

УДК 616.514

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ИНДУЦИРОВАННЫХ КРАПИВНИЦ

Борзова Е.Ю.^{1,2}

¹ Кафедра аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Отдел клинической генетики, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ключевые слова: хронические индуцированные крапивницы, физические крапивницы, провокационные тесты, холодовая крапивница, замедленная крапивница от давления, холинергическая крапивница

Хронические индуцированные крапивницы имеют важное социально-экономическое значение вследствие риска развития системных реакций и значительного снижения качества жизни пациентов. Диагностика хронических индуцированных крапивниц основывается на анамнестических данных и проведении провокационных тестов. Современный протокол ведения больных хронической крапивницей включает применение неседативных антигистаминных препаратов. Международные согласительные документы по лечению крапивницы рекомендуют 4-кратное увеличение суточной дозы неседативных антигистаминных препаратов при их неэффективности в стандартных дозах. Данные мета-анализа указывают на эффективность омализумаба при хронических индуцированных крапивницах. В перспективе ожидается расширение арсенала генно-инженерной биологической терапии хронических индуцированных крапивниц.

Крапивница (от *лат.* *Urtica* – крапива) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся возникновением на коже зудящих волдырей и/или ангиоотечков [1]. Согласно современной классификации (табл. 1), крапивница считается острой при длительности заболевания менее 6 нед и хронической при длительности заболевания от 6 нед и более [1]. В зависимости от наличия или отсутствия специфических триггеров высыпаний, в группе хронической крапивницы выделяют хроническую спонтанную крапивницу (ХСК) и хронические индуцированные крапивницы. Для ХСК характерно возникновение волдырей при отсутствии воздействия внешних специфических триггеров, тогда как воздействие специфических триггеров является обязательным условием для возникновения хронических индуцированных крапивниц. Среди хронических индуцированных крапивниц выделяют физические крапивницы, обусловленные действием физических факторов (воздействие различных температур, механическое раздражение, давление, вибрации, различные виды

излучения) и другие индуцированные крапивницы. К физическим крапивницам относят симптоматический дермографизм (дермографическая

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы, согласно Федеральным клиническим рекомендациям РААКИ (2015 г.)

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница	Индуцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотечков в период от 6 нед и более вследствие известных и неизвестных причин	Физическая крапивница Симптоматический дермографизм* Индуцируемая холодом** Крапивница от давления*** Солнечная крапивница Индуцируемая теплом**** Вибрационный ангиоотек
	Холинергическая крапивница
	Контактная крапивница
	Аквагенная крапивница

Примечание. * Известная как дермографическая крапивница. ** Известная как холодовая крапивница. *** Известная как замедленная крапивница от давления. **** Известная как тепловая крапивница.

Адрес для корреспонденции

Борзова Елена Юрьевна
E-mail: eborzova@gmail.com

крапивница), холодовую и тепловую крапивницы, замедленную крапивницу от давления, солнечную крапивницу и вибрационный ангиоотек (см. табл. 1). Другие индуцированные крапивницы представлены холинергической, контактной и аквагенной крапивницами.

Хронические индуцированные крапивницы представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с выраженным снижением качества жизни пациентов и их работоспособности как под действием симптомов заболевания, так и в результате ограничительных мер по исключению контакта с релевантными триггерами [2]. Учитывая возможность возникновения системных симптомов, включая и фатальные случаи анафилаксии, своевременная диагностика хронических индуцированных крапивниц является высокоактуальной проблемой в практике врачей аллергологов-иммунологов. Важным достижением в вопросах стандартизации диагностических подходов при хронических индуцированных крапивницах в клинической практике является разработка отечественных и международных согласительных документов. В 2016 г. во время Глобального форума по крапивнице проведен очередной пересмотр консенсуса по диагностике хронических индуцированных крапивниц [3].

Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц

Считается, что хронические индуцированные крапивницы встречаются примерно у 0,5% населения [3]. Масштабные эпидемиологические исследования распространности хронических

индуцированных крапивниц в настоящее время отсутствуют, а данные относительно распространенности отдельных хронических индуцированных крапивниц варьируют в различных исследованиях. Среди физических крапивниц наиболее часто встречаются симптоматический дермографизм, холинергическая и холодовая крапивницы. Установлено, что распространенность холодовой крапивницы составляет 0,05% популяции [4]. Среди хронических индуцированных крапивниц редко встречаются вибрационный ангиоотек, тепловая и аквагенная крапивницы. В литературе описано менее 100 случаев тепловой крапивницы. Хронические индуцированные крапивницы могут возникать в сочетании с ХСК. По данным мета-анализа, хронические индуцированные крапивницы диагностируются у 13,1–14,9% пациентов с ХСК [5].

Патогенез хронических индуцированных крапивниц

Патогенез хронических индуцированных крапивниц в настоящее время недостаточно изучен. Ключевым патофизиологическим механизмом хронических индуцированных крапивниц является активация тучных клеток кожи [6]. К предполагаемым факторам активации тучных клеток кожи при хронических индуцированных крапивницах относится образование аутоантигенов под действием физических факторов (рис. 1). Косвенные доказательства свидетельствуют о возможности образования аутоантигенов у пациентов в результате физических воздействий, например, при солнечной крапивнице [7]. У пациентов с солнечной крапив-

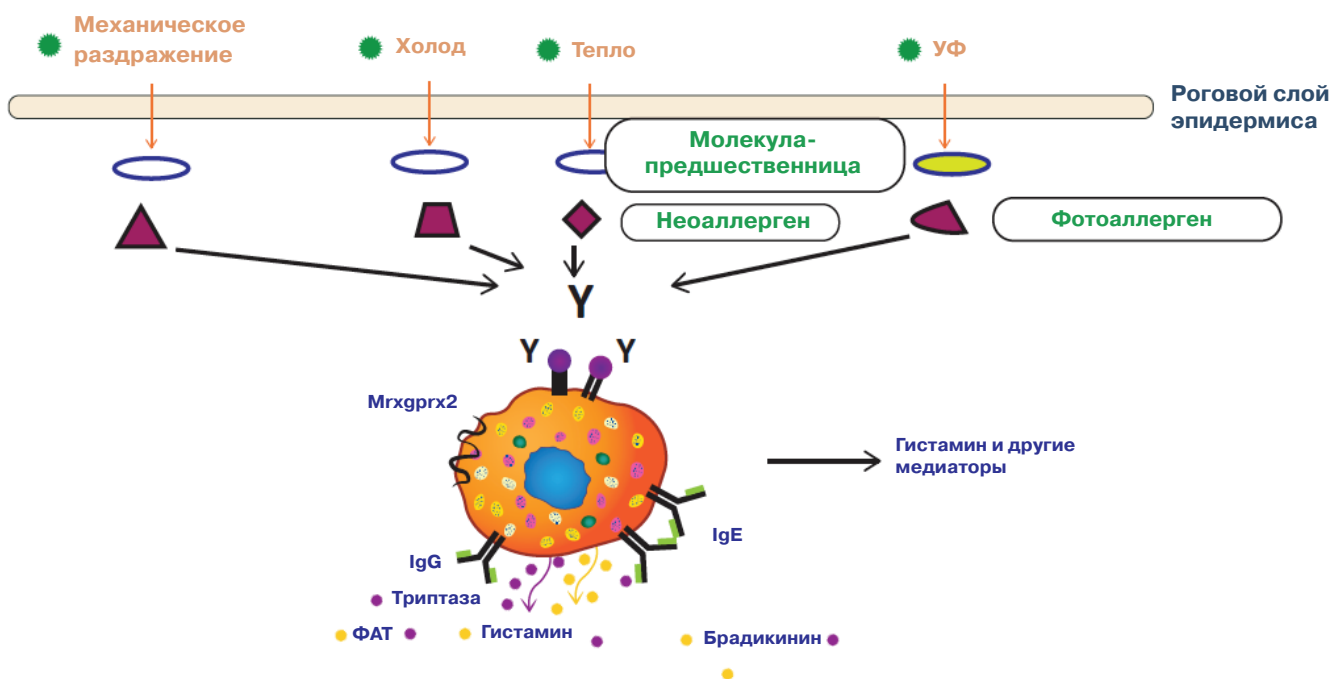


Рис. 1. Патогенез физических крапивниц (адаптировано из: Greaves, 2011; Maurer, 2018)

ницей уртикарные высыпания провоцировались инъекцией аутологичной сыворотки, подвергшейся иррадиации *ex vivo*, что указывало на возможность образования аутоаллергенов под действием УФ-излучения. Вместе с тем потенциальные аутоаллергены при хронических индуцированных крапивницах в настоящее время не идентифицированы.

Проведенные исследования свидетельствуют о сложных механизмах взаимодействия сывороточных факторов и клеток-мишеней при хронических индуцированных крапивницах. Значение серологических факторов остается недостаточно изученным. Описаны случаи пассивного переноса холодовой, солнечной и холинергической крапивниц, что косвенно указывает на роль серологических факторов в патогенезе данных крапивниц. Патогенетическое значение аутоантител в патогенезе хронических индуцированных крапивниц требует уточнения. Функциональные анти-IgE антитела обнаруживаются как при ХСК, так и при хронических индуцированных крапивницах [8]. Возможна их роль в снижении порога активации тучных клеток для физических триггеров.

Функциональное состояние клеток-мишеней при хронических индуцированных крапивницах представляет значительный интерес. Являются ли тучные клетки функционально aberrantными, требует уточнения [9]. Воздействие на сигнальные механизмы активации тучных клеток при холодовой крапивнице в настоящее время является перспективным направлением и изучается в клинических исследованиях.

Вместе с тем важно понимать, что наряду с активацией тучных клеток в патогенезе хронических индуцированных крапивниц участвуют дополнительные механизмы. Гистологические исследования при хронических индуцированных крапивницах указывают на участие нейтрофилов и эозинофилов. У пациентов с замедленной крапивницей от давления наблюдается инфильтрация эозинофилами, что, по-видимому, свидетельствует о более сложных клеточных кооперациях в патогенезе данной физической крапивницы [10].

Особый интерес представляет патофизиология отдельных индуцированных крапивниц. В последние годы отмечены важные достижения в понимании механизмов холинергической крапивницы. Получены новые сведения, указывающие на роль гиперчувствительности к антигенам аутологичного пота в патогенезе хронической холинергической крапивницы [11, 12].

Опубликованы новые сведения о генетических механизмах некоторых физических крапивниц. В трех семьях с семейной атипичной холодовой крапивницей в сочетании с различными проявлениями, включая атопию, гранулематозные высыпания, аутоиммунный тиреоидит, наличие антинуклеарных

аутоантител, предрасположенность к инфекциям и общий переменный иммунодефицит, при геномном секвенировании выявлены рамочные делеции в гене *PLCG2*, кодирующем фосфолипазу *Cy2*, что сопровождалось нарушением сигнальных механизмов в различных субпопуляциях лейкоцитов [13]. Также установлены генетические механизмы, ассоциированные с миссенс-вариантом в гене *ADGRE2*, в трех семьях пациентов с аутосомно-доминантной вибрационной крапивницей [14].

Сложность патофизиологических механизмов хронических индуцированных крапивниц объясняет клиническую гетерогенность этих состояний. Более глубокое понимание механизмов необходимо для поиска новых терапевтических мишеней. Хронические индуцированные крапивницы рассматриваются как модель изучения активации тучных клеток [15]. С помощью дермального микродиализа изучались особенности высвобождения провоспалительных медиаторов в коже пациентов с некоторыми хроническими индуцированными крапивницами под действием физических факторов. Например, при холодовой крапивнице показано локальное высвобождение гистамина вследствие стимуляции холодом [16]. В перспективе применение геномных и постгеномных технологий поможет расшифровать сложные механизмы, лежащие в основе уртикарных высыпаний при хронических индуцированных крапивницах.

Клинические особенности хронических индуцированных крапивниц

Клинической особенностью хронических индуцированных крапивниц является быстрое развитие уртикарных высыпаний и их кратковременное существование (от нескольких минут до нескольких часов) после воздействия физического триггера. У пациентов с хроническими индуцированными крапивницами нередко отмечается выраженное снижение качества жизни. Для большинства хронических индуцированных крапивниц характерна корреляция между интенсивностью воздействия триггера и тяжестью клинических проявлений [2]. При хронических индуцированных крапивницах возможно возникновение системных симптомов. До 70% пациентов с холодовой или холинергической крапивницами могут иметь системные реакции, включая анафилаксию в тяжелых случаях [2]. После активных уртикарных высыпаний, вызванных действием физических триггеров, у некоторых пациентов с хроническими индуцированными крапивницами возможен кратковременный рефрактерный период. У остальных пациентов симптомы возникают при каждом контакте с релевантными физическими триггерами в повседневной жизни и в профессиональной деятельности (табл. 2). Про-

Таблица 2. Триггеры уртикарных высыпаний и/или ангиоотектов при хронических индуцированных крапивницах

Хроническая индуцированная крапивница	Триггер	Контакт с триггером	
		Бытовой	Профессиональный
Симптоматический дермографизм	Интенсивные расчески, царапины	Душ, обтирание полотенцем, массаж	Водители (трение одежды и водительского сиденья)
Холодовая крапивница	Воздействие низких температур	Отделы супермаркетов. Водные виды спорта (дайвинг и др.). Косметологические процедуры	Сотрудники холодных отделов производств, контакт с холодильными установками
Тепловая крапивница	Воздействие высоких температур	Горячий душ, сауна	Горячие цеха Металлургия
Солнечная крапивница	Ультрафиолетовое излучение	Инсоляция во время отдыха	Работа на открытом воздухе
Замедленная от давления	Статическое давление	Ношение тяжелых, рюкзака, тесной обуви, длительное сидение на жестких стульях или стояние. Работа с отвертками и другими инструментами. Садоводство. Бег, длительное хождение, подъем по лестнице	Работа, связанная с длительным стоянием или сидением: менеджеры, продавцы, хирурги и др. Работа, связанная со статическим давлением предметов: водители, повара и др.
Вибрационный ангиоотек	Вибрация	Езда на велосипеде. Бег трусцой. Храп. Стоматологические процедуры	Профессиональные вибрации: работа с отбойными молотками. Лабораторные работники и др.
Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка, стресс, острая и горячая пища	Спорт, занятия фитнесом, стрессовые ситуации	Оперативная служба. Фитнес-тренеры и др.
Аквагенная	Контакт с водой вне зависимости от температуры	Принятие ванны, душа	Частое мытье рук (медсестры и др.)

должительность хронических индуцированных крапивниц может быть дольше, чем ХСК. Сочетание хронических индуцированных крапивниц и ХСК у одного пациента рассматривается как фактор риска более длительного течения заболевания. У одного пациента возможны сочетания двух и более хронических индуцированных крапивниц [17]. При хронических индуцированных крапивницах возможна спонтанная ремиссия заболевания.

Клинические особенности физических крапивниц

Симптоматический дермографизм

При симптоматическом дермографизме (дермографическая крапивница) уртикарные высыпания возникают при механическом раздражении кожи, в местах давления одежды или расчесов. Высыпания могут иметь разную форму в зависимости от виновного триггера, но наиболее характерны линейные уртикарные элементы. Симптоматический дермографизм может возникать после инфекций, аллерген-специфической иммунотерапии, чесотки. Также симптоматический дермографизм может быть первым симптомом мастоцитоза [18].

Холодовая крапивница

Холодовая крапивница характеризуется возникновением волдырей и ангиоотектов после воздействия холода. По данным ретроспективного анализа, средний температурный порог у пациентов с холодовой крапивницей составляет $13,7 \pm 6,0$ °C ($4-26$ °C) [19]. Возможно развитие анафилаксии при купании в водоемах. К атипичным холодовым крапивницам относят атипичную приобретенную холодовую крапивницу, замедленную холодовую крапивницу, холодовый дермографизм, холодовую холинергическую крапивницу и системную атипичную холодовую крапивницу [4].

Выделяют первичную и вторичную холодовую крапивницу [4]. Возможными причинами вторичной холодовой крапивницы являются системные заболевания, моноклональная (IgG) или смешанная (IgG/IgM, IgG/IgA) криоглобулинемия, вирусные, бактериальные инфекции, паразитарные инвазии, васкулиты.

Тепловая крапивница

Тепловая крапивница обычно представлена мелкоточечными уртикарными элементами, возникаю-

щими при воздействии температур, превышающих температуру тела человека.

Замедленная крапивница от давления

Замедленная крапивница от давления представляет собой физическую крапивницу, при которой наблюдается болезненный отсроченный отек мягких тканей, возникающий через 6–8 ч после продолжительного статического давления на кожу. Симптомы могут персистировать в течение нескольких часов, иногда более 24 ч. По данным Varlow и соавт., замедленная крапивница от давления встречается у 37% пациентов с ХСК [20]. Может сопровождаться лихорадкой и недомоганием.

Солнечная крапивница

Солнечная крапивница отличается возникновением уртикарных высыпаний на открытых участках тела обычно через несколько минут после инсоляции. Среди пациентов с солнечной крапивницей могут быть отличия по специфическому спектру солнечного излучения (УФ-А, УФ-В, излучение видимого света), вызывающего симптомы. Характерно четкое ограничение высыпаний областью тела, подвергшейся инсоляции. В летние месяцы УФ-лучи большей длины волны могут проникать сквозь тонкую одежду и вызывать солнечную крапивницу даже на закрытых участках кожи. Возможны системные симптомы, включая головную боль, тошноту, бронхоспазм, головокружение и потерю сознания при инсоляции большой площади кожных покровов. Солнечная крапивница может возникать при приеме некоторых лекарственных средств, включая нейролептики (хлорпромазин), антибиотики (тетрациклин) и производные прогестерона.

Вибрационный ангиоотек

Вибрационный ангиоотек характеризуется ангиоотеком мягких тканей, развивающимся под действием вибраций. Описаны семейные случаи вибрационной крапивницы с аутосомно-доминантным типом наследования [14]. Вибрационный ангиоотек может развиваться у представителей некоторых профессий. Описаны случаи возникновения вибрационного ангиоотека при храпе или после стоматологических манипуляций [21].

Клинические особенности других индуцированных крапивниц

Холинергическая крапивница

Для холинергической крапивницы характерны мелкоточечные уртикарные высыпания 2–3 мм в диаметре, окруженные областью гиперемии (рис. 2). Высыпания при холинергической крапивнице могут возникать при физической нагрузке, повышении температуры тела (пассивное согревание тела), лихорадке и стрессе. Употребление горячей и острой



Рис. 2. Уртикарные высыпания при холинергической крапивнице (по материалам кафедры аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

пищи также может провоцировать возникновение уртикарных высыпаний при холинергической крапивнице. В редких случаях может развиваться ангиоотек. Возможны системные симптомы, такие как головокружение, абдоминальные боли, тошнота, диарея, затрудненное дыхание, гипотензия и потеря сознания. Описаны клинические случаи холинергической крапивницы при проведении гемодиализа.

Аквагенная крапивница

Аквагенная крапивница характеризуется мелкоточечными волдырями, возникающими в результате контакта с водой вне зависимости от ее температуры. Принятие ванны или душа может спровоцировать высыпания.

Контактная крапивница

Контактная крапивница развивается в результате контакта кожи с различными веществами. Причиной контактной крапивницы могут быть соединения растительного и животного происхождения, пищевые продукты и лекарственные препараты. Контактная крапивница возникает в месте непосредственного контакта кожи с виновным соединением и в некоторых случаях может сопровождаться системными симптомами, в том числе анафилаксией.

Диагностика хронических индуцированных крапивниц

Диагностика физических крапивниц основывается на анамнестических данных и результатах соответствующих провокационных тестов (см. табл. 2). Проведение провокационных тестов является обязательным для установления диагноза хронических индуцированных крапивниц. Пациентам показано проведение серий провокационных тестов, так как нередко происходит несовпадение анамнестических данных и результатов провокационных тестов [22]. По данным Kogaow и соавт., результаты не совпадали у трети пациентов [22]. Возможным объяснением являются сложности интерпретации виновных триггеров пациентами из-за частого контакта с различными физическими триггерами в повседневной жизни и в профессиональной деятельности (см. табл. 2).

При проведении провокационных тестов необходимо соблюдать протоколы, рекомендованные отечественными и международными согласительными документами, для обеспечения безопасности тестирования [1, 3]. В редких случаях при проведении провокационных тестов возможно возникновение системных реакций. Важной международной

GA²LEN инициативой является стандартизация подходов к диагностике и терапии крапивниц в UCARE референтных центрах по крапивнице [23]. В России в настоящее время зарегистрированы четыре GA²LEN UCARE референтных центра по крапивнице, в которых проводится диагностика хронических индуцированных крапивниц.

Важной концепцией при диагностике хронических индуцированных крапивниц является определение порога чувствительности [2]. Наиболее подробно порог чувствительности изучен при холодовой крапивнице тестированием аппаратом TempTest, позволяющим установить критическую температуру при холодовой и тепловой крапивницах [24]. Изменение порога чувствительности у пациентов с хроническими индуцированными крапивницами может свидетельствовать об изменении тяжести заболевания и может использоваться для мониторинга эффективности терапии. Важно отметить, что аппарат TempTest в Российской Федерации не зарегистрирован.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, дополнительные исследования показаны пациентам с симптоматическим дермографизмом, холодовой и солнечной крапивницами (табл. 3).

Таблица 3. Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов с хроническими индуцированными крапивницами, согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2015 г.)

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование в зависимости от анамнеза и проведения дифференциальной диагностики
Физическая крапивница	Холодовая крапивница	Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности (кубик льда, холод, холодный ветер)	Клинический анализ крови и СОЭ/СРБ, криопротеины для исключения других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением и определение порога чувствительности (теплая вода)	Нет
	Тепловая крапивница	Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности (теплая вода)	Нет
	Солнечная крапивница	УФ и видимый свет разной длины волны и определение порога чувствительности	Исключить другие фотодерматозы
	Симптоматический дермографизм	Тест на дермографизм и определение порога чувствительности	Клинический анализ крови, СОЭ/СРБ
	Вибрационная крапивница	Провокационный тест, например, с лабораторным вибратором	Нет
Другие типы	Аквагенная крапивница	Влажная одежда температуры тела на 20 мин	Нет
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка и горячая ванна	Нет
	Контактная крапивница	Прик-тесты, аппликационные тесты	Нет

Для остальных хронических индуцированных крапивниц дополнительное обследование не показано. Атипичные формы холодовой крапивницы могут представлять диагностические сложности, так как сопровождаются отрицательными результатами провокационных тестов [4]. В некоторых случаях при отрицательных результатах провокационных тестов при убедительном анамнезе, свидетельствующем о хронической индуцированной крапивнице, возможно воспроизведение условий, вызывающих высыпания у данного пациента [2].

При обследовании пациентов с хроническими индуцированными крапивницами особо актуально проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Дифференциальный диагноз пациентам с холодовой крапивницей проводится с семейным холодовым аутовоспалительным синдромом [25], у пациентов с солнечной крапивницей — с фотодерматозами [26], а пациентам с холинергической крапивницей — с анафилаксией физического усилия [27]. Актуальность проблемы дифференциальной диагностики обусловлена необходимостью верификации диагноза перед применением генно-инженерной терапии пациентам с хроническими индуцированными крапивницами.

Терапия хронических индуцированных крапивниц

Пациентам с хроническими индуцированными крапивницами рекомендованы изменения образа жизни для минимизации и, если возможно, исключения контакта с виновными физическими триггерами уртикарных высыпаний и/или ангиоотечков в повседневной жизни и в профессиональной деятельности.

Согласно современным международным и отечественным согласительным документам, терапия хронических индуцированных крапивниц включает применение неседативных антигистаминных препаратов в стандартных и при их неэффективности — в высоких дозах (4-кратное увеличение суточной дозы) [1]. В клинических исследованиях изучены эффективность и безопасность 4-кратного повышения суточной дозы неседативных антигистаминных препаратов при некоторых хронических индуцированных крапивницах [28, 29]. При систематическом обзоре 30 исследований с участием пациентов с хроническими индуцированными крапивницами подтверждена более высокая эффективность неседативных антигистаминных препаратов по сравнению с плацебо [30]. При лечении хронических индуцированных крапивниц неседативные антигистаминные препараты в стандартных дозах эффективны у 20,9% пациентов [31]. Повышение суточной дозы неседативных антигистаминных препаратов привело к увеличению доли пациентов с клиническим ответом на антигистаминную терапию с 20,9 до 59,7% пациентов [31].

В исследовании Kocaturk и соавт. хронические индуцированные крапивницы оказались резистентны к антигистаминным препаратам у 31,8% пациентов [31].

При неэффективности неседативных антигистаминных препаратов пациентам возможно применение генно-инженерной биологической терапии омализумабом, представляющим собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE антитела. Недавно проведен мета-анализ 43 клинических исследований, клинических серий и случаев применения омализумаба при хронических индуцированных крапивницах [32]. Высокий уровень доказательств клинической эффективности омализумаба получен при симптоматическом дермографизме, холодовой и солнечной крапивницах [32]. Важно отметить, что существующая инструкция по применению омализумаба в Российской Федерации не включает хронические индуцированные крапивницы в официальные показания для использования препарата. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению крапивницы, при назначении препаратов вне официальных показаний необходимо проведение консилиума или врачебной комиссии [1].

В некоторых случаях возможно применение десенсилизации к физическим триггерам [33]. Протоколы десенсилизации разработаны для холодовой, тепловой и солнечной крапивниц. В клинической практике данный метод лечения применяется редко.

К перспективам терапии относят расширение арсенала терапевтических средств для пациентов с тяжелым течением хронических индуцированных крапивниц [34]. В клинических испытаниях изучается Syk ингибитор для лечения холодовой крапивницы (идентификационный номер исследования NCT02424799). Описан клинический случай применения бендрализумаба для терапии симптоматического дермографизма [35].

Информация об источниках финансирования

Статья подготовлена без привлечения источников финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы Российской Ассоциации Аллергологов и Иммунологов. М., 2015 [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu krapivnitsy Rossiiskoi Assotsiatsii Allergologov i Immunologov. M., 2015 (In Russ.)].
2. Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. Allergy. 2019. DOI: 10.1111/all.13878.
3. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Gratton CE, Lawlor F et al. The definition, diagnostic testing, and

- management of chronic inducible urticarias – the EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802. DOI: 10.1111/all.12884.
4. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Viera Dos Santos R et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241-245. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.
 5. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015; 127(6):565-570. DOI: 10.1080/00325481.
 6. Grabbe J. Pathomechanisms in physical urticaria. *J Investing Dermatol Symp Proc*. 2001;6(2):135-13. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.00025.x.
 7. Kojima M, Horiko T, Nakamura Y, Aoki T. Solar urticaria. The relationship of photoallergen and action spectrum. *Arch Dermatol*. 1986;122(5):550-555.
 8. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE auto-antibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988;90(2):213-217.
 9. Zuberbier T, Schwarz S, Hartmann K, Pfrommer C, Czarnetzki BM. Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticaria. *Allergy*. 1996;51(1):24-28.
 10. Morioke S, Takahagi S, Iwamoto K, Shindo H, Mihara S, Kameyoshi Y, Hide M. Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(8):613-617. DOI: 10.1007/s00403-010-1053-4.
 11. Bito T, Sawada Yu, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergology International*. 2012;61:539-544. DOI: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485.
 12. Takahagi S, Tanaka A, Hide M. Sweat allergy. *Allergol Int*. 2018;67(4):435-441. DOI: 10.1016/j.alit.2018.07.002.
 13. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P et al. Cold urticaria, immunodeficiency and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*. 2012;366(4):330-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1102140.
 14. Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*. 2016;374(7):656-663. DOI: 10.1056/NEJMoa1500611.
 15. Soter NA, Wasserman SI. Physical urticaria/angioedema: an experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(5): 358-365.
 16. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(5):343-347. DOI: 10.2340/0001555575343347.
 17. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464-470. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.029.
 18. Grimm V, Mempel M, Ring J, Abeck D. Congenital symptomatic dermographism as the first symptom of mastocytosis. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):1109.
 19. Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):278-282. DOI: 10.2340/00015555-1918.
 20. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Derm*. 1993;29:954-958.
 21. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clinical Reviews Allergy Immunol*. 2018;54(1):88-101. DOI: 10.1007/s12016-017-8628-1.
 22. Komarow HD, Arceo S, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):786-790. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.07.008.
 23. Maurer M, Metz M, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Canonica GW, Church MK et al. Definition, aims and implementation of GA²LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2016;71:1210-1218. DOI: 10.1111/all.12901.
 24. Magerl MT, Abajian M, Krause K, Altrichter S et al. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29(10):2043-2045. DOI: 10.1111/jdv.12739.
 25. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss auto-inflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67(12):1465-1474. DOI: 10.1111/all.12030.
 26. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(12):1250-1253. DOI: 10.1111/ddg.12809.
 27. Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015;14(1):61-63. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000111.
 28. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):672-679. DOI: 10.1016/j.jaaci.2008.12.008.
 29. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):56-59. DOI: 10.2340/00015555-2150.
 30. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1726-1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.031.
 31. Kocaturk E, Can PK, Akbas PE, Copur M, Depirmentep EN, Kizitac K, Singer R. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: a prospective controlled study. *J Dermatol Sci*. 2017;87(1):60-69. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.283.
 32. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J*

- Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):638-649. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.
33. Sanchez Borges M, Gonzalez-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):51. DOI: 10.1007/s11882-017-0722-1.
34. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1119-1130. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.03.007.
35. Bergmann KC, Altrichter S, Maurer M. Benefit of bendralizumab treatment in a patient with chronic symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. DOI: 10.1111/jdv.15720.

Статья поступила 13.05.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

Информационная страница

Борзова Елена Юрьевна, профессор, кафедра аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; отдел клинической генетики, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный научный сотрудник, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

THE DIAGNOSIS OF CHRONIC INDUCIBLE URTICARIAS

Borzova E.Yu.^{1,2}

¹ Department of allergology and immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Building 1, Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia

² Department of Clinical Genetics, Research and Clinical Institute of Pediatrics n. a. Y.E. Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

Key words: chronic induced urticarias, physical urticaria, challenge tests, cold urticaria, delayed pressure urticaria, cholinergic urticaria

Chronic inducible urticarias are characterized by the risks of systemic reactions and a significant impairment of patient's quality of life. The diagnosis of chronic inducible urticarias relies on the patient's history and the challenge tests. A treatment algorithm for the management of chronic inducible urticarias includes nonsedating antihistamines as a first-line treatment. The international guidelines for the management of chronic inducible urticarias recommend up dosing of nonsedating antihistamines up to four fold if standard doses are not effective. The meta-analysis suggests the efficacy of omalizumab in chronic inducible urticarias. In the prospect, the novel options of biological therapy for chronic inducible urticarias are expected.