

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16910>

Анализ пациентов с холодовой крапивницей в аспекте типичной и атипичной формы

М.С. Лебедкина¹, Г.В. Андренова¹, А.А. Чернов¹, А.Д. Душкин^{1,2}, Е.А. Никитина¹,
А.В. Караулов³, М.А. Лысенко^{1,4}, Д.С. Фомина^{1,3,5}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

² Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва, Россия;

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Холодовая крапивница характеризуется возникновением волдырей и/или ангиоотёков, а иногда системных реакций в ответ на воздействие холодого стимула. Выделяют типичные и атипичные формы холодовой крапивницы. Данные в отечественной литературе о пациентах с холодовой крапивницей, а также типичными и атипичными её формами в настоящее время отсутствуют.

Цель — проанализировать данные пациентов с изолированной холодовой крапивницей, а также охарактеризовать течение типичных и атипичных форм заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты ($n=89$) с чётким триггерассоциированным анамнезом холодовой крапивницы. Всем пациентам проводили провокационное тестирование (кубик льда, исследование на приборе TempTest). В случае положительного результата диагностировали типичную ($n=38$), отрицательного — атипичную ($n=51$) форму болезни. В группе типичной холодовой крапивницы пациенты разделены на две подгруппы — с низким ($<17^\circ\text{C}$) и высоким ($>17^\circ\text{C}$) порогом. Производили анализ корреляционных связей между признаками в группах высокого и низкого порога.

Результаты. Для холодовой крапивницы характерны преобладание женского пола, молодой возраст дебюта заболевания, высокая распространённость ангиоотёков, высокая частота холодовой анафилаксии и атопии. Большинство пациентов находится на терапии антигистаминными лекарственными средствами в стандартных дозах. При сравнительном анализе выявлено, что пациенты с атипичной формой холодовой крапивницы моложе ($p=0,012$), заболевание у них дебютирует раньше ($p=0,003$), они имеют более низкий уровень базофилов ($p < 0,001$) и более высокий — эозинофилов ($p=0,007$). В группе высокого температурного порога выявлена корреляция холодовой анафилаксии с бронхиальной астмой ($r=0,69$; $p < 0,001$) и необходимостью эскалировать дозу антигистаминных препаратов ($r=0,4$; $p=0,03$); при наличии холодовой анафилаксии выявлен более низкий балл по опроснику UCT ($r=-0,46$; $p=0,03$), при этом более высокие баллы взаимосвязаны с продолжительностью заболевания ($r=0,66$; $p=0,001$). В группе низкого температурного порога отмечается корреляция порога с женским полом ($r=-0,68$; $p=0,003$), аутоиммунными заболеваниями ($r=0,51$; $p=0,043$), а наличие холодовой анафилаксии соотносится с ангиоотёками ($r=0,65$; $p=0,006$) и аутоиммунными заболеваниями ($r=0,75$; $p=0,001$).

Заключение. Холодовая крапивница является весомой проблемой, особенно для стран с холодным климатом. Существует ряд факторов, отличающих типичные формы заболевания от атипичных. Необходимо дальнейшее изучение клинических и эпидемиологических закономерностей холодовой крапивницы, а также связанных с ней факторов.

Ключевые слова: холодовая крапивница; типичная холодовая крапивница; атипичная холодовая крапивница; холодовая анафилаксия; TempTest.

Как цитировать:

Лебедкина М.С., Андренова Г.В., Чернов А.А., Душкин А.Д., Никитина Е.А., Караулов А.В., Лысенко М.А., Фомина Д.С. Анализ пациентов с холодовой крапивницей в аспекте типичной и атипичной формы // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 98–111.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16910>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16910>

Analysis of patients with cold urticaria in the context of typical and atypical forms

Marina S. Lebedkina¹, Gerelma V. Andrenova¹, Anton A. Chernov¹, Alexander D. Dushkin^{1,2}, Ekaterina A. Nikitina¹, Alexander V. Karaulov³, Mariana A. Lysenko^{1,4}, Daria S. Fomina^{1,3,5}

¹ Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia;

² Moscow Cancer Hospital, Moscow, Russia;

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

⁵ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

BACKGROUND: Cold urticaria is characterized by hives and/or angioedema and/or systemic reactions in response to a cold stimulus. Typical and atypical forms of cold urticaria have distinguished features. Currently there is limited data in the literature on patients with isolated cold urticaria, as well as with typical and atypical forms.

AIM: To analyze a cohort of patients with isolated cold urticaria and the characteristics of patients with typical and atypical cold urticaria.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a study of 89 patients with a verified diagnosis of cold urticaria, who underwent provocative testing (ice cube, TempTest). In case of a positive result, typical cold urticaria was diagnosed ($n=38$), negative — atypical ($n=51$). The typical cold urticaria group was divided into 2 subgroups — low threshold (17 degrees or less), high threshold (above 17 degrees). Correlations between characteristics in the subgroups were analyzed. Mathematical and statistical processing of the data was performed using the SPSS software package (version 22). Kruskal–Wallis and Dunn's criteria were used. For quantitative and categorical variables, dependence was assessed using Spearman correlation.

RESULTS: The predominance of female gender, young age of disease onset, high prevalence of angioedema, high incidence of cold anaphylaxis, and atopy are noted in patients with cold urticaria. Most patients are on therapy with standard doses of antihistamines. Patients with atypical cold urticaria were younger ($p=0.012$), had earlier cold urticaria onset ($p=0.003$), lower basophil ($p<0.001$) and higher eosinophil counts ($p=0.007$). In the high temperature group, atypical cold urticaria was found to correlate with bronchial asthma ($r=0.69$; $p<0.001$) and the need to escalate the dose of antihistamines ($r=0.4$; $p=0.03$). It was also revealed that patients with cold anaphylaxis had lower scores on the Urticaria Control Test questionnaire ($r=-0.46$; $p=0.03$). At the same time, higher scores correlated in this group with the duration of the disease ($r=0.66$; $p=0.001$). In the low temperature threshold group, threshold correlates with female gender ($r=-0.68$; $p=0.003$), autoimmune diseases ($r=0.51$; $p=0.043$). Cold anaphylaxis correlates with angioedema ($r=0.65$; $p=0.006$) and autoimmune diseases ($r=0.75$; $p=0.001$).

CONCLUSION: Cold anaphylaxis is a significant problem, especially in countries with cold climates. There are a number of factors that distinguish typical cold urticaria from atypical cold urticaria. Further research is needed on cold urticaria and the associated factors.

Keywords: cold urticaria; typical cold urticaria; atypical cold urticaria; cold anaphylaxis; TempTest.

To cite this article:

Lebedkina MS, Andrenova GV, Chernov AA, Dushkin AD, Nikitina EA, Karaulov AV, Lysenko MA, Fomina DS. Analysis of patients with cold urticaria in the context of typical and atypical forms. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):98–111. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16910>

Список сокращений

АГЛС — антигистаминные лекарственные средства

ХолА — холодовая анафилаксия

ХолК — холодовая крапивница

аХолК/тХолК — атипичная/типичная холодовая крапивница

UCT (Urticaria Control Test) — тест по определению контроля над крапивницей

ОБОСНОВАНИЕ

Холодовая крапивница (ХолК) — второй по распространённости подтип хронической индуцированной крапивницы, которая характеризуется возникновением волдырей и/или ангиоотёков в ответ на воздействие холодного стимула [1, 2]. Триггерными факторами развития симптомов могут быть холодный воздух, вода, контакт с охлаждёнными поверхностями, употребление холодных продуктов, напитков [1, 2].

Встречаемость ХолК достигает 0,05% в популяции, с большей распространённостью в странах с холодным климатом [3, 4]. Продолжительность заболевания при ХолК составляет от 4,8 до 7,9 года [5]. Золотым стандартом диагностики ХолК является стандартизированное провокационное тестирование (тест с кубиком льда, исследование на приборе TempTest) [6]. Использование TempTest (Courage+Khazaka, Германия) позволяет определять критические пороги времени стимуляции и температуры, т.е. наименьшее время контакта и наивысшую температуру, вызывающие появление высыпаний [7]. Измерение температурного порога полезно для оценки тяжести и активности заболевания, а также отслеживания ответа на проводимую терапию [8]. Оба теста рекомендованы международными и европейскими экспертами в согласительных документах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Глобальной европейской сети по аллергии и астме, Европейского форума по дерматологии и Сети по борьбе с крапивницей E.V. (EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV) от 2016 года [6].

Патогенез ХолК остаётся во многом неизвестным. Было показано, что активация и дегрануляция тучных клеток играет центральную роль, приводя к выработке гистамина и других медиаторов воспаления [9]. Высказано предположение, что в этом процессе участвует аутоиммунитет: IgE-опосредованная реакция на холодозависимые кожные антигены (аутоиммунитет I типа) или аутоантитела IgG или IgM, которые активируют тучные клетки путём связывания с IgE или его высокоаффинным рецептором FcεR1 [10]. Цитокины T2-ответа, такие как IL-4 и IL-13, также могут играть определённую роль, увеличивая экспрессию рецепторов IgE на тучных клетках и вызывая переключение синтеза класса иммуноглобулинов B-клетками на IgE- и IgG-изотипы [11].

Выделяют типичные и атипичные формы ХолК. [5] При типичной холодовой крапивнице (тХолК)

положительная реакция при проведении стандартного провокационного тестирования возникает в месте воздействия холодного триггера. При атипичной холодовой крапивнице (аХолК) 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) [5]. Существует несколько форм атипичной крапивницы [5]:

- системная аХолК (генерализованная крапивница, возникающая при воздействии холода);
- холодозависимый дермографизм (линейные высыпания после штрихообразного раздражения предварительно охлаждённой кожи);
- холодозависимая холинергическая крапивница (физические упражнения в условиях низкой температуры приводят к генерализованной крапивнице);
- замедленная ХолК (крапивница развивается через 12–48 часов после холодовой провокации);
- локализованная рефлекторная ХолК (положительная немедленная реакция на участке, удалённом от места холодовой провокации).

Ранее было проведено многоцентровое международное исследование COLD-CE, целями которого являлись описание гетерогенности клинической картины ХолК и определение предикторов возникновения жизнеугрожающих реакций у пациентов [7].

Данные в отечественной литературе о пациентах с изолированной ХолК, а также с типичными и атипичными формами заболевания в настоящее время отсутствуют. Однако проблема является актуальной для климата средней полосы России, поскольку холодный сезон там длится более чем 6 месяцев в году. В данной статье приведён анализ когорты пациентов с ХолК, наблюдающихся в одном из центров сети GA²LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence (GA²LEN UCARE), а также дана сравнительная характеристика тХолК и аХолК. С целью обеспечения чистоты выборки в данный анализ включены пациенты с изолированной формой индуцированной крапивницы — ХолК.

Цель исследования — проанализировать когорту пациентов с изолированной ХолК, а также рассмотреть характеристики пациентов с тХолК и аХолК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное выборочное исследование пациентов с верифицированным диагнозом ХолК.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты старше 18 лет; триггерассоциированный анамнез.

Критерии не включения: беременность; лактация (противопоказание к провокационному тестированию); наличие сопутствующих индуцированных крапивниц (холинергической, солнечной, аквагенной, тепловой; вибрационного ангиоотёка, симптоматического дермографизма). Наличие сопутствующей хронической спонтанной крапивницы не являлось критерием исключения.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе специализированного референсного центра GA²LEN UCARE города Москвы.

Продолжительность исследования

В исследование включены пациенты, наблюдаемые в референсном центре с октября 2022 по октябрь 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включено 89 пациентов с чётким триггерассоциированным анамнезом ХолК. При первичном обращении в центр вне зависимости от времени года и течения заболевания всем пациентам проводили провокационное тестирование (кубик льда, исследование на приборе TempTest). Протокол провокационного тестирования с кубиком льда включал размещение тонкого пластикового пакета, содержащего тающий кубик льда, на передней поверхности предплечья пациента в течение 5 минут. Результат оценивался в течение 10 минут: положительной считалась реакция в виде возникновения зудящего волдыря в месте экспозиции холода. За 48 часов до провокационного тестирования всем пациентам отменяли антигистаминные средства системного действия [12]. Ни один из пациентов на момент включения в исследование не находился на терапии системными глюкокортикоидами.

Протокол исследования на приборе TempTest 4.0 представлял собой размещение пьезоэлемента на предплечье пациента в течение 5 минут с последующей оценкой результатов в течение 10 минут. Положительной считалась реакция в виде возникновения линейного уртикарного элемента в месте контакта пьезоэлемента с критической для возникновения симптомов температурой. Впоследствии проводилась оценка результата при помощи специальной измерительной ленты с определением индивидуального критического порога температуры.

В случае положительного результата провокационного тестирования крапивницу считали типичной ($n=38$), в случае отрицательного результата — атипичной ($n=51$). Дополнительными критериями для постановки диагноза аХолК, помимо отрицательного провокационного тестирования, являлись чёткий триггерассоциированный анамнез, наличие фото высыпаний после контакта с холодовыми агентами, отсутствие иных триггеров возникновения высыпаний или необходимости одновременного сочетания двух триггеров для возникновения высыпаний (холод и/или штрихообразное раздражение кожи, физические упражнения, давление). После воздействия холодовых агентов и высыпаний на удалённом от провокации места ни у одного из пациентов не выявлено генерализованной крапивницы.

Оценка активности крапивницы проводилась при помощи стандартизированного валидизированного опросника UCT. UCT (Urticaria Control Test) — тест, состоящий из 4 вопросов, которые позволяют оценить активность крапивницы за последние 4 недели. Баллы варьируют от 0 до 16, где 0 соответствует высокой активности заболевания, а 16 — полному отсутствию симптомов на фоне проводимой терапии. Результат 11 баллов и менее расценивался как плохой контроль заболевания. Оценка результата проводилась на момент включения в исследование.

У пациентов оценивали следующие лабораторные параметры: концентрации общего IgE (норма 0–130 МЕ/мл), С-реактивного белка (норма 0–6 г/л), эозинофилов (кл./мкл) и базофилов (кл./мкл).

Основной исход исследования

Описаны общие характеристики всей когорты пациентов с ХолК. Выполнен сравнительный анализ тХолК и аХолК форм заболевания.

Анализ в подгруппах

В группе пациентов с тХолК определён средний температурный порог в 17 градусов по Цельсию (°C). Исходя из этого пациенты в данной группе разделены на две подгруппы — пациенты с низким (17°C и менее) и высоким (выше 17°C) температурным порогом. Производился анализ корреляций между признаками в группах высокого и низкого порога.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом центра. Протокол № 33/23 от 26.07.2023.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Таблица 1. Характеристика пациентов в общей группе
Table 1. Characteristics of patients in the general group

Показатель	Me, M±SD	95% ДИ, Q1–Q3	n	min	max
Возраст, лет	39±14	36–42	89	16	69
Возраст дебюта ХолК, лет	31±16	28–34	89	4	68
Продолжительность ХолК, мес	48	18–144	89	3	528
УСТ, балл	11	7–15	89	0	19
IgE общий, МЕ/мл	70	33–293	40	6	1957
СРБ, г/л	1	1–3	89	0	10
Эозинофилы, кл/мкл	180	100–200	89	10	560
Базофилы, кл/мкл	32	10–80	89	0	400

Примечание. ХолК — холодовая крапивница; УСТ — тест по определению контроля над крапивницей; СРБ — С-реактивный белок.

Note. ХолК — cold urticaria; UCT — Urticaria Control Test; СРБ — C-reactive protein.

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, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью H-критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна.

Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия 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 сопряжённости выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями и категориальными переменными оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В общей когорте (табл. 1, табл. 2) преобладали женщины (66%). Средний возраст дебюта ХолК приходился на молодой возраст (31±16 лет). Медиана продолжительности высыпаний на момент включения в исследование — 48 (18–144) месяцев. Коморбидная хроническая спонтанная крапивница встречалась в 4,5% случаев. Медиана балла по опроснику УСТ составила 11 баллов, что соответствует недостаточному контролю заболевания, при этом большая часть пациентов (66,3%) находилась на стандартной дозе антигистаминных лекарственных средств (АГЛС). Эскалированную дозу получали

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов в общей когорте

Table 2. Clinical characteristics of patients in the total cohort

Показатель	Категория	Абс. (%)	95% ДИ
Пол	жен	66 (74,2)	63,8–82,9
	муж	23 (25,8)	17,1–36,2
Наличие ХСК	нет	85 (95,5)	88,9–98,8
	да	4 (4,5)	1,2–11,1
Ангиоотёки	нет	50 (56,2)	45,3–66,7
	да	39 (43,8)	33,3–54,7
ХолА	нет	81 (91,0)	83,1–96,0
	да	8 (9,0)	4,0–16,9
Аллергические заболевания	нет	56 (62,9)	52,0–72,9
	да	33 (37,1)	27,1–48,0
Аутоиммунные заболевания	нет	76 (85,4)	76,3–92,0
	да	13 (14,6)	8,0–23,7
Наследственность по крапивнице	нет	81 (91,0)	83,1–96,0
	да	8 (9,0)	4,0–16,9
АГЛС×1	нет	30 (33,7)	24,0–44,5
	да	59 (66,3)	55,5–76,0
АГЛС×2/4	нет	59 (66,3)	55,5–76,0
	да	31 (33,7)	24,0–44,5

Примечание. ХСК — хроническая спонтанная крапивница; ХолА — холодовая анафилаксия; АГЛС — антигистаминные лекарственные средства; АГЛС×1 — терапия стандартными дозами; АГЛС×2/4 — терапия эскалированными дозами до 2 или 4 таблеток.

Note. ХСК — chronic spontaneous urticaria; ХолА — cold anaphylaxis; АГЛС — antihistamine drugs; АГЛС×1 — standard-dose therapy; АГЛС×2/4 — escalated-dose therapy to 2 or 4 tablets.

33,7% пациентов. Ангиоотёки как проявление ХолК встречались практически у половины пациентов (43,8%), холодовая анафилаксия (ХолА) — у 9%. Атопия отмечалась в 37,1% случаев, при этом наиболее распространёнными атопическими заболеваниями являлись аллергический риноконъюнктивит (91%) и атопический дерматит (36%).

Таблица 3. Характеристика пациентов с типичной и атипичной крапивницей
Table 3. Characteristics of patients with typical and atypical urticaria

Признак	Холодовая крапивница		p
	Типичная n=38	Атипичная n=51	
Пол, n (%)			
• мужской	8 (21,1)	15 (29,4)	0,373
• женский	30 (78,9)	36 (70,6)	
Возраст, лет, M±SD	44±15 ДИ 95% 39–49	36±13 ДИ 95% 33–40	0,012*
Возраст дебюта ХолК, лет, M±SD	37±17 ДИ 95% 31–42	27±14 ДИ 95% 23–31	0,003*
Продолжительность ХолК, мес, Me	30 (13–84)	60 (20–168)	0,11
ХСК, n (%)	1 (2,6)	3 (5,9)	0,633
УСТ, балл, Me	10 (6–13)	11 (8–16)	0,093
Ангиоотёки, n (%)	14 (36,8)	25 (49)	0,252
ХолА, n (%)	4 (10,5)	4 (7,8)	0,662
Атопия, n (%)	13 (34,2)	20 (39,2)	0,629
• АРК	12 (31,6)	18 (35,3)	0,714
• БА	6 (7,9)	6 (11,8)	0,755
• АтД	3 (7,9)	0	0,074
Аутоиммунные заболевания, n (%)	7 (18,4)	6 (11,8)	0,545
Наследственность по крапивнице, n (%)	3 (7,9)	5 (9,8)	0,755
IgE общий, МЕ/мл, Me	64,3 (35–86) n=21	95 (32–317) n=19	0,655
СРБ, г/л, Me	3 (1–4)	1 (1–1)	0,007*
Эозинофилы, кл./мкл, Me	114 (100–170)	199 (130–225)	0,001*
Базофилы, кл./мкл, Me	71 (40–95)	32 (10–36)	<0,001*
АГЛС×1, n (%)	27 (71,1)	32 (62,7)	0,412
АГЛС×2/4, n (%)	11 (28,9)	19 (37,3)	0,412

Примечание. * Статистически значимые различия. ХолК — холодовая крапивница; ХСК — хроническая спонтанная крапивница; УСТ — тест по определению контроля над крапивницей; ХолА — холодовая анафилаксия; АРК — аллергический риноконъюнктивит; БА — бронхиальная астма; АтД — атопический дерматит; СРБ — С-реактивный белок; АГЛС — антигистаминные лекарственные средства; АГЛС×1 — терапия стандартными дозами; АГЛС×2/4 — терапия эскалированными дозами до 2 или 4 таблеток.

Note. * Statistically significantly differences. ХолК — cold urticaria; ХСК — chronic spontaneous urticaria; УСТ — Urticaria Control Test; ХолА — cold anaphylaxis; АРК — allergic rhinoconjunctivitis; БА — bronchial asthma; АтД — atopic dermatitis; СРБ — C-reactive protein; АГЛС — antihistaminic drugs; АГЛС×1 — standard-dose therapy; АГЛС×2/4 — escalated-dose therapy to 2 or 4 tablets.

Аутоиммунные заболевания встречались в 15% случаев, из них аутоиммунным тиреоидитом страдали 12 (13,5%) пациентов и по одному случаю пришлось на ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреоидит в сочетании с синдромом Рейно. Наследственный анамнез по крапивнице отмечался в 9% случаев. Медианы уровней общего IgE (70 МЕ/мл при норме 33–293) и С-реактивного белка (1 г/л при норме 1–3) находились в пределах референсных значений. Медиана концентрации эозинофилов и базофилов в когорте составляла 180 кл./мкл (100–200) и 32 кл./мкл (10–80) соответственно.

Основные результаты исследования

Среди пациентов с тХолК и аХолК (табл. 3) преобладают лица женского пола (78,9 и 70,6% соответственно).

В когорте аХолК пациенты статистически значимо моложе (средний возраст 36±13 против 44±15 лет в группе тХолК; $p=0,012$). Возраст дебюта ХолК также достоверно ниже у пациентов с аХолК (27±14 против 37±17 лет; $p=0,003$). По продолжительности заболевания обе группы достоверно не отличаются.

Отмечается низкая распространённость сопутствующей хронической спонтанной крапивницы в обеих группах (2,6 и 5,9% соответственно). Согласно опроснику УСТ (медиана 10 и 11 баллов в группах тХолК и аХолК соответственно; $p=0,093$), имеет место недостаточный контроль заболевания. В обеих группах широко распространены ангиоотёки (36,8% в группе тХолК и 49% в группе аХолК); 10,5% пациентов в группе тХолК и 7,8% аХолК испытывали ХолА, при этом статистически значимой разницы между

группами не получено ($p=0,662$). Сопутствующие atopические заболевания встречались часто (34,2 и 39,2%), достоверной разницы по распространённости каждой отдельной нозологии между двумя группами не получено.

Встречаемость аутоиммунных заболеваний достигала 18,4% у пациентов с тХолК и 11,8% у пациентов с аХолК.

Медиана уровня общего IgE между группами достоверно не отличалась: 64,3 МЕ/мл (35–86) в группе тХолК против 95 МЕ/мл (32–317) в группе аХолК ($p=0,655$). Получена разница между уровнем С-реактивного белка: 3 г/л (1–4) у пациентов с тХолК против 1 г/л (1–1) в группе аХолК, при этом оба показателя находятся в пределах референсных значений. Статистически значимые различия отмечены в уровне эозинофилов, который выше в группе аХолК: Ме 199 кл./мкл (130–225) в группе аХолК и 114 кл./мкл (100–170) в группе тХолК ($p=0,001$), а также уровне базофилов, которые выше у пациентов с тХолК: 32 кл./мкл (10–36) против 71 кл./мкл (40–95) соответственно ($p < 0,001$). При оценке получаемой терапии большинство пациентов с ХолК как типичной, так и атипичной формы получали стандартные дозы АГЛС (71,1% в группе тХолК и 62,7% в группе аХолК). Между объёмом получаемой терапии в группах статистически значимой разницы не получено ($p=0,412$).

Дополнительные результаты исследования

Распределение участников исследования по температурному порогу, среди которых 22 с высоким ($\geq 17^\circ\text{C}$) и 17 с низким ($< 17^\circ\text{C}$) порогом, представлено на рис. 1. Результаты анализа корреляций представлены на рис. 2 и 3.

В группе пациентов с высоким порогом выявлены корреляционные связи (см. рис. 2), имеющие статистическую достоверность ($p < 0,05$):

- развитие ХолА положительно коррелирует с наличием в анамнезе бронхиальной астмы ($r=0,69$; $p < 0,001$) и необходимостью назначения для контроля ХолК эскалированных доз АГЛС ($r=0,4$; $p=0,004$). Данный признак логично отрицательно коррелирует с баллом по УСТ ($r=-0,46$; $p=0,03$), приёмом стандартной дозы АГЛС ($r=-0,58$; $p=0,004$);
- по опроснику УСТ, помимо вышеперечисленного, дополнительно выявлены следующие корреляционные связи: чем дольше продолжительность ХолК, тем выше балл по опроснику УСТ ($r=0,66$; $p=0,001$).

В группе пациентов с низким порогом выявлены корреляционные связи (см. рис. 3), имеющие статистическую достоверность ($p < 0,05$):

- у женщин критический порог температуры по результатам TempTest выше ($r=-0,68$; $p=0,003$). Критический порог температуры также положительно коррелирует с аутоиммунными заболеваниями ($r=0,51$; $p=0,043$);
- наличие ХолА положительно коррелирует с ангиоотёками ($r=0,65$; $p=0,006$) и аутоиммунными заболеваниями ($r=0,75$; $p=0,001$);
- отмечается положительная корреляция между приёмом АГЛС в стандартной дозировке и продолжительностью ХолК ($r=0,63$; $p=0,009$), а также возрастом пациента ($r=0,52$; $p=0,039$).

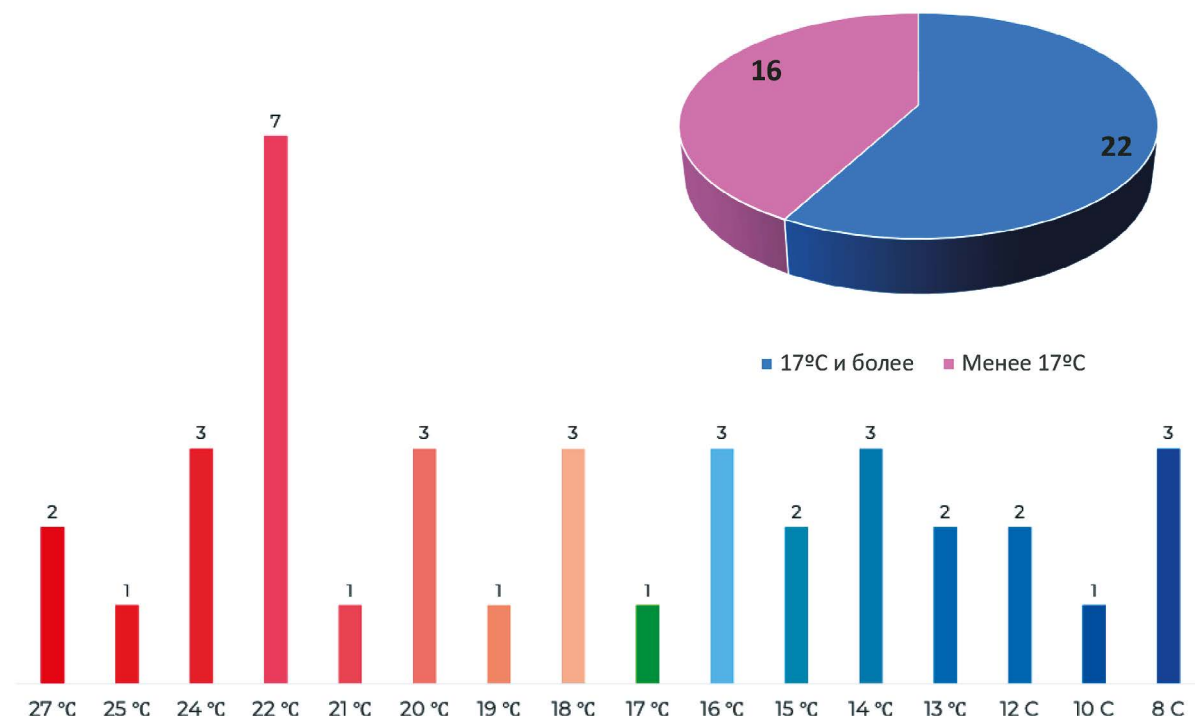


Рис. 1. Распределение пациентов согласно критическому температурному порогу по результату TempTest.

Fig. 1. Distribution of patients according to critical temperature threshold by TempTest result.

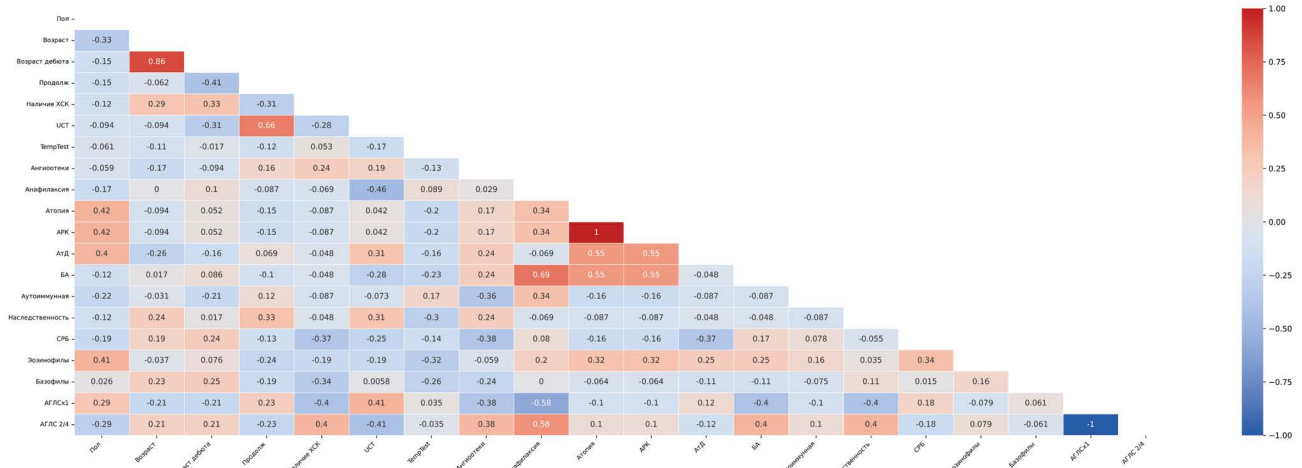


Рис. 2. Корреляционный анализ клинико-эпидемиологических данных в группе высокого критического температурного порога. *Примечание.* Здесь и на рис. 3: Продолж. — продолжительность заболевания; ХСК — хроническая спонтанная крапивница; СРБ — С-реактивный белок; УСТ — тест по определению контроля над крапивницей; АРК — аллергический риноконъюнктивит; БА — бронхиальная астма; АтД — atopический дерматит; Аутоиммунная — аутоиммунная коморбидность; АГЛС — антигистаминные лекарственные средства; АГЛС×1 — терапия стандартными дозами; АГЛС×2/4 — терапия эскалированными дозами до 2 или 4 таблеток.

Fig. 2. Correlation analysis of clinical and epidemiologic data in the high critical temperature threshold group. *Note.* Here and in Fig. 3: Продолж. — duration of illness; ХолК — cold urticaria; ХСК — chronic spontaneous urticaria; UCT — Urticaria Control Test; ХолА — cold anaphylaxis; АРК — allergic rhinoconjunctivitis; БА — bronchial asthma; АтД — atopic dermatitis; СРБ — C-reactive protein; Аутоиммунная — autoimmune comorbidity; АГЛС — antihistaminic drugs; АГЛС×1 — standard-dose therapy; АГЛС×2/4 — escalated-dose therapy to 2 or 4 tablets.

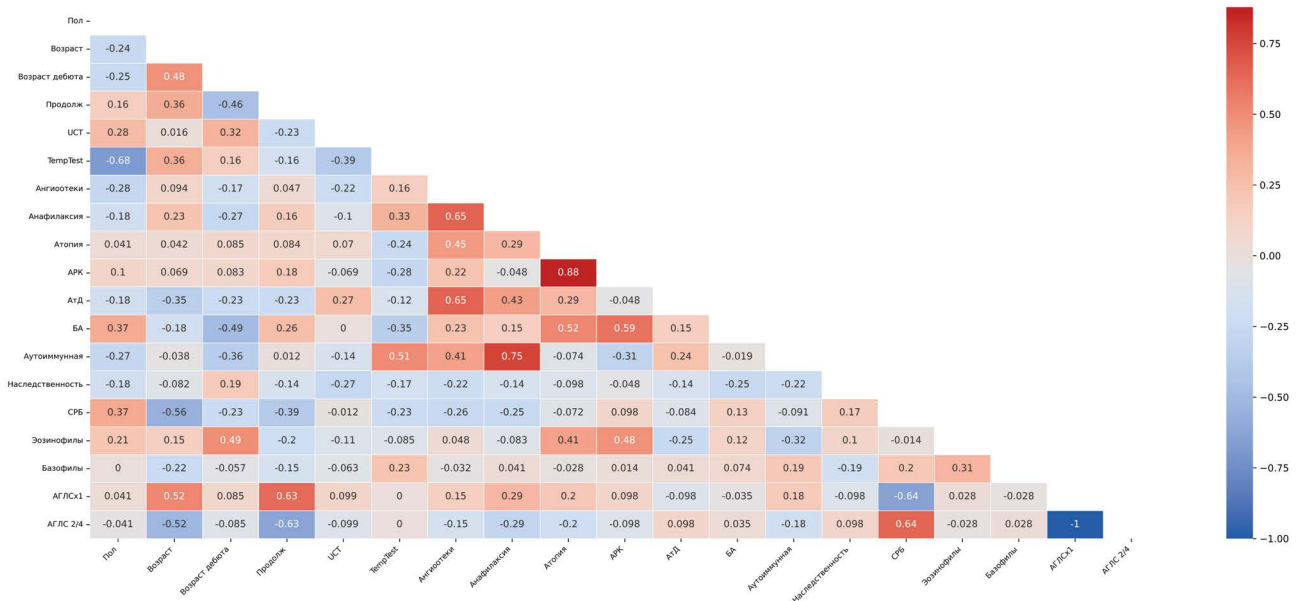


Рис. 3. Корреляционный анализ клинико-эпидемиологических данных в группе низкого температурного порога. **Fig. 3.** Correlation analysis of clinical and epidemiologic data in the low critical temperature threshold group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с изолированной ХолК отмечается ряд характерных признаков, таких как преобладание женского пола, молодой возраст дебюта заболевания, высокая распространённость ангиоотёков, высокая частота ХолА и атопии. Большинство пациентов находится на терапии

стандартными дозами АГЛС. При сравнительном анализе выявлено, что пациенты с аХолК моложе, ХолК у них дебютирует раньше, они имеют более низкий уровень базофилов и более высокий уровень эозинофилов. В группе высокого температурного порога выявлена корреляция ХолА с бронхиальной астмой и необходимостью увеличения дозы АГЛС. Чем ниже показатель УСТ, тем чаще у пациентов выявляется ХолА, и тем меньше продолжительность

заболевания. В группе низкого температурного порога критический порог коррелирует с женским полом и аутоиммунными заболеваниями. ХолА чаще отмечается у пациентов с ангиоотёками и аутоиммунными заболеваниями.

Обсуждение основного результата исследования

Для пациентов с ХолК характерен ряд признаков. Среди женщин данный вид крапивницы распространён несколько чаще [13], что отмечается в изучаемой когорте пациентов как при тХолК, так и аХолК. Интересным является то, что у пациентов с низким порогом существует достоверная корреляция женского пола с критическим порогом температуры по результату TempTest. Факторы, обуславливающие данную корреляцию, нуждаются в дальнейшем изучении.

Для ХолК характерен дебют в более молодом возрасте [6], при этом у пациентов с аХолК возраст дебюта значительно ниже, чем у пациентов с тХолК, как и возраст на момент включения в исследование, что в литературе ранее не описано. Средняя продолжительность заболевания около 4 лет коррелирует с репортируемой продолжительностью ХолК в мире [13–15], тем не менее у некоторых пациентов в приведённой когорте указан временной отрезок до 15 лет. Однако следует учитывать, что на момент включения в исследование ни один из участников не находился в ремиссии заболевания, в связи с чем истинная продолжительность заболевания в нашем исследовании более достоверна. В качестве предикторов более длительного течения заболевания рассматривают раннее начало, тяжёлое течение, а также более высокий температурный порог [1].

По этиологии ХолК разделяют на первичную (идиопатическую) и вторичную (возникшую вследствие аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, вирусных и бактериальных инфекций, укуса перепончатокрылых, приёма некоторых лекарственных средств или употребления пищевых продуктов). Среди наиболее частых коморбидных аутоиммунных заболеваний выделяют системную красную волчанку, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит [16]. В нашей когорте процент распространения аутоиммунных заболеваний в общей группе составляет 15%, в группе тХолК доходит до 18,4%, в группе аХолК — до 11,8%, однако разница между двумя группами статистически недостоверна. Самым часто упоминаемым в литературе аутоиммунным заболеванием является аутоиммунный тиреоидит [16], что подтверждается данными нашей когорты. Интересным является тот факт, что в группе с низким порогом корреляций аутоиммунные заболевания чаще встречаются у пациентов с более высоким критическим порогом температуры и наличием ХолА в анамнезе. Это подчёркивает необходимость дальнейшего изучения вклада аутоиммунных заболеваний в патогенез крапивниц, в том числе ХолК, а также изучения аспектов аутоиммунитета.

Несмотря на то что хроническая спонтанная крапивница не являлась критерием исключения в данном исследовании, отмечалась низкая её распространённость как в общей когорте (4,5%), так и в группах тХолК (2,6%) и аХолК (5,9%). По данным мировой литературы, распространённость хронической спонтанной крапивницы, коморбидной с ХолК, варьирует от 1,8 до более чем 13% [7, 12, 16], при этом в исследовании COLDC-CE сопутствующая хроническая спонтанная крапивница была ассоциирована с более низким уровнем анафилактических реакций и сердечно-сосудистых проявлений как наиболее тяжёлого и достоверного критерия ХолА [7].

Как в общей когорте пациентов, так и в группах тХолК и аХолК отмечается широкое распространение ангиоотёков как симптома ХолК: в частности, в группе аХолК данное проявление отмечалось у половины пациентов. Наличие ангиоотёков свидетельствует о глубоком вовлечении в процесс тканей [17, 18] и рассматривается у пациентов в качестве одного из предикторов ХолА [7]. По данным исследования COLDC-CE, пациенты с ангиоотёками чаще страдают от ХолА, спровоцированной полным погружением в воду или контактом с холодным воздухом. И действительно, по результатам нашего исследования, в когорте пациентов с низким порогом выявлена положительная корреляционная связь между ангиоотёками и ХолА ($p=0,006$).

Под ХолА понимают 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 [7]. ХолА — потенциально жизнеугрожающее состояние, частота встречаемости которого не до конца изучена [3]. По данным проведённых исследований, встречаемость системных холодовых реакций у пациентов с ХолК составляет 4–47% [18–30]. В приведённой когорте ХолА встречалась у 9% пациентов общей группы. ХолА, по данным COLDC-CE, чаще встречалась у пациентов с тХолК, где ею страдала 1/3 пациентов [7]. По результатам нашего исследования, достоверных различий в распространённости ХолА как в общей группе, так и у пациентов с тХолК и аХолК, не получено. Это может быть связано с тем, что исследование проведено в условиях реальной клинической практики, и при наличии в анамнезе эпизодов ХолА пациенты с аХолК чаще обращаются за медицинской помощью.

Необходимо иметь в виду, что системные реакции при аХолК носят более тяжёлый характер, в связи с чем должны быть своевременно распознаны [31]. Хотя ХолА при аХолК, как и при тХолК, может быть спровоцирована различными источниками, видом и степенью холодового воздействия, клиническая связь с холодом обычно менее очевидна, чем при тХолК, ведь при аХолК появление сыпи вызвано снижением температуры тела, а не прямым контактом с холодным предметом [31]. Также хорошо известно, что некоторые пациенты реагируют

только на определённые условия окружающей среды, необходимые для появления симптомов ХолК (например, на повышенную влажность в сочетании с холодным воздухом определённой температуры) [32, 33]. Ранее в литературе было описано, что с развитием тяжёлых системных реакций могут быть ассоциированы такие факторы, как положительные результаты провокационного тестирования [23], длительное течение ХолК, высокий критический температурный порог [20] или развитие орофарингеальных ангиоотёков [34] в анамнезе. По результатам COLDC-CE, в качестве одного из предикторов развития ХолА у пациентов с ХолК была названа также бронхиальная астма [7]. Данная корреляция между ХолА и бронхиальной астмой достоверно отмечена и в нашем исследовании, причём у пациентов с высоким критическим порогом температуры ($p < 0,001$). Помимо этого, в данной когорте отмечено, что наличие ХолА в анамнезе требует чаще назначения для профилактики и купирования симптомов ХолК эскалированных доз АГЛС ($p=0,004$). Выявлено также, что у данных пациентов более низкий балл по опроснику УСТ ($p=0,03$), что говорит о худшем контроле заболевания. Пациенты с высоким риском развития системных реакций должны быть обучены введению адреналина и иметь при себе необходимые препараты [35]. При обследовании пациентам с анафилаксией выдаётся памятка, и они обучаются навыкам самопомощи при ХолА [7, 16].

По данным нашего исследования, примерно у 1/3 пациентов встречаются атопические заболевания, при этом разницы в распространении различных Т2-коморбидностей между группами тХолК и аХолК не получено. Распространённость аллергических заболеваний у пациентов с ХолК, по данным исследований, варьирует. По одним источникам, встречаемость составляет около 25%, что сопоставимо с распространённостью в общей популяции [13, 26], по другим — частота встречаемости достигает 46% [26, 36], при этом показано, что атопическая коморбидность связана с более длительным течением ХолК [26]. IgE-зависимый патогенез ХолК был предложен в качестве одного из потенциальных объяснений связи между атопией и ХолК [36]. Была выдвинута гипотеза о наличии аутоантител IgE, реагирующих против специфических кожных антигенов только при низкой температуре [37]. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Интересным является достоверно более высокий уровень эозинофилов в группе аХолК и базофилов в группе тХолК. Роль данных клеток в патогенезе ХолК в настоящее время плохо изучена. Имеются лишь некоторые данные о тканевых эозинофилах: так, в исследовании С. Çaytemel и соавт. [38] в биоптате уртикарного элемента присутствие эозинофилов наряду с нейтрофилами было статистически значимо выше, чем в интактной ткани. Исследования, касающиеся эозинофилов периферической крови, отсутствуют. Роль базофилов в настоящее время также дискутабельна. Обсуждаются аспекты выделения гистамина из базофилов под действием холодого стимула [39].

Что касается объёма терапии, то большинству пациентов как в общей когорте, так и в группах тХолК и аХолК назначалась терапия АГЛС в стандартной дозе с целью контроля заболевания. Пациенты с аХолК, как и при тХолК, обычно хорошо реагируют на терапию АГЛС, назначаемую как для купирования симптомов, так и с целью долгосрочной профилактики [40]. Интересной является достоверно выявленная положительная корреляция в группе пациентов с низким температурным порогом: при более длительной продолжительности заболевания пациенты чаще получают стандартную дозу АГЛС ($p=0,009$) и относятся к более старшей возрастной категории ($p=0,039$). Ранее данные корреляции в научной литературе не описывались, поэтому нуждаются в дальнейшем изучении.

Поскольку опросник УСТ заполнялся на момент инициального приёма и включения в исследование, ранее на амбулаторном этапе часть пациентов не получала терапии по ряду причин, таких как тёплое время года, отсутствие инициации терапии на амбулаторном этапе, низкая комплаентность. С этим фактом связана медиана УСТ как в общей когорте (11 баллов), так и в группах тХолК (10 баллов) и аХолК (11 баллов), которая соответствует плохому контролю заболевания. При этом для пациентов группы высокого температурного порога отмечена связь более длительной продолжительности заболевания с более высоким баллом по опроснику УСТ ($r=0,66$; $p=0,001$). Данный факт может свидетельствовать о том, что со временем пациенты даже с высоким температурным порогом адаптируются к заболеванию и при правильном соблюдении элиминационных мероприятий и рекомендаций могут контролировать симптомы ХолК. Оценка данного показателя нуждается в динамическом наблюдении, что является перспективой для дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является отсутствие динамического наблюдения за пациентами и оценки эффективности проводимой терапии. В исследовании также отсутствует определение критического временного порога по результатам TempTest, а в связи с ограниченными техническими возможностями прибора (менее 4–5°C) невозможно было выявить очень низкий температурный порог у пациентов с атипичной формой. Данные аспекты являются перспективой для будущих исследований. Кроме того, поскольку размер выборки предварительно не рассчитывался, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует ряд факторов, характеризующих ХолК (преобладание женского пола, дебют в молодом возрасте,

длительная персистенция симптомов, широкое распространение ангиоотёков, атопии и высокая частота встречаемости ХолА). Всё это в совокупности делает данный вид крапивницы весомой проблемой, особенно для стран с холодным климатом.

Авторами статьи выявлены признаки, отличающие типичную форму ХолК от атипичной. По данным нашего исследования, это более молодой возраст у пациентов с аХолК, более ранний дебют заболевания, а также более высокий уровень эозинофилов и низкий — базофилов периферической крови. Интересным аспектом является частое выявление аутоиммунных заболеваний, а также наличие корреляции с частотой встречаемости аутоиммунных заболеваний у пациентов с более высоким значением критического порога температуры и наличием ХолА в анамнезе, что требует от нас повышенного внимания к аспектам аутоиммунитета и его влиянию на возникновение ассоциированных аллергических заболеваний, в том числе хронической индуцированной крапивницы.

Поскольку ХолА является жизнеугрожающим состоянием и часто встречается у пациентов с ХолК, необходимо выявлять клинические особенности и предикторы неблагоприятного течения заболеваний. В нашем исследовании обсуждались наличие в анамнезе ангиоотёков, бронхиальной астмы. Пациенты с ХолА чаще требовали назначения эскалированных доз АГЛС и имели низкий уровень контроля заболевания. У пациентов с ХолК необходимо изучение эффективности АГЛС на более широкой выборке. Актуален также вопрос применения омализумаба, поскольку в настоящее время возможно его применение лишь по показаниям у пациентов с сопутствующей неконтролируемой хронической спонтанной крапивницей.

Все вышеперечисленные аспекты подчёркивают актуальность дальнейшего изучения ХолК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bizjak M., Košnik M., Terhorst-Molawi D., et al. Cold agglutinins and cryoglobulins associate with clinical and laboratory parameters of cold urticaria // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 665491. doi: 10.3389/fimmu.2021.665491
2. Bizjak M., Maurer M., Košnik M., et al. Severe cold urticaria can point to an underlying clonal mast cell disorder // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 8. P. 2609–2613. doi: 10.1111/all.14844
3. Fernando S.L. Cold-induced anaphylaxis // *J Pediatr.* 2009. Vol. 154, N 1. P. 148–148.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.06.033
4. Sampson H.A., Mendelson L., Rosen J.P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N Engl J Med.* 1992. Vol. 327, N 6. P. 380–384. doi: 10.1056/NEJM199208063270603
5. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
6. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: The EAACI/

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.С. Лебедкина, Г.В. Андренова, Д.С. Фомина — обзор литературы, сбор и анализ данных пациентов, написание и редактирование текста статьи; А.Д. Душкин, А.А. Чернов — сбор и обработка статистических данных, формирование результатов исследования, Е.А. Никитина — сбор литературных источников и данных пациентов; М.А. Лысенко, А.В. Караулов — курирование работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.S. Lebedkina, D.S. Fomina, G.V. Andrenova — a literature review, collecting and analyzing patient data, writing of the article, editing of the article; A.D. Dushkin, A.A. Chernov — collection and processing of statistical data, formation of research results, E.A. Nikitina — literature and patient data collection; M.A. Lysenko, A.V. Karaulov — project supervision.

- GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy.* 2016. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
7. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 7. P. 2185–2199. doi: 10.1111/all.15194
8. Młynek A., Magerl M., Siebenhaar F., et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria // *Br J Dermatol.* 2010. Vol. 162, N 1. P. 198–200. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09441.x
9. Kaplan A.P., Garofalo J., Sigler R., Hauber T. Idiopathic cold urticaria: In vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies // *N Engl J Med.* 1981. Vol. 305, N 18. P. 1074–1077. doi: 10.1056/NEJM198110293051808
10. Marchal V., Reguiat Z. Efficacy of dupilumab in severe idiopathic cold urticaria: A case report // *J Dermatolog Treat.* 2023. Vol. 34, N 1. P. 2182620. doi: 10.1080/09546634.2023.2182620
11. Poulsen L.K., Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development // *Ann Med.* 2007. Vol. 39, N 6. P. 440–456. doi: 10.1080/07853890701449354

12. Крапивница. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России, 2023. 97 с.
13. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients // *J Am Acad Dermatol*. 1985. Vol. 13, N 4. P. 636–644. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70208-3
14. Möller A., Henning M., Zuberbier T., Czarnetzki-Henz B.M. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. (German)] // *Hautarzt*. 1996. Vol. 47, N 7. P. 510–514. doi: 10.1007/s001050050461
15. Deza G., Brasileiro A., Bertolín-Colilla M., et al. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 75, N 5. P. 918–924.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.017
16. Maltseva N., Borzova E., Fomina D., et al.; COLD-CE Steering Committee. Cold urticaria: What we know and what we do not know // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
17. Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: Associated risk factors // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 2. P. 464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
18. Singleton R., Halverstam C.P. Diagnosis and management of cold urticaria // *Cutis*. 2016. Vol. 97, N 1. P. 59–62.
19. Ginter K., Ahsan D.M., Bizjak M., et al. Cryoglobulins, cryofibrinogens, and cold agglutinins in cold urticaria: Literature review, retrospective patient analysis, and observational study in 49 patients // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 675451. doi: 10.3389/fimmu.2021.675451
20. Jain S.V., Mullins R.J. Cold urticaria: A 20-year follow-up study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, N 12. P. 2066–2071. doi: 10.1111/jdv.13841
21. Paulino M., Costa C., Neto M., Pedro E. Cold urticaria. Characterizing the population from an urticaria outpatient clinic // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021. P. S1578-2190(21)00182-7. doi: 10.1016/j.adengl.2021.05.020
22. Kulthanan K., Tuchinda P., Chularojanamontri L., Kiratiwongwan R. Cold urticaria: Clinical features and natural course in a tropical country // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019. Vol. 11, N 4. P. 538–547. doi: 10.4168/aaair.2019.11.4.538
23. Yee C.S., El Khoury K., Albuhairei S., et al. Acquired cold-induced urticaria in pediatric patients: A 22-year experience in a tertiary care center (1996–2017) // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 3. P. 1024–1031.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.025
24. Stepaniuk P., Vostretsova K., Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018. Vol. 14. P. 85. doi: 10.1186/s13223-018-0310-5
25. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., et al. 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. Vol. 123, N 3. P. 672–679. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.008
26. Katsarou-Katsari A., Makris M., Lagogianni E., et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: A 10-year prospective study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. Vol. 22, N 12. P. 1405–1411. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02840.x
27. Alangari A.A., Twarog F.J., Shih M.C., Schneider L.C. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, N 4. P. e313–317. doi: 10.1542/peds.113.4.e313
28. Mathelier-Fusade P., Aïssaoui M., Bakhos D., et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria // *Arch Dermatol*. 1998. Vol. 134, N 1. P. 106–107. doi: 10.1001/archderm.134.1.106
29. Wanderer A.A., Grandel K.E., Wasserman S.I., Farr R.S. 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 // *J Allergy Clin Immunol*. 1986. Vol. 78, N 3, Pt 1. P. 417–423. doi: 10.1016/0091-6749(86)90027-8
30. Doeglas H.M., Rijnten W.J., Schröder F.P., Schirm J. Cold urticaria and virus infections: A clinical and serological study in 39 patients // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 114, N 3. P. 311–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02822.x
31. Illig L., Paul E., Brück K., Schwennicke H.P. Experimental investigations on the trigger mechanism of the generalized type of heat and cold urticaria by means of a climatic chamber // *Acta Derm Venereol*. 1980. Vol. 60, N 5. P. 373–380. doi: 10.2340/0001555560373380
32. Kivity S., Schwartz Y., Wolf R., Topilsky M. Systemic cold-induced urticaria—clinical and laboratory characterization // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 85, N 1 Pt 1. P. 52–54. doi: 10.1016/0091-6749(90)90220-x
33. Wanderer A.A., Hoffman H.M. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. Vol. 24, N 2. P. 259–286, vii. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.001
34. Mathelier-Fusade P., Aïssaoui M., Bakhos D., et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria // *Arch Dermatol*. 1998. Vol. 134, N 1. P. 106–107. doi: 10.1001/archderm.134.1.106
35. Gernez Y., Sicherer S.H., Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1396–1399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.030
36. Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: Associated risk factors // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 2. P. 464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
37. Hochstadter E.F., Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: Challenges in diagnosis and management // *BMJ Case Rep*. 2013. Vol. 2013. P. bcr2013010441. doi: 10.1136/bcr-2013-010441
38. Çaytemel C., Türkoğlu Z., Ağırgöl Ş., et al. A Proposal for the etiopathogenesis of acquired cold urticaria: Role of substance P, angiotensin-converting enzyme and mast cell chymase // *Indian J Dermatol*. 2022. Vol. 67, N 2. P. 205. doi: 10.4103/ijd.ijd_694_21
39. Hessler H.J., Pufahl C., Christophers E. Decreased releasability of basophils from patients with cold urticaria after cold exposure // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989. Vol. 89, N 2-3. P. 236–241. doi: 10.1159/000234952
40. Kaplan A.P., Greaves M. Urticaria and angioedema. In: Mosby, allergies principle and practice, 5th ed. St. Louis; 1998. P. 1104–1122.

REFERENCES

1. Bizjak M, Košnik M, Terhorst-Molawi D, et al. Cold agglutinins and cryoglobulins associate with clinical and laboratory parameters of cold urticaria. *Front Immunol*. 2021;12:665491. doi: 10.3389/fimmu.2021.665491
2. Bizjak M, Maurer M, Košnik M, et al. Severe cold urticaria can point to an underlying clonal mast cell disorder. *Allergy*. 2021;76(8):2609–2613. doi: 10.1111/all.14844
3. Fernando S.L. Cold-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2009;154(1):148–148.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.06.033
4. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6):380–384. doi: 10.1056/NEJM199208063270603
5. 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
6. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
7. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study. *Allergy*. 2022;77(7):2185–2199. doi: 10.1111/all.15194
8. Młynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):198–200. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09441.x
9. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, Hauber T. Idiopathic cold urticaria: In vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med*. 1981;305(18):1074–1077. doi: 10.1056/NEJM198110293051808
10. Marchal V, Reguiaz Z. Efficacy of dupilumab in severe idiopathic cold urticaria: A case report. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2182620. doi: 10.1080/09546634.2023.2182620
11. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. *Ann Med*. 2007;39(6):440–456. doi: 10.1080/07853890701449354
12. *Urticaria*. Clinical recommendations. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Union of Paediatricians of Russia; 2023. 97 p. (In Russ).
13. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):636–644. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70208-3
14. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. (German)]. *Hautarzt*. 1996;47(7):510–514. doi: 10.1007/s001050050461
15. Deza G, Brasileiro A, Bertolin-Colilla M, et al. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):918–924.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.017
16. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al.; COLD-CE Steering Committee. Cold urticaria: What we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76(4):1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
17. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, et al. 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. Singleton R, Halverstam CP. Diagnosis and management of cold urticaria. *Cutis*. 2016;97(1):59–62.
19. Ginter K, Ahsan DM, Bizjak M, et al. Cryoglobulins, cryofibrinogens, and cold agglutinins in cold urticaria: Literature review, retrospective patient analysis, and observational study in 49 patients. *Front Immunol*. 2021;12:675451. doi: 10.3389/fimmu.2021.675451
20. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: A 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2066–2071. doi: 10.1111/jdv.13841
21. Paulino M, Costa C, Neto M, Pedro E. Cold urticaria. Characterizing the population from an urticaria outpatient clinic. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021:S1578-2190(21)00182-7. doi: 10.1016/j.adengl.2021.05.020
22. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Kiratiwongwan R. Cold urticaria: Clinical features and natural course in a tropical country. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):538–547. doi: 10.4168/aa.2019.11.4.538
23. Yee CS, El Khoury K, Albuhairei S, et al. Acquired cold-induced urticaria in pediatric patients: A 22-year experience in a tertiary care center (1996–2017). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1024–1031.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.025
24. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:85. doi: 10.1186/s13223-018-0310-5
25. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. 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.jaci.2008.12.008
26. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: A 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(12):1405–1411. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02840.x
27. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*. 2004;113(4):e313–317. doi: 10.1542/peds.113.4.e313
28. Mathelier-Fusade P, Aïssaoui M, Bakhos D, et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):106–107. doi: 10.1001/archderm.134.1.106
29. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(3 Pt 1):417–423. doi: 10.1016/0091-6749(86)90027-8
30. Doeglas HM, Rijnten WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: A clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol*. 1986;114(3):311–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02822.x
31. Illig L, Paul E, Brück K, Schwennicke HP. Experimental investigations on the trigger mechanism of the generalized type of heat and cold urticaria by means of a climatic chamber. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(5):373–380. doi: 10.2340/0001555560373380
32. Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, Topilsky M. Systemic cold-induced urticaria—clinical and laboratory characterization. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(1 Pt 1):52–54. doi: 10.1016/0091-6749(90)90220-x

- 33.** Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):259–286, vii. doi: 10.1016/j.jac.2004.01.001
- 34.** Mathelier-Fusade P, Aïssaoui M, Bakhos D, et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol.* 1998;134(1):106–107. doi: 10.1001/archderm.134.1.106
- 35.** Gernez Y, Sicherer SH, Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1396–1399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.030
- 36.** Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, et al. 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
- 37.** Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: Challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013010441. doi: 10.1136/bcr-2013-010441
- 38.** Çaytemel C, Türkoğlu Z, Ağırgöl Ş, et al. A Proposal for the etiopathogenesis of acquired cold urticaria: Role of substance P, angiotensin-converting enzyme and mast cell chymase. *Indian J Dermatol.* 2022;67(2):205. doi: 10.4103/ijd.ijd_694_21
- 39.** Hessler HJ, Pufahl C, Christophers E. Decreased releasability of basophils from patients with cold urticaria after cold exposure. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1989;89(2-3):236–241. doi: 10.1159/000234952
- 40.** Kaplan AP. *Urticaria and angioedema.* In: Mosby, allergies principle and practice, 5th edn. St. Louis; 1998. P. 1104–1122.

ОБ АВТОРАХ

* Лебедкина Марина Сергеевна;

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: 0000-0002-9545-4720;
eLibrary SPIN: 1857-8154;
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Андренова Гэрэлма Владимировна;

ORCID: 0000-0001-7053-3900;
eLibrary SPIN: 2891-1650;
e-mail: Andrenovagv@gmail.com

Чернов Антон Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6209-387X;
eLibrary SPIN: 5893-5394;
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

Душкин Александр Дмитриевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8013-5276;
eLibrary SPIN: 3857-0010;
e-mail: alex@drdushkin.ru

Никитина Екатерина Андреевна;

ORCID: 0000-0002-0865-8355;
eLibrary SPIN: 3507-9106;
e-mail: katrin88866@gmail.com

Караулов Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1930-5424;
eLibrary SPIN: 4122-5565;
e-mail: drkaraulov@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6010-7975;
eLibrary SPIN: 3887-6250;
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-5083-6637;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Marina S. Lebedkina;

address: 3 Pekhhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9545-4720;
eLibrary SPIN: 1857-8154;
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Gerelma V. Andrenova;

ORCID: 0000-0001-7053-3900;
eLibrary SPIN: 2891-1650;
e-mail: Andrenovagv@gmail.com

Anton A. Chernov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-6209-387X;
eLibrary SPIN: 5893-5394;
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

Alexander D. Dushkin, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-8013-5276;
eLibrary SPIN: 3857-0010;
e-mail: alex@drdushkin.ru

Ekaterina A. Nikitina;

ORCID: 0000-0002-0865-8355;
eLibrary SPIN: 3507-9106;
e-mail: katrin88866@gmail.com

Alexander V. Karaulov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-1930-5424;
eLibrary SPIN: 4122-5565;
e-mail: drkaraulov@mail.ru

Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-6010-7975;
eLibrary SPIN: 3887-6250;
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-5083-6637;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author