективность у пациента с ХолинК с ангидрозом и атопическим дерматитом [129].

Эффективность омализумаба у пациентов с ХолК была продемонстрирована в мета-анализе, включавшем одно рандомизированное

плацебо-контролируемое исследование, 4 большие серии случаев (≥ 5 пациентов) и 6 сообщений о случаях (< 5 пациентов) и в общей сложности 52 пациента, получавших омализумаб, и 12 пациентов, получавших плацебо [122, 130].

В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании клинический эффект омализумаба 150 и 300 мг наблюдался уже на 4-й неделе. Дозировка омализумаба варьировалась в диапазоне 150–600 мг в месяц [81].

Применение омализумаба у пациентов с ТК ограничено единичными клиническими случаями [131, 132]. У пациентов с АК на примере единичных клинических случаев также продемонстрирована эффективность омализумаба [133, 134].

Помимо применения омализумаба рассматривается использование других моноклональных антител, например, барзолволимаба – гуманизированного иммуноглобулин G1 каппа (IgG1к) моноклонального антитела, которое с высокой специфичностью и сродством связывает внеклеточный домен KIT ТК и ингибирует его активацию под действием фактора стволовых клеток. Эффективность данного антитела была продемонстрирована в исследовании Terhorst-Molawi et al. [36] у пациентов с ХолК и СДГ. На примере пациентов с ХолинК и СДГ изучается эффективность лирентелимаба [135] – первого в своем классе гуманизированного нефукозилированного IgG1 АТ против Siglec-8 [136, 137], подавляющего активацию ТК. Проводится исследование эффективности у пациента с ХИНДК ремибрутиниба – перорального ингибитора ВТК, который подавляет активацию базофилов [138]. Было показано, что у пациентов с тяжелой формой ХИНДК повышено количество MRGPRX2-экспрессирующих тучных клеток в пораженной коже [139], в связи с этим изучается эффективность его перорального ингибитора при СДГ и ХолК (NCT06050928) [41]. Так же существуют единичное сообщение об эффективном применении дупилумаба у пациента с ХолинК [140]. Описаны случаи эффективного применения при ХолК биологических препаратов, лицензированных для лечения других заболеваний (анакинра, этанерцепт, реслизумаб и дупилумаб) [141–143], и при СДГ

(бенрализумаб) [144]. На рисунке 2 изображены имеющиеся и разрабатываемые новые препараты для лечения ХИНДК [145].

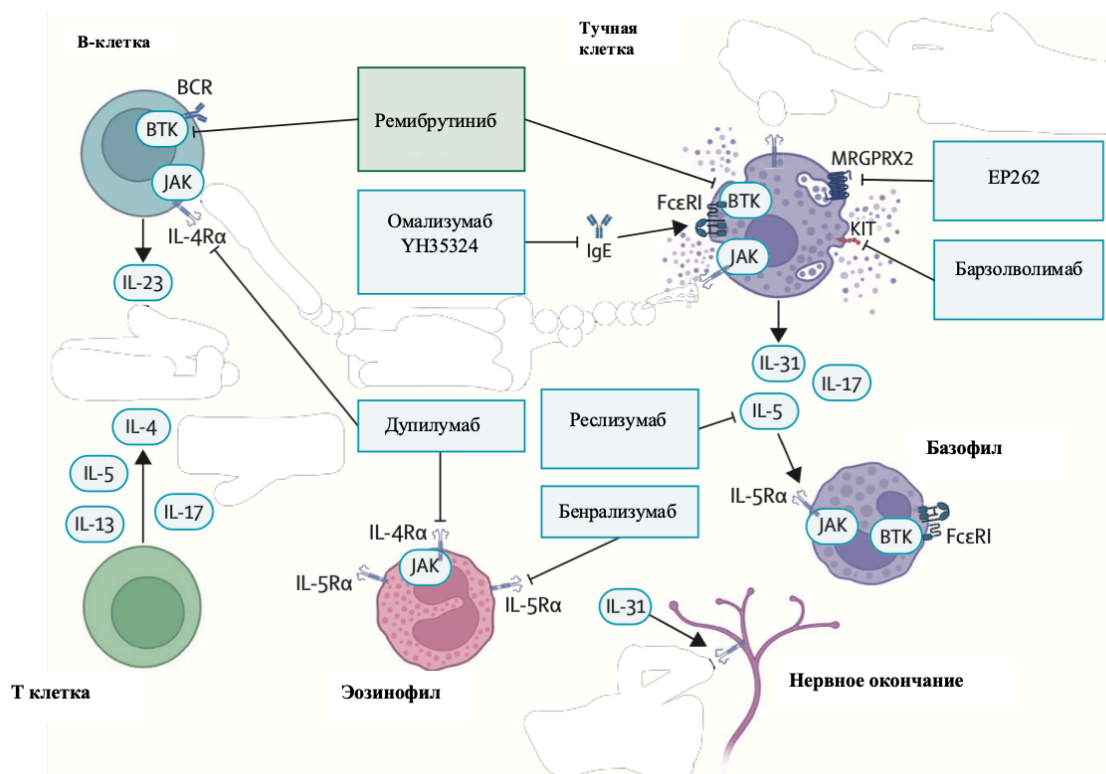


Рисунок 2 – Имеющиеся и разрабатываемые новые препараты для лечения ХИНДК. Адаптировано из [145]

Подчеркивается, что в настоящее время растет потребность в биомаркерах, которые помогут оценить тяжесть и активность ХК и предсказать ответ на лечение [138]. Ранее было продемонстрировано, что базовый уровень общего IgE и экспрессия FcεR1a в базофилах могут использоваться для характеристики ответа на омализумаб у пациентов с ХИНДК [146].

Другой терапевтической возможностью является десенсибилизация, которая показана при ХолК [147], ТеплК [148] и СК [149]. Тем не менее, такая индукция толерантности недолговечна, и необходимо ежедневное воздействие на провоцирующий стимул [8].

Была предложена схема ведения пациентов с ХИНДК [3], где подчеркивается, что важным аспектом является измерение и мониторинг активности заболевания, его влияния и контроля, смягчение воздействия

провоцирующих факторов и профилактическое использования лекарственных средств (рисунок 3). Пороговые значения триггеров следует оценивать с помощью рекомендованных протоколов и инструментов (1); активность заболевания (2) следует оценивать с помощью стандартизированных инструментов; влияние заболевания на качество жизни (3) следует измерять с помощью инструментов, оценивающих специфическое для заболевания ухудшение качества жизни; контроль заболевания (4) при всех ХИНДК должен оцениваться с помощью УСТ; пациентам должны быть предоставлены примеры того, как они могут изменить или избежать воздействия соответствующих триггеров (5); пациенты должны знать, что элиминация воздействия триггеров может помочь. С другой стороны, качество жизни от этого не должно ухудшаться (6); современные нсАГЛС следует предпочесть первому поколению АГЛС; эскалированные дозы оказались эффективнее стандартных доз нсАГЛС в лечении ХИНДК (7); омализумаб может быть полезен при всех ХИНДК (9), однако в настоящее время омализумаб лицензирован для лечения пациентов с ХСК, но не ХИНДК. Другие методы лечения могут быть эффективны при некоторых или всех ХИНДК, в том числе триггерная десенсибилизирующая терапия (10).

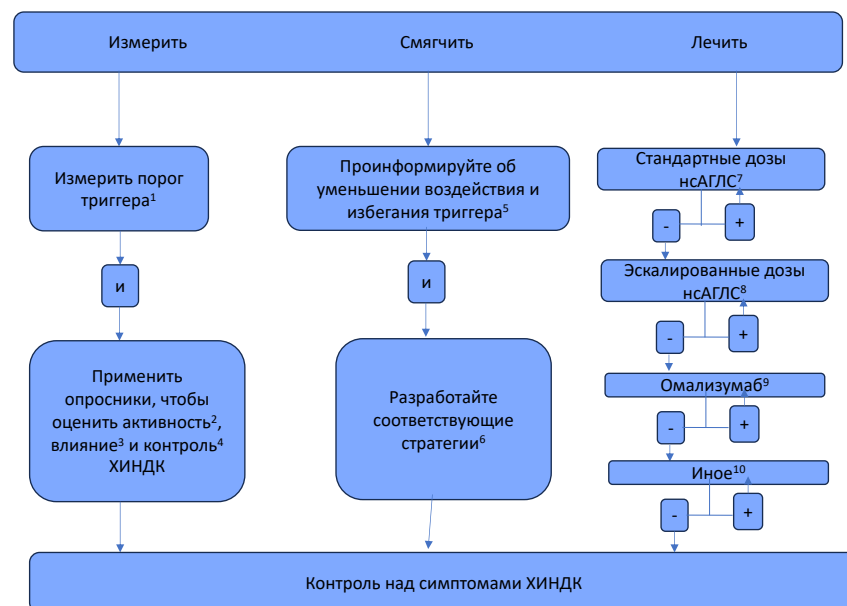


Рисунок 3 – Стратегия лечения ХИНДК: измерить, смягчить и лечить. Адаптировано из [36]

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на базе отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52 Департамента Здравоохранения Москвы (главный врач – герой труда РФ, д.м.н. М.А. Лысенко) в специализированных структурных подразделениях «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии», являющегося центром сети GA2LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence (GA2LEN UCARE).

Проведено одноцентровое проспективное исследование в период с января 2023 по январь 2024 г. Всеми пациентами подписывалось добровольное информированное согласие на участие в исследовании и, при необходимости, на проведение провокационного тестирования (ПТ) незарегистрированными в РФ инструментами (Fric-тест, TempTest). Дополнительно проводился анализ исходов у пациентов в группе кХИНДК на февраль 2026 посредством электронной системы ЕМИАС и электронной вычислительной машины «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергия-иммунология». Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» протокол № 58/24 от 25.12.2024 года.

2.1. Клиническая характеристика пациентов

После амбулаторного приема и подозрении на наличие ХИНДК по данным анамнеза пациентам в стационарных условиях проводилось ПТ. Под изолированной ХИНДК (иХИНДК) понималось наличие одной ХИНДК, под

комбинированными ХИНДК (кХИНДК) – наличие двух ХИНДК, вне зависимости от наличия сопутствующей ХСК.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 18 лет и старше;
- Наличие одного из следующих видов ХИНДК: СДГ, ХолК, ХолинК;
- Положительный результат ПТ на 1 из предполагаемых триггеров в случае изолированной ХИНДК (группа контроля);
- Положительный результат ПТ на 2 из предполагаемых триггера в случае комбинированных ХИНДК (основная группа).

Критерии исключения:

- 1) Беременность и лактация, как противопоказание к проведению ПТ;
- 2) Наличие более 2 форм ХИНДК по результатам ПТ;
- 3) Отрицательный результат ПТ;
- 4) Отказ от участия в исследовании.

СДГ, ХолинК, ХолК были выбраны для анализа как 3 самые часто встречающиеся ХИНДК [44–46].

По результатам ПТ было выявлено 210 человек с ХИНДК, из которых 22 пациента были исключены согласно критериям исключения: у 10 из них отмечалось сочетание 3 комбинированных ХИНДК, у 1 пациента – 2 редкие формы ХИНДК (ЗКД+СК), у 11 пациентов изолированные формы редких ХИНДК (ЗКД, СК, ТеплК, АК).

В результате, в группу кХИНДК было включено 63 пациента (33,5%). Группу контроля составляли 125 пациентов с иХИНДК (66,5%). Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

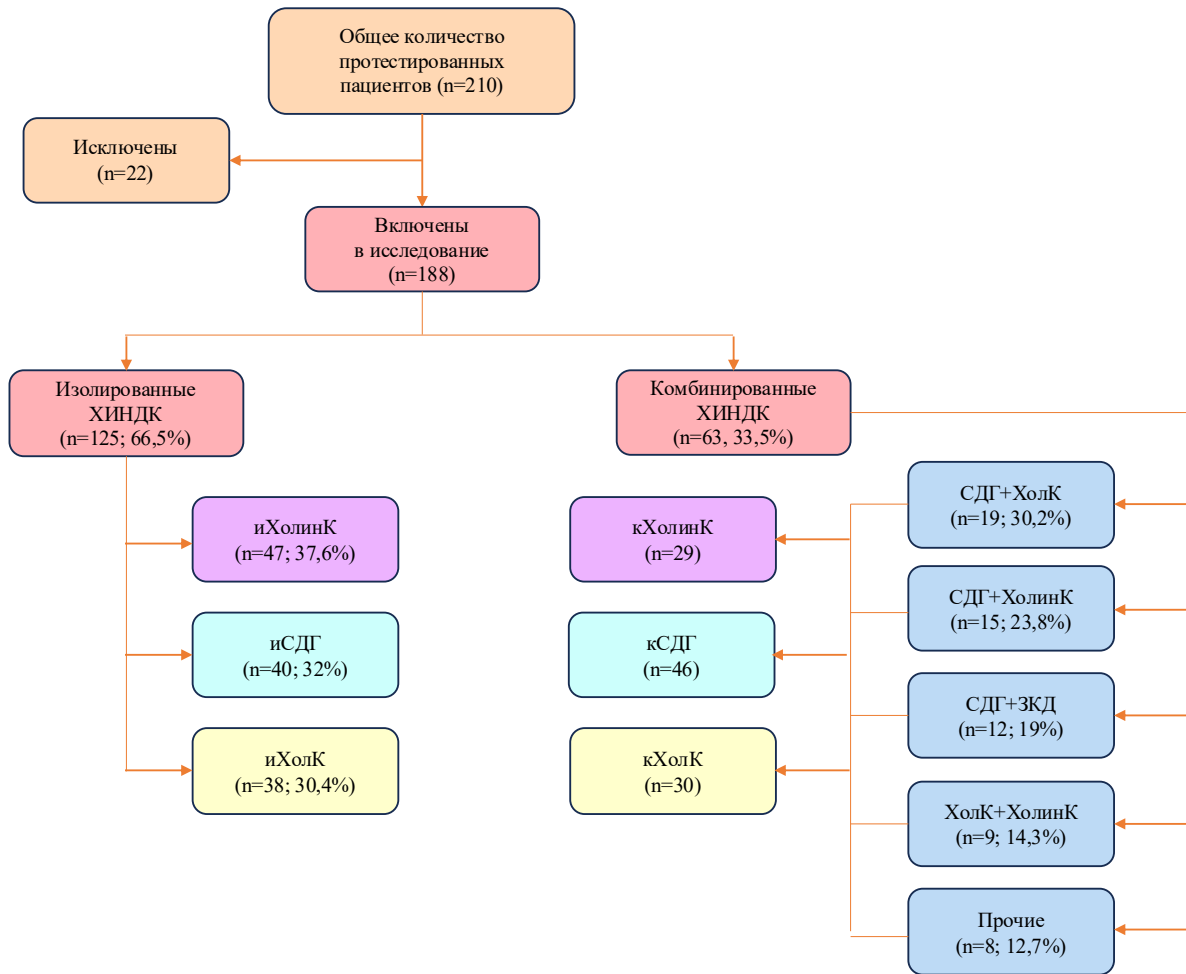


Рисунок 4 – Дизайн исследования

Среди комбинированных ХИНДК были выделены следующие комбинации СДГ + ХолК (n=19; 30,2%, группа А), СДГ + ХолинК (n=15; 23,8%, группа Б), СДГ + ЗКД (n=12; 19%, группа В), ХолК + ХолинК (n=9; 14,3%, группа Д), группа «прочих комбинаций» (n=8; 12,7%): СДГ+ТеплК (n=1); ХолК+СК (n=2); ХолК+ЗКД (n=2); ХолК+ТеплК (n=1); ХолК+АК (n=2).

Среди перечисленных комбинаций были выделены следующие группы: комбинированный СДГ (сочетание СДГ с иными формами ХИНДК, кСДГ; n=46), комбинированная ХолинК (сочетание ХолинК с иными формами ХИНДК, кХолинК; n=30), комбинированная ХолК (сочетание ХолК с иными формами ХИНДК; n=29).

Группа контроля, включавшая иХИНДК, также была разделена на 3 группы: изолированная ХолинК (иХолинК; n=47, 37,6%), изолированная СДГ (иСДГ; n=40, 32%), изолированная ХолК (иХолК; n=38, 30,4%).

В первую очередь проводилась оценка всей когорты пациентов (n=188), а также сравнительная оценка двух групп: основной (кХИНДК (n=63)) и контроля (иХИНДК (n=125)) по следующим клиническим параметрам: возраст, пол, возраст на момент дебюта ХИНДК (в случае кХИНДК при одновременном дебюте оценивалась та ХИНДК, которая началась первая), наличие семейного анамнеза крапивницы (ХСК или ХИНДК). При оценке продолжительности заболевания стоит упомянуть, что ни один пациент на момент проведения исследования не находился в ремиссии, в связи с чем истинная продолжительность заболевания будет выше. Проводилась оценка наличия АО с выявлением основного заболевания, ставшего причиной возникновения АО, (сопутствующая ХСК или одна из ХИНДК), а также наличие системных реакций в анамнезе, сопутствующей ХСК, иных атопических заболеваний (АРК, БА, АтД), аутоиммунных заболеваний. Под системными реакциями понимались сочетание высыпаний со следующими проявлениями на фоне воздействия причинно-значимого триггера: бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления.

Следует уточнить, что все пациенты поступали на госпитализацию после амбулаторного приема, куда обращались в период активных жалоб, в связи с чем им была инициирована или скорректирована терапия нсАГЛС. При анализе выделялись пациенты, получавшие нсАГЛС в стандартной и эскалированной (до 2–4 таб/сут) дозе. Пациенты до госпитализации получали данную терапию в течение как минимум 4 недель, в связи с чем становится возможным оценить результат эффективности проводимой терапии с помощью валидизированных опросников UCT и DLQI.

Лабораторные параметры включали оценку общего IgE, (0-130 МЕ/мл), количество эозинофилов (0-500 клеток/мкл), количество базофилов (0-200 клеток/мкл).

Проводилось сравнение различных комбинаций кХИНДК между собой: Группа А [СДГ + ХолК (n=19)], Группа Б [СДГ + ХолинК (n=15)], Группа В [ХолК + ХолинК (n=9)], Группа Д [СДГ + ЗКД (n=12)]. Поскольку группа «прочие комбинации» включала по 1–2 пациента в каждой из многочисленных комбинаций, сравнивать данную группу с другими группами было не корректно, поэтому они исключены из сравнительного анализа на данном этапе, но присутствуют в прочих сравнениях.

Далее произведено сравнение отдельных групп между собой: кСДГ и иСДГ, кХолК и иХолК, кХолинК и иХолинК).

Также проводилось сравнение разных иХИНДК (иСДГ, иХолК, иХолинК) по вышеперечисленным параметрам. Ввиду перекреста пациентов в группах кХИНДК сравнение между данными группами не проводилось.

Далее соответственно наличию сопутствующей ХСК были выделены и проанализированы следующие группы: Комбинированные ХИНД с ХСК («ХСК+») (n=32), Комбинированные ХИНД без ХСК («ХСК-») (n=30), Изолированные ХИНД с ХСК («ХСК+») (n=26), Изолированные ХИНД без ХСК («ХСК-») (n=99).

Еще одним важным аспектом анализа являлась оценка начала заболевания:

1) В группах кХИНДК кСДГ, кХолК, кХолинК оценивался одновременный дебют 2 форм ХИНДК, что подразумевало начало в течение 3 последовательных месяцев. В случае неодновременного начала оценивали, какая форма ХИНДК дебютировала первой;

2) В группах кХИНДК, кСДГ, кХолинК, кХолК у пациентов с сопутствующей ХСК отмечалась дебютная крапивница (ХСК или ХИНДК или одновременное начало);

3) Такое же сравнение проводилось у пациентов с сопутствующей ХСК в группах иХИНДК, иСДГ, иХолинК, иХолК.

В работе также проводился сравнительный анализ пороговых значений триггера между группами кСДГ и иСДГ, кХолК и иХолК, кХолинК и иХолинК. В качестве критического порога триггера для ХолК считался температурный порог

в градусах Цельсия, определенный с помощью TempTest, для СДГ – количество возникших линейных уртикарных элементов после воздействия Fric-теста (Total Fric Score – TFS), для ХолинК – количество минут от начала теста до возникновения уртикарных элементов.

Произведена оценка эффективности проводимой терапии в общей когорте, в группах кХИНДК и иХИНДК по опросникам UCT и DLQI.

2.2. Методология проведения провокационного тестирования

При проведении ПТ выполнялись ряд условий [7, 26, 150]:

1) ПТ проводилось в стационарных условиях с возможностью обеспечения медицинской помощи, в том числе реанимационной в случае возникновения системных реакций;

2) Прием нсАГЛС прекращался не менее чем за 3 дня до ПТ. Терапию СГКС, омализумабом не получал ни один пациент, включенный в исследования, хотя это не являлось критерием исключения;

3) ПТ проводилось на участках кожи свободных от высыпаний в течение как минимум последних 24 часов;

4) ПТ проводилось на рекомендованных согласно клиническим рекомендациям участках кожи.

При проведении ПТ на выявление СДГ использовался Fric-тест (больница Шарите, Берлин, Германия, не зарегистрирован в РФ), в связи с тем, что преимуществом данного теста по сравнению с другими тестами (конец шариковой ручки, деревянный шпатель) является возможность определения порога провокационного тестирования. Данный инструмент представляет собой плоскую прямоугольную пластиковую пластину с четырьмя гладкими пластиковыми наконечниками разной длины (2,5, 3,0, 3,5 и 4,0 мм), расположенными на расстоянии 2 см друг от друга. Каждый наконечник диаметром около 3 мм со слегка закругленным концом (рисунок 5).



Рисунок 5 – Прибор для проведения провокационного тестирования у пациентов с симптоматическим дермографизмом (Fric-тест)

ПТ проводилось на внутренней части предплечья. Инструмент располагался перпендикулярно коже, далее с достаточной силой давления, чтобы зубчики стали почти незаметны, проводилось одно сильное движение от одного края руки до другого. Результат оценивался через 10 минут (рисунок 6). Положительным результатом считалось появление зудящих волдырей 3 и более мм [26].



Рисунок 6 – Положительный результат провокационного тестирования, проведенного с помощью Fric-тест, у пациента с СДГ (порог TFS – 4)

При проведении ПТ на выявление ХолинК использовался пульс-контролируемый эргометрический тест (рисунок 7). Данный ПТ проводился на стационарном тренажере (беговая дорожка).



Рисунок 7 – Проведение пульс-контролируемой эргометрии на беговой дорожке

Скорость на тренажере изменялась таким образом, чтобы пульс возрастал на 15 ударов каждые 5 минут или на 3 удара каждую минуту. Таким образом в течение 30 мин теста исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивалась на 90 ударов в минуту по сравнению со стартовым ЧСС. ПТ считался положительным, если у пациента возникали уртикарные элементы в течение 30 минут проведения теста или в течение 10 мин после его окончания (рисунок 8) [2].



Рисунок 8 – Уртикарные элементы у пациента при положительном результате провокационного тестирования

При проведении ПТ на выявление ХолК пациентам проводилось исследование на приборе TempTest (не зарегистрирован в РФ). Одной из причин предпочтения данного ПТ тесту с кубиком льда являлось выявление порога заболевания. TempTest представляет из себя прибор со встроенным металлическим элементом U-образной формы, отдельные части которого охлаждаются и нагреваются до температуры от +4 до +44 °С (рисунок 9).



Рисунок 9 – Temp-тест (Courage+Khazaka, Германия)

На элементе размещалась внутренняя часть предплечья пациента на 5 минут. Время оценки теста через 10 минут после окончания. В случае возникновения уртикарного элемента его сравнивали с трафаретом и определялся критический температурный порог (рисунок 10) [43].



Рисунок 10 – Уртикарный элемент при положительном результате провокационного тестирования при использовании Temp-теста у пациентов с ХолК (порог 24° С)

При проведении провокационного теста на ТеплК так же использовался данный инструмент (рисунок 11) [26].

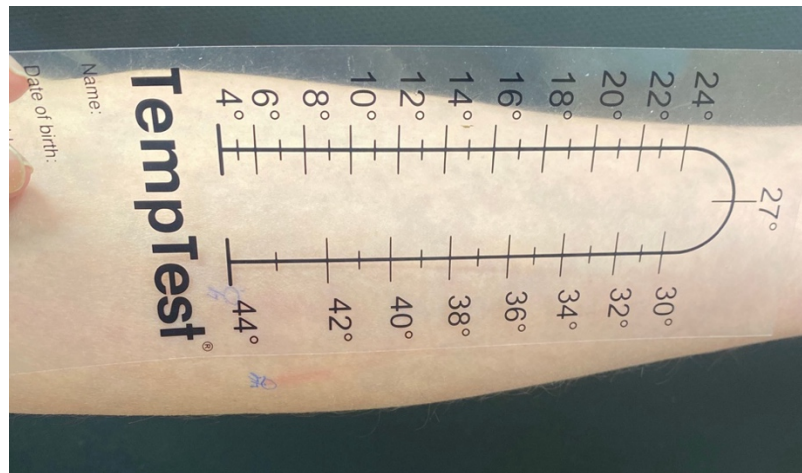


Рисунок 11 – Уртикарный элемент при положительном результате провокационного тестирования при использовании Темп-теста у пациентов с ТеплК (порог 42° С)

Для диагностики АК проводился тест с влажной ветошью, смоченной физиологическим раствором 37°С, которая накладывалась на туловище пациента на 40 минут с последующей оценкой в течение 10 минут (рисунок 12).



Рисунок 12 – Тест с влажной ветошью для диагностики АК

Компресс снимался раньше, если пациент предъявлял жалобы на зуд и врачом были отмечены высыпания (рисунок 13) [7].



Рисунок 13 – Множество уртикарных элементов при положительном результате провокационного тестирования с использованием влажной ветоши у пациентов с АК

Для диагностики СК использовались солнечные имитаторы с фильтрами (УФ-А и УФ-В) или монохроматорами (УФ-А и УФ-В, видимый свет). ПТ выполнялось на спине в течение 10 минут. Тест считался положительным при возникновении пальпируемых уртикарных элементов и четка очерченной эритемы (рисунок 14) [7].



Рисунок 14 – Четко очерченная эритема при положительном результате провокационного тестирования с использованием солнечных иммитаторов у пациентов с СК

Диагноз ЗКД выставлялся на основании теста с сумкой. На плечо вешалась сумка весом 7 кг и шириной лямки 3 см. Пациент активно ходил по отделению в течение 15 минут (рисунок 15).



Рисунок 15 – Тест с сумкой на замедленную крапивницу от давления

Оценка результата проводилась в течение 6 часов. ПТ считалось положительным при обнаружении пальпируемого отека (рисунок 16) [7].

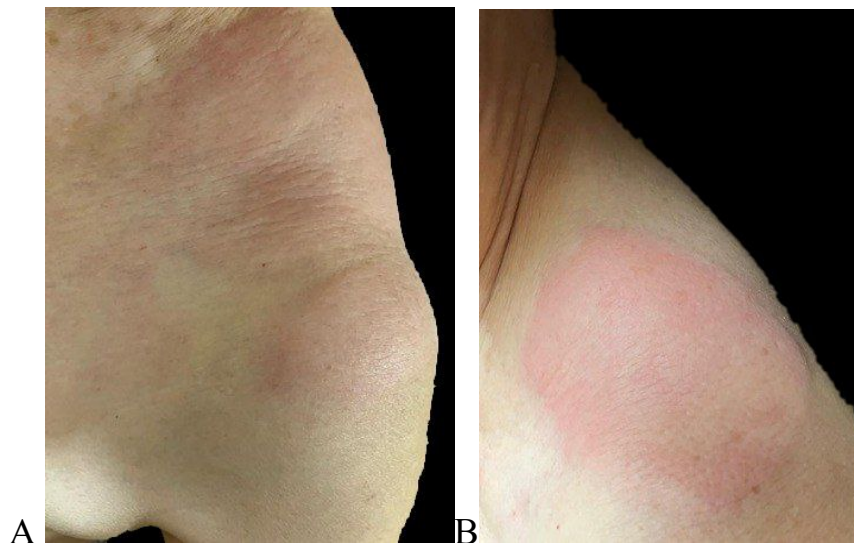


Рисунок 16 – Отек в области проведения теста с сумкой у пациента с ЗКД (А – через 4 часа, В – через 16 часов)

Пациенты с жалобами на ВА отсутствовали, в связи с чем данное тестирование не проводилось.

2.3. Валидизированные шкалы, используемые в исследовании

С целью оценки контроля над заболеванием использовался опросник **Urticaria Control Test (UCT)**, который несет в себе информацию о последних 4 неделях и состоит из четырех вопросов, которые охватывают активность заболевания, качество жизни, контроль заболевания и проводимую терапию. Оценка по UCT ≥ 12 баллов (диапазон от 0 до 16 баллов) указывает на то, что симптомы крапивницы хорошо контролируются, а оценка < 12 баллов указывает на то, что симптомы крапивницы плохо контролируются [151].

Dermatology Life Quality Index (DLQI) – это общий опросник для пациентов с кожными заболеваниями, который используется для оценки влияния ХК на качество жизни (КЖ). Он состоит из 10 вопросов, которые охватывают симптомы, социальную активность, работу/школу, личные отношения и проблемы, связанные с лечением, в течение недельного периода. Значения DLQI:

- 0–1 – заболевание не влияет на КЖ;
- 2–5 – оказывает незначительное влияние;
- 6–10 – оказывает умеренное влияние;
- 11–20 – оказывает сильное влияние;
- 21–30 – чрезвычайно сильное влияние на КЖ [29, 152].

2.4. Методы статистического анализа

Математическую и статистическую обработку данных первичной документации проводили с использованием статистических пакетов языка программирования Python3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1 (Universal). Сбор и хранение данных происходило с использованием пакета программ Microsoft Office 365 (пакет Excel).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению и отличного от нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали следующие описательные статистические методы: средние арифметическое (M); стандартное отклонение (SD) границ 95% доверительного интервала (ДИ95). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю:

- нормальное распределение при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента;

- отличное от нормального распределение выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю:

- нормальное распределение выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях);

- отличное от нормального распределение выполнялось с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности категориальных показателей:

- критерий χ^2 -Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10);

- точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона.

Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, оценивали с помощью корреляции Пирсона. Корреляционную зависимость между количественными показателями,

имеющими отличное от нормального распределение, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Корреляционную зависимость между количественным и категориальным показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена. Корреляционную зависимость между категориальными показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена.

Дополнительно были использованы технологии по созданию прогностической модели для оценки вероятности определенного исхода, которая строилась с помощью метода логистической регрессии. Включение признака в общее признаковое пространство проводили с использованием функции пошагового (stepwise) включения и исключения, основанное на F-статистике. Коэффициент детерминации (R^2) использовался для оценки доли дисперсии, объясненной моделью. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода использовали анализ площади под кривой (AUC) ROC-кривых. Оптимальное пороговое значение (cut-off) для количественного признака определялось на основе максимального значения индекса Юдена. Для оценки предсказательной способности модели использовали метрики качества: точность (accuracy) – доля правильных предсказаний среди всех предсказаний модели; полнота (recall) – доля правильно идентифицированных положительных объектов; F1-мера – гармоническое среднее между полнотой и точностью; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов с хронической индуцируемой крапивницей

Пациенты в общей когорте ХИНДК (таблица 2) молодого возраста (33,5 [24 – 45] лет) с дебютом на третьем десятилетии жизни (24 [17 – 39] лет). Отмечалось преобладание женского пола (55,9% против 44,1%). Медиана продолжительности заболевания на момент проведения ПТ составляла 48 месяцев или 4 года. Среди сопутствующих заболеваний ХСК встречалась у 30,9%, атопические заболевания – у 37,8%, аутоиммунные заболевания у – 11,2%. Среди атопических заболеваний самым распространенным являлся АРК (34,6%). Среди аутоиммунных заболеваний наиболее часто встречался ХАИТ (9,6%). У четверти пациентов с ХИНДК встречались АО. Анализ основного заболевания, ставшего причиной возникновения АО, показал, что наиболее частой причиной являлась ХолК (48% случаев), второе место занимала сопутствующая ХСК (29,1%), на третьем месте ХолинК (18,75%). В 10,7% случаев встречались системные реакции. Семейный анамнез отмечался редко, всего в 5% случаев. В общей когорте 46,3% пациентов находились на эскалированных дозах нсАГЛС. При оценке контроля заболевания медиана по опроснику UCT равна 8 баллам. Доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания (UCT <12) составляла 81,2%. Медиана балла по опроснику DLQI, равная 9 баллам, соответствовала умеренному влиянию на КЖ. При оценке лабораторных параметров медиана уровня общего IgE 135,45 МЕ/мл [55,3 – 270,25] находилась несколько выше референсных значений. Медианы уровней базофилов и эозинофилов находились в пределах референсных значений.

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика всех пациентов с ХИНДК, включенных в исследование (n=188)

Характеристики и показатели	Значение, n (%)
Возраст, лет	33,5 [24 – 45]

Продолжение Таблицы 2

Пол:	
Ж	105 (55,9%)
М	83 (44,1%)
Дебют заболевания, лет	24 [17 – 39]
Продолжительность заболевания, мес	48 [16 – 108]
Ангиотеки	48 (25,5%)
Системные реакции (бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления).	20 (10,7%)
Сопутствующая ХСК	58 (30,9%)
Семейный анамнез крапивницы	10 (5,3%)
Атопические заболевания:	71 (37,8%)
АРК	65 (34,6%)
БА	8 (4,3%)
АтД	18 (9,6%)
УСТ, балл	8 [6 – 11]
<12	144 (81,8%)
≥12	32 (18,2%)
DLQI, балл	9 [5 – 12]
Общий IgE, МЕ/мл	135,45 [55,30 – 270,25]
Количество эозинофилов, кл/мкл	180 [100 – 230]
Количество базофилов, кл/мкл	40 [20 – 50]
АГЛС x 1	101 (53,7%)
АГЛС x 2	87 (46,3%)

3.2. Сравнение пациентов с комбинированными хроническими индуцируемыми крапивницами (n=63) и изолированной формой (n=125)

При сравнении кХИНДК и иХИНДК (таблица 3) получено достоверное отличие когорт между собой по четырем признакам: распространенность сопутствующей ХСК, АО, АтД и количеству эозинофилов.

Таблица 3 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов с изолированными и комбинированными ХИНДК (n=188)

Характеристика	ХИНДК		P - критерий
	Комбинированные (n=63)	Изолированные (n=125)	
Возраст, лет	32,00 [25,00; 41,50]	35,00 [24,00; 48,00]	0,218
Пол:			
Женский	39 (61,9%)	66 (52,8%)	0,235
Мужской	24 (38,1%)	59 (47,2%)	
Дебют заболевания, лет*	22 [18,00; 39,00]	25,67 [17,46; 34,00]	0,842

Продолжение Таблицы 3

Продолжительность заболевания*, мес	48 [15,75; 108,00]	48 [18,00; 121,50]	0,822
Ангиоотеки	23 (36,5%)	25 (20%)	0,014
Системные реакции (бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления)	6 (9,7%)	14 (11,2%)	0,751
Сопутствующая ХСК	32 (50,8%)	26 (20,8%)	<0,001
Семейная история крапивницы	3 (4,8%)	7 (5,6%)	1,000
Атопические заболевания (n, % от общего числа):			
АРК** (n, % от общего числа)	18 (28,6%)	47 (37,6%)	0,219
БА** (n, % от общего числа)	1 (1,6%)	7 (5,6%)	0,271
АтД** (n, % от общего числа)	0 (0%)	18 (14,4%)	0,002
УСТ	7,61 (3,49)	8,54 (3,71)	0,108
<12	52 (85,2%)	92 (80,0%)	0,391
≥12	9 (14,8%)	23 (20,0%)	0,391
DLQI	10,00 [6,00; 12,00]	8,00 [4,00; 12,00]	0,119
Общий IgE, МЕ/мл	140,00 [50,00; 255,00]	112,00 [56,00; 273,00]	0,942
Количество эозинофилов, кл/мкл	200,00 [125,00; 320,00]	160,00 [90,00; 225,00]	0,026
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [5,04; 50,00]	40,00 [20,00; 50,00]	0,129
АГЛС x 1	28 (44,4%)	73 (58,4%)	0,070
АГЛС x 2/4	35 (55,6%)	52 (41,6%)	0,070
Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АтД и тд.)			

Сопутствующая ХСК преобладала в группе кХИНДК (50,8% для кХИНДК против 20,8% для иХИНДК, $p < 0,001$). Были проанализированы клинико-демографические и лабораторные показатели, влияющие на вероятность наличия сопутствующей ХСК у больных с кХИНДК. Модель логистической регрессии описывает 21,2% наблюдаемой дисперсии ($R^2 = 0,212$) и является статистически значимой ($p < 0,001$).

Однофакторный анализ выявил, что наличие у пациента кХИНДК увеличивает вероятность наличия сопутствующей ХСК в 4,434 раза (95% ДИ: 1,879 – 10,465; $p=0,001$). При дальнейшем многофакторном анализе результаты пошагового включения предикторов в регрессионную модель показали, что объединение переменных «кХИНДК», «число эозинофилов периферической крови», «балл по УСТ» обладает наивысшей прогностической значимостью для предсказания наличия ХСК (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика предикторов прогнозов наличия ХСК у больных кХИНДК (n=32)

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	<i>P</i>	ОШ; 95% ДИ	<i>P</i>
кХИНДК	4,434; 1,879 – 10,465	0,001	3,202; 1,296 – 7,909	0,012
Эозинофилы	1,003; 1,000 – 1,005	0,042	1,002; 1,000 – 1,005	0,081
УСТ	0,847; 0,749 – 0,958	0,008	0,868; 0,762 – 0,990	0,035

В частности, наличие у пациента сочетания 2 ХИНДК (группа кХИНДК) ассоциировано с повышенной вероятностью наличия ХСК (ОШ=3,202, 95% ДИ: 1,296 – 7,909; $p=0,012$); при увеличении балла по УСТ на 1, напротив, характеризуется обратной связью с наличием ХСК (ОШ=0,868, 95% ДИ: 0,762 – 0,990; $p=0,002$). В многофакторном анализе количество эозинофилов необходимо для определения значимости 2 других факторов (кХИНДК и УСТ), однако статистически значимая роль их выявлена только при однофакторном анализе (ОШ=1,003, 95% ДИ: 1,000 – 1,005; $p=0,042$, рисунок 17).

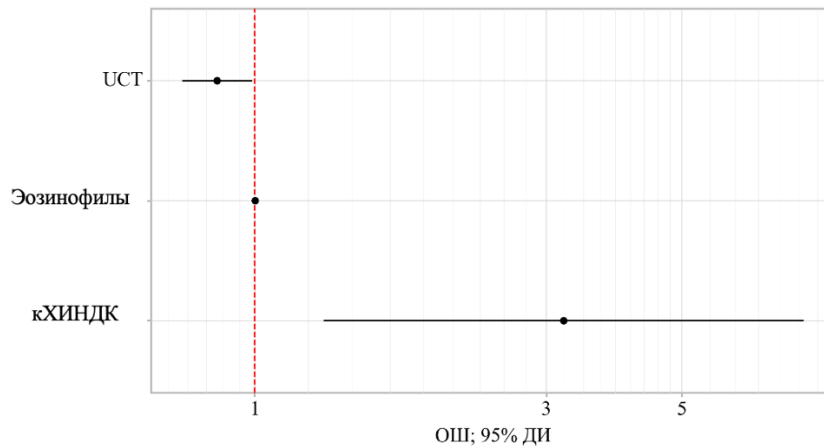


Рисунок 17 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов ХСК

Дискриминационная способность регрессионной модели ((ROC-AUC=0,710; 95% ДИ: 0,602 – 0,817; $p < 0,001$)) представлена на рисунке 18. Пороговое значение при котором прогнозируется полный ответ в точке cut-off по индексу Юдена составляет 0,251. Чувствительность и специфичность модели в точке cut-off составляет 88,6% и 56,6% соответственно.

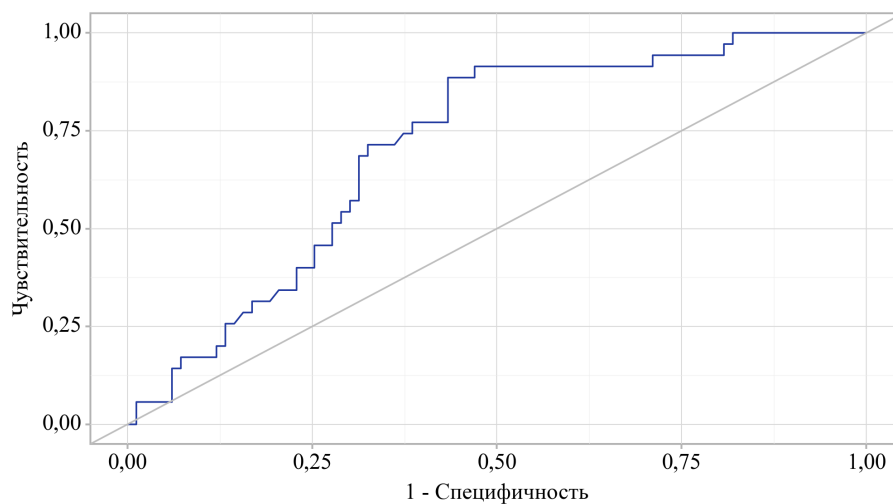


Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия ХСК от значения логистической функции Р

АО преобладали в группе кХИНДЖ (36,5% против 20%, $p = 0,014$). Были проанализированы клинично-демографические и лабораторные признаки, влияющие на риск возникновения АО. Модель логистической регрессии

описывает 11,4% наблюдаемой дисперсии ($R^2=0,114$) и является статистически значимой ($p=0,002$). Результаты пошагового включения предикторов в регрессионную модель показали, что объединение переменных «женский пол», «кХИНДК», «продолжительность заболевания» обладает наивысшей прогностической значимостью для предсказания возникновения АО (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика предикторов прогнозов развития АО у больных кХИНДК (n=23)

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	<i>P</i>	ОШ; 95% ДИ	<i>p</i>
Пол: Женский	2,326; 1,148 – 4,711	0,019	2,294; 1,112 – 4,735	0,025
кХИНДК	2,277; 1,160 – 4,473	0,017	2,270; 1,132 – 4,549	0,021
Продолжительность заболевания	1,003; 1,000 – 1,006	0,052	1,004; 1,000 – 1,007	0,039

В частности, наблюдалось, что сочетание 2 ХИНДК способствует развитию у пациента АО (ОШ=2,270, 95% ДИ: 1,132 – 4,549; $p=0,021$), женский пол пациента также ассоциирован с повышенной вероятностью развития АО (ОШ=2,294, 95% ДИ: 1,112 – 4,735; $p=0,025$), как и более длительная продолжительность заболевания (ОШ=1,004, 95% ДИ: 1,000 – 1,007; $p=0,039$, рисунок 19).

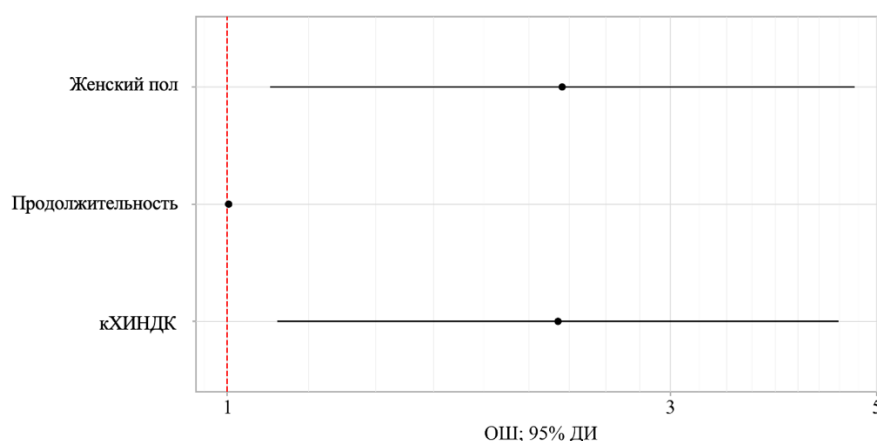


Рисунок 19 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов АО

Дискриминационная способность регрессионной модели ((ROC-AUC=0,690; 95% ДИ: 0,598 – 0,781; $p < 0,001$)) представлена на рисунке 20. Пороговое значение, при котором прогнозируется полный ответ в точке cut-off по индексу Юдена составляет 0,214. Чувствительность и специфичность модели в точке cut-off составляет 79,2% и 51,8%, соответственно.

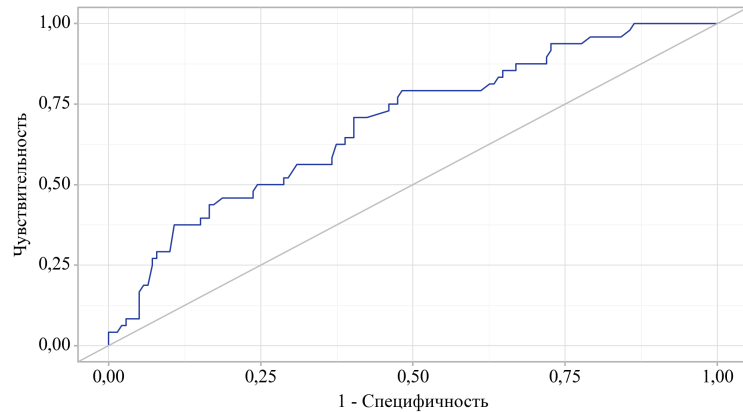


Рисунок 20 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ангиоотека от значения логистической функции P

Группы достоверно различались по распространенности АтД, который полностью отсутствовал в группе кХИНДК (14,4% для иХИНДК против 0% для кХИНДК, $p = 0,002$). Также получено различие в уровне эозинофилов (рисунок 21), медиана которых выше в группе кХИНДК (200 кл/мкл для кХИНДК против 160 кл/мкл для иХИНДК, $p=0,026$), однако оба значения соответствовали референсным.

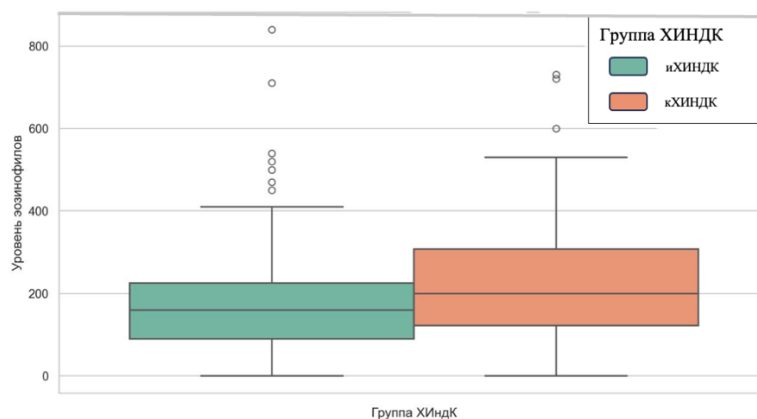


Рисунок 21 – Уровень эозинофилов в зависимости от группы, $p=0,026$

В обеих группах вне зависимости от дозы нсАГЛС 80% пациентов и более имели показатель УСТ<12 баллов, что соответствует неконтролируемому течению заболевания (рисунок 22).

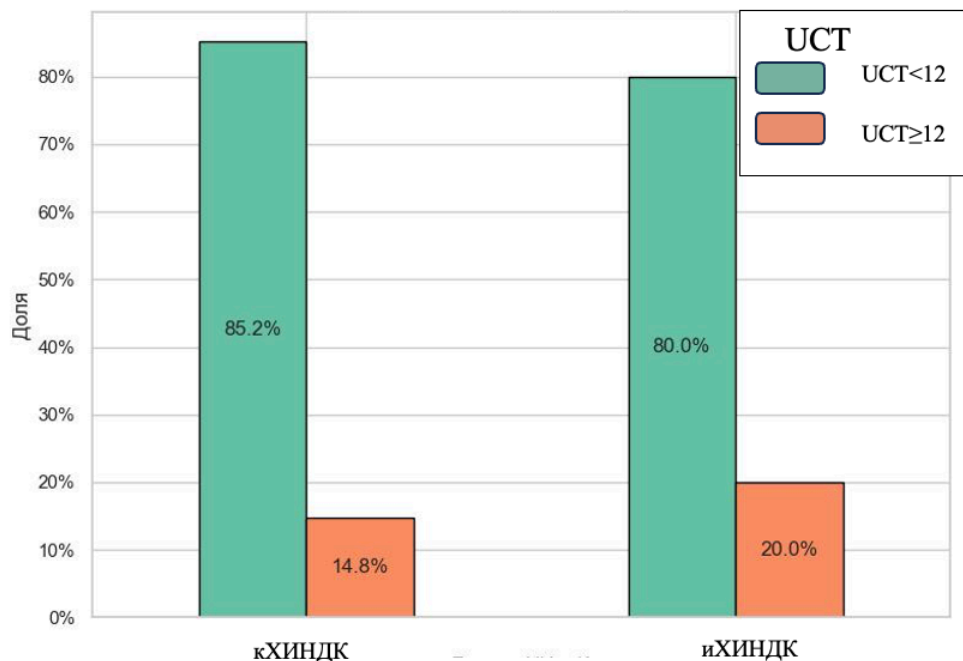


Рисунок 22 – Количество пациентов с контролируемым (УСТ<12) и неконтролируемым (УСТ≥12) течением заболевания в обеих группах

Дополнительно проведен анализ активности крапивницы по УСТ у больных с кХИНДК и иХИНДК в зависимости от группы (кХИНДК или иХИНДК) на фоне получаемой на момент включения терапии (таблица 6). Медиана УСТ была ниже в группе пациентов, получавших эскалированные дозы нсАГЛС, наименьший УСТ отмечался в группе АГЛСх2/4 кХИНДК (сравнение АГЛСх2/4_кХИНДК и АГЛСх1_иХИНДК и АГЛСх2/4_иХИНДК и АГЛСх1_иХИНДК было статистически значимым [6,00 (5,00 – 9,00) баллов против 10,00 (7,00 – 12,00) баллов, $p=0,002$, 7,00 (5,00 – 9,00) баллов против 10,00 (7,00 – 12,00), $p=0,002$]).

Таблица 6 – Анализ УСТ в зависимости от анализа балла по УСТ в зависимости от группы и объема получаемой терапии

Категории	УСТ			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АГЛСх1_иХИНДК	10,00	7,00 – 12,00	66	<0,001

Продолжение Таблицы 6

АГЛСх1 иХИНДК	10,00	7,00 – 12,00	66	$<0,001$ $p_{\text{АГЛСх2/4_иХИНДК} - \text{АГЛСх1_иХИНДК}} = 0,002$ $p_{\text{АГЛСх2/4_кХИНДК} - \text{АГЛСх1_иХИНДК}} = 0,002$
АГЛСх1 кХИНДК	8,00	6,00 – 10,75	26	
АГЛСх2/4 иХИНДК	7,00	5,00 – 9,00	49	
АГЛСх2/4 кХИНДК	6,00	5,00 – 9,00	35	

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении УСТ в зависимости от группы и объема терапии, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, рисунок 23) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

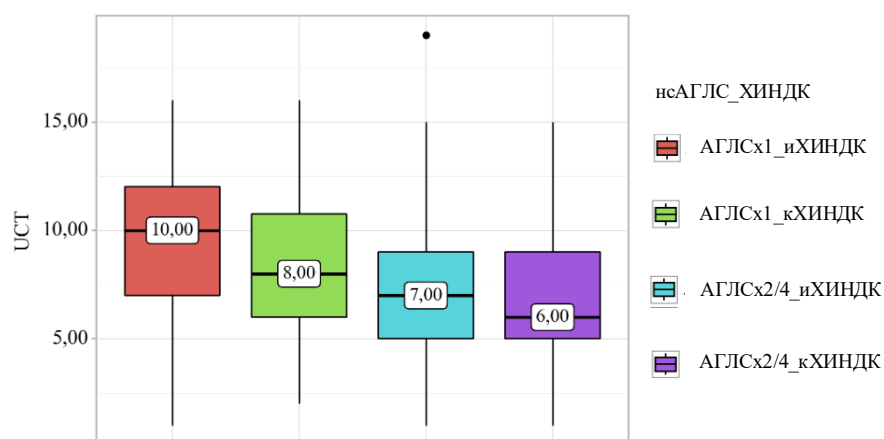


Рисунок 23 – Анализ УСТ в зависимости от группы и объема получаемой терапии

Также была определена доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания ($УСТ < 12$) в зависимости от группы и объема получаемой терапии (таблица 7). Наибольшая доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания отмечается в группах АГЛСх2/4_кХИНДК и АГЛСх2/4_иХИНДК (91,4% и 89,8% соответственно). А наименьший процент отмечался в группах АГЛСх1_кХИНДК и АГЛСх1_иХИНДК (76,9% и 72,7%, соответственно).

Таблица 7 – Анализ УСТ (<12) в зависимости от группы и объема получаемой терапии

Показатель	Категории	Объем терапии и группа				p
		АГЛСx1_иХИ НДК	АГЛСx2/ 4_ иХИНДК	АГЛСx1_кХИ НДК	АГЛСx2/4_кХИ НДК	
УСТ	УСТ <12	48 (72,7)	44 (89,8)	20 (76,9)	32 (91,4)	0,039
	УСТ ≥12	18 (27,3)	5 (10,2)	6 (23,1)	3 (8,6)	

Согласно представленной таблице при анализе УСТ (<12) в зависимости от неАГЛС_ХИНДК, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,039$, рисунок 24) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

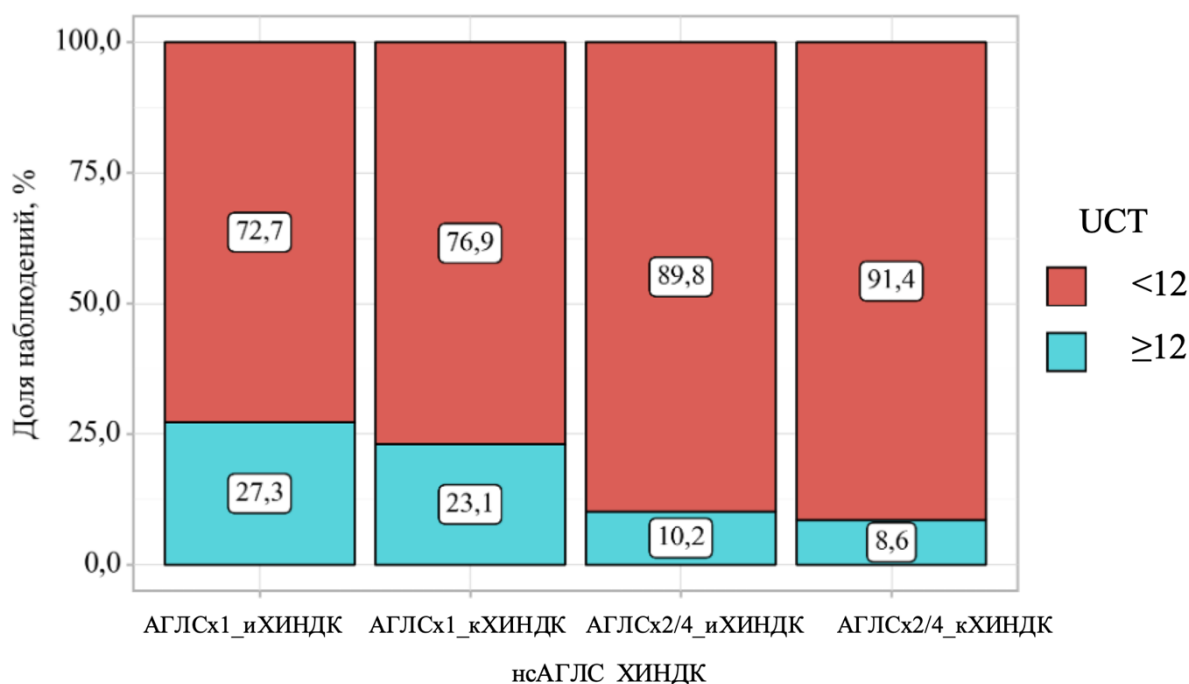


Рисунок 24 – Доля пациентов с неконтролируемым течением УСТ (<12) в зависимости от группы и объема получаемой терапии

3.3. Сравнительная характеристика различных комбинаций хронических индуцируемых крапивниц

При сравнении различных групп между собой (таблица 8) пациенты в группе В оказались старше (41 [27; 50]), а пациенты в группе Б младше (25 [22;

28]), чем в других группах (33 [28; 40] в группе А и 34 [29; 40] в группе Д), $p=0,019$. Самый поздний дебют заболевания отмечался в группе Д и самый ранний в группе Б [сравнение группы Д и Б было статистически значимым (35 [31; 39] против 20 [14; 24] лет, $p=0,020$)]. В группе Б отмечалось абсолютное преобладание мужского пола по сравнению с остальными группами [сравнение группы Б и А было статистически значимым (86,7% против 13,3%, $p < 0,001$), сравнение группы Б и В было статистически значимым (86,7% против 33,3%, $p=0,029$), сравнение группы Б и Г было статистически значимым (86,7% против 25,0%, $p=0,006$)]. По распространённости АО группы достоверно не отличались. По распространённости системных реакций преобладала группа В (33,3%), в меньшем проценте случаев они встречались в группе Б (13,3%) и абсолютно отсутствовали в группах А и Д ($p=0,020$). По остальным признакам группы не отличались.

Таблица 8 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с различными комбинациями ХИНДК

Характеристики	Комбинации кХИНДК				P
	Группа А СДГ + ХолК (n=19)	Группа Б СДГ ХолинК (n=15)	Группа В ХолК ХолинК (n=9)	Группа Д СДГ + ЗКД (n=12)	
Возраст, лет	33 [28; 40]	25 [22; 28]	41 [27; 50]	34 [29; 40]	0,019
Пол: Ж М	17 (89,5%) 2 (10,5%)	2 (13,3%) 13 (86,7%)	3 (66,7%) 3 (33,3%)	9 (75,0%) 3 (25,0%)	< 0,001 $p_{А-Б} < 0,001$ $p_{Б-В} = 0,029$ $p_{Б-Г} = 0,006$
Дебют заболевания, лет *	24 [20; 32]	20 [14; 24]	31 [14; 46]	35 [31; 39]	0,032 $p_{Д-Б} = 0,020$
Продолжительность заболевания, мес *	36 [23; 122]	48 [36; 66]	96 [61; 168]	15 [10; 26]	0,01 $p_{Д-В} = 0,008$
Ангиоотеки	9 (47,4%)	4 (26,7%)	4 (44,4%)	4 (33,3%)	0,617
Системные реакции (бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)	0,020
Сопутствующая ХСК	8 (42,1%)	8 (53,3%)	4 (44,4%)	9 (75,0%)	0,321

Продолжение Таблицы 8

Семейная история крапивницы	1 (5,3%)	1 (6,7%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0,730
Атопические заболевания (n, % от общего числа):	8 (42,1%)	2 (13,3%)	2 (22,2%)	2 (16,7%)	0,214
АРК** (n, % от общего числа)	8 (42,1%)	2 (13,3%)	2 (22,2%)	2 (16,7%)	0,214
БА** (n, % от общего числа)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,587
АтД** (n, % от общего числа)	0	0	0	0	-
УСТ	7 (4)	8 (2)	6 (3)	9 (4)	0,204
УСТ <12	16 (84,2%)	13 (92,9%)	9 (100,0%)	8 (66,7%)	0,139
УСТ ≥12	3 (15,8%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	4 (33,3%)	0,139
DLQI	8 [4; 13]	10 [8; 12]	10 [9; 12]	10 [6; 12]	0,391
Общий IgE, МЕ/мл	154 [84; 298]	79 [47; 237]	201 [93; 325]	66 [42; 167]	0,177
Количество эозинофилов, кл/мкл	190 [155; 450]	100 [95; 150]	230 [212; 285]	275 [200; 372]	0,135
Количество базофилов, кл/мкл	30 [0; 30]	30 [25; 60]	30 [30; 30]	60 [20; 78]	0,613
АГЛС x 1	10 (52,6%)	5 (33,3%)	1 (11,1%)	6 (50,0%)	0,160
АГЛС x 2/4	9 (47,4%)	10 (66,7%)	8 (88,9%)	6 (50,0%)	
Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АтД и тд.)					

3.4. Сравнение комбинированного и изолированного симптоматического дермографизма

При сравнении кСДГ и иСДГ (таблица 9) в обеих группах преобладали женщины (72,5% против 60,9%, соответственно, $p=0,255$), отмечалась высокая распространенность сопутствующей ХСК (54,3% при кСДГ против 40,0% при иСДГ, $p=0,184$). Системные реакции отсутствовали в группе иСДГ (0,0%) и были очень низко распространены в группе кСДГ (4,4%). Атопические заболевания были распространены в 25% случаев в группе кСДГ и 35% случаев в группе иСДГ ($p=0,336$), аутоиммунные заболевания в 12,8% в группе кСДГ и 7,5% в группе иСДГ ($p=0,498$). Согласно опроснику УСТ, около 80% пациентов в обеих группах имели неконтролируемое течение заболевания, DLQI – умеренное влияние на качество жизни. Продолжительность заболевания, лабораторные параметры не отличались между группами.

В группе кСДГ пациенты были моложе (30,5 [25,00; 35,75] против 40,00 [29,00; 50,00] лет, соответственно, $p=0,002$), с началом заболевания в более раннем возрасте (27,34 (13,30) против 34,15 (12,46) лет, соответственно, $p=0,017$). В этой группе чаще встречался АО (37 % против 10 %, $p=0,004$). В данной группе не было ни одного пациента с сопутствующим АтД ($p=0,019$). В группе кСДГ эскалированные дозы нСАГЛС получали 54,3%, что несколько больше группы иСДГ (40,0%), при этом статистически значимой разницы между группами не получено ($p=0,184$).

Для пациентов с иСДГ помимо более старшего возраста и более позднего дебюта, а также низкой распространенности АО характерно наличие АтД в 12,5% случаев ($p=0,019$).

Таблица 9 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с кСДГ и иСДГ

Характеристика	СДГ (n=86)		P value
	кСДГ (n=46)	иСДГ (n=40)	
Возраст, лет	30,50 [25,00; 35,75]	40,00 [29,00; 50,00]	0,002
Пол: Ж М	28 (60,9%) 18 (39,1%)	29 (72,5%) 11 (27,5%)	0,255
Дебют заболевания, лет *	27,34 (13,30)	34,15 (12,46)	0,017
Продолжительность заболевания, мес *	36,00 [13,25; 69,00]	25,00 [7,00; 108,00]	0,330
Ангиоотеки	17 (37,0%)	4 (10,0%)	0,004
Системные реакции (бронхоспазм, затруднение глотания, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления.)	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0,496
Сопутствующая ХСК	25 (54,3%)	16 (40,0%)	0,184
Семейная история крапивницы	2 (4,3%)	3 (7,5%)	0,660
Атопические заболевания (n, % от общего числа):	12 (26,1%)	14 (35%)	0,336
АРК** (n, % от общего числа)	12 (26,1%)	12 (30,0%)	0,687
БА** (n, % от общего числа)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,000
АтД**(n, % от общего числа)	0 (0,0%)	5 (12,5%)	0,019
УСТ	7,58 (3,49)	9 (3,21)	0,104
≥12	8 (17,4%)	7 (19,4%)	1,000
<12	38 (82,6%)	29 (80,6%)	

Продолжение Таблицы 9

DLQI	9 [6; 12]	7 [5; 10]	0,116
Общий IgE, МЕ/мл	125,60 [48,00; 237,00]	142,90 [65,30; 276,50]	0,416
Количество эозинофилов, кл/мкл	195,00 [122,50; 352,50]	200,00 [100,00; 230,00]	0,553
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [12,50; 65,00]	40,00 [20,00; 60,00]	0,606
АГЛС х 1	21 (45,7%)	24 (60,0%)	0,184
АГЛС х 2/4	25 (54,3%)	16 (40,0%)	
Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АТД и тд.)			

3.5. Сравнение комбинированной и изолированной холодовой крапивницы

В обеих группах отмечалось преобладание женского пола (78,9% для иХолК и 83,3% для кХолК, $p = 0,761$). Широко распространены АО (36,8% для иХолК и 46,7% для кХолК, $p=0,414$), при этом у 10 из 14 пациентов (71%) у иХолК и 13 из 14 пациентов (92,8%). Системные реакции присутствуют в 10% случаев, а семейная история ХК в 7,9% случаев для оХолК и 7,1% случаев для кХолК. В обеих группах распространены атопические заболевания (34,2% для иХолК и 36,7% для кХолК, $p=0,833$). Разницы в доле пациентов с АРК и БА между группами не получено. Аутоиммунные заболевания распространены в обеих группах практически в 20% случаев.

При сравнении кХолК ($n=30$) и иХолК ($n=38$) в группе кХолК отмечается тенденция к более молодому возрасту (36,79 (13,8) против 43,68 (15,19) лет, $p=0,063$) и более раннему началу заболевания (29,34 (16,17) против 36,84 (16,78) лет, $p=0,073$) в группе кХолк. В этой же группе была достоверно выше частота сопутствующей ХСК (42,9 % против 2,6 %, $p<0,001$). В данной группе полностью отсутствует АтД ($p=0,035$). У пациентов с кХолК медиана уровня УСТ ниже (7 ± 4 против 10 ± 5 , $p=0,008$), а доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания выше (89,7% против 63,9%, $p=0,021$). При этом в группе кХолК достоверно больше пациентов на эскалированных дозах нсАГЛС (60,7% против 28,9%, $p= 0,010$). Медиана уровня DLQI достоверно выше (8 (6-13) против 6 (2-

10), $p=0,035$), что свидетельствует о большем влиянии на качество жизни кХолК. Медиана уровня общего IgE в данной группе выше, причем выше референсных значений (160,00 [90; 325], $p=0,02$), как и медиана количества эозинофилов (220,00 [180; 300], $p = 0,002$).

Пациенты с иХолК обладают тенденцией к более молодому возрасту, более раннему дебюту заболевания, у них достоверно ниже распространенность сопутствующей ХСК, достоверно чаще встречается АтД, выше медиана УСТ, а также число пациентов с контролируемым течением заболевания, выше качество жизни по опроснику DLQI. Доля пациентов на стандартных дозах АГЛС выше. Медиана общего IgE и эозинофилов ниже (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с кХолК и иХолК

Характеристика	ХолК (n=68)		P value
	кХолК (n=30)	иХолК (n=38)	
Возраст, лет	36,79 (13,8)	43,68 (15,19)	0,063
Пол:			0,761
Ж	25 (83,3%)	30 (78,9%)	
М	5 (16,7%)	8 (21,1%)	
Дебют заболевания, лет*	29,34 (16,17)	36,84 (16,78)	0,073
Продолжительность заболевания, мес*	54,00 [23,50; 125,25]	30,00 [12,75; 84]	0,317
Ангиоотеки	14 (46,7%)	14 (36,8%)	0,414
Системные реакции (бронхоспазм, затруднение глотания, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления)	3 (10,7%)	4 (10,5%)	1,000
Сопутствующая ХСК	12 (42,9%)	1 (2,6%)	< 0,001
Семейная история крапивницы	2 (7,1%)	3 (7,9%)	1,000
Атопические заболевания (n, % от общего числа):	11 (36,7%)	13 (34,2%)	0,833
АРК** (n, % от общего числа)	10 (33,3%)	12 (31,6%)	0,725
БА** (n, % от общего числа)	1 (3,6%)	3 (7,9%)	0,631
АтД** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	6 (15,8%)	0,035
УСТ	7 ± 4	10 ± 5	0,008
≥12	3 (10,3%)	13 (36,1%)	0,021
<12	26 (89,7%)	23 (63,9%)	
DLQI	8 (6-13)	6 (2-10)	0,035
Общий IgE, МЕ/мл	160,00 [90; 325]	64,30 [35,20; 85,50]	0,020

Продолжение Таблицы 10

Количество эозинофилов, кл/мкл	220,00 [180; 300]	100,00 [37,5; 200]	0,002
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [10,04; 30]	42,00 [10; 100]	0,054
АГЛС х 1	11 (39,3%)	27 (71,1%)	0,010
АГЛС х 2/4	17 (60,7%)	11 (28,9%)	
Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АТД и тд.)			

3.6. Сравнение комбинированной и изолированной холинергической крапивницы

В обеих группах отмечается преобладание мужского пола (66,7% для кХолинК и 85,1% для иХолинК, $p=0,122$). Несмотря на более частое распространение АО в группе кХолинК (33,3% для кХолинК против 14,9% для иХолинК), статистически значимой разницы не получено ($p=0,146$). У пятой части пациентов в обеих группах отмечаются системные реакции. Разницы по значениям УСТ, количеству пациентов с неконтролируемым течением заболевания, а также баллам по опроснику DLQI не получено. Медиана уровня общего IgE в обеих группах находится выше референсного уровня (154,00 [66,80; 271] для иХолинК и 144,50 [48,5; 291] для кХолинК, $p=0,886$). Количество эозинофилов и базофилов между группами не отличается.

Дебют заболевания у пациентов с кХолинК приходится на более старший возраст (24,39 (14,93) против 17,80 (3,20), $p=0,048$). В данной группе выше распространена сопутствующая ХСК (48,3% для кХолинК против 19,1% для иХолинК, $p=0,007$). У этих пациентов реже встречаются атопические заболевания (24,1% для кХолинК против 55,3% для иХолинК, $p = 0,008$) и полностью отсутствует АтД (0,0%, $p=0,087$). Отмечается тенденция к более частому назначению эскалированных доз нсАГЛС (75% против 53,2%, $p=0,075$).

Пациенты с иХолинК имеют более ранний дебют заболевания, меньшую распространенность сопутствующей ХСК, более высокое распространение атопических заболеваний, причем самым распространенным является АРК

(48,9%), также в данной группе присутствуют пациенты с АтД. В данной группе более половины пациентов получают эскалированные дозы (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с кХолинК и иХолинК

Характеристика	ХолинК (n=76)		P value
	кХолинК (n=29)	иХолинК (n=47)	
Возраст, лет	26 [22; 38]	27 [22; 33]	0,692
Пол:			
Ж	13 (33,3%)	7 (14,9%)	0,122
М	16 (66,7%)	40 (85,1%)	
Дебют заболевания, лет	24,39 (14,93)	17,80 (3,20)	0,048
Продолжительность заболевания, мес	54,50 [36; 105]	60 [34,50; 115,50]	0,616
Ангиоотеки	8 (33,3%)	7 (14,9%)	0,146
Системные реакции	5 (21,7%)	10 (21,3%)	0,965
Сопутствующая ХСК	14 (48,3%)	9 (19,1%)	0,007
Семейная история крапивницы	2 (8,3%)	1 (2,2%)	0,269
Атопические заболевания (n, % от общего числа):			
АРК** (n, % от общего числа)	4 (13,8%)	23 (48,9%)	0,008
БА** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	4 (8,5%)	0,292
АтД** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	7 (14,9%)	0,087
УСТ	7 ± 3	7 (3)	0,487
≥12	2 (7,1%)	3 (7,0%)	1,000
<12	26 (92,9%)	40 (93,0%)	
DLQI	10 [8;12]	10 [7;14]	0,811
Общий IgE, МЕ/мл	144,50 [48,5; 291]	154,00 [66,80; 271]	0,886
Количество эозинофилов, кл/мкл	170,00 [100; 240]	150,00 [107,50; 222,50]	0,483
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [30,00; 40,00]	30,00 [27,50; 40,00]	0,653
АГЛС x 1	6 (25,0%)	22 (46,8%)	0,075
АГЛС x 2	18 (75,0%)	25 (53,2%)	

Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АтД и тд.)

3.7. Сравнительный анализ трех изолированных хронических индуцируемых крапивниц

Проведен сравнительный анализ между различными формами иХИНДК (таблица 12). Различий в лабораторных показателях (общий IgE, базофилы, эозинофилы) получено не было. Во всех трех группах среднее значение

показателя контроля заболевания УСТ соответствовало неконтролируемому течению заболевания, медиана качества жизни по DLQI соответствовала умеренному влиянию на качество жизни. Большинство пациентов в группах иСДГ и иХолК получают стандартные дозы нсАГЛС (60% и 71,1% соответственно), в группе иХолинК более половины пациентов (53,2%) – эскалированные дозы, однако значимой разницы получено не было, отмечена лишь тенденция ($p=0,076$).

Сравнение показало, что пациенты в группе иХолинК были значительно моложе [сравнение иХолинК и иСДГ и иХолинК и иХолК было статистически значимым (27 [22; 33] лет против 40 [29,00; 50,00] лет, 27 [22; 33] лет против 43,8 ± 15,19) лет, $p<0,001$, соответственно] и их возраст начала заболевания был ниже [сравнение иХолниК и иСДГ и иХолинК и иХолК было статистически значимым (17,8 ± 3,20 лет против 34,15 ± 12,46 лет, 17,8 ± 3,20 лет против 36,84±16,78 лет), $p<0,001$, соответственно]. В данной группе достоверно преобладает мужской пол (85,1%, $p<0,001$), чаще встречались системные реакции (21,3 %, $p=0,006$). Показатель УСТ у пациентов с иХолинК был ниже по сравнению с другими группами [сравнение иХолинК и иСДГ и иХолинК и иХолК было статистически значимым (7 ± 3 против 9 ± 3,21, $p = 0,038$, 7 ± 3 против 10 ± 5, $p=0,032$], как и доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания [сравнение иХолинК и иХолК было статистически значимым (7% против 36,1% соответственно, $p=0,006$). По данным опросника DLQI, качество жизни этих пациентов также было ниже по сравнению с иХолК (10 [7;14] против 6 [2;10] баллов, $p=0,003$).

В группе иХолК отмечается преобладание женского пола (78,9%, $p<0,001$). В данной группе наиболее высокое распространение АО [сравнение иХолК и иСДГ и иХолК и иХолинК было статистически значимым (36,8% против 10%, $p=0,015$, 36,8% против 14,9%, $p=0,039$]. Продолжительность иХолК была больше, чем иСДГ (60 [34,50; 115,50] месяцев против 25 [7,00; 108,00] месяцев, $p=0,020$). Сопутствующая ХСК встречалась всего в 2,6% случаев [сравнения иХолинК и иХолК и иСДГ и иХолК были статистически значимыми (19,1% против 2,6% $p=0,038$, 40% против 2,6%, $p=0,038$, соответственно)]. Наибольшая доля пациентов

с контролем заболевания ($UCT \geq 12$) наблюдалась в данной группе (36,1 %, $p=0,006$).

В группе иСДГ преобладали женщины (72,5% соответственно, $p<0,001$). В данной группе наиболее часто встречалась сопутствующая ХСК [сравнения иСДГ и иХолинК, иСДГ и иХолК были статистически значимыми (40% против 19,1%, $p=0,038$, 40% против 2,6%, $p<0,001$]. В данной группе полностью отсутствовали системные реакции (0,0%, $p=0,006$).

Таблица 12 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик изолированных крапивниц

Характеристики	Группа			p
	иСДГ (n=40)	иХолК (n=38)	иХолинК (n=47)	
Возраст, лет	40,00 [29,00; 50,00]	43,8 (15,19)	27 [22; 33]	<0,001 $p_{\text{ХолинК} - \text{СДГ}} <0,001$ $p_{\text{ХолК} - \text{ХолинК}} <0,001$
Пол: Ж М	29 (72,5%) 11 (27,5%)	30 (78,9%) 8 (21,1%)	7 (14,9%) 40 (85,1%)	<0,001 $p_{\text{СДГ} - \text{ХолинК}} <0,001$ $p_{\text{ХолинК} - \text{ХолК}} <0,001$
Дебют заболевания, лет	34,15 (12,46)	36,84 (16,78)	17,80 (3,20)	< 0,001 $p_{\text{СДГ} - \text{ХолинК}} <0,001$ $p_{\text{ХолинК} - \text{ХолК}} <0,001$
Продолжительность заболевания, мес	25,00 [7,00; 108,00]	30,00 [12,75; 84]	60 [34,50; 115,50]	0,018 $p_{\text{ХолинК} - \text{СДГ}} = 0,020$
Ангиоотеки	4 (10,0%)	14 (36,8%)	7 (14,9%)	0,007 $p_{\text{СДГ} - \text{ХолК}} = 0,015$ $p_{\text{ХолинК} - \text{ХолК}} = 0,039$
Системные реакции	0 (0,0%)	4 (10,5%)	10 (21,3%)	0,007 $p_{\text{СДГ} - \text{ХолК}} = 0,006$
Сопутствующая ХСК	16 (40,0%)	1 (2,6%)	9 (19,1%)	< 0,001 $p_{\text{СДГ} - \text{ХолинК}} = 0,038$ $p_{\text{СДГ} - \text{ХолК}} <0,001$ $p_{\text{ХолинК} - \text{ХолК}} = 0,038$
Семейная история крапивницы	3 (7,5%)	3 (7,9%)	1 (2,2%)	0,436
Атопические заболевания (n, % от общего числа):	14 (35%)	13 (34,2%)	26 (55,3%)	0,076
АРК* (n, % от общего числа)	12 (30,0%)	12 (31,6%)	23 (48,9%)	0,126
БА* (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	3 (7,9%)	4 (8,5%)	0,173
АтД*(n, % от общего числа)	5 (12,5%)	6 (15,8%)	7 (14,9%)	0,911

Продолжение Таблицы 12

УСТ	9 (3,21)	10 (5)	7 (3)	0,009 pСДГ – ХолинК = 0,038 pХолинК – ХолК = 0,032
УСТ <12	29 (80,6%)	23 (63,9%)	40 (93%)	0,006 pХолинК – ХолК = 0,004
УСТ ≥12	7 (19,4%)	13 (36,1%)	3 (7%)	0,006 pХолинК – ХолК = 0,004
DLQI	7 [5; 10]	6 [2;10]	10 [7;14]	0,003 pХолК – ХолинК = 0,003
Общий IgE, МЕ/мл	142,90 [65,30; 276,50]	64,30 [35,20; 85,50]	154,00 [66,80; 271]	0,112
Количество эозинофилов, кл/мкл	200,00 [100,00; 230,00]	100,00 [37,5; 200]	150,00 [107,50; 222,50]	0,077
Количество базофилов, кл/мкл	40,00 [20,00; 60,00]	42,00 [10; 100]	30,00 [27,50; 40,00]	0,22
АГЛС x 1	24 (60,0%)	27 (71,1%)	22 (46,8%)	0,076
АГЛС x 2/4	16 (40,0%)	11 (28,9%)	25 (53,2%)	
Примечание: * – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АТД и тд.)				

3.8. Сравнительный анализ пациентов с комбинированными и изолированными формами хронических индуцируемых крапивниц в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей хронической спонтанной крапивницы

При сравнении кХИНДК и иХИНДК в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХСК не выявлено достоверных отличий в таких демографических показателях, как возраст, пол, возраст начала, продолжительность, распространенность АО, системные реакции, семейная история ХК, атопические и аутоимунные заболевания, уровень общего IgE, эозинофилов и базофилов (таблица 13). УСТ во всех группах соответствовал неконтролируемому течению заболевания. Наличие ХСК влияет на показатель DLQI только среди иХИНДК, при этом отсутствие ХСК характеризуется чуть более хорошим качеством жизни (7 [4; 11] против 10 [8; 16], $p=0,048$). При этом разницы в комбинированных группах не получено. Наличие сопутствующей ХСК обуславливает более высокий уровень эозинофилов (200 [120; 250] в группе

Изолированные «ХСК+», 220 [175; 315] в группе Комбинированные «ХСК+» против 140 [90; 208] в группе Изолированные «ХСК-» и 165 [98; 335] в группе Комбинированные «ХСК-», при этом достоверное различие получено между группами Комбинированные «ХСК+» Изолированные «ХСК-», $p=0,027$). В группе Изолированные «ХСК-» больше всего пациентов находились на стандартных дозах нсАГЛС (64,6%), в остальных группах более половины процентов пациентов получали эскалированные дозы.

Таблица 13 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с иХИНДК и кХИНДК в зависимости от сопутствующей ХСК

Характеристики	Изолированные «ХСК+/-» и Комбинированные «ХСК+/-»				p
	Изолированные «ХСК-» (n=99)	Изолированные «ХСК+» (n=26)	Комбинированные «ХСК-» (n=30)	Комбинированные «ХСК+» (n=32)	
Возраст, лет	32 [23; 44]	37 [27; 49]	32 [22; 46]	32 [26; 35]	0,523
Пол:					
Ж	52 (52,5%)	14 (53,8%)	17 (54,8%)	22 (68,8%)	0,447
М	47 (47,5%)	12 (46,2%)	14 (45,2%)	10 (31,2%)	
Дебют заболевания*, лет	22 [17; 39]	29 [21; 45]	24 [16; 44]	26 [22; 34]	0,463
Продолжительность заболевания*, мес	48,00 [21,00; 108,00]	34,00 [7,00; 84,00]	42,00 [23,00; 127,50]	44,00 [14,75; 63,75]	0,589
Ангиоотеки	20 (20,2%)	5 (19,2%)	11 (35,5%)	12 (37,5%)	0,109
Системные реакции	11 (11,1%)	3 (11,5%)	3 (10,0%)	3 (9,4%)	0,991
Семейная история крапивницы	4 (4,1%)	3 (11,5%)	1 (3,2%)	2 (6,2%)	0,456
Атопические заболевания (n, % от общего числа):					
АРК** (n, % от общего числа)	41 (41,4%)	12 (46,2%)	11 (35,5%)	7 (21,9%)	0,183
БА** (n, % от общего числа)	37 (37,4%)	10 (38,5%)	11 (35,5%)	7 (21,9%)	0,422
БА** (n, % от общего числа)	7 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0,205
АтД** (n, % от общего числа)	15 (15,2%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,016
УСТ	9 (4)	7 (3)	8 (4)	8 (3)	0,102
УСТ<12	69 (77,5%)	23 (88,5%)	26 (86,7%)	26 (83,9%)	0,487
УСТ≥12	20 (22,5%)	3 (11,5%)	4 (13,3%)	5 (16,1%)	0,487
DLQI	7 [4; 11]	10 [8; 16]	10 [5; 12]	10 [6; 13]	0,015 Р _и «ХСК+» – и «ХСК-» = 0,048
Общий IgE, МЕ/мл	100 [55; 271]	140 [65; 402]	155 [45; 314]	136 [67; 212]	0,962

Продолжение Таблицы 13

Количество эозинофилов, кл/мкл	140 [90; 208]	200 [120; 250]	165 [98; 335]	220 [175; 315]	0,029 $P_{\text{к}} \llbracket \text{ХСК+} \rrbracket - \text{и} \llbracket \text{ХСК-} \rrbracket = 0,027$
Количество базофилов, кл/мкл	40 [20; 50]	35 [20; 62]	30 [30; 50]	25 [0; 32]	0,123
АГЛС x 1	64 (64,6%)	9 (34,6%)	12 (38,7%)	16 (50,0%)	0,009 $P_{\text{и} \llbracket \text{ХСК-} \rrbracket - \text{и} \llbracket \text{ХСК+} \rrbracket} = 0,034$
АГЛС x 2	35 (35,4%)	17 (65,4%)	19 (61,3%)	16 (50,0%)	
Примечание: * – Относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы Комбинированные «ХСК-», Комбинированные «ХСК+»; ** – Встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АТД и тд.)					

3.9. Дебюты

3.9.1. Оценка дебютов крапивниц в группе комбинированных хронических индуцируемых крапивниц

Среди всех пациентов с кХИНДК 68,2% (n=43) имеют одновременный дебют 2 ХИНДК (рисунок 25).

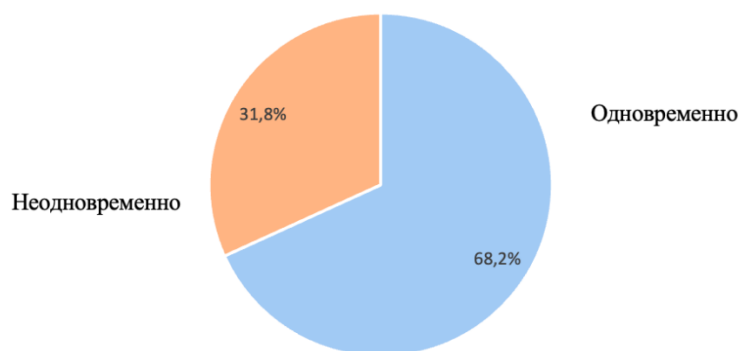


Рисунок 25 – Оценка одновременного дебюта двух ХИНДК в группе кХИНДК (n=63)

Такая же закономерность встречалась при анализе начала заболевания в каждой из групп кХИНДК: одновременное начало 2 индуцируемых крапивниц встречалось в 67,4% случаев в группе кСД, в 60% в группе кХолК и 62% в группе

кХолинК (таблица 14). При анализе дебютной крапивницы при неодновременном дебюте в каждой из кХИНДК, достоверной разницы между группами не получено.

Таблица 14 – Сравнение групп кСД, кХолК, кХолинК на предмет дебютной крапивницы

Признак		кСД (n=46)	кХолК (n=30)	кХолинК (n=29)	P
Одновременное начало 2 кХИНДК		31 (67,4%)	18 (60%)	18 (62%)	0,786
Дебютная крапивница при неодновременном начале двух ХИНДК	ХолинК	4 (26,7%)	3 (25,0%)	7 (63,6%)	0,111
	ХолК	6 (40,0%)	8 (66,7%)	2 (18,2%)	
	ЗКД	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	СД	4 (26,7%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	
	СК	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	

При неодновременном дебюте в группе кХИНДК (31,8%, n=20) наиболее частой дебютной крапивницей была ХолК (40%, n=8), затем следовала ХолинК (35%, n=7), СДГ (15%, n=3), ЗКД (5%, n=1), СК (5%, n=1) (рисунок 26).

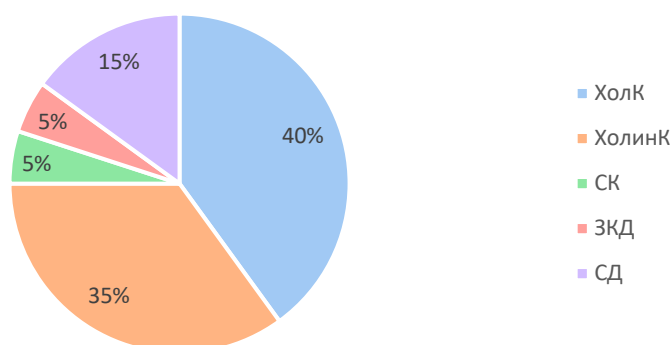


Рисунок 26 – Оценка дебютной крапивницы при неодновременном начале двух ХИНДК в группе кХИНДК (n=63)

3.9.2. Оценка дебютов крапивниц в группе комбинированных хронических индуцируемых крапивниц с сопутствующей хронической спонтанной крапивницей

При оценке дебютной крапивницы в группе кХИНДК с сопутствующей ХСК (n=32) 37,5% (n=12) имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК, у 31,2% (n=10) первой дебютировала ХСК и 31,2% (n=10) – ХИНДК (рисунок 27).

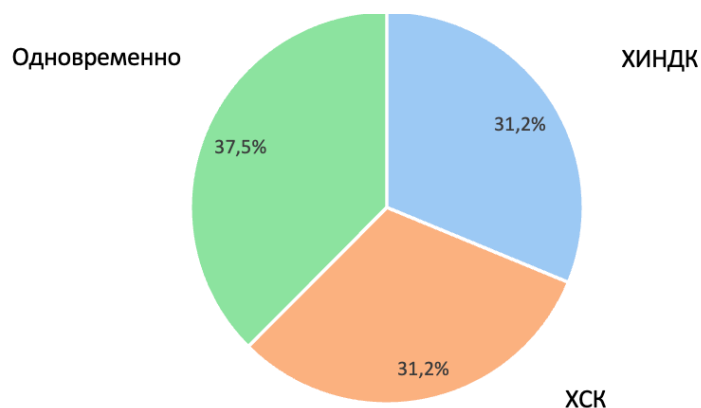


Рисунок 27 – Оценка дебютной крапивницы в группе комбинированных ХИНДК с сопутствующей ХСК (n=32)

При оценке одновременного дебюта ХСК и ХИНДК в каждой из комбинированных групп с сопутствующей ХСК (кСДГ (n=25), кХолК (n=12), кХолинК (n=14)), в группах кСДГ и кХолК 44% и 43% пациентов соответственно имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК, а в группе кХолинК – 25%, однако достоверной разницы между группами не получено (p=0,514) (рисунок 28).

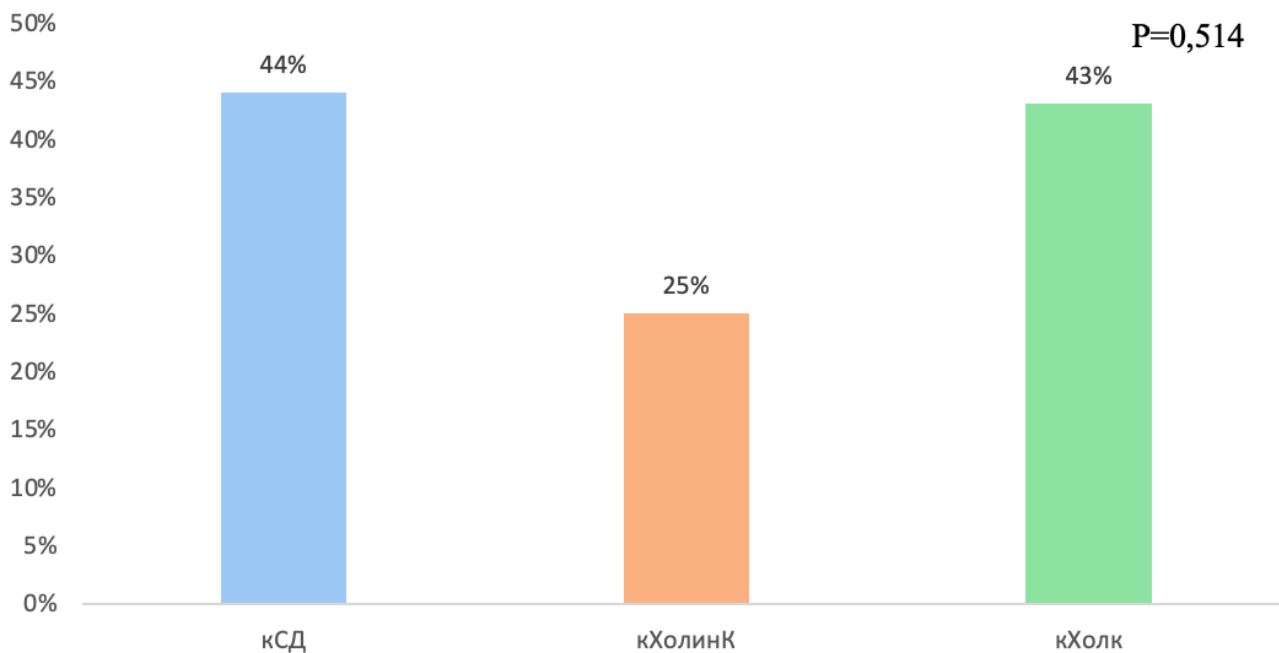


Рисунок 28 – Оценка крапивницы, которая начинается одновременно с ХСК в группах кСДГ, кХолинК и кХолК с сопутствующей ХСК

3.9.3. Оценка дебютов крапивниц в группе изолированных хронических индуцируемых крапивниц с сопутствующей хронической спонтанной крапивницей

При оценке дебютной крапивницы в группе изолированных крапивниц с сопутствующей ХСК (n=26) 42,4% (n=11) имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК, у 30,7% (n=8) первой дебютировала ХСК, у 26,9% (n=7) первой дебютировала ХИНДК (рисунок 29).

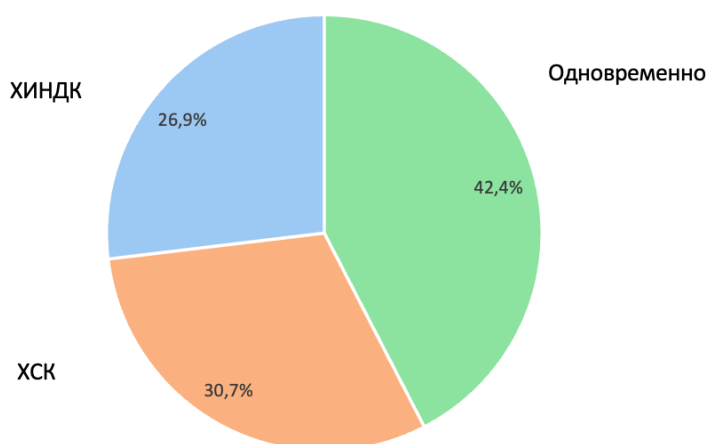


Рисунок 29 – Оценка дебютной крапивницы в группе изолированных ХИНДК с сопутствующей ХСК (n=26)

При оценке одновременного дебюта ХСК и ХИНДК (рисунок 30) в каждой из изолированных групп с сопутствующей ХСК (иСДГ (n=7), иХолК (n=1), иХолинК (n=9)), в группах иСДГ и иХолинК 43,4% и 44,4% пациентов имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК. В группе иХолК 100% пациентов имели одновременный дебют, однако стоит оговориться, что в данной группе всего 1 пациент. Статистически значимой разницы между группами не получено (p=0,514).

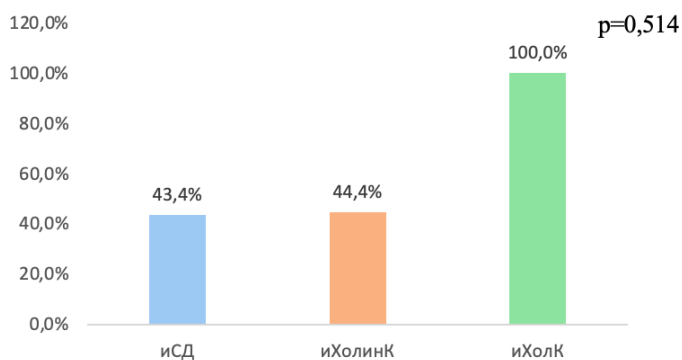


Рисунок 30 – Оценка крапивницы, которая начинается одновременно с ХСК в группах иСДГ, иХолинК и иХолК с сопутствующей ХСК

3.10. Критический порог триггера

3.10.1. Оценка критического порога триггера

Проведена оценка порогов в каждой из комбинированных (кХолК, кСДГ, кХолинК) и изолированных (иХолК, иСДГ, иХолинК) групп (таблица 15). В группе кХолК порог был статистически значимо выше, чем в группе иХолК (21,00 [17,25; 25,00] против 18,00 [14,00; 22,00] °С соответственно, $p=0,013$). В группе кСДГ порог был статистически значимо выше, чем в группе иСДГ (4,00 [3,00;4,00] против 3,00 [2,00;4,00] TFS соответственно, $p=0,036$). В группе кХолинК порог выше, чем в группе иХолинК, однако статистически значимой разницы между группами не получено (17,00 [10,00; 20,00] против 13,00 [6,50; 19,00] минут соответственно, $p=0,210$).

Таблица 15 – Оценка критического порога триггера в различных группах

Показатель	Группа		P
Порог	кХолК	иХолК	0,013
	21,00 [17,25; 25,00]	18,00 [14,00; 22,00]	
	кХолинК	иХолинК	0,210
	17,00 [10,00; 20,00]	13,00 [6,50; 19,00]	
	кСДГ	иСДГ	0,036
	4,00 [3,00;4,00]	3,00 [2,00;4,00]	

3.10.2. Корреляционные связи критического порога триггера и различных признаков

Проводилась оценка корреляции порогов и различных признаков в группах кСДГ, кХолК, кХолинК и иСДГ, иХолК и иХолинК. На рисунке 31 отображены корреляционные связи, имеющие статистическую достоверность ($p < 0,05$). В группе кСДГ отмечается положительная корреляция порога и мужского пола ($r=0,34$; $p=0,04$), и отрицательная корреляция порога и уровня общего IgE ($r=-0,36$; $p=0,02$) и АО в ($r=-0,37$; $p=0,01$). В группе иХолинК найдена положительная корреляция порога и АО ($r=0,29$; $p=0,04$). В группе иХолК отрицательная корреляция с атопическими заболеваниями ($r=-0,53$; $p=0,0006$). В группе иСДГ низкое качество жизни по DLQI положительно коррелирует с порогом по fric тесту ($r=0,42$; $p=0,02$).

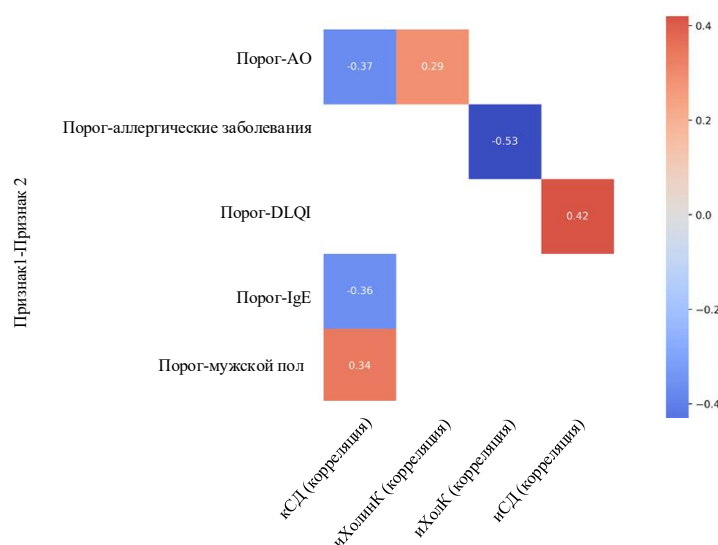


Рисунок 31 – Корреляция между порогом триггера, различными признаками и группами пациентов, имеющих статистическую значимость ($p < 0,05$)

3.11. Терапия и качество жизни

С целью оценки эффективности проводимой терапии в каждой из групп проведена оценка взаимосвязи между объемом назначенной терапии (нсАГЛС в стандартных или эскалированных дозах) и баллами по опросникам UCT и DLQI (таблица 16). В общей когорте пациентов с ХИНДК было определена прямая умеренной силы взаимосвязь между количеством баллов по опроснику UCT ($9,2 \pm 3,6$) и назначением стандартной дозы нсАГЛС ($r=0,32$; $p<0,001$). И наоборот, чем ниже был балл по опроснику UCT, тем чаще пациенты получали эскалированные дозы нсАГЛС ($r=-0,32$; $p<0,001$). При этом корреляционная связь с DLQI не была достаточно сильной ($r \geq 0,3$ или $\leq -0,3$). Опросник DLQI обратно коррелировал с баллами по UCT ($r=-0,64$; $p<0,001$), то есть выше контроль над заболеванием, тем выше качество жизни пациента (рисунок 32).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика и корреляционный анализ показателей UCT и DLQI в зависимости от типа терапии нсАГЛС (вся когорта)

АГЛС	Опросники				r_s ; P value
	UCT	P	DLQI	P	
x1 (n=92)	$9,2 \pm 3,6$	$<0,001$	$7,8 \pm 4,9$	0,003	* $r=0,32$; $p<0,001$
x2/4 (n=84)	$7,1 \pm 3,4$		$10,4 \pm 6,4$		** $r=0,19$; 0,01

Примечание: * – корреляционная связь между типом терапии АГЛС и UCT; ** – корреляционная связь между объемом терапии АГЛС и DLQI

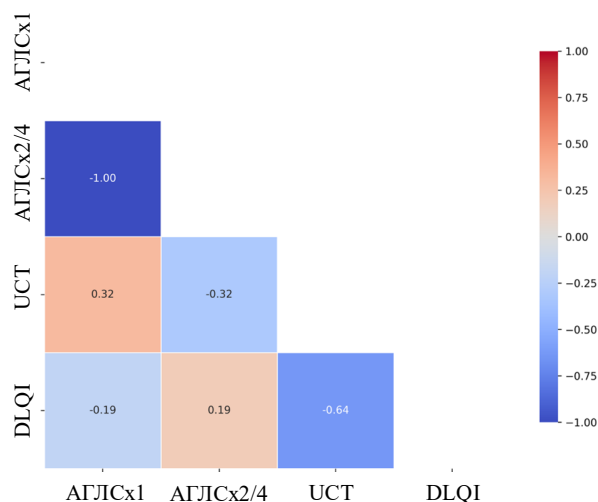


Рисунок 32 – Корреляция между баллами валидизированных опросников и объемом получаемой терапии в общей когорте пациентов

В группе кХИНДК также отмечается тенденция к тому, что чем выше балл по опроснику UCT, тем чаще пациенты получали стандартные дозы нсАГЛС (таблица 17, рисунок 33), и наоборот, чем ниже был балл по опроснику UCT, тем чаще пациенты получали эскалированные дозы нсАГЛС, однако сила корреляционной связи в данной группе была недостаточна ($r=0,23$; $p=0,07$ и $r=-0,23$; $p=0,07$ соответственно). Корреляционная связь с DLQI также не была достаточно сильной ($r \geq 0,3$ или $\leq -0,3$). Сохраняется обратная корреляция между UCT и DLQI ($r=-0,59$; $p<0,001$).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика и корреляционный анализ показателей UCT и DLQI в зависимости от типа терапии нсАГЛС (кХИНДК)

АГЛС	Опросники				r_s ; P value
	UCT	P	DLQI	P	
x1 (n=26)	$8,5 \pm 3,6$	0,072	$9 \pm 4,7$	0,3	* $r=0,23$; $p=0,07$
x2/4 (n=35)	$6,9 \pm 3,3$		$10,5 \pm 5,8$		** $r=0,1$; $p=0,53$

Примечание: * – корреляционная связь между типом терапии АГЛС и UCT; ** – корреляционная связь между типом терапии АГЛС и DLQI

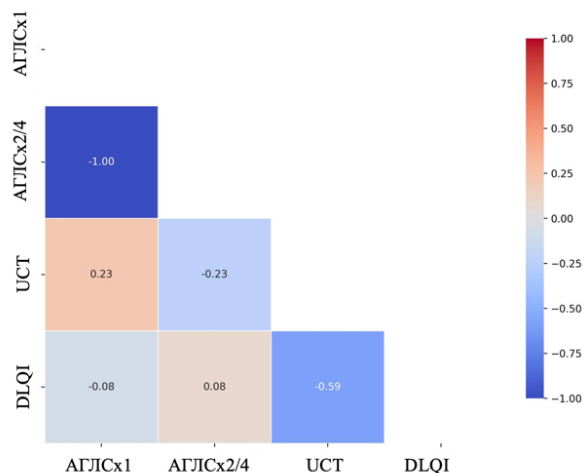


Рисунок 33 – Корреляция между баллами валидизированных опросников и объемом получаемой терапии среди пациентов кХИНДК

В группе иХИНДК (таблица 18, рисунок 34) сохраняется тенденция, представленная выше: найдена положительная корреляция между UCT и стандартными дозами нсАГЛС ($r=0,33$; $p=0,002$) и отрицательная корреляция

между UCT и эскалированными дозами нсАГЛС ($r=-0,33$; $p=0,002$). Корреляционная связь с баллами по опроснику DLQI и дозами АГЛС также была недостаточно сильной. Сохраняется обратная корреляция между UCT и DLQI ($r=-0,66$; $p<0,001$).

Таблица 18. Сравнительная характеристика и корреляционный анализ показателей UCT и DLQI в зависимости от типа терапии нсАГЛС (иХИНДК)

АГЛС	Опросники				r_s ; P value
	UCT	P	DLQI	P	
x1 (n=66)	$9,5 \pm 3,6$	$<0,001$	$7,3 \pm 4,9$	0,008	* $r=0,33$; $p=0,002$
x2/4 (n=49)	$7,2 \pm 3,5$		$10,3 \pm 6,8$		** $r=-0,22$; $p=0,02$

Примечание: * – корреляционная связь между типом терапии АГЛС и UCT; ** – корреляционная связь между типом терапии АГЛС и DLQI.

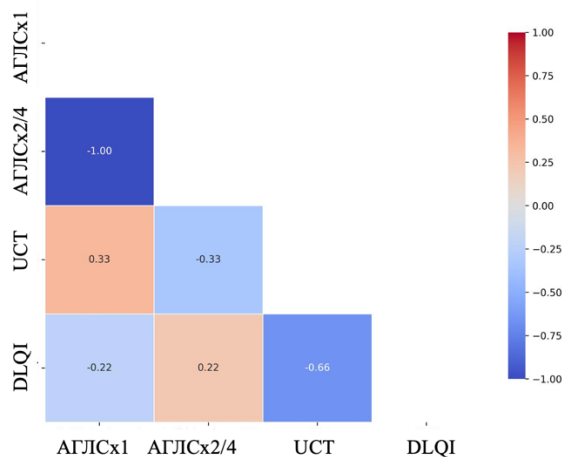


Рисунок 34 – Корреляция между баллами валидизированных опросников и объемом получаемой терапии среди пациентов иХИНДК

3.12. Оценка долгосрочных исходов в группе комбинированных хронических индуцируемых крапивниц

Проведен анализ исходов течения и проводимой терапии в группе кХИНДК по данным электронной системы ЕМИАС и динамической системы наблюдения ЭВМ на январь 2026 г.

Из 63 пациентов группы кХИНДК (рисунок 35) 23 пациента получают генно-инженерную биологическую терапию, у 23 пациентов отсутствуют сведения об обращении за медицинской помощью по ОМС по поводу симптомов

крапивницы, 2 пациента находятся в ремиссии, 4 пациента имеют контролируемое течение заболевания на эскалированных дозах нсАГЛС (3 из них на 4 таб/сут), 1 – на 2 таб/сут), 2 пациента контролируются на стандартной дозе нсАГЛС, 7 пациентов продолжают иметь неконтролируемое течение симптомов без эскалации дозы нсАГЛС или перевода на ГИБТ по назначению мед. персонала (2 пациента на 4 таб/сут, 2 – на 2 таб/сут, 3 – на 1 таб/сут). У одного из этих пациентов отмечается присоединение третьей ХИНДК. Двое пациентов не получают нсАГЛС: 1 имеет неконтролируемое течение, второму отменен прием нсАГЛС по поводу множественной миеломы с многочисленными осложнениями (данные о крапивнице по нему отсутствуют).

Анализ показал, что ремиссия наступила только у 2 пациентов (СД+ХолК, СДГ + ЗКД), активные симптомы сохраняются у 37 пациентов. У одного пациента ремиссия наступила через 2 года после госпитализации. Первый ушел в ремиссию СДГ через 4 месяца, затем ХолК через 48 месяцев. У второго пациента ремиссия наступила через 3 года, симптомы обеих крапивниц ушли на фоне приема нсАГЛС в эскалированных дозах, в связи с чем оценить очередность купирования симптомов не предоставляется возможным.

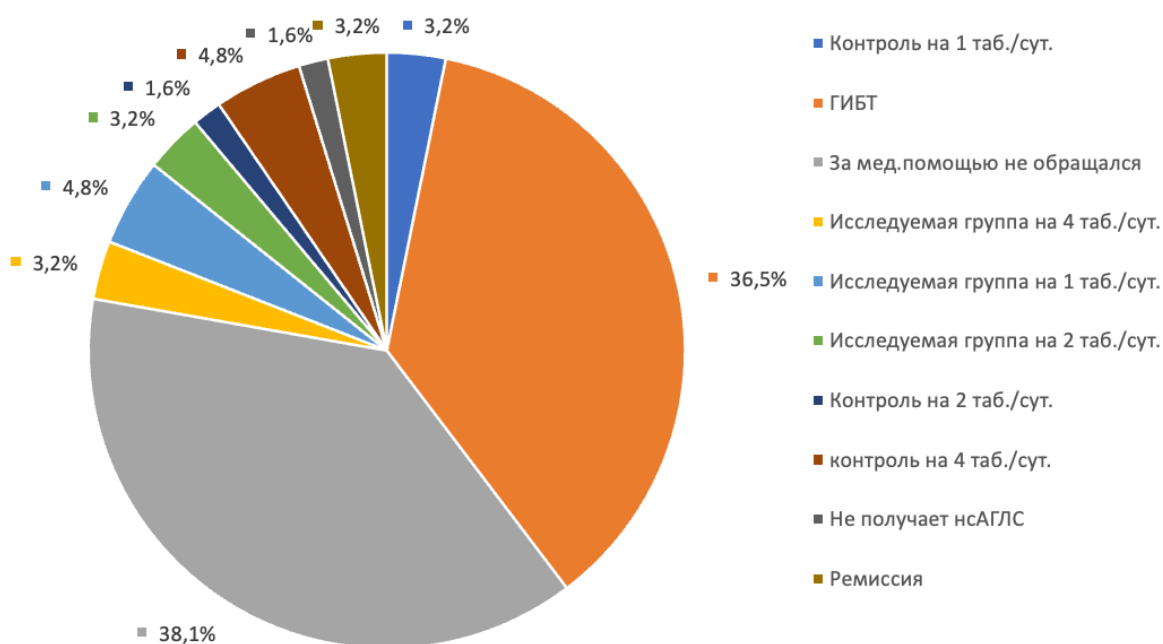


Рисунок 35 – Долгосрочные исходы у пациентов в группе κХИНДК

Среди 23 пациентов, получающих ГИБТ по поводу кХИНДК (рисунок 36):

- 21 из них получают омализумаб;
- 2 человека получают дупилумаб по поводу сопутствующей тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы.

Анализ долгосрочных исходов продемонстрировал высокий профиль безопасности и отсутствие регистрации нежелательных явлений у больных с кХИНДК.

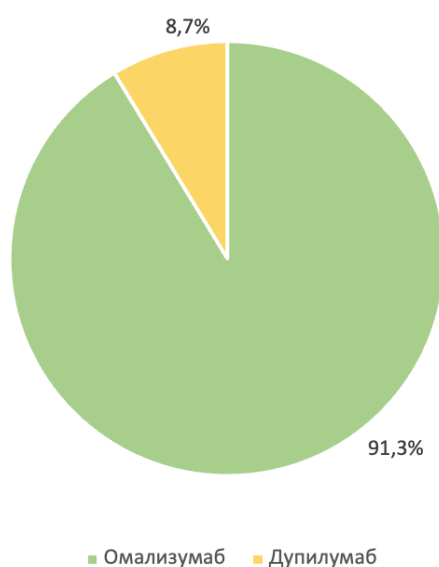


Рисунок 36 – Доля пациентов, получающих омализумаб и дупилумаб среди пациентов с кХИНДК на ГИБТ

Среди пациентов, получающих омализумаб, 15 пациентов имеют сопутствующую ХСК, 6 – только кХИНДК. Оба пациента на дупилумабе также имеют сопутствующую ХСК.

3.12.1. Пациенты, получающие омализумаб

Среди 21 пациента, получающих омализумаб встречаются следующие комбинации кХИНДК (рисунок 37):

- СДГ+ХолинК – 4 человека;
- СДГ+ХолК – 4 человека;
- СГД+ЗКД – 6 человек;

- ХолК+ХолиК – 4 человека;
- ХолинК+ЗКД – 2 человека;
- ХолК+АК – 1 человек.

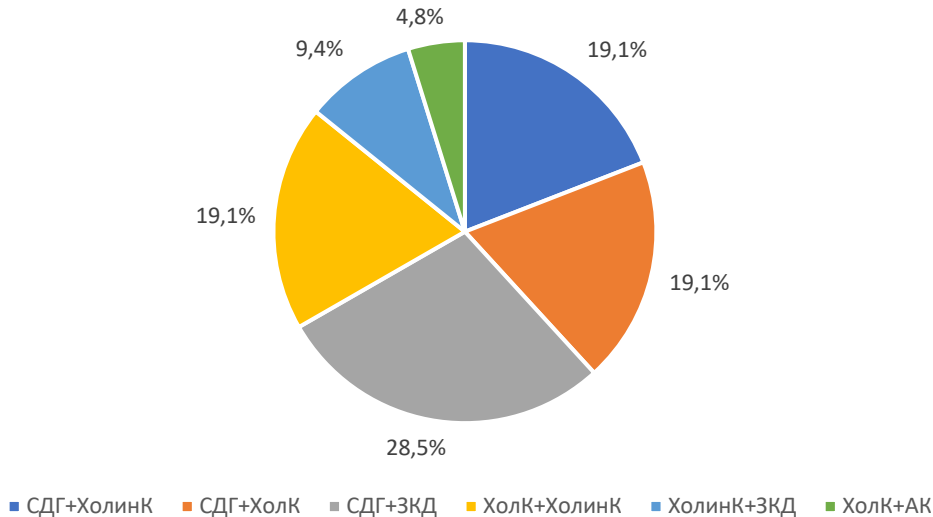


Рисунок 37 – Комбинации кХИНДК у пациентов на терапии омализумабом

Продолжительность заболевания на момент анализа составила 77,0 [56,0 – 96,0] месяцев. Время от начала симптомов первой из кХИНДК до инициации ГИБТ составило 60,0 [16,0 – 91,0] месяцев. Время от постановки диагноза до назначения омализумаба составило 6,0 [2,0 – 10,0] месяцев. Инициальная схема дозирования омализумаба у 20 пациентов составила 300 мг 1 раз в 28 дней, у 1 – 450 мг 1 раз в 28 дней, поскольку омализумаб назначался по поводу тяжелого неконтролируемого течения бронхиальной астмы по уровню общего IgE и массы тела. Длительность терапии на момент анализа составила 7,0 [4,0 – 24,0] месяцев. Средний балл УСТ на момент инициации составил $5,86 \pm 2,89$ баллов, DLQI – $13,57 \pm 6,45$ баллов. Среди 21 пациентов все находились на эскалированных дозах нсАГЛС (18 пациентов на 4 таблетках, 3 – на двух). У 13 пациентов за период терапии не проводилась коррекция дозы омализумаба, у 1 пациента – проводилась коррекция дозы омализумаба и нсАГЛС, 4 пациентам удалось деэскалировать дозу нсАГЛС, 3 – дозу омализумаба (у 1 из них предварительно доза эскалировалась от инициальной, затем была деэскалация).

Проводилась оценка контроля и качества жизни у пациентов на ГИБТ после 3 (УСТ-3, DLQI-3), 6 (УСТ-6, DLQI-6) и 12 (УСТ-12, DLQI-12) месяцев терапии. До 3 месяцев терапии долечились 16 пациентов, до 6 месяцев – 12 пациентов, до 12 месяцев – 8 человек. Динамика УСТ:

- УСТ-3 12,00 [10,00 – 16,00];
- УСТ-6 15,00 [11,00 – 16,00];
- УСТ-12 16,00 [14,50 – 16,00].

Динамика DLQI:

- DLQI-3 3,00 [0,75 – 8,50];
- DLQI-6 0,50 [0,00 – 4,00];
- DLQI-12 0,00 [0,00 – 0,75].

Динамика баллов УСТ и DLQI отражена на графиках 38 и 39.

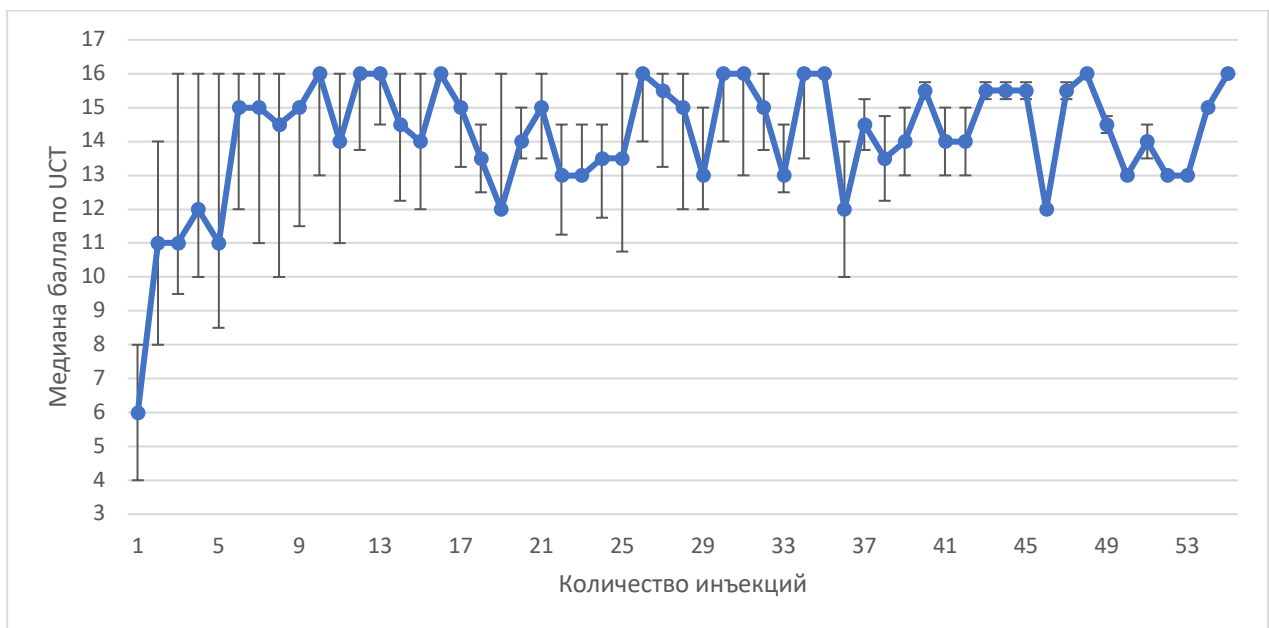


Рисунок 38 – Динамика показателя УСТ на фоне проведения анти-IgE терапии

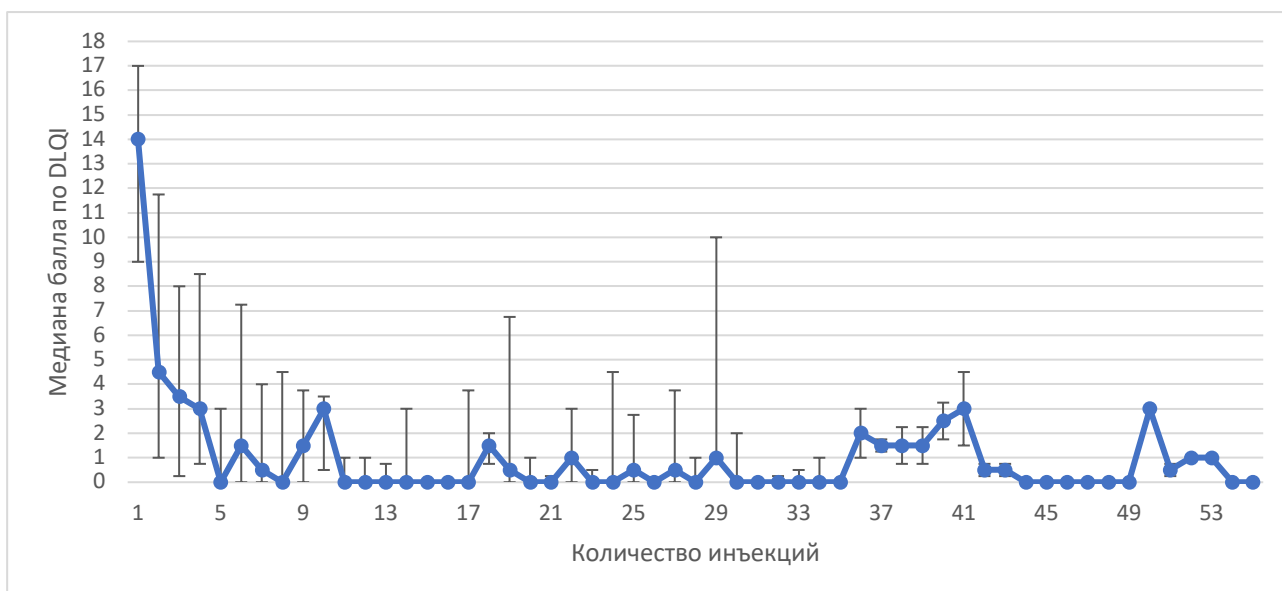


Рисунок 39 – Динамика показателя DLQI на фоне проведения анти-IgE терапии

Пациенту 3 (рисунок 40) на фоне полного контроля через 6 месяцев после инициации терапии произведена коррекция интервала до 300 мг 1 раз в 5 недель, 300 мг 1 раз в 6 недель через 7 месяцев терапии, и до 300 мг 1 раз в 7 недель на 10 недели терапии, однако отмечалось обострение симптомов заболевания, в связи с чем следующее введение было осуществлено через 5 недель. На 13 месяце терапии интервал был раздвинут до 300 мг 1 раз в 6 недель с временной потерей контроля, восстановившегося через 2 инъекции. На 21 инъекции предпринята попытка раздвижения интервала до 7 недель, что вновь привело к потере контроля над симптомами, поэтому к 29 инъекции интервал возвращен к 6 неделям, на фоне этого отмечается полный контроль заболевания (UCT 16).

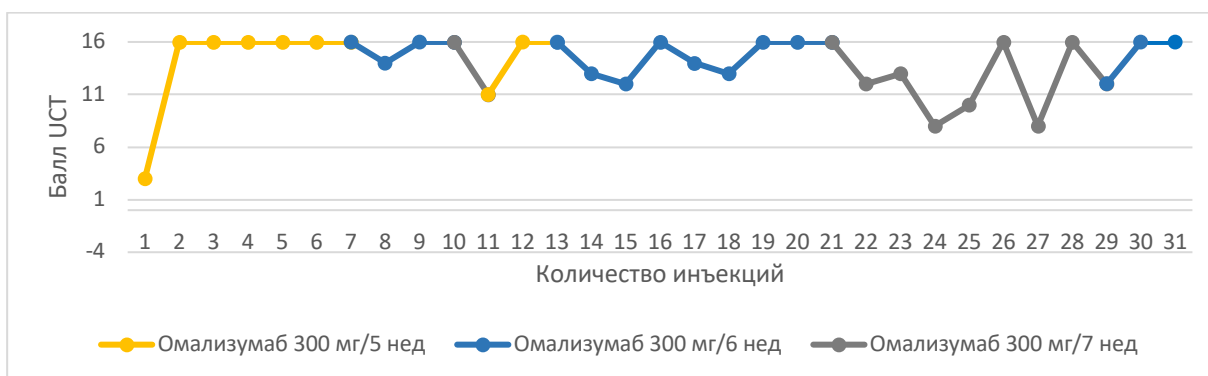


Рисунок 40 – Динамика UCT у пациента 3 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования

Динамика качества жизни по опроснику DLQI отражена на рисунке 41.

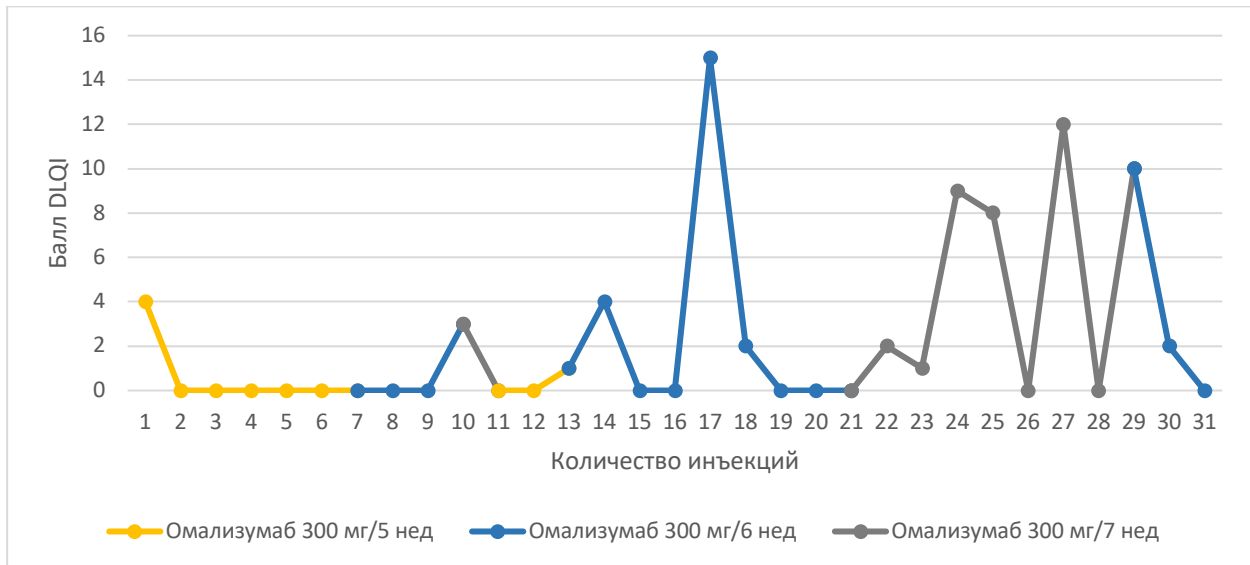


Рисунок 41 – Динамика DLQI у пациента 3 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования

У пациента 4 (рисунок 42) на 13 инъекции деэскалирована доза нсАГЛС до 2 таб в сутки, на 34 неделе – до 1 таб/сут, что привело к временной потере контроля, однако к 36 инъекции отмечалось восстановление контроля, сохраняющееся по настоящее время.



Рисунок 42 – Динамика УСТ у пациента 4 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования нсАГЛС

Динамика качества жизни по опроснику DLQI отражена на рисунке 43.

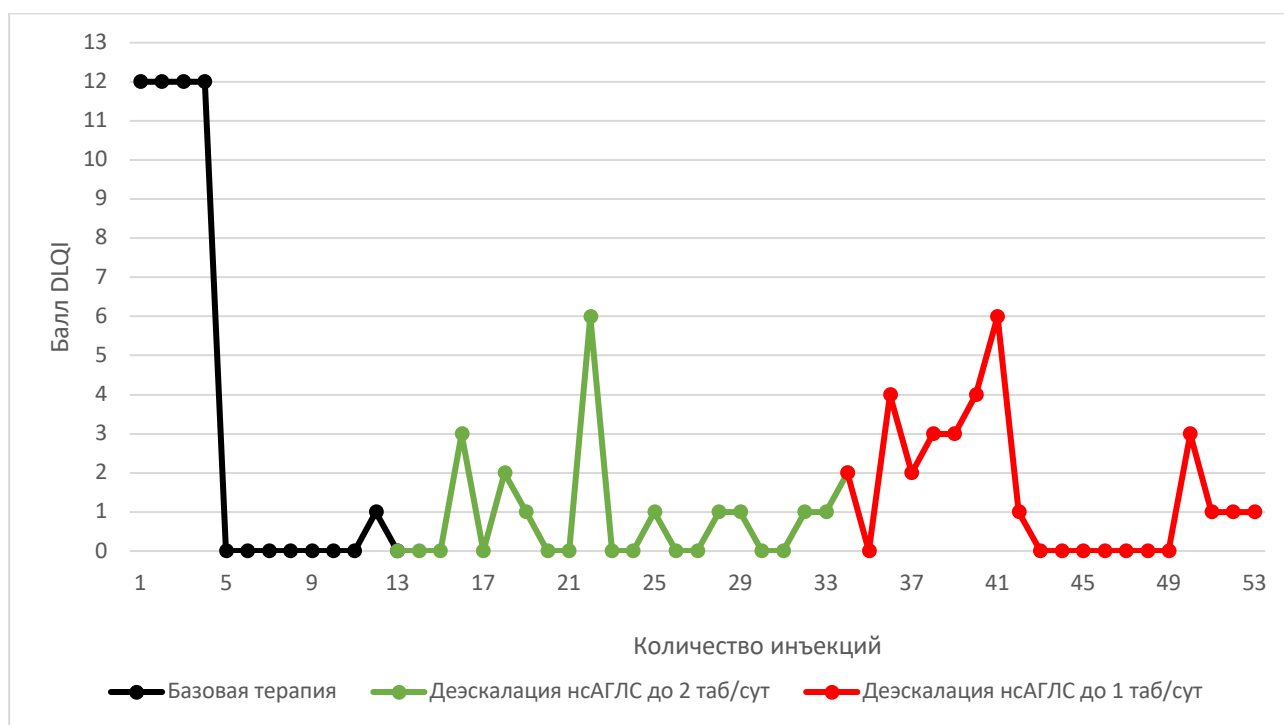


Рисунок 43 – Динамика DLQI у пациента 4 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования нсАГЛС

У пациента 7 на 6 инъекции произведена попытка деэскалации нсАГЛС с 4 до 2 таб/сут, однако отмечалась потеря симптомов заболевания (рисунок 44).

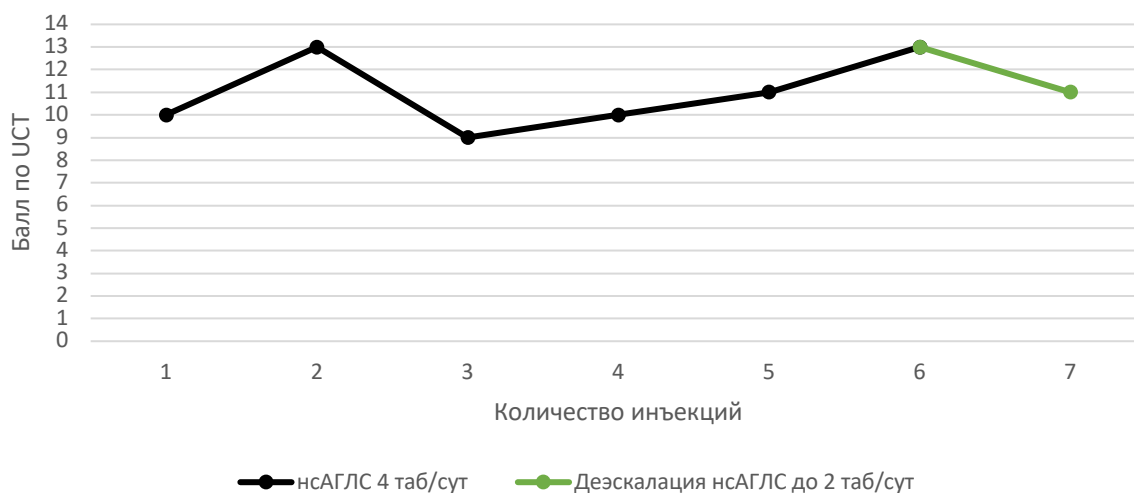


Рисунок 44 – Динамика DLQI у пациента 7 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования нсАГЛС

Динамика качества жизни по опроснику DLQI отражена на рисунке 45.

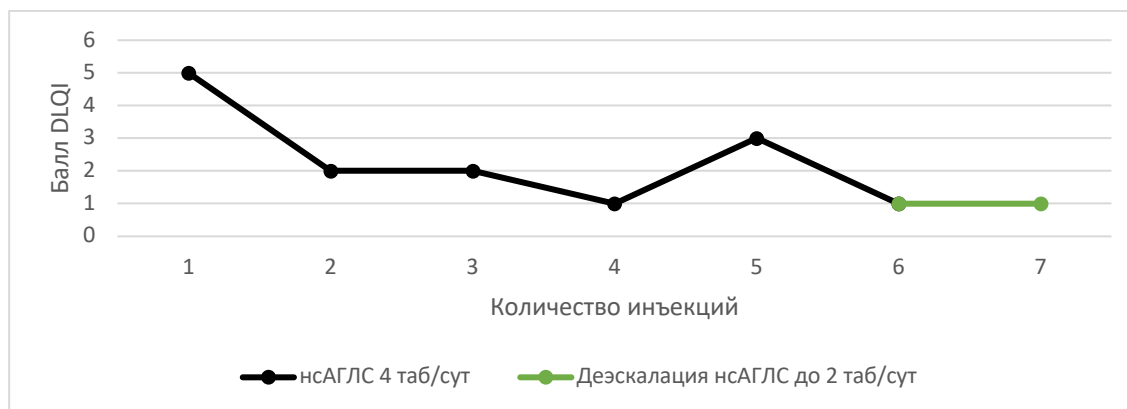


Рисунок 45 – Динамика DLQI у пациента 7 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования нСАГЛС

У пациента 13 (рисунок 46) на 3 инъекции отмечался полный контроль над симптомами, доза омализумаба раздвинута до до 300 мг 1 раз в 5 недель, на 4 инъекции 300 мг 1 раз в 6 недель, на 6 – 300 мг 1 раз в 7 недель. На 12 инъекции отмечалась потеря контроля, изменен режим дозирования до 300 мг 1 раз в 6 недель. На 14 неделе режим дозирования снова раздвинут до 300 мг 1 раз в 7 недель, сохраняется полный контроль заболевания.

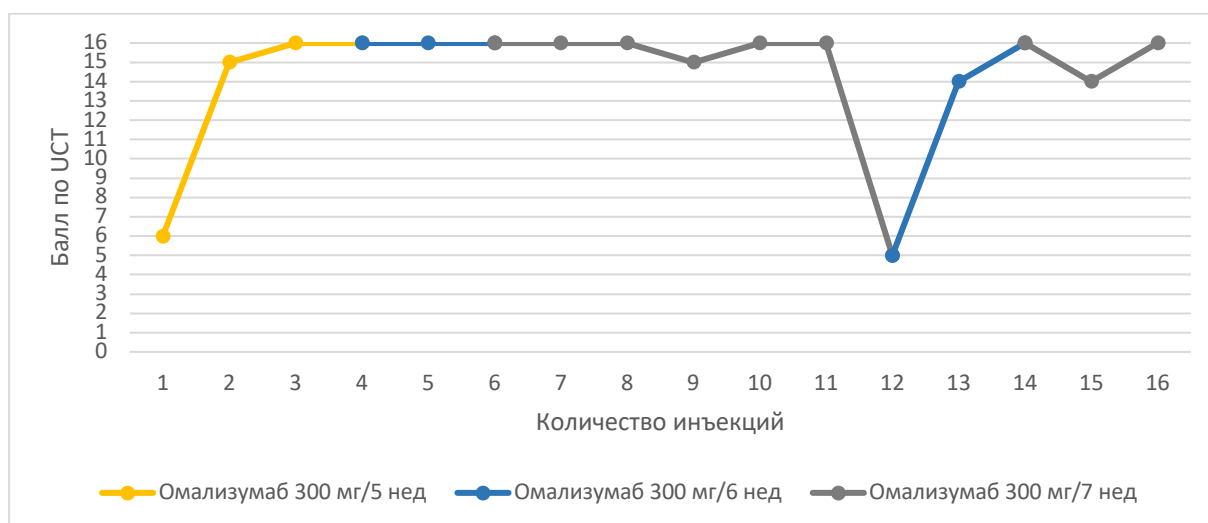


Рисунок 46 – Динамика UCT у пациента 13 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования

Динамика качества жизни по опроснику DLQI отражена на рисунке 47.

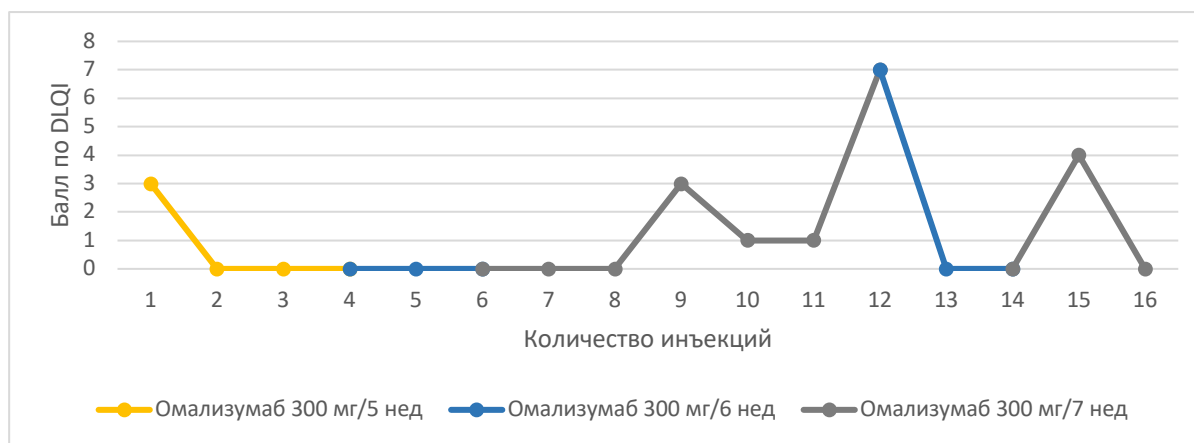


Рисунок 47 – Динамика DLQI у пациента 13 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования

Пациенту 16 омализумаб был инициирован в дозе 300 мг 1 раз в 28 дней по поводу тяжелой бронхиальной астмы, на 8 неделе из-за неконтроля доза эскалирована до 450 мг 1 раз в 28 недель, на 12 неделе доза проводимой терапии составляла 300 мг 1 раз в 28 дней, отмечалась резкое ухудшение симптомов заболевания, к терапии добавлен циклоспорин 100 мг/сут, с 17 инъекции отмечался полный контроль заболевания, доза омализумаба деэскалирована сначала до 150 мг 1 раз в 28 дней, на 22 инъекции до 150 мг 1 раз в 5 недель.

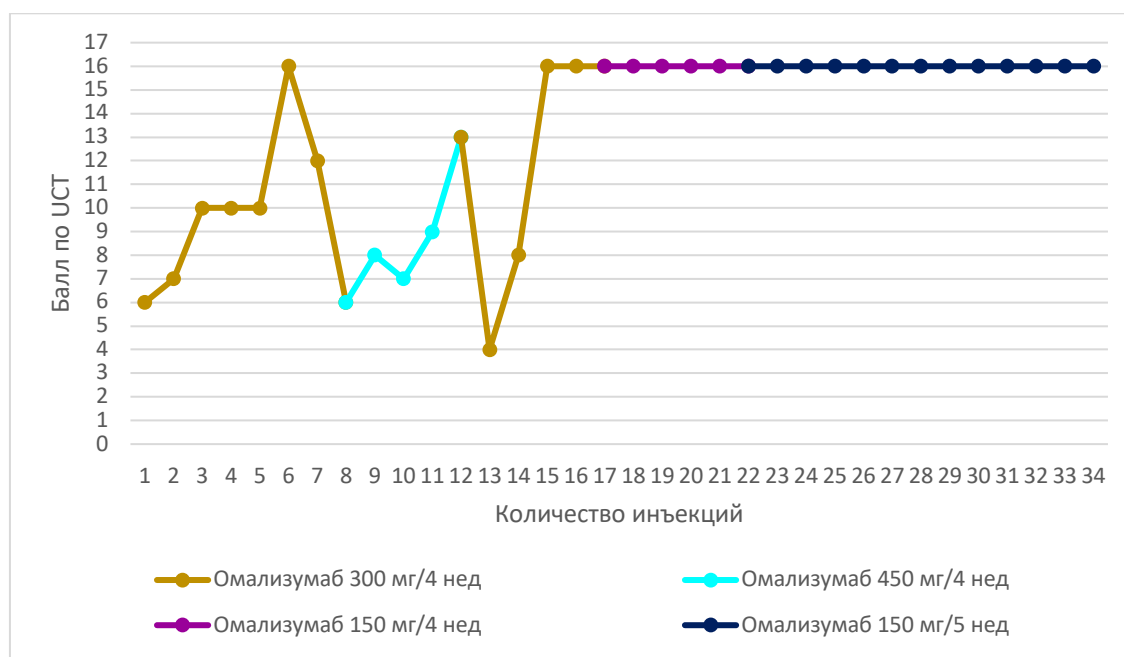


Рисунок 48 – Динамика UCT у пациента 16 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования

Динамика качества жизни по опроснику DLQI отражена на графике 49.

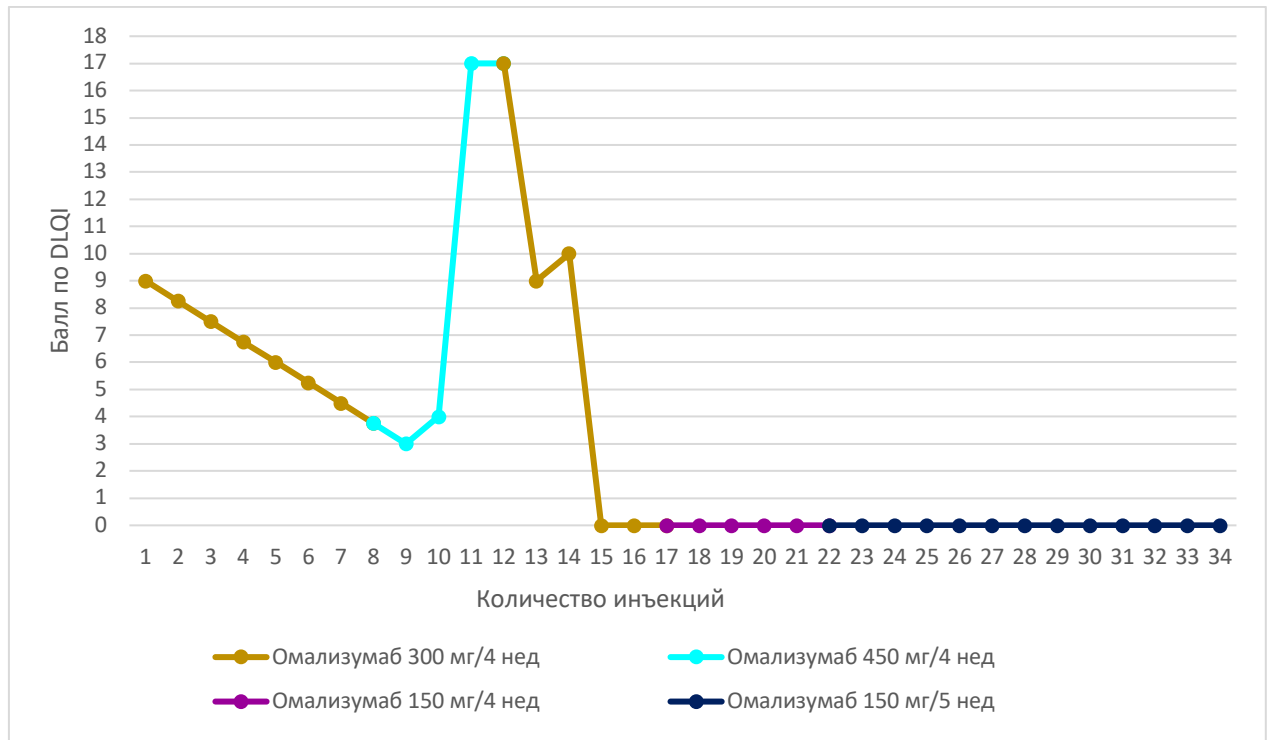


Рисунок 49 – Динамика DLQI у пациента 16 на фоне анти-IgE терапии с разными режимами дозирования

3.12.2. Пациенты, получающие дупилумаб

Режим дозирования дупилумаба составлял 300 мг 1 раз в 2 недели.

У пациента 1 (СДГ+ЗКД) контроль над симптомами крапивницы был обретен к 5 инъекции, суммарно терапия проводилась в течение 42 месяцев. У пациента 2 (СДГ+ХолК) контроль на 3 инъекции, полный контроль на 6 инъекции, суммарное время терапии 11 месяцев (рисунок 50).

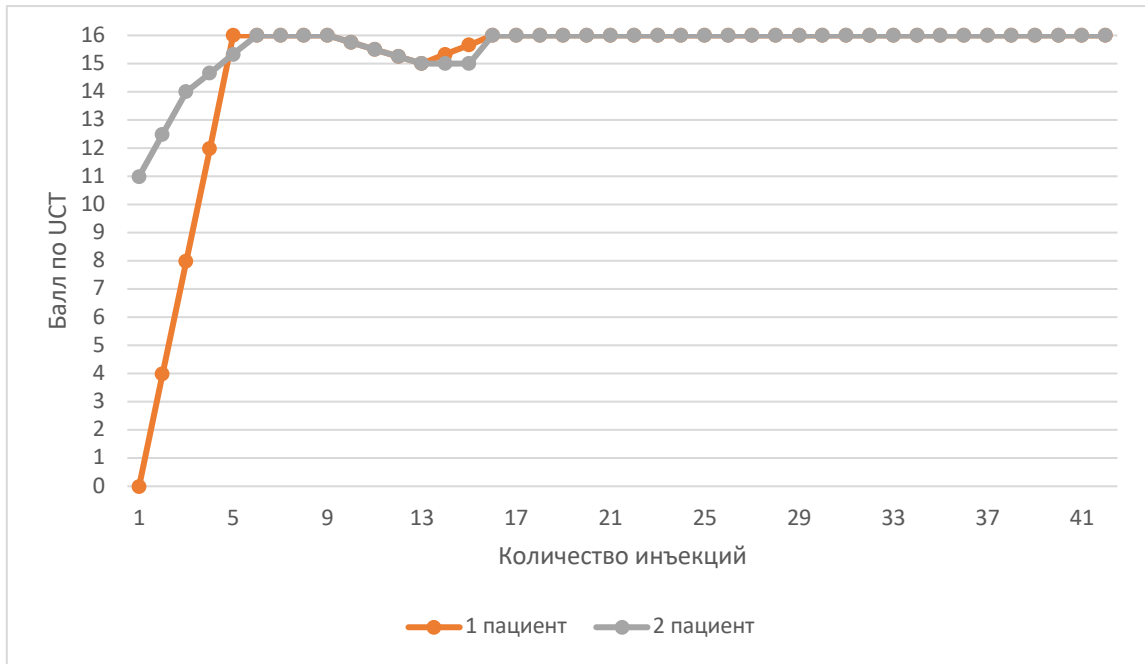


Рисунок 50 – Динамика UCT у пациентов на фоне анти-IL-4R α терапии

Динамика качества жизни по опроснику DLQI обоих пациентов отражена на рисунке 51.

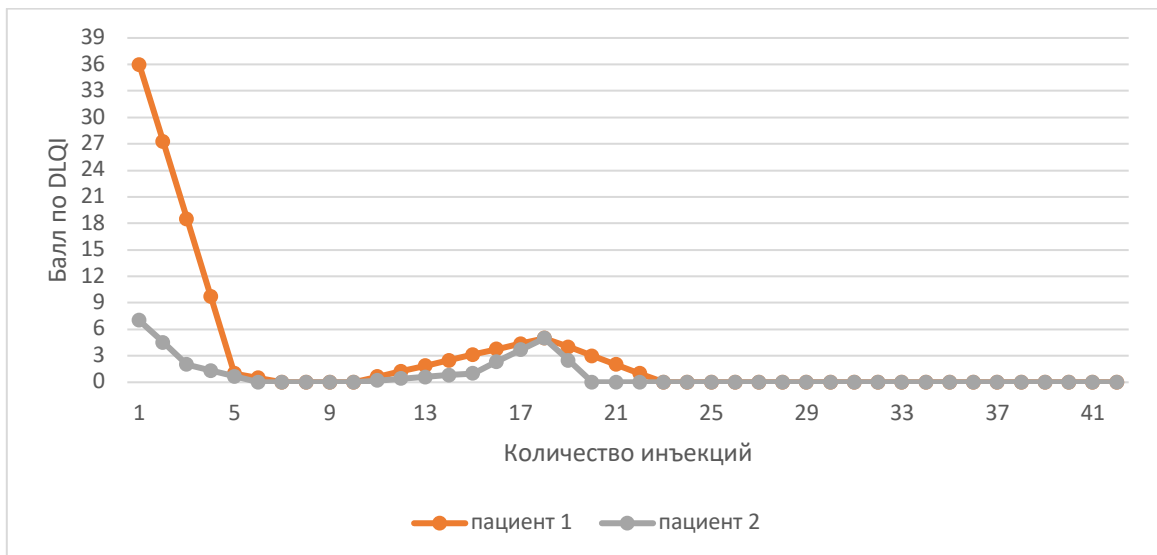


Рисунок 51 – Динамика UCT у пациентов на фоне анти-IL-4R α терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика такого заболевания, как ХИНДК, важна, поскольку заболеваемость продолжает расти. Так, результаты московского исследования [69] за 4 года наблюдения выявили тенденцию к росту всех видов ХИНДК. В частности, количество пациентов с ХолинК увеличилось более чем в 3 раза, а с ХолК – в 2,5 раза. Данные о распространенности в популяции одновременного сосуществования 2 видов ХИНДК в настоящее время отсутствуют. Однако при описании коморбидностей того или иного подтипа ХИНДК часто можно встретить фразу, что «она может сочетаться с другим видом ХИНДК» [80, 119, 134, 153]. В настоящем исследовании 66,5 % всех пациентов имели иХИНДК и 33,5 % – кХИНДК [154]. В общей когорте 53 % пациентов с СДГ относились к кСДГ, 44 % с ХолК – к ХолК и 38 % ХолинК – к кХолинК. Несмотря на то, что преобладающим подтипом крапивниц являются иХИНДК, наличие кХИНДК у трети пациентов может свидетельствовать о гиподиагностике этого заболевания во всем мире. Наиболее частыми сочетаниями в нашем исследовании были СД+ХолК (30,2%), СД+ХолинК (23,8%), СДГ+ЗКД (19%) и ХолК+ХолинК (14,3%). Эти данные практически совпадают с результатами другого исследования [23] (за исключением комбинации СДГ+ХолК), где также наиболее частыми комбинациями были СДГ+ЗКД (25%), ХолК+ХолинК (16,7%) и СДГ+ХолинК (13,9%), однако в этой статье в фокусе внимания были пациенты с ХСК с и без сопутствующей ХИНДК.

ХИНДК в настоящее время изучена недостаточно. Описаны некоторые тенденции, наблюдаемые при данном заболевании. Так, при анализе когорты ХИНДК в данном исследовании отмечается преобладание женского пола (55,9%), хотя процент несколько ниже, чем в других исследованиях (74-81,4%) [27, 31]. Медиана дебюта заболевания приходится на третье десятилетие, подтверждая описанную мировую тенденцию с возрастом начала на 2–4 декаде жизни [1, 5]. Продолжительность заболевания у пациентов с ХИНДК часто больше, чем у

пациентов с ХСК [2], и составляет в данном исследовании 48 месяцев, что также коррелирует с общемировыми данными, где продолжительность ХИНДК в среднем составляет от 3,6 до 6,9 лет [2]. Ни один пациент в проведенном исследовании не находился в ремиссии на момент включения в исследование. Анализ исходов продемонстрировал, что при оценке пациентов группы кХИНДК в динамике только 2 из 39 пациентов (5%), продолживших наблюдение, ушли в ремиссию по обеим крапивницам. О длительности течения индуцируемых крапивниц свидетельствует медиана продолжительности заболевания пациентов, получавших омализумаб в группе кХИНДК, составившая 77 месяцев.

Взаимосвязь ХСК и ХИНДК в настоящее время изучена недостаточно. Хотя распространенность сопутствующей ХСК по проведенным ранее исследованиям варьируется от 15 до 45 % [33, 95, 109, 110], бесспорным является то, что она является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с ХИНДК, что также продемонстрировано результатами данного исследования, где распространенность ХСК в общей когорте ХИНДК составляет 30,9%, но отличается у разных фенотипов ХИНДК. Сопутствующая ХСК достоверно чаще встречалась у пациентов с кХИНДК в отличие от пациентов с иХИНДК (50,8% против 20,8%). Было также показано, что сочетание двух ХИНДК является предиктором наличия сопутствующей ХСК. При однофакторном анализе наличие у пациента кХИНДК увеличило риск сочетания с ХСК в 4,434 раза, а при многофакторном анализе с последовательным включением таких параметров, как эозинофилы и УСТ, кХИНДК шансы наличия ХСК увеличивались в 3,202 раза.

Вопросы общности патогенеза ХСК и ХИНДК, а также их влияния на течение заболевания и ответ на терапию остаются малоизученными. В мировой литературе фокус внимания в большей степени смещен в сторону ХСК, а ХИНДК выступает коморбидностью. Для сочетания ХСК+ХИНДК были описаны: молодой возраст, тяжелое течение, большая продолжительность заболевания, влияние на качество жизни согласно опроснику DLQI, меньшая встречаемость АО, более высокая распространенность атопических заболеваний, низкая распространенность аутоиммунных заболеваний, длительное лечение и

назначение эскалированных доз нсАГЛС по сравнению с пациентами с изолированной ХСК [23, 29, 46, 47, 91, 101, 102]. В ретроспективном анализе [105] 385 пациентов коморбидная ХИНДК была обнаружена у 24% пациентов с резистентной к терапии нсАГЛС ХСК и у 12% пациентов, отвечающих на терапию нсАГЛС ХСК, соответственно.

При анализе ХИНДК как основного заболевания, а ХСК как сопутствующего, пациенты с сочетанием ХСК и ХИНДК имели большую распространённость АО (более 45 % у пациентов в подгруппах ХСК и ХСК + ХИНДК по сравнению с 17 % у пациентов с изолированной ХИНДК) [29], худшее качество жизни по сравнению с пациентами, страдающими изолированно ХИНДК [29, 99]. В исследовании Ozdemir et al. [24] пациенты с изолированной ХИНДК были моложе, чем пациенты с ХСК + ХИНДК ($33,74 \pm 12,72$ против $37,06 \pm 11,84$, $p=0,010$) [13]. АО, обращение за неотложной помощью, потребность в системных глюкокортикоидах (СГКС), сопутствующие системные заболевания встречались чаще у пациентов с ХСК + ХИНДК по сравнению с пациентами с изолированной ХИНДК ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,022$, соответственно). Исходные показатели УСТ были ниже у пациентов ХСК + ХИНДК (по сравнению с ХИНДК, $p<0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,031$, $p=0,036$, соответственно). Общий ответ на нсАГЛС был выше при ХИНДК, чем при ХСК+ХИНДК (78,3 % против 62 %, $p=0,002$).

В проведенном исследовании при анализе пациентов с кХИНДК и иХИНДК в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХСК получено мало статистически значимых различий. Так, у пациентов изолированные «ХСК-» отмечалась наименьшая медиана баллов по опроснику DLQI – 7, в то время как медиана в остальных группах составляла 10 баллов, хотя оба эти значения относятся к умеренному влиянию на качество жизни. Это поддерживает вышеупомянутые результаты исследований, где более плохое качество жизни было у пациентов с ХСК+ХИНДК по сравнению с изолированной ХСК [23] и изолированной ХИНДК [29, 99]. Количество эозинофилов также отличается между группами. Медиана эозинофилов больше в группах с ХСК с наибольшим

значением в группе Комбинированные «ХСК+» в 220 кл/мкл. Наименьшее значение медианы эозинофилов отмечается в группах без ХСК с наименьшим значением в группе Изолированные «ХСК-» со значением 140 кл/мкл. В группе изолированные «ХСК-» больше всего пациентов на стандартных дозах нсАГЛС (64,6%), среднее значение УСТ в данной группе несколько выше (9 баллов), хотя разница между группами недостоверна.

Интересным результатом является анализ начала крапивницы во всех группах. Среди пациентов с сопутствующей ХСК (n=32), 37,5% (n=12) имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК. В исследовании Kovalkova et al. [23] доля пациентов, у которых начало ХИНДК совпало с началом ХСК достигает почти двух третей (67,4%), что несколько выше, чем в исследуемой когорте. Достоверной разницы между частотой крапивниц, дебютировавших одновременно с ХСК, не наблюдалась ни в группе кХИНДК, ни в группе иХИНДК (42,4% для иХИНДК и 37,5% для кХИНДК).

Большая доля пациентов (68,2% (n=43)) в группе кХИНДК имеют одновременный дебют 2 ХИНДК, то есть начало в течение 3 последовательных месяцев. Таким образом, у пациентов с двумя ХИНДК время их возникновения более тесно связано друг с другом по сравнению с началом ХИНДК и сопутствующей ХСК. Преобладание одновременного начала 2 ХИНДК сохраняется и в каждой из комбинированных групп (67,3% для кСД, 60% для кХолК и 62% для кХолинК).

Это факт может свидетельствовать об общности патогенеза разных ХИНДК, связанного с аутоиммунитетом и/или аутоаллергией. Например, ранее сообщалось, что аутоиммунитет I типа, также известный как аутоаллергия, предположительно играет важную роль в патогенезе не только ХСК, но и ХИНДК [22]. Предполагается, что вследствие аутоаллергии или аутоиммунитета I типа, происходит активация тучной клетки. Согласно данной гипотезе, под действием определенных триггеров окружающей среды образуются аутоантигены, которые в последующем связываются с IgE, фиксированным с FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов, активируя эти клетки [2, 5, 191–193]. В

подтверждение данной теории выступает возможность пассивной «передачи» заболевания путем переноса сыворотки от больного к здоровому человеку, описанное при СД, ХолК и СК [94, 194]. В исследовании Keahey et al. [195] на пациентах с ХолК было продемонстрировано, что возможно осуществить десенсибилизацию путем истощения холодозависимого кожного антигена. Если при СДГ и ХолК аутоантигены в настоящее время не определены, то при ХолинК аллергическая реакция немедленного типа на собственный пот была продемонстрирована еще в 1994 г [196]. Это исследование также показало, что после сенсibilизации сывороткой пациента с ХолинК лейкоциты здорового донора выделяют гистамин на пот, что свидетельствует о том, что у пациентов с ХолинК имеется аллергическая реакция 1-го типа на собственный пот. В исследовании Hiragun et al. [197] был обнаружен новый аллергенный компонент – белок MGL_1304 из *Malassezia globosa* (комменсальные дрожжи) в качестве основного аллергена в поте людей с атопическим дерматитом [73].

В общей когорте (n=188) отмечается преобладание аллергических заболеваний над аутоиммунными (37,8% против 11,2%, соответственно). По данным нескольких предыдущих исследований, изолированная ХСК чаще ассоциируется с аутоиммунными сопутствующими заболеваниями, в то время как ХСК с сопутствующей ХИНДК чаще ассоциируется с аллергическими заболеваниями [21, 47, 71, 108–110]. По данным исследований распространенность атопических заболеваний в группе ХИНДК составляет 27,3% - 25,7% [24, 111]. В литературе причину наличия сопутствующих атопических заболеваний у пациентов с ХК объясняют тем, что аутоаллергическая ХСК широко распространена, и, вероятно, в большей степени связана с сопутствующими атопическими заболеваниями за счет общих звеньев патогенеза [151]. Патогенез ХИНДК также в значительной степени связан с аутоиммунитетом I типа, известным как аутоаллергия [24]. С этим же фактом может быть связано то, что медиана общего IgE в общей когорте пациентов находится выше референсных значений на уровне 135,45 МЕ/мл.

Несмотря на активное развитие персонализированной медицины, у пациентов с ХИНДК на сегодняшний день не проводится фенотипирование. Остается неизученным вопрос распространенности, патогенеза, диагностики и терапии отдельных фенотипов. Настоящее исследование является одной из первых попыток выделить и описать такой сложный фенотип, как комбинированные формы ХИНДК. При сравнительном анализе пациентов с кХИНДК и иХИНДК выделено 4 ключевых момента, отличающих данные группы. Ранее обсуждалась более высокая распространенность ХСК в группе кХИНДК.

Вторым отличительным параметром является распространенность АО, которые достоверно чаще встречались в группе кХИНДК (36,5% против 20%). Для объяснения данного феномена в первую очередь был произведен анализ потенциальных причин, то есть основного заболевания, приводившего к развитию АО. В качестве потенциальных причин АО были выявлены ХСК, ХолК, ХолинК, ЗКД. Достоверной разницы по данным причинам между группами не получено. Прогностическая модель продемонстрировала повышение риска развития АО при сочетании у пациента 2 ХИНДК в 2,277 раз при однофакторном анализе и в 2,270 при многофакторном анализе с включением переменных «женский пол» и «продолжительность заболевания». Таким образом, распространенность АО у пациентов с кХИНДК не обусловлено более высокой распространенностью сопутствующей ХСК, поскольку наличие сопутствующей ХСК не являлось необходимым параметром в многофакторном анализе. Это означает, что сочетание двух ХИНДК является истинным фактором риска развития у пациента АО.

Третьим отличительным признаком является полное отсутствие АтД в группе кХИНДК (0,0% против 15,8%). Имеющиеся в настоящий момент исследования сосредоточены на связи АтД с ХСК. Так, положительная связь между наличием АтД в анамнезе и спонтанной крапивницей (хронической или острой) была подтверждена в перекрестных популяционных исследованиях [156]. Несколько опубликованных концепций подкрепляют идею о потенциально общем

патогенетическом механизме между АД и ХСК. Исследования генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов показали, что ген ORAI1 (ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1) (rs3741595, rs3741596 и rs12320939), кодирующий белок 1 кальциевого канала, активируемого высвобождением кальция, который тесно связан с дегрануляцией тучных клеток, ассоциирован с повышенной восприимчивостью как к АД, так и к ХСК [157, 158]. Хотя данных о роли нарушенного эпидермального барьера при ХСК мало, недавно была отмечена повышенная экспрессия гена FLG в пораженных участках кожи ХСК, как на уровне белка, так и на уровне РНК, по сравнению с образцами, полученными от пациентов с АД. Более того, такое увеличение было положительно связано со средним баллом активности крапивницы [159]. Повышенные уровни аларминов, таких как тимический стромальный лимфопоэтин, интерлейкин-25 (ИЛ-25) 25 и ИЛ-33, были зарегистрированы при поражении кожи при АД и ХСК, что потенциально указывает на роль измененного ответа Т-хелперов 2-го типа (Th2) при обоих заболеваниях [160]. Повышенные уровни других цитокинов, таких как ИЛ-17 и ИЛ-23, в периферической крови также были зарегистрированы при обоих заболеваниях [161, 162]. Повышенная экспрессия ИЛ-31 в сыворотке крови, уже установленная при АД, была отмечена и у пациентов с ХСК, хотя и в меньшей степени, и потенциально связана с зудом при обоих заболеваниях [163]. В настоящее время данные про возможные потенциальные взаимодействия ХИНДК и АД отсутствуют. По данным исследований отмечается низкая распространенность АД у пациентов с ХИНДК. В исследовании Kovalkova et al. [23] АД в группе ХСК+ХИНДК встретился всего у 2 пациентов из 247 (0.8%). В исследовании Мальцева и др. [69] АД в качестве сопутствующего заболевания у пациентов с ХИНДК встречался всего в 0,32% случаев. Данные по распространенности АД у пациентов с двумя ХИНДК отсутствуют. Полное отсутствие АД в группе кХИНДК поднимает вопрос может ли наличие двух ХИНДК обладать протективным действием против развития иных кожных заболеваний, что нуждается в дальнейшем изучении.

Еще одной отличительной особенностью является уровень эозинофилов, который достоверно выше в группе кХИНДК (200,00 кл/мкл против 160,00 кл/мкл, $p=0,026$). Обсуждается роль эозинофилов в различных подтипах ХИНДК. Так у пациентов с СДГ при проведении биопсии из уртикарных дермографических элементов было выявлено небольшое количество инфильтрирующих эозинофилов и нейтрофилов, связанных с минимальным содержанием главного основного белка и нейтрофильной эластазы [164]. У пациентов с СК в биоптатах отмечается периваскулярная инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами в течение нескольких минут после появления симптомов с сохранением эозинофильных и моноцитарных инфильтратов в течение 24 ч после провокации с использованием более высоких субэритемных доз солнечного излучения [165]. При ЗКД гистопатологические исследования фиксируют депонирование внеклеточной эластазы нейтрофилов, но последующая инфильтрация эозинофилами и отложение основного белка эозинофилов, по-видимому, являются доминирующими признаками ЗКД [166, 167]. Высокое количество эозинофильных катионных белков, высвобождающихся эозинофилами, вместе с IL-5 экспрессирующими CD4⁺b и CD8⁺ Т-клетками было продемонстрировано в случае буллезной ЗКД. Также при данной форме было обнаружено большое количество ДНК, выделяемой эозинофилами, в ассоциации с белками гранул, так называемыми внеклеточными ловушками эозинофилов [168]. Внеклеточные ловушки представляют собой комплексы, оказывающие прямое цитотоксическое действие в механизмах бактериальной защиты, но также встречаются при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях кожи. Сообщалось, что доля эозинофилов, выделяющих ловушки, при буллезной форме ЗКД намного больше, чем при других воспалительных заболеваниях кожи [169], и могут быть ответственны за образование волдырей и булл и длительное течение буллезной формы ЗКД [168, 170, 171]. Тучные клетки при этом выступали в качестве стимулирующего и поддерживающего фактора для усиления эозинофильного воспаления [172]. Терапия омализумабом ассоциируется с индукцией апоптоза эозинофилов [173]. Был описан случай, показавший высокую эффективность

омализумаба в лечении буллезной ЗКД. Механизм, с помощью которого омализумаб приводит к улучшению состояния при буллезной форме ЗКД, вероятно, связан с прямым ингибированием кожных тучных клеток, что приводит к снижению выработки хемоаттрактантов эозинофилов и активаторов дегрануляции эозинофилов [174]. Однако в вышеописанных исследованиях обсуждается роль тканевых эозинофилов, а значение эозинофилов периферической крови при ХИНДК в настоящее время неясно.

Была проведена попытка дальнейшего фенотипирования пациентов, проводилась сравнительная характеристика наиболее распространенных комбинаций.

В группе А (СДГ + ХолК) пациенты были молодыми (Me 33 лет), наблюдалось абсолютное преобладание женщин (89,5%), системных реакций не отмечалось, примерно одинаковое количество пациентов получали стандартные и эскалированные дозы нсАГЛС. Преобладание женского пола вписывается в характеристику как СД, так и ХолК [24, 34, 56, 84]. Существуют характерные признаки, описанные ранее в литературе, по каждой форме крапивницы. Так, для изолированного СДГ характерно, как правило, отсутствие АО [175], для ХолК, наоборот, отмечается частота системных реакций варьирует от 37% [89] до 72% [5]. Описано, что с развитием тяжёлых системных реакций у пациентов с ХолК могут быть ассоциированы такие факторы риска, как положительные результаты провокационного тестирования [177], длительное течение ХолК, высокий критический температурный порог [17] или развитие орофарингеальных АО [178, 179] в анамнезе. В качестве одного из предикторов развития ХолаА у пациентов с ХолК была названа также БА [89], особенно у пациентов с высоким критическим порогом температуры [92]. Несмотря на то, что в группе А все пациенты имеют положительный провокационный тест, трехлетнюю медиану продолжительности течения заболевания, а также БА в анамнезе практически у половины пациентов (42,1%), процент системных реакций все равно низкий. Таким образом, при сочетании двух этих крапивниц появляется сочетание вышеперечисленных признаков: наличие АО в 47,4% случаев и полное отсутствие системных реакций.

В группе Б (СДГ + ХолинК) пациенты были самыми молодыми (Me 25 лет), что совпадает с наибольшей распространенностью (20%) в возрастной период от 26 до 28 лет для ХолинК [7, 66, 69]. В данной группе самый ранний возраст начала заболевания (Me 20 лет). Дебют заболевания у пациентов с СДГ обычно приходится на второе и третье десятилетия жизни [50, 180]. ХолинК также проявляется в основном в возрасте 20–30 лет [7, 67], что свидетельствует о сохранении обоих признаков при формировании фенотипа. У этих пациентов наблюдался самый высокий процент пациентов мужского пола (86,7%), что может быть характерно для ХолинК, хотя СДГ обычно характеризуется, как упоминалось ранее, преобладанием женского пола. [28, 181]. Большинство пациентов принимали эскалированные дозы нсАГЛС (66,7 %). Для ХолинК описано развитие АО и системных реакций. Так, в исследовании Mellerowicz et al. [10] у 46 % пациентов с ХолинК за время заболевания регистрировался по крайней мере один эпизод АО. Несмотря на это АО в группе Б встречались меньше, чем у трети пациентов, системные реакции присутствовали лишь в 13,3 % случаев. Таким образом, сочетании двух этих крапивниц также демонстрирует наличие характеристик, не встречающихся при изолированных формах.

В группе В (ХолинК + ХолК) пациенты были самыми старшими (Me 41 год). Оба типа этой крапивницы обычно характеризуются более ранним началом. ХолК может начаться в любом возрасте, но чаще всего это происходит на втором–четвертом десятилетиях жизни [6]. Также в этой группе самая большая продолжительность заболевания, медиана составила 8 лет. Средняя продолжительность заболевания ХолинК составляет 4–7,5 года [7]. По данным литературы спонтанную ремиссию заболевания при ХолинК отмечают у 12,5; 35,5 и 67,9 % пациентов в течение первого года, 5 и 13 лет соответственно [66]. Средняя продолжительность ХолК составляет 4,8–9,3 года, но она может длиться до 20 лет [2, 74, 75]. Таким образом, обе эти крапивницы являются долго текущими, в связи с этим может отмечаться такая продолжительность заболевания. Продолжительность может быть маркером рефрактерности к терапии нсАГЛС [104] и как упоминалось ранее системных реакций для ХолК. В этой группе

наблюдалась самая высокая частота системных реакций (33,3 %). Этот факт заслуживает внимания, поскольку каждая из этих крапивниц может приводить к системным реакциям [182]. Но при их сочетании друг с другом, в отличие от других комбинаций, реакции проявляются у наибольшего процента пациентов. Также следует отметить, что в этой группе большинство пациентов принимали эскалационные дозы нсАГЛС (88,9 %), что позволяет предположить, что эта комбинация может быть рефрактерна к имеющимся методам терапии.

В группе Д (СДГ + ЗКД) три четверти составляют женщины. В этой группе нет системных реакций, что характерно для СДГ [182], но встречается у пациентов с ЗКД [183]. Примечательным является то, что медиана продолжительности заболевания здесь самая низкая и составляет 15 месяцев. Для СДГ продолжительность заболевания составляет 6,5 лет с большой вариабельностью [51, 52]. Для ЗКД описана довольно длительная продолжительность заболевания, по некоторым данным она составляет от 6 до 9 лет [5, 184]. Сообщается, что некоторые пациенты могут страдать от ЗКД до 40 лет [185]. В связи с этим такая маленькая продолжительность вызывает интерес, однако стоит снова упомянуть о том, что истинная продолжительность может быть измерена только после наступления ремиссии. Половина пациентов получала стандартные, а половина – эскалированные дозы нсАГЛС. Для СДГ характерен контроль терапии стандартными дозами нсАГЛС [49].

Таким образом можно сделать вывод, что для каждой из комбинаций характерен ряд признаков, наблюдаемых у всех пациентов с кХИНДК, но присутствуют свои особенности, характерные для каждого сочетания различных видов кХИНДК.

Далее в исследовании был проведен анализ отдельных видов кХИНДК и иХИНДК (кСДГ и иСДГ; кХолК и иХолК; кХолинК и иХолинК). По полученным результатам сочетание с иной крапивницей делало пациентов с кСДГ моложе по медиане на 10 лет (30,5 лет для кСДГ против 40 лет для иСДГ), с ранним средним возрастом начала заболевания (27 лет для кСДГ против 34 лет для иСДГ). У пациентов с иСДГ подтверждается описанная в литературе тенденция к низкой

распространенности АО [179]. Наличие комбинации с другой формой кХИНДК у пациентов с кСДГ обуславливает распространённость АО в 30% случаев. СДГ по данным исследований является довольно часто сочетается с ХСК (около 25 % пациентов с ХСК имеют также симптомы СДГ) [31]. В связи с этим по результатам сохраняется высокое распространение ХСК в обеих группах (54,3% для кСДГ и 40% для иСДГ). У пациентов с кСДГ отсутствует сопутствующий АтД, как и было описано ранее у пациентов с кХИНДК.

При сравнении групп кХолК и иХолК отмечается тенденция к более раннему началу и более старшему возрасту на момент исследования в группе кХолК. Развитие сопутствующей ХСК, согласно мировым данным, наблюдается в небольшом проценте случаев: от 1,8% до 13% по данным разным исследований [91, 186]. В проведенном исследовании данная тенденция сохраняется для группы иХолК, где ХСК встречается всего в 2% случаев, в то время как в группе кХИНДК в связи с наличием второй ХИНДК ХСК встречается практически у половины пациентов (42,9%). Примечательным в данном сравнении является ответ на проводимую терапию. В группе иХолК большая часть пациентов (71,1%) находилась на терапии нсАГЛС в стандартных дозах, при этом количество пациентов с неконтролируемым течением по УСТ составило 36,1%. В это же время в группе кХолК большинство пациентов находилось на эскалированных дозах (60,7%), при этом большая доля пациентов осталась неответчиками (89,7%). Таким образом, можно сделать вывод, что наличие второй ХИНДК делает ХолК более сложной к контролю. Еще одним выводом является подчеркнутая ранее тенденция – если пациент не отвечает на стандартную дозу, то эскалация с большой вероятностью не принесет эффекта. У пациентов с кХолК полностью отсутствует сопутствующего АтД. Интересным является то, что в данном сравнении достоверно отличаются лабораторные показатели между двумя группами. У пациентов с кХолК уровень эозинофилов выше, а уровень базофилов ниже.

При сравнении кХолинК и иХолинК среди демографических параметров отличается лишь возраст дебюта заболевания, который больше в группе кХолинК,

то есть при наличии второй крапивницы. Так же интересной является тенденция на отличие по причинам АО. В группе кХолинК распределение между ХСК, ХолинК и ХолК практически одинаковое, в то время как в группе ХолинК почти все пациенты имели в качестве причины АО саму ХолинК. Значимой отличительной чертой является распространенность сопутствующей ХСК, которая гораздо ниже в группе иХолинК (19,1%), чем в кХолинК (48,3%), что подтверждает предположение о сочетании крапивниц как фактора риска развития ХСК. Атопические заболевания значительно чаще встречаются в группе иХолинК. В различных исследованиях продемонстрировано широкое распространение атопических заболеваний у пациентов с ХолинК, особенно у пациентов с ранним дебютом заболевания (что и отмечается в группе иХолинК) [187]. В исследовании Hirschmann et al. [70] репортировано до 34% пациентов с атопическими заболеваниями среди больных ХолинК, в исследовании Altrichter et al. [71] распространенность достигла 57%. В московском исследовании [69] распространенность атопических заболеваний у пациентов с ХолинК достигала 50%, при этом самой частой патологией являлся аллергический ринит (47% случаев). Также показана более частая встречаемость бронхиальной гиперреактивности – до 42% [18]. В настоящем исследовании достоверная разница была получена по распространенности АРК, который встречался у половины пациентов с иХолинК и по АтД, который полностью отсутствовал в группе кХолинК. БА практически отсутствовала в обеих группах. Таким образом, наличие второй ХИНДК может быть предиктором сниженного риска развития атопических заболеваний у пациентов с ХолинК, в частности влиять на распространенность АРК и АтД.

Отмечается ранее описанная тенденция в назначении нсАГЛС: эскалированные дозы получают в большинстве случаев пациенты с кХолинК, при этом несмотря на это, уровни УСТ между группами не отличаются. Ранее было показано, что ХолинК является трудноизлечимой формой ХИНДК, и даже эскалация доз нсАГЛС у пациентов с ХолинК эффективна менее чем в 50 %

случаев [30]. Таким образом, пациенты с иХолинК будут нуждаться в эскалации дозы, а пациенты с кХолинК в альтернативной терапии.

Дополнительно проанализированы три вида иХИНДК, входящие в группу контроля. Самыми старшими с самым поздним дебютом начала заболевания были пациенты с иХолК, а самыми молодыми с самым ранним началом – пациенты с ХолинК. Отмечалось преобладание женского пола в иСДГ и иХолК, и мужского в иХолинК, что описано было в литературе [24, 28, 34, 56, 84, 181]. Средняя продолжительность заболевания была выше у пациентов с иХолинК. Как упоминалось ранее, ХолинК является одной из долго текущих крапивниц с ремиссией через 13 лет у 67,9% пациентов [66]. АО превалируют в группе ХолК, при этом причиной, в отличие от других групп, является сама ХолК. И действительно, распространенность АО у пациентов с ХолК может достигать 50% [89]. Системные реакции полностью отсутствуют у пациентов с иСД, и наиболее всего распространены в группе иХолинК, что также было отмечено ранее в литературе [9, 24, 69]. Сопутствующая ХСК превалирует в группе иСДГ и встречается у 40% случаев, что в очередной раз подчеркивает, что ХСК и СДГ являются частыми коморбидностями [31]. В то же время ХСК отсутствует в группе иХолК. И действительно, согласно данным литературы ХолК, сочетается с ХСК в 1,8-13% [7, 87] случаев, что довольно мало. Самый низкий балл по UCT, самое большое количество пациентов с UCT<12 и высокий по DLQI балл отмечается у пациентов с иХолинК, что означает, что пациенты с ХолинК прогностически хуже всего отвечают на терапию нсАГЛС. В исследовании Ozdemir et al. [104] общий ответ на терапию нсАГЛС при СДГ и ХолК был выше, чем при ХолинК (83,2 % против 78,3 против 60,9 %, p=0,04) [104]. И действительно, считается, что ХолинК одна из наиболее трудно поддающихся лечению форма крапивницы [30].

Говоря о пороговом значении триггера, он статистически значимо выше в группа с кХИНДК, чем с иХИНДК (21,00 [17,25; 25,00] °С для кХолК и 18,00 [14,00; 22,00] °С для иХолК, 4,00 [3,00;4,00] TFS для кСДГ и 3,00 [2,00;4,00] TFS для кСД). Среднегодовая температура в г.Москве на 2019 год составила 6,006292

°C (95% ДИ: (4,042225; 7,970359), в 2020 году составила 5,824373°C (95% ДИ: (3,757491; 7,891255) [188]. Такой климат делает элиминационные мероприятия по ХолК крайне сложными или невозможными. Медиана при проведении Fric-теста у пациентов с кСДГ составляла 4 TFS, что соответствует максимальному значению при данном тесте. Известно, что чем больше цилиндров вызвали появление уртикарных элементов, тем тяжелее течение заболевания [107]. Таким образом можно сказать, что минимальное механическое раздражение способно вызвать у данных пациентов уртикарные высыпания. В повседневной жизни таких триггеров огромное количество: расчески, царапины, трение твердым предметом, тесной одеждой или постельным бельем [53]. Низкий порог триггера и обилие предметов и действий потенциально способных спровоцировать высыпания у пациентов с кСДГ также делает элиминационные мероприятия невозможными. Что касается пациентов с кХолинК несмотря на то, что время до возникновения высыпаний в группе кХолинК было меньше, чем у пациентов с иХолинК (17,00 [10,00; 20,00] против 13,00 [6,50; 19,00] минут соответственно), статистически значимой разницы между двумя группами не получено. Данные по учитыванию времени до возникновения высыпаний в качестве критического порога разнятся. В исследовании Altrichter et al. [189], которое разработало протокол пульс контролируемой эргометрии, упоминается, что это первый протокол, позволяющий оценить тяжесть заболевания, которая значительно коррелирует с пороговым временем до появления высыпаний. В публикации [7] провокационные тесты для ХолинК не указаны в качестве тестов для определения порога. В исследовании Мальцевой и др. [69] были получены данные обратной корреляционной связи: риск анафилаксии выше в группе пациентов с более высокими пороговыми значениями. Протокол провокационного тестирования [2] учитывает только ЧСС. При этом нет рекомендаций по температурному режиму в помещении, относительной влажности. Также хорошо известно, что скорость и состав потери пота могут значительно различаться у разных людей [190], что будет влиять на скорость развития реакции. При ХолинК с приобретенным ангидрозом и/или гипогидрозом количество пота будет уменьшаться [76]. При

этом состоянии с окклюзией пор возможно выделение пота в окружающие ткани, что в свою очередь будет вызывать местное воспаление и приводить к появлению высыпаний [77]. Подобный механизм, вероятнее всего, также может влиять на скорость возникновения уртикарных элементов, в связи с этим рассматривать время до возникновения реакции в качестве порога триггера дискуссионно.

Оценивая корреляцию порога с различными признаками из групп, было найдено несколько интересных статистически значимых особенностей. Так, в группе кСДГ чем выше у пациента порог, тем реже встречаются АО. Ранее уже было отмечено, что АО редко встречаются при СД, а с увеличением порога, т.е. при более тяжелом течении и вовсе будут отсутствовать. Также в этой же группе у пациентов с более высоким порогом более низкий уровень IgE. Более высокий порог встречается чаще у мужчин, хотя СДГ превалирует у женщин [182]. Ранее более тяжелое течение у мужчин описано не было. В иХолинК интересным является то, что у пациентов с более высоким порогом чаще встречаются АО, хотя высокая распространенность АО характерна для всех пациентов с ХолинК [10]. Для иХолК у пациентов с atopическими заболеваниями отмечается более низкий порог. Отмечена положительная корреляция у пациентов с иСДГ с более высоким порогом с баллами опросника DLQI, что означает более высокое влияние на качество жизни.

Важнейшим аспектом проведенной работы являлась оценка эффективности терапии у пациентов с ХИНДК. На момент включения в исследование все пациенты получали терапию нсАГЛС амбулаторно как минимум в течение 4 недель, что дает возможность судить о ее эффективности.

Половина пациентов в общей когорте на момент включения в исследование находилась на эскалированных дозах нсАГЛС, медиана УСТ составила 8 баллов, что соответствует неконтролируемому течению заболевания. Анализ корреляционных связей дозы нсАГЛС и медианы УСТ показал, у тех, кто получал на амбулаторном этапе эскалированные дозы в течение минимум 4 недель до проведения провокационного тестирования, по-прежнему сохранялось неконтролируемое течение заболевания. Таким образом, проводимая терапия

нсАГЛС, в том числе эскалированных доз, неэффективна у большинства пациентов с ХИНДК.

О недостаточной у некоторых пациентов эффективности нсАГЛС, в том числе, в эскалированных дозах упоминалось и ранее в проведенных исследованиях [3]. В исследовании Kocatürk et al. [28] при использовании стандартных доз нсАГЛС ответ пациентов с ХИНДК был ниже по сравнению с ХСК (20,9% против 37,9%, соответственно), при этом 79,1% пациентов с ХИНДК не достигли контроля ($УСТ \geq 12$). Неконтролируемое течение заболевания отмечалось у более чем половины (56%) пациентов с ХИНДК на эскалированных дозах нсАГЛС.

В исследовании Maurer et al. [29] из 19,3% пациентов с ХИНДК, получавших терапию стандартными дозами нсАГЛС, лишь 10,3% из них через 2 года смогли продолжить терапию стандартными дозами, другим потребовалась эскалация дозировки. Из 32,7% пациентов с ХИНДК на эскалированных дозах нсАГЛС через 2 года лишь 22,2% продолжили получать терапию в прежнем объеме, остальные были переведены на следующую ступень терапии.

У пациентов в группах кХИНДК и иХИНДК достоверной разницы между объемом терапии получено не было, однако отмечалась тенденция к преобладанию пациентов на эскалированных дозах нсАГЛС в группе кХИНДК (55,6% для кХИНДК и 41,6% для иХИНДК, $p=0,07$). Среднее значение балла по УСТ (7,6 для кХИНДК против 8,5 для иХИНДК) достоверно не отличалось ($p=0,108$). В обеих группах у 80% и более пациентов отмечалось неконтролируемое течение заболевания.

В исследовании Kulthanan et al. [112] рефрактерные к нсАГЛС пациенты имели большую продолжительность заболевания ($45,2 \pm 56,7$ мес. Против $37 \pm 51,9$ мес., $p=0,04$), большую распространенность АО и сопутствующей ХСК, комбинированные подтипы ХИНДК (37,5 % против 21,1%, $p=0,003$; 45,1% против 27,1%, $p=0,002$; 8,8% против 2,4%, $p=0,014$) и более низкие исходные баллы УСТ ($5,86 \pm 3,3$ против $8,6 \pm 3,6$, $p<0,001$) по сравнению с пациентами, ответившими на терапию нсАГЛС.

Таким образом, несмотря на эскалированные дозы нсАГЛС, большая доля пациентов продолжает не контролироваться, в связи с чем страдает качество жизни. Отсутствие у пациентов ответа на терапию нсАГЛС может говорить о том, что хоть гистамин и является одним из основных медиаторов, высвобождающихся при активации ТК, помимо него выделяется широкий спектр других провоспалительных медиаторов. В связи с этим лечение, направленное на саму ТК, как основного звена патогенеза ХИНДК [32–34], может являться более эффективным, нежели лечение нсАГЛС, направленное на один лишь медиатор.

При оценке долгосрочных исходов в группе кХИНДК 24 из 63 пациентов после выписки из стационара динамически не наблюдались. Из 39 пациентов в группе кХИНДК, продолживших динамически наблюдаться у специалистов амбулаторного звена, 13 пациентов получали изолированную терапию нсАГЛС. Только 6 пациентов (15,4%) имели контролируемое течение заболевания на нсАГЛС, из них 4 на эскалированных дозах нсАГЛС, 2 – на стандартных дозах.

Большая часть наблюдавшихся – 23 пациента (58,9%) – получали терапию ГИБТ. Из 21 пациента, получавших омализумаб, 15 пациентов имели сопутствующую ХСК, а значит – зарегистрированные показания для назначения омализумаба согласно федеральным клиническим рекомендациям [26]. Шесть пациентов получали терапию омализумабом off-label, что было возможным только в условиях референсного центра с проведением врачебной комиссии, подписанием информированного согласия, что подчеркивает наличие значительных сложностей в доступе пациентов с кХИНДК к ГИБТ.

Необходимость регистрации других диагностических опций подчеркивается медианой времени от начала симптомов первой из кХИНДК до инициации ГИБТ, которая составила 60,0 [16,0 – 91,0] месяцев. Время от постановки диагноза до назначения омализумаба составило 6,0 [2,0 – 10,0] месяцев, в то время как пациент с ХСК может получить терапию ГИБТ уже через 4 недели после постановки диагноза в случае неэффективности первой линии терапии.

Медиана длительности терапии омализумабом составила 7 месяцев, что дает возможность адекватно оценить эффективность терапии. Согласно инструкции по применению препарата, первая оценка эффективности проводится через 3 месяца, с дальнейшим решением о целесообразности дальнейшей терапии ГИБТ. Дополнительными периодами оценки эффективности в данном исследовании стали 6 и 12 месяцев.

Медиана УСТ продемонстрировала, что к 3 месяцу большинство пациентов имело контролируемое течение заболевания (УСТ-3 12 баллов), в 6 месяцев сохранялось контролируемое течение (УСТ-6 15 баллов), а к году терапии у большинства пациентов был достигнут полный контроль над симптомами (УСТ-12 – 16 баллов).

Результат исследования [112] продемонстрировал, что при сравнении трех групп показатели ответа на лечение при ХИНДК составили 51,6% при использовании стандартных доз нсАГЛС, 51,5% при использовании эскалированных доз нсАГЛС и 86,5% при применении комбинации нсАГЛС и омализумаба, соответственно. Таким образом комбинация нсАГЛС и Омализумаба продемонстрировала самый большой процент эффект проводимой терапии.

Попытки деэскалации терапии путем раздвижения интервала между инъекциями и/или снижения дозы омализумаба и/или снижения дозы нсАГЛС в данном исследовании ограничены единичными случаями. Однако показательным является то, что у всех пациентов при расширении интервала омализумаба встречались эпизоды потери контроля, требовавшие возвращения на ранее получаемую дозу. Попытки деэскалации затем проводились вновь. Самые большие интервалы между введениями, которые удалось достигнуть – 300 мг раз в 7 недель и 150 мг раз в 5 недель. У одного пациента при попытке деэскалации нсАГЛС также отмечались эпизоды потери контроля. Ни у одного пациента не была произведена полная отмена нсАГЛС и/или терапии омализумабом. Таким образом, несмотря на контролируемое течение заболевания изучение вопроса о ремиссии заболевания и/или фенотипирования пациентов по скорости ответа

и/или фенотипам, которым предпочтительнее назначение омализумаба, остается открытым, поэтому важно не пропустить позднее окно ответа на анти-IgE терапию.

В качестве альтернативы у пациентов, не ответивших на лечение омализумабом, рассматривается применение препаратов, направленных на ТК: барзолволимаба (анти-KIT АТ) [36], лирентелимаба, (анти-Siglec-8 АТ) [135], ремибрутиниба (анти ВТК) [138], дупилумаба (анти ИЛ-4/13 АТ) [140], EP262 (анти- MRGPRX2) [41].

В данном исследовании 2 пациентов получали дупилумаб, однако он назначался в связи с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и не зарегистрирован для терапии пациентов с ХК, в том числе ХИНДК. На примере двух случаев был достигнут быстрый и стойкий ответ. Необходимы дальнейшие исследования на большой выборке пациентов.

Анализ исходов продемонстрировал неэффективность терапии нсАГЛС у пациентов с кХИНДК и необходимость рассмотрения и официальной регистрации альтернативных терапевтических опций.

ВЫВОДЫ

1. Согласно сравнительному анализу при кХИНДК достоверно чаще встречаются АО (36,5% vs. 20%, $p=0,014$), ХСК (50,8% vs. 20,8%, $p<0,001$), выше уровень эозинофилов крови (200 [125,00; 320,00] vs. 160,00 [90,00; 225,00], $p=0,026$), как сопутствующее заболевание отсутствует АтД (0% vs. 14,4%, $p=0,002$).

2. Для каждого варианта кХИНДК с наиболее распространенными формами ХИНДК характерны следующие клинико-лабораторные особенности:

2а. При кСДГ наблюдается более ранний дебют заболевания в возрасте 27,34 (13,30) vs. 34,15 (12,46) лет ($p=0,017$) и высокая распространенность АО (37 % vs. 10 %, $p=0,004$), не встречается сопутствующий АтД (0% vs. 12,5%, $p=0,019$).

2б. При кХолК чаще регистрируется сопутствующая ХСК (42,9 % vs. 2,6 %, $p<0,001$) и отсутствие признаков АтД (0% vs. 15,8%), более характерно применение эскалированных доз нсАГЛС (60,7% vs. 28,9%, $p=0,010$), низкий уровень контроля заболевания (УСТ 7 ± 4 vs. 10 ± 5 , $p=0,008$, доля пациентов с УСТ <12 (89,7% vs. 63,9%, $p=0,021$)), выше уровень общего IgE (160,00 [90; 325] vs. 64,30 [35,20; 85,50], $p=0,02$) и эозинофилов (220,00 [180; 300] vs. 100,00 [37,5; 200] $p=0,002$).

2в. У пациентов с кХолинК наблюдается высокая распространенность сопутствующей ХСК (48,3% vs. 19,1%, $p=0,007$) и низкая встречаемость атопических заболеваний (24,1% vs. 55,3%, $p=0,008$) и АтД (0,0% vs. 14,9, $p=0,087$), характерен более поздний дебют заболевания (24,39 (14,93) vs. 17,80 (3,20) лет ($p=0,048$)).

3. В случае наличия сопутствующей ХСК при кХИНДК одновременный дебют спонтанных и индуцируемых симптомов встречается в 37,5% случаев, одновременный дебют двух сочетанных индуцируемых форм встречался в 68,2% случаев).

4. Критический порог триггера при кХИНДК и иХИНДК отличается в группах с СДГ (4,00 [3,00;4,00] TFS vs. 3,00 [2,00;4,00] TFS, $p=0,036$) и ХолК (21,00 [17,25; 25,00] °C vs. 18,00 [14,00; 22,00] °C, $p=0,013$).

5. Показана крайне низкая эффективность терапии нсАГЛС в стандартных (23,1%) и эскалационных дозах (8,6%) у пациентов с кХИНДК (n=63).

6. Согласно результатам долгосрочного наблюдения пациентов с кХИНДК (n=39), спонтанная ремиссия достигнута у 5% (n=2), на фоне нсАГЛС контроль контроль у 6 из 13 пациентов. На анти-IgE (n=21) терапии отмечается поступательное улучшение уровня контроля (Me УСТ 12,00 [10,00 – 16,00] баллов) к 3 мес (n=18) и полный контроль симптомов (Me УСТ 16,00 [14,50 – 16,00] баллов) к 12 месяцам лечения (n=8). На терапии анти-IL-4,13R (n=2) контроль (УСТ=12) и полный контроль (УСТ=16) был достигнут у первого пациента на 2 и 6 месяце, у второго – 4 и 5 месяцах, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на наличие ХИНДК рекомендовано проводить провокационное тестирование со всеми потенциальными триггерами симптомов ввиду возможности гипер- и гиподиагностики данного заболевания.

2. В отличие от пациентов с ХСК, у пациентов с ХИНДК в большинстве случаев отмечается неэффективность нсАГЛС, в том числе в эскалированных дозах. В связи с этим необходим своевременный переход на следующие терапевтические линии.

3. Особого внимания требуют изолированные и комбинированные формы пациентов с ХолинК и ХолК ввиду неэффективности первой линии терапии, что требует адаптации терапевтических алгоритмов.

4. Требуется повышение настороженности по дебюту новых сочетанных форм при изолированных ХСК и ХИНДК.

5. Пациенты с кХИНДК имеют поступательное улучшение ответа на анти-IgE терапию, таким образом необходимо профилактировать преждевременный пересмотр терапии омализумаб ввиду возможности позднего окна ответа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACARE – Angioedema center of Reference and Excellence

ADCARE – atopic dermatitis centers of reference and excellence

CholUAS7 – Cholinergic Urticaria Activity Score 7

CholU-QoL – Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire

ColdUAS – Cold Urticaria Activity Score

ColdUQoL – Cold Urticaria Quality of Life Questionnaire

DLQI – Dermatology Life Quality Index

GA2LEN – Global Allergy and Asthma Excellence Network

SDAS – Symptomatic Dermographism Activity Score

SD-QoL – Symptomatic Dermographism Quality of Life score

TFS – Total Fric Score

TRPM8 – канал переходного рецепторного потенциального катионного канала подсемейства M, член 8

UAS7 – Urticaria Activity Score 7

UCARE – urticaria centers of reference and excellence

UCT – urticaria control test

АК – аквагенная крапивница

АО – ангиоотек

АРК – аллергический риноконъюнктивит

АТ – антитело

АтД – атопический дерматит

АХ – ацетилхолин

аХолК – атипичная холодовая крапивница

БА – бронхиальная астма

ВА – вибрационный ангиоотек

ГЭС – гиперэозинофильная рефлюксная болезнь

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗКД – замедленная крапивница от давления

ИЛ – интерлейкин

иСДГ – изолированный симптоматический дермографизм

иХолинК – изолированная холинергическая

иХолК – изолированная холодовая крапивница

КЖ – качество жизни

КК – контактная крапивница

кСДГ – комбинированный симптоматический дермографизм

кХИНДК – комбинированные формы ХИНДК

кХолинК – комбинированная холинергическая крапивница

кХолК – комбинированная холодовая крапивница

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

нсАГЛС – неседативные антигистаминные лекарственные средства

ПТ –провокационное тестирование

ПТ – провокационное тестирование

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

РНК – рибонуклеиновая кислота

С1-ИНГ – ингибитор С1-эстеразы

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СДГ – симптоматический дермографизм

СК – солнечная крапивница

ТеплК – тепловая крапивница

ТК – тучная клетка

тХолК – типичная холодовая крапивница

УФ – ультрафиолет

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ХИНДК – хроническая индуцируемая крапивница

ХК – хроническая крапивница

ХолА – холодовая анафилаксия

ХолинК – холинергическая крапивница

ХолК – холододовая крапивниц

ХСК – хроническая спонтанная крапивница

ЧСС – Частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The EAACI / GA² LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – № 7. – P. 868–887. – DOI: 10.1111/all.12313.
2. Maurer, M. How to Approach Chronic Inducible Urticaria / M. Maurer, J. W. Fluhr, D. A. Khan // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2018. – Vol. 6. – № 4. – P. 1119-1130. – DOI: 10.1016/j.jaip.2018.03.007.
3. An algorithm for the diagnosis and treatment of chronic inducible Urticaria, 2024 update / M. Maurer, H. Bonnekoh, E. Grekowitz [et al.] // *Allergy*. – 2024. – Vol. 79. – № 9. – P. 2573-2576. – DOI: 10.1111/all.16250.
4. Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве / Д. С. Фомина, Н. П. Мальцева, С. А. Сердотецкова [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 317–327. – DOI: 10.36691/RJA1573.
5. Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria / M. Abajian, N. Schoepke, S. Altrichter [et al.] // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2014. – Vol. 34. – № 1. – P. 73–88. – DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.010.
6. Symptomatic Dermographism: A Systematic Review of Treatment Options / K. Kulthanan, P. Ungprasert, P. Tuchinda [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – Vol. 8.– № 9. – P. 3141–3161. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.016.
7. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision / M. Magerl, S. Altrichter, E. Borzova [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71. – № 6. – P. 780–802. – DOI: 10.1111/all.12884.
8. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases / K. Washio, A. Fukunaga, M. Onodera [et al.] // *Journal of*

Dermatological Science. – 2017. – Vol. 85. – № 2. – P. 135–137. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001.

9. A visual analogue scale for itch and pain in 23 cases of cholinergic urticaria / M. Mizuno, A. Fukunaga, K. Washio [et al.]. // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2020. – Vol. 34. – № 9. – P. e493–e495. – DOI: 10.1111/jdv.16410.

10. Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria / E. J. Mellerowicz, A. Asady, M. Maurer, S. Altrichter // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 1355–1357.e1. – DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.013.

11. Case of cholinergic urticaria accompanied by anaphylaxis / S. Iijima, K. Kojo, N. Takayama [et al.] // The Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 44. – № 11. – P. 1291–1294. – DOI: 10.1111/1346-8138.13951.

12. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H1antihistamine dose escalation / M. Magerl, D. Pisarevskaja, P. Staubach [et al.]. – 2012. – Vol. 166. – № 5. – P. 1095–1099. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x.

13. Claudy, A. Cold Urticaria / A. Claudy // Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. – 2001. – Vol. 6. – № 2. – P. 141–142. – DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.00028.x.

14. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria / A. A. Wanderer, K. E. Grandel, S. I. Wasserman, R. S. Farr // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1986. – Vol. 78. – № 3. – P. 417–423. – DOI: 10.1016/0091-6749(86)90027-8.

15. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan / T. Munetsugu, T. Fujimoto, Y. Oshima [et al.] // The Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 44. – № 4. – P. 394–400. – DOI: 10.1111/1346-8138.13649.

16. Cryoglobulins, Cryofibrinogens, and Cold Agglutinins in Cold Urticaria: Literature Review, Retrospective Patient Analysis, and Observational Study in 49

Patients / K. Ginter, D. M. Ahsan, M. Bizjak [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 675451. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.675451.

17. Jain, S. V. Cold urticaria: a 20-year follow-up study / S. V. Jain, R. J. Mullins // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2016. – Vol. 30. – № 12. – P. 2066–2071. – DOI: 10.1111/jdv.13841.

18. Cold Urticaria. Characterizing the population from an urticaria outpatient clinic / M. Paulino, C. Costa, M. Neto, E. Pedro // *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. – 2021. – Vol. 112. – № 8. – P. 740–746. – DOI: 10.1016/j.adengl.2021.05.020.

19. Cold Urticaria: Clinical Features and Natural Course in a Tropical Country / K. Kulthanan, P. Tuchinda, L. Chularojanamontri, R. Kiratiwongwan // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2019. – Vol. 11. – Cold Urticaria. – № 4. – P. 538–547. – DOI: 10.4168/aair.2019.11.4.538.

20. Stepaniuk, P. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice / P. Stepaniuk, K. Vostretsova, A. Kanani // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 14. – № 1. – P. 85. – DOI: 10.1186/s13223-018-0310-5.

21. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study / A. Katsarou-Katsari, M. Makris, E. Lagogianni [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2008. – Vol. 22. – Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital. – № 12. – P. 1405–1411. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02840.x.

22. Urticaria / P. Kolkhir, A. M. Giménez-Arnau, K. Kulthanan [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 61. – DOI: 10.1038/s41572-022-00389-z.

23. Comorbid Inducible Urticaria Is Linked to Non-Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: CURE Insights. / E. Kovalkova, D. Fomina, E. Borzova, N. Maltseva, A. Chernov, S. Serdoteckova, K. Weller, M. Maurer // *Allergy Clin*

Immunol Pract. – 2024. – Vol. 2. – № 2. – P. 482-490.e1. – DOI: 10.1016/j.jaip.2023.11.029.

24. A comparative analysis of chronic inducible urticaria in 423 patients: Clinical and laboratory features and comorbid conditions / S. Ornek Ozdemir, P. Kuteyla Can, E. N. Degirmentepe [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2024. – Vol. 38. – № 3. – P. 513–520. – DOI: 10.1111/jdv.19637.

25. Clinical difference between single subtype and mixed subtype chronic urticaria: A retrospective study / M. Mao, Y. Yuan, Y. Xiao [et al.] // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. – 2021. – Vol. 88. – № 2. – P. 171–176. – DOI: 10.25259/IJDVL_257_20.

26. Крапивница / А. А. Курбанов, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2024. – Т. 21. – № 1. – С. 112–166. – DOI: 10.36691/RJA16934.

27. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment / A. R. F. Pereira, A. A. Motta, J. Kalil, R. C. Agondi // Einstein (São Paulo). – 2020. – Vol. 18. – P. eAO5175. – DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ao5175.

28. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study / E. Kocatürk, P. K. Can, P. E. Akbas [et al.] // Journal of Dermatological Science. – 2017. – Vol. 87. – № 1. – P. 60–69. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.283.

29. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results / M. Maurer, A. Giménez-Arnau, L. F. Ensina [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2020. – Vol. 13. – № 9. – P. 100460. – DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100460.

30. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2025621513 Российская Федерация. Данные пациентов с комбинированными формами индуцируемых крапивниц, подтверждённых провокационным тестированием – база данных : № 2025621513 27.02.2025 : заявл. 27.02.2025 : опубл. 03.04.2025 / Фомина Д. С., Круглова Т. С., Лебедкина М. С., Ковалькова Е.

В., Андрёнова Г. В., Никитина Е. А., Душкин А. Д., Лысенко М. А. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. — Бюллетень № 4.

31. Silpa-archa, N. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country / N. Silpa-archa, K. Kulthanan, S. Pinkaew // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2011. – Vol. 25. – № 10. – P. 1194–1199. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951.x.

32. Jacques, P. Chronic idiopathic urticaria: Profites of skin mast cell histamine release during active disease and remission / P. Jacques. – Vol. 89. – № 6. – P. 1139–1143. – DOI: 10.1016/0091-6749(92)90297-f.

33. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria / T. W. Chang, C. Chen, C.-J. Lin [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 135. – № 2. – P. 337–342.e2. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.036.

34. The role and relevance of mast cells in urticaria / M. K. Church, P. Kolkhir, M. Metz, M. Maurer // *Immunological Reviews*. – 2018. – Vol. 282. – № 1. – P. 232–247. – DOI: 10.1111/imr.12632.

35. Evidence for histamine release in chronic inducible urticaria – A systematic review / K. Kulthanan, M. K. Church, E. M. Grekowitz [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 901851. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.901851.

36. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria / D. Terhorst-Molawi, T. Hawro, E. Grekowitz [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78. – № 5. – P. 1269–1279. – DOI: 10.1111/all.15585.

37. IgE receptor responsiveness of basophils in chronic inducible urticaria / M. Mizuno, Y. Oda, S. Imamura [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 995596. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.995596.

38. TRPM8 mediates cold and menthol allergies associated with mast cell activation / Y. Cho, Y. Jang, Y. D. Yang [et al.] // *Cell Calcium*. – 2010. – Vol. 48. – № 4. – P. 202–208. – DOI: 10.1016/j.ceca.2010.09.001.

39. Examination of the role of TRPM8 in human mast cell activation and its relevance to the etiology of cold-induced urticaria / N. Medic, A. Desai, H. Komarow

[et al.] // *Cell Calcium*. – 2011. – Vol. 50. – № 5. – P. 473–480. – DOI: 10.1016/j.ceca.2011.08.003.

40. Greenberger, P. A. Chronic urticaria: new management options / P. A. Greenberger // *World Allergy Organization Journal*. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 31. – DOI: 10.1186/1939-4551-7-31.

41. New insights into chronic inducible urticaria / M. Muñoz, L. A. Kiefer, M. P. Pereira [et al.] // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2024. – Vol. 24. – № 8. – P. 457–469. – DOI: 10.1007/s11882-024-01160-y.

42. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism / N. Schoepke, M. Abajian, M. K. Church, M. Magerl // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2015. – Vol. 40. – № 4. – P. 399–403. – DOI: 10.1111/ced.12547.

43. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria / M. Magerl, M. Abajian, K. Krause [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29. – № 10. – P. 2043–2045. – DOI: 10.1111/jdv.12739.

44. Executive summary of the methods report for ‘The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update’ / C. Dressler, S. Rosumeck, R. N. Werner [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – № 5. – P. 1145–1146. – DOI: 10.1111/all.13414.

45. A comparative analysis of chronic inducible urticaria in 423 patients: Clinical and laboratory features and comorbid conditions / S. Ornek Ozdemir, P. Kuteyla Can, E. N. Degirmentepe [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2024. – Vol. 38. – № 3. – P. 513–520. – DOI: 10.1111/jdv.19637.

46. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response / L. Curto-Barredo, R. M. Pujol, G. Roura-Vives, A. M. Gimenez-Arnau // *European Journal of Dermatology*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 627–635. – DOI: 10.1684/ejd.2019.3674.

47. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment / L. Curto-Barredo, L. Archilla, G. Vives [et al.] // *Acta Dermato Venereologica*. – 2018. – Vol. 98. – № 7. – P. 641–647. – DOI: 10.2340/00015555-2941.

48. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations / M. Sánchez-Borges, I. J. Ansotegui, I. Baiardini [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2021. – Vol. 14. – № 6. – P. 100546. – DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100546.

49. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg / M. Magerl, J. Schmolke, M. Metz [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2009. – Vol. 34. – № 5. – P. e137–e140. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.03097.x.

50. Wallengren, J. Urticarial Dermographism: Clinical Features and Response to Psychosocial Stress / J. Wallengren, A. Isaksson // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2007. – Vol. 87. – № 6. – P. 493–498. – DOI: 10.2340/00015555-0306.

51. Zuberbier, T. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy / T. Zuberbier, M. Maurer // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2007. – Vol. 87. – № 3. – P. 196–205. – DOI: 10.2340/00015555-0240.

52. Association of dermographic urticaria with the use of progesterone in cottonseed oil / S. M. Herman-Kideckel, K. Cadesky, D. Sussman [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2011. – Vol. 106. – № 5. – P. 439–440. – DOI: 10.1016/j.anai.2011.01.009.

53. Symptomatic dermographism: Natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapies / S. M. Breathnach, R. Allen, A. M. Ward, M. W. Greaves // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 1983. – Vol. 8. – № 5. – P. 463–476. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.1983.tb01814.x.

54. Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии / С. А. Сердотецкова, И. В. Данилычева, Д. С. Фомина [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 74–96. – DOI: 10.36691/RJA1925

55. Fleischer, M. Physikalische Urtikaria / M. Fleischer, J. Grabbe // *Der Hautarzt*. – 2004. – Vol. 55. – № 4. – P. 344–349. – DOI: 10.1007/s00105-004-0691-x.

56. Food-dependent and food-exacerbated symptomatic dermographism: New variants of symptomatic dermographism / M. B. Yücel, R. Ertas, M. Türk [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 149. – № 2. – P. 788–790. – DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.030.

57. Eating Increases and Exercise Decreases Disease Activity in Patients With Symptomatic Dermographism / R. Ertaş, M. Türk, M. B. Yücel [et al.] // *Allergy Clin Immunol Pract*. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 932–940. – DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.041.

58. Symptomatic dermographism: an inadequately described disease / N. Schoepke, A. Młynek, K. Weller [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29. – № 4. – P. 708–712. – DOI: 10.1111/jdv.12661.

59. Adcock, B. B. Dermographism: an adverse effect of atorvastatin / B. B. Adcock, L. B. Hornsby, K. Jenkins // *The Journal of the American Board of Family Practice*. – 2001. – Vol. 14. – № 2. – P. 148-151.

60. Feasibility and Utility of the Fric Test in Symptomatic Dermographism: A Pilot Study. Indian / A. Mehta, K. Godse, S. Agarwal, S. Patil // *Dermatol*. – 2015. – Vol. 60. – № 6. – P. 638 – DOI: 10.4103/0019-5154.169167.

61. Biomarkers of Gut Microbiota in Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism / R. Liu, C. Peng, D. Jing [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 703126. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.703126.

62. Identification of gut microbiota signatures in symptomatic dermographism / R. Liu, C. Peng, D. Jing [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 30. – № 12. – P. 1794–1799. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.703126.

63. miR-126-3p and miR-16-5p as novel serum biomarkers for disease activity and treatment response in symptomatic dermographism / Q. Gao, L. Zhang, R. Qi [et

al.] // *Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 222. – P. 108636. – DOI: 10.1016/j.clim.2020.108636.

64. Cakmak, M. E. Case-Control Study Comparing the General Characteristics of Patients with Symptomatic Dermographism and Chronic Spontaneous Urticaria: Is Atopy a Risk Factor for Symptomatic Dermographism? / M. E. Cakmak, O. O. Yegit, N. A. Öztop // *Allergy Immunol.* – 2024. – Vol. 185. – № 3. – P. 247–252. – DOI: 10.1159/000535290.

65. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии / Е. Ю. Борзова, К. Ю. Попова, М. Куровски [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 211–226. – DOI: 10.17816/dv72329.

66. Cholinergic Urticaria: Clinical Presentation and Natural History in a Tropical Country / C. Rujitharanawong, P. Tuchinda, L. Chularojanamontri [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 7301652. – DOI: 10.1155/2020/7301652.

67. Cholinergic Urticaria: Subtype Classification and Clinical Approach / A. Fukunaga, Y. Oda, S. Imamura [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 41–54. – DOI: 10.1007/s40257-022-00728-6.

68. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults / T. Zuberbier, C. Althaus, S. Chantraine-Hess, B. M. Czarnetzki // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1994. – Vol. 31. – № 6. – P. 978–981. – DOI: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5.

69. Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию / Н. П. Мальцева, Д. С. Фомина, С. А. Сердотецкова [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2023. – Т. 20. – №1. – С. 19–28. – DOI: 10.36691/RJA5379.

70. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study / J. V. Hirschmann, F. Lawlor, J. S. English [et al.] // *Dermatol.* – Vol. 123. – № 4. – P. 462–467. – DOI: 10.1001/archderm.123.4.462.

71. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications / S. Altrichter, K. Koch, M. K. Church, M. Maurer // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2016. – Vol. 30. – № 12. – P. 2060–2065. – DOI: 10.1111/jdv.13765.

72. Cross-sectional study of cholinergic urticaria subtypes and bronchial hyperresponsiveness / N. Katsurada, T. Nagano, M. Yamamoto [et al.] // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12.– № 1. – P. 18122. – DOI: 10.1038/s41598-022-22655-6.

73. Clinical utility of the basophil activation test in the diagnosis of sweat allergy / Y. Oda, K. Washio, A. Fukunaga [et al.] // *Allergology International*. – 2020. – Vol. 69. – № 2. – P. 261–267. – DOI: doi: 10.1016/j.alit.2019.09.003.

74. Kato, T. Exercise-Induced Urticaria and Angioedema: Reports of Two Cases / T. Kato, H. Komatsu, H. Tagami // *The Journal of Dermatology*. – 1997. – Vol. 24. – № 3. – P. 189–192. – DOI: 10.1111/j.1346-8138.1997.tb02770.x.

75. Shelley, W.B. Aquagenic urticaria. contact sensitivity reaction to water / W. B.Shelley, H. M. Rawnsley // *JAMA* – 1964 – Vol. 189 – P. 895–899.

76. Idiopathic pure sudomotor failure: Anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission / Y. Nakazato, N. Tamura, A. Ohkuma [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – № 8. – P. 1476–1480. – DOI: 10.1212/01.wnl.0000142036.54112.57.

77. Cholinergic Urticaria, a New Pathogenic Concept: Hypohidrosis due to Interference with the Delivery of Sweat to the Skin Surface / H. Kobayashi, S. Aiba, T. Yamagishi [et al.] // *Dermatology*. – 2002. – Vol. 204. – № 3. – P. 173–178. – DOI: 10.1159/000057877.

78. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis / M. Metz, T. Ohanyan, M. K. Church, M. Maurer // *Journal of Dermatological Science*. – 2014. – Vol. 73. – № 1. – P. 57–62. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011.

79. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes / A. Fukunaga, T. Bito, K. Tsuru [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – Vol. 116. – № 2. – P. 397–402. – DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.024.

80. Cold urticaria – What we know and what we do not know / N. Maltseva, E. Borzova, D. Fomina [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 1077–1094. – DOI: 10.1111/all.14674.

81. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment / F. Siebenhaar, K. Weller, A. Mlynek [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2007. – Vol. 32. – № 3. – P. 241–245. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x.

82. Coronary Artery Bypass Grafting in Cold-Induced Urticaria / C. Bakay, B. Onan, I. S. Onan, A. Ozkara // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 89. – № 3. – P. 949–951. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.016.

83. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study / F. Siebenhaar, F. Degener, T. Zuberbier [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 123. – № 3. – P. 672–679. – DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.008.

84. Neittaanmäki, H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients / H. Neittaanmäki // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1985. – Vol. 13. – № 4. – P. 636–644. – DOI: 10.1016/s0190-9622(85)70208-3.

85. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort / G. Deza, A. Brasileiro, M. Bertolín-Colilla [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – Vol. 75. – № 5. – P. 918–924.e2. – DOI: 10.1016/j.jaad.2016.06.017.

86. Cold Agglutinins and Cryoglobulins Associate With Clinical and Laboratory Parameters of Cold Urticaria / M. Bizjak, M. Košnik, D. Terhorst-Molawi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 665491. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.665491.

87. Severe cold urticaria can point to an underlying clonal mast cell disorder / M. Bizjak, M. Maurer, M. Košnik [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 8. – P. 2609–2613. – DOI: 10.1111/all.14844.

88. Hochstadter, E. F. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management / E. F. Hochstadter, M. Ben-Shoshan // *BMJ Case Reports*. – 2013. – P. bcr2013010441. – DOI: 10.1136/bcr-2013-010441.

89. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study / M. Bizjak, M. Košnik, D. Dinevski [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – № 7. – P. 2185–2199. – DOI: 10.1111/all.15194.

90. Fernando, S. L. Cold-Induced Anaphylaxis / S. L. Fernando // *The Journal of Pediatrics*. – 2009. – Vol. 154. – № 1. – P. 148–148.e1. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.06.033.

91. Sánchez, J. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors / J. Sánchez // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2016. – DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.029.

92. Анализ пациентов с холодовой крапивницей в аспекте типичной и атипичной формы / М. С. Лебедкина, Г. В. Андренова, А. А. Чернов [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2024. – Т. 21. – №1. – С. 98–111. – DOI: 10.36691/RJA16910.

93. Kaplan, A. P. The pathogenic basis of urticaria and angioedema: recent advances / A. P. Kaplan // *The American Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 70. – №. 4. – P. 755-758. – DOI: 10.1016/0002-9343(81)90528-3.

94. Cold urticaria. Immunologic studies / D. D. Houser, C. E. Arbesman, K. Ito, K. Wicher // *Med*. – 1970. – Vol. 49 – № 1. – P. 23–33. – DOI: 10.1016/s0002-9343(70)80110-3.

95. Kaplan, A. P. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria / A. P. Kaplan // *J Allergy Clin Immunol* – 1975. – Vol. 55. – № 6. – P. 394–402. – DOI: 10.1016/0091-6749(75)90078-0.

96. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies / A. P. Kaplan, J. Garofalo, R. Sigler, T. Hauber // *Med*. – 1981. – Vol. 305. – № 18. – P. 1074–1077. – DOI: 10.1056/NEJM198110293051808.

97. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes / B. L. Gruber, M. L. Baeza, M. J. Marchese, V. Agnello, A. P. Kaplan //

Invest Dermatol. – 1981. – Vol. 90. – № 2. – P. 213–217. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12462239.

98. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment / A. R. F. Pereira, A. A. Motta, J. Kalil, R. C. Agondi // *Einstein (São Paulo)*. – 2020. – Vol. 18. – P. eAO5175. – DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ao5175.

99. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in the UK: results from the noninterventional multicentre AWARE study / S. Savic, L. Leeman, T. El-Shanawany [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2020. – Vol. 45. – № 8. – P. 1003–1010. – DOI: 10.1111/ced.14230.

100. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study / M. Maurer, P. Staubach, U. Raap [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2017. – Vol. 47. – № 5. – P. 684–692. – DOI: 10.1111/cea.12900.

101. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients / M. M. A. Kozel, J. R. Mekkes, P. M. M. Bossuyt, J. D. Bos // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2001. – Vol. 45. – № 3. – P. 387–391. – DOI: 10.1067/mjd.2001.116217.

102. Review of Physical Urticarias and Testing Methods / M. Sánchez-Borges, L. González-Aveledo, F. Caballero-Fonseca, A. Capriles-Hulett // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2017. – Vol. 17. – № 8. – P. 51. – DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.00028.x.

103. Van Der Valk, P. G. M. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre / P. G. M. Van Der Valk, G. Moret, L. A. L. M. Kiemeney // *British Journal of Dermatology*. – 2002. – Vol. 146. – № 1. – P. 110–113. – DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x.

104. Unveiling Treatment Response Predictors in Predominant Subtypes of Chronic Inducible Urticaria / S. Ornek Ozdemir, P. K. Can, E. N. Degirmentepe, [et al.] // *Allergy Immunol*. – 2024. – Vol. 185. – № 11. – P. 1055–1065. – DOI: 10.1159/000536579.

105. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria / E. Magen, J. Mishal, Y. Zeldin, M. Schlesinger // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2011. – Vol. 32. – № 6. – P. 460–466. – DOI: 10.2500/aap.2011.32.3483.

106. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria / P. Mathelier-Fusade, M. Aïssaoui, D. Bakhos [et al.] // *Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – № 1. – P. 106–107. – DOI: 10.1001/archderm.134.1.106.

107. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy / K. Krause, E. Ardelean, B. Keßler [et al.] // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65. – № 11. – P. 1494–1495. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02409.x.

108. Sex matters in CSU: Women face greater burden and poorer urticaria control, especially in midlife—CURE insights / E. Kocatürk, P. Salameh, R. Asero [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2026. – Vol. 40. – № 1. – P. 67-78. – DOI: 10.1111/jdv.70027.

109. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria / P. Kolkhir, S. Altrichter, R. Asero [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 545–559. – DOI: 10.4168/aair.2021.13.4.545

110. Socio-economic burden and resource utilisation in Italian patients with chronic urticaria: 2-year data from the AWARE study / O. Rossi, A. Piccirillo, E. Iemoli [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2020. – Vol. 13. – № 12. – P. 100470. – DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100470.

111. Effectiveness of Omalizumab in Patients with Chronic Inducible Urticaria: real-life experience from two UCARE centres / P. K. Can, A. Salman, S. Hoşgören-Tekin, E. Kocatürk. – Text: electronic // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2021. – Vol. 35. – № 10. – P. e679-e682 – DOI: 10.1111/jdv.17385.

112. Treatments of cold urticaria: A systematic review / K. Kulthanan, S. Hunnangkul, P. Tuchinda [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 143. – № 4. – P. 1311–1331. – DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.005.

113. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options / C. Dressler, R. N. Werner, L. Eisert [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141. – № 5. – P. 1726–1734. – DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.031.

114. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management / E. Pezzolo, A. Peroni, P. Gisondi, G. Girolomoni // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 175. – № 3. – P. 473–478. – DOI: 10.1111/bjd.14543.

115. Kai, A. C. Aquagenic urticaria in twins / A. C. Kai, C. Flohr // *World Allergy Organization Journal*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 2. – DOI: 10.1186/1939-4551-6-2.

116. Night-time sedating H₁-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial / M. Staevska, M. Gugutkova, C. Lazarova [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 171. – № 1. – P. 148–154. – DOI: 10.1111/bjd.12846.

117. Luong, K. V. Q. Aquagenic Urticaria: Report of a Case and Review of the Literature / K. V. Q. Luong, L. T. H. Nguyen // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 1998. – Vol. 80. – № 6. – P. 483–485. – DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63071-2.

118. Solar urticaria: clinical characteristics, treatment effectiveness, long-term prognosis, and QOL status in 29 patients / S. Imamura, Y. Oda, T. Fukumoto [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1328765. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1328765.

119. Solar Urticaria: An Ambispective Study in a Long-term Follow-up Cohort with Emphasis on Therapeutic Predictors and Outcomes / D. Pesqué, A. Ciudad, E. Andrades [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2024. – Vol. 104. – P. adv25576. – DOI: 10.2340/actadv.v104.25576.

120. Omalizumab-A review / K. Godse, A. Mehta, S. Patil [et al.] // *Indian Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 60. – № 4. – P. 381. – DOI: 10.4103/0019-5154.160490.

121. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial / M. Maurer, A. Schütz, K. Weller [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140. – № 3. – P. 870–873.e5. – DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.042.

122. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial / M. Metz, A. Schütz, K. Weller [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140. – № 3. – P. 864–867.e5. – DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.043.

123. Determinants of omalizumab drug survival in a long-term daily practice cohort of patients with chronic urticaria / L. S. Spekhorst, J. M. P. A. Van Den Reek, A. C. Knulst, H. Röckmann // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 6. – P. 1185–1187. – DOI: 10.1111/all.13714.

124. Cakmak, M. E. Comparison of Omalizumab Treatment Response in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism: A Single-Center Retrospective Study / M. E. Cakmak, O. O. Yeğit, N. Öztop // *Allergy Immunol.* –2023. – Vol. 184. – № 3. – P. 236–242. – DOI: 10.1159/000528048

125. Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab / S. Altrichter, M. Chuamanochan, H. Knoth [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 143. – № 2. – P. 788–791.e8. – DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.050.

126. Ghazanfar, M. N. Omalizumab for cholinergic urticaria: 6 months prospective study and systematic review of the literature / M. N. Ghazanfar, J. G. Holm, S. F. Thomsen. – Text : electronic // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol. 33. –№ 6. – P. e14010. – DOI: 10.1111/dth.14010.

127. Anti-Immunoglobulin E Treatment of Patients with Recalcitrant Physical Urticaria / M. Metz, S. Altrichter, E. Ardelean [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2011. – Vol. 154. – № 2. – P. 177–180. – DOI: 10.1159/000320233.

128. Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) for Cholinergic Urticaria in Patients Unresponsive to a Double Dose of Antihistamines: A Randomized Mixed Double-Blind and Open-Label Placebo-Controlled Clinical Trial / G. Gastaminza, J. Azofra, J. M. Nunez-Cordoba [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2019. – Vol. 7. – № 5. – P. 1599–1609.e1. – DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.025.

129. Ihibashi-Kunimi, Y. Cholinergic urticaria with hypohidrosis successfully treated with omalizumab / Y. Ihibashi-Kunimi, S. Imafuku. – Text : electronic // *The*

Journal of Dermatology. – 2020. – Vol. 47. – № 2. – P. e47–e48. – DOI: 10.1111/1346-8138.15141.

130. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence / M. Maurer, M. Metz, R. Brehler [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 141. – № 2. – P. 638–649. – DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.

131. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab / U. Bullerkotte, D. Wiczorek, A. Kapp, B. Wedi // Allergy. – 2010. – Vol. 65. – № 7. – P. 931–932. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02268.x.

132. Omalizumab treatment in 2 cases of refractory heat urticaria / F. Carballada, R. Nuñez, J. Martin-Lazaro [et al.] // Investig Allergol Clin Immunol. – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 519–521.

133. Carra, S. A localized salt-dependent aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab / S. Carra, O. Dereure, N. Raison-Peyron // Clinical and Experimental Dermatology. – 2022. – Vol. 47. – № 12. – P. 2339–2341. – DOI: 10.1111/ced.15346.

134. Clinical and diagnostic features of 33 patients with aquagenic urticaria / R. López-Rodríguez, H. Castelo Galvan, O. Perez-Quintero [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2023. – Vol. 11. – № 10. – P. 3272–3274. – DOI: 10.1016/j.jaip.2023.06.029.

135. An open-label, proof-of-concept study of lirenlimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria / S. Altrichter, P. Staubach, M. Pasha [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. – Vol. 149. – № 5. – P. 1683–1690.e7. – DOI: 10.1016/j.jaci.2021.12.772.

136. Siglec-8 antibody reduces eosinophils and mast cells in a transgenic mouse model of eosinophilic gastroenteritis / B. A. Youngblood, E. C. Brock, J. Leung [et al.] // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4. – № 19. – P. e126219. – DOI: 10.1172/jci.insight.126219.

137. AK002, a Humanized Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin-8 Antibody that Induces Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity against Human Eosinophils and Inhibits Mast Cell-Mediated Anaphylaxis in Mice / B. A. Youngblood,

E. C. Brock, J. Leung [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2019. – Vol. 180. – № 2. – P. 91–102. – DOI: 10.1159/000501637.

138. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticaria patients independently of FcεR1 expression level and omalizumab clinical response / R. Gimeno, C. Ribas-Llauradó, D. Pesque [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. e12227. – DOI: 10.1002/ctt2.12227.

139. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria / D. Fujisawa, J. Kashiwakura, H. Kita [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 134. – № 3. – P. 622–633.e9. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.004.

140. Cholinergic Urticaria, an Effective and Safe “Off Label” Use of Dupilumab: A Case Report with Literature Review / M. N. Sirufo, A. Catalogna, M. Raggiunti [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2022. – Vol. 15. – P. 253–260. – DOI: 10.2147/CCID.S343462.

141. Rapid disappearance of both severe atopic dermatitis and cold urticaria following dupilumab treatment / S. Ferrucci, V. Benzecry, E. Berti, R. Asero // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2020. – Vol. 45. – № 3. – P. 345–346. – DOI: 10.1111/ced.14081.

142. Bodar, E. J. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) / E. J. Bodar, A. Simon, M. de Visser // *Neth J Med*. – 2009. – Vol. 67. – № 9. – P. 302–305.

143. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis / G. Gualdi, P. Monari, M. T. Rossi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2012. – Vol. 166. – № 6. – P. 1373–1374. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10797.x.

144. Bergmann, K. C. Benefit of benralizumab treatment in a patient with chronic symptomatic dermographism / K. C. Bergmann, S. Altrichter, M. Maurer // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 33. – № 11 – P. e413-e415. – DOI: 10.1111/jdv.15720.

145. Хроническая индуцируемая крапивница : монография / Д. С. Фомина, М. С. Лебедкина, Г. В. Андренова [и др.]. — Москва : ИД «АБВ-пресс», 2024. — 262 с. — ISBN 978-5-6051364-7-7. — Текст : непосредственный

146. IgE and high-affinity IgE receptor in chronic inducible urticaria, pathogenic, and management relevance / A. M. Giménez-Arnau, C. Ribas-Llauradó, N. Mohammad-Porras [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. — 2022. — Vol. 12. — № 2. — P. e12117. — DOI: 10.1002/ctt2.12117.

147. Kobza Black, A. Cold urticaria treated by induction of tolerance / A. Kobza Black, R. G. Sibbald, M. W. Greaves // *The Lancet*. — 1979. — Vol. 314. — № 8149. — P. 964. — DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92664-3.

148. Leigh, I. M. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat / I. M. Leigh, C. A. Ramsay // *British Journal of Dermatology*. — 1975. — Vol. 92. — № 2. — P. 191–194. — DOI: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb03057.x.

149. Ramsay, C. A. Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light / C. A. Ramsay // *Archives of Dermatology*. — 1977. — Vol. 113. — № 9. — С. 1222-1225.

150. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria / M. Maurer, T. Hawro, K. Krause [et al.] // *Allergy*. — 2019. — Vol. 74. — № 12. — P. 2550–2553. — DOI: 10.1111/all.16250.

151. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control / K. Weller, A. Groffik, M. K. Church [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2014. — Vol. 133. — № 5. — P. 1365–1372.e6. — DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076.

152. Moestrup, K. Patient-reported outcomes (PROs) in chronic urticaria / K. Moestrup, M. N. Ghazanfar, S. F. Thomsen // *International Journal of Dermatology*. — 2017. — Vol. 56. — № 12. — P. 1342–1348. — DOI: 10.1111/ijd.13668.

153. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis / Y. Oda, A. Fukunaga, M. Tsujimoto [et al.] // *Allergology International*. — 2015. — Vol. 64. — № 2. — P. 214–215. — DOI: 10.1016/j.alit.2014.12.004.

154. Chronic inducible urticaria: having more than one is common and clinically relevant / M. Lebedkina, E. Kovalkova, G. Andrenova [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2025. — Vol. 16. — P. 1584771. — DOI: 10.3389/fimmu.2025.1584771.

155. Omalizumab Treatment in Patients With Cholinergic Urticaria: A Real-World Retrospective Study in Korea / J. H. Kim, H.-S. Park, Y.-M. Ye [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. — 2020. — Vol. 12. — № 5. — P. 894. — DOI: 10.4168/aair.2020.12.5.894.

156. Self-reported Lifetime Prevalence of Atopic Dermatitis and Co-morbidity with Asthma and Eczema in Adulthood: A Population-based Cross-sectional Survey / K. Bingefors, Å. Svensson, D. Isacson, M. Lindberg // *Acta Dermato Venereologica*. — 2013. — Vol. 93. — № 4. — P. 438–441. — DOI: 10.2340/00015555-1522.

157. ORAI1 Genetic Polymorphisms Associated with the Susceptibility of Atopic Dermatitis in Japanese and Taiwanese Populations / W.-C. Chang, C.-H. Lee, T. Hirota [et al.] // *PLoS ONE*. — 2012. — Vol. 7. — № 1. — P. e29387. — DOI: 10.1371/journal.pone.0029387.

158. Association of ORAI1 gene polymorphisms with chronic spontaneous urticaria and the efficacy of the nonsedating H1 antihistamine desloratadine / J. Li, A. Guo, W. Chen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2017. — Vol. 139. — № 4. — P. 1386–1388.e9. — DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.017.

159. Increased epidermal filaggrin in chronic idiopathic urticaria is associated with severity of urticaria / Y.-M. Ye, B. E. Kim, Y. S. Shin [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. — 2014. — Vol. 112. — № 6. — P. 533–538. — DOI: 10.1016/j.anai.2014.03.016.

160. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria / A. B. Kay, P. Clark, M. Maurer, S. Ying // *British Journal of Dermatology*. — 2015. — Vol. 172. — № 5. — P. 1294–1302. — DOI: 10.1111/bjd.13621.

161. The Imbalance of Th17 cells and CD 4⁺ CD 25^{high} Foxp3⁺ Treg cells in patients with atopic dermatitis / L. Ma, H.-B. Xue, X.-H. Guan [et al.] // *Journal of the*

European Academy of Dermatology and Venereology. – 2014. – Vol. 28. – № 8. – P. 1079–1086. – DOI: 10.1111/jdv.12288.

162. Serum concentration of IL -17, IL -23 and TNF - α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test / M. A. Atwa, A. S. Emara, N. Youssef, N. M. Bayoumy // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2014. – Vol. 28. – № 4. – P. 469–474. – DOI: 10.1111/jdv.12124.

163. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL -31 levels / S. Altrichter, T. Hawro, K. Hänel [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2016. – Vol. 30. – № 3. – P. 454–455. – DOI: 10.1111/jdv.12831.

164. Immunohistological comparison of granulated cell proteins in induced immediate urticarial dermographism and delayed pressure urticaria lesions / M. T. McEvoy, E. A. Peterson, A. Kobza-Black [et al.] // Dermatol. – 1995. – Vol. 133. – № 6. – P. 853–860. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb06916.x.

165. A histological study of the evolution of solar urticaria / P. G. Norris, G. M. Murphy, J. L. Hawk, R. K. Winkelmann // Dermatol. – 1988. – Vol. 124. – № 1. – P. 80–83.

166. Immunohistological comparison of granulated cell proteins in induced immediate urticarial dermographism and delayed pressure urticaria lesions / M. T. McEvoy, E. A. Peterson, A. Kobza-Black [et al.] // Dermatol – 1995. – Vol. 133. – № 6. – P. 853–860. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb06916.x.

167. Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria / S. Morioke, S. Takahagi, K. Iwamoto [et al.] // Dermatol Res. – 2010. – Vol. 300. – № 2. – P. 613–617. – DOI: 10.1007/s00403-010-1053-4.

168. Extensive accumulation of eosinophil extracellular traps in bullous delayed-pressure urticaria: a pathophysiological link? / A. Kerstan, H.-U. Simon, S. Yousefi [et al.] // Dermatol. – 2012. – Vol. 166. – № 5. – P. 1121–1154.

169. Eosinophil extracellular DNA traps in skin diseases / D. Simon, S. Hoesli, N. Roth [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – № 1. – P. 94–99. – DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.002.

170. Bullous delayed pressure urticaria; pressure testing may produce a systemic reaction / B. B. Mijailovic, D. M. Karadagic, M. P. Ninkovic [et al.] // *Dermatol.* – 1997. – Vol. 136. – № 3. – P. 434–436.

171. Bullous delayed pressure urticaria: pathogenic role for eosinophilic granulocytes? / A. Kerstan, C. Rose, D. Simon [et al.] // *Dermatol.* – 2005. – Vol. 153. – № 2. – P. 435–439. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06677.x.

172. Markers of systemic inflammation in delayed pressure urticaria / A. Kasperska-Zajac, T. Jasinska, A. Grzanka [et al.] // *Dermatol.* – 2013. – Vol. 52. – № 3. – P. 309–310. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05330.x.

173. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma / O. Noga, G. Hanf, I. Brachmann [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – № 6. – P. 1493–1499. – DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.028.

174. Bullous Delayed Pressure Urticaria Responding to Omalizumab / S. Müller, D. Rafei-Shamsabadi, K. Technau-Hafsi [et al.] // *Acta Dermato Venereologica.* – 2016. – Vol. 96. – № 3. – P. 416–417. – DOI: 10.2340/00015555-2224.

175. Successful treatment of four types of chronic urticaria with anti-IgE omalizumab in the same patient / E. Nettis, E. Di Leo, G. Calogiuri [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2019. – Vol. 122. – № 3. – P. 336–337. – DOI: 10.1016/j.anai.2018.12.002.

176. Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria / R. Vieira Dos Santos, B. Locks Bidese, J. Rabello De Souza, M. Maurer // *British Journal of Dermatology.* – 2014. – Vol. 170. – № 2. – P. 469–471. – DOI: 10.1111/bjd.12628.

177. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017) / C. S. K. Yee, K. El Khoury, S. Albuhairei [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2019. – Vol. 7. – № 3. – P. 1024–1031.e3. – DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.025.

178. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria // P. Mathelier-Fusade, M. Aïssaoui, D. Bakhos, [et al.] // *Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – № 1. — P. 106–107. – DOI: 10.1001/archderm.134.1.106.

179. Can Synthetic Data Allow for Smaller Sample Sizes in Chronic Urticaria Research? / A. Gutsche, P. Salameh, S. S. Jahandideh [et al.] // *Clinical and translational allergy.* – 2025. – Vol. 15. – № 4. – P. e70087. – DOI: 10.1007/s00105-004-0691-x.

180. Abajian, M. Physical Urticaria / M. Abajian, A. Młynek, M. Maurer // *Current Allergy and Asthma Reports.* – 2012. – Vol. 12. – № 4. – P. 281–287. – DOI: 10.1007/s11882-012-0269-0.

181. Kolkhir, P. The Benefit of Complete Response to Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria-CURE Results / P. Kolkhir, P. A. Laires, P. Salameh, // *Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11. – № 2.– P. 610-620.e5. – DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.016.

182. Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types / I. Pozderac, L. Lugović-Mihić, M. Artuković [et al.] // *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica.* – 2020. – Vol. 29. – № 3. – P. 141–148. – DOI: 10.15570/actaapa.2020.29

183. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment / N. Cassano, V. Mastrandrea, M. Vestita, G. A. Vena // *Dermatologic Therapy.* – 2009. – Vol. 22. – P. S22–S26 – DOI: 10.1111/j.1529-8019.2009.01268.x.

184. The impact of chronic urticaria on the quality of life / B. F. O'Donnell, F. Lawlor, J. Simpson [et al.] // *Dermatol.* – 1997. – Vol. 136. – № 2. – P. 197–201.

185. Delayed pressure urticaria: clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients / J. S. Dover, A. K. Black, A. M. Ward [et al.] // *Am Acad Dermatol.* – 1988. – Vol. 18. – № 6. – P. 1289–1298. – DOI: 10.1016/s0190-9622(88)70137-1.

186. Grattan, C. E. H. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management / C. E. H. Grattan // *Clinical and Experimental Dermatology.* – 2004. – Vol. 29. – № 3. – P. 217–221. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01494.x.

187. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features / A. Asady, J. Ruft, A. Ellrich [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2017. – Vol. 47. – № 12. – P. 1609–1614. – DOI: 10.1111/cea.13023.

188. Александрович, С. В. Моделирование и прогнозирование температурных временных рядов / С. В. Александрович // *Инновации и инвестиции*. – 2021. – Vol. 2. – P. 96–99.

189. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria / S. Altrichter, J. Salow, E. Ardelean [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2014. – Vol. 75. – № 2. – P. 88–93. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.04.007.

190. Baker, L. B. Sweating Rate and Sweat Sodium Concentration in Athletes: A Review of Methodology and Intra/Interindividual Variability / L. B. Baker // *Sports Medicine*. – 2017. – Vol. 47. – № S1. – P. 111–128. – DOI: 10.1007/s40279-017-0691-5.

191. Cold Urticaria Patients Exhibit Normal Skin Levels of Functional Mast Cells and Histamine after Tolerance Induction / L. Kring Tannert, P. Stahl Skov, L. Bjerremann Jensen [et al.] // *Dermatology*. – 2012. – Vol. 224. – № 2. – P. 101–105. – DOI: 10.1159/000336572.

192. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know / P. Kolkhir, M. K. Church, K. Weller [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139. – № 6. – P. 1772–1781.e1. – DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050.

193. IgE Mediated Autoallergy against Thyroid Peroxidase – A Novel Pathomechanism of Chronic Spontaneous Urticaria? / S. Altrichter, H.-J. Peter, D. Pisarevskaja [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – № 4. – P. e14794. – DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050.

194. Newcomb, R. W, Dermographia mediated by immunoglobulin E. Am / R. W. Newcomb, H. Nelson // *Med*. – 1973. – Vol. 54. – № 2. – P. 174–180. – DOI: 10.1016/0002-9343(73)90221-0.

195. Keahey, T. M. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria / T. M. Keahey, J. Indrisano, M. A. Kaliner// *Allergy Clin Immunol.* – 1988. – Vol. 82. – № 2. – P. 256-261. – DOI: 10.1016/0091-6749(88)91008-1.

196. Adachi, J. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria / J. Adachi, T. Aoki, A. Yamatodani // *Journal of Dermatological Science.* – 1994. – Vol. 7. – № 2. – P. 142–149. – DOI: 10.1016/0923-1811(94)90088-4.

197. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients / T. Hiragun, K. Ishii, M. Hiragun [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 132. – № 3. – P. 608–615.e4. – DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.047.