

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию

Н.П. Мальцева¹, Д.С. Фомина^{1, 2}, С.А. Сердотецкова^{1, 3}, Е.В. Ковалькова¹, М.С. Лебедкина¹,
А.Ю. Скворцова¹, А.А. Чернов¹, А.В. Караулов², М.А. Лысенко¹

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Распространённость заболеваемости холинергической крапивницей достаточно высока и составляет 0,02–11,2% в популяции. Наиболее подверженная заболеванию возрастная группа — молодые взрослые. Для холинергической крапивницы характерна многолетняя длительность персистенции симптомов. Зачастую уртикарные элементы могут быть распространёнными; у пациентов нередко присутствуют системные реакции, существенно снижая качество их жизни. В настоящее время не выделены однозначные предикторы развития анафилаксии и тяжёлого течения заболевания.

Цель — выявление корреляции между клиническими, лабораторными, патогенетическими особенностями у пациентов с холинергической крапивницей и прогнозом/тяжестью течения заболевания, риском развития системных реакций, влиянием на качество жизни и эффективностью терапии.

Материалы и методы. Проведён ретроспективно-проспективный анализ данных электронной медицинской документации системы ЕМИАС г. Москвы с 2017 по 2021 год. В 613 случаях из 17 715 зарегистрированных больных с диагнозом хронической индуцированной крапивницы специалисты амбулаторного звена предположили наличие холинергической крапивницы. На момент интервью критериям включения в исследование соответствовали и дали согласие на проведение обследования 86 человек. В период с января 2022 по декабрь 2022 года пациентов приглашали на амбулаторный приём/госпитализацию, проводили комплексное обследование. У 38 пациентов с соответствующим триггерассоциированным анамнезом диагноз холинергической крапивницы верифицировали методом провокационного тестирования.

Результаты. В исследовании преобладали женщины (68,4%); средний возраст пациентов составил 26,5 года; возраст дебюта заболевания — 18 лет; длительность заболевания — 57,5 месяцев. У 50% пациентов диагностировали аллергические заболевания. Наличие анафилаксии фиксировали в 26% случаев, у таких пациентов достоверно чаще наблюдали ангиоотёки. Для группы пациентов с положительными результатами теста с аутологичной сывороткой были характерны более старший возраст, большая продолжительность заболевания и меньшая эффективность стандартных доз антигистаминных препаратов. В результате анализа значений валидизированного опросника Dermatology Life Quality Index (дерматологический индекс качества жизни) почти 80% больных отметили умеренное, выраженное или чрезвычайно выраженное влияние на качество жизни.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии холинергической крапивницы на качество жизни. В результате проведённого анализа выявлены важные закономерности и тенденции, а именно связь между ранним возрастом дебюта с большей продолжительностью заболевания, наличием ангиоотёков и анафилаксии, положительными результатами теста с аутологичной сывороткой и длительностью симптомов крапивницы, ответом на терапию антигистаминными препаратами. Выделение пациентов с клинической картиной анафилаксии в анамнезе в отдельную группу высокого риска необходимо как для повышения настороженности медицинского персонала, так и обучения больных самостоятельному использованию эпинефрина.

Ключевые слова: холинергическая крапивница; провокационное тестирование; аутологичная сыворотка; антигистаминные препараты.

Как цитировать

Мальцева Н.П., Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Ковалькова Е.В., Лебедкина М.С., Скворцова А.Ю., Чернов А.А., Караулов А.В., Лысенко М.А. Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

Cholinergic urticaria: search for predictors of course severity and response to therapy

Natalia P. Maltseva¹, Daria S. Fomina^{1,2}, Sofia A. Serdotetskova^{1,3}, Elena V. Kovalkova¹, Marina S. Lebedkina¹, Anastasia Yu. Skvortsova¹, Anton A. Chernov¹, Alexander V. Karaulov², Mariana A. Lysenko¹

¹ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Cholinergic urticaria has affected 0.02–11.2% of the population. Young adults are the most frequently affected age group, and the long-term duration of the disease is typical. Urticarial elements can often be generalized, and systemic reactions are often present in patients with cholinergic urticaria, significantly reducing their quality of life. At present, no clear predictors of anaphylaxis and a severe disease course have been identified.

AIM: To evaluate the clinical, laboratory, and pathogenetic features of patients with cholinergic urticaria and identify correlations between them, disease prognosis/severity, and effectiveness of therapy.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective-prospective analysis of data from the Moscow EMIAS electronic medical data system recorded between 2017 and 2021 was performed, of which 613 patients were presumed to have cholinergic urticaria by outpatient specialists. During the interview, 86 people qualified for and accepted the screening. Between January 2022 and December 2022, patients were invited to outpatient appointments/hospitalization and underwent a comprehensive evaluation. In 38 patients with a relevant trigger-associated history, the diagnosis of cholinergic urticaria was verified by provocation testing.

RESULTS: Women predominated in the study (68.4%). The mean patient age was 26.5 years, the age at disease onset was 18 years, and the disease duration was 57.5 months. Allergic diseases were diagnosed in 50% of the patients. Anaphylaxis was recorded in 26% of the cases, and angioedema was significantly more frequently observed in these patients. Patients who tested positive with autologous serum were characterized by older age, longer disease duration, and lower efficacy with standard doses of antihistamines. In an analysis of the Dermatology Life Quality Index validated questionnaire, nearly 80% of the patients reported a moderate, strong, or extremely strong effect on their quality of life.

CONCLUSIONS: The results showed a significant effect of cholinergic urticaria on the quality of life. This analysis reveals important correlations and patterns — an association between early age at disease onset and longer disease duration, presence of angioedema and anaphylaxis, a positive test with autologous serum and duration of urticaria symptoms, and response to antihistamine therapy. Patients with a history of anaphylaxis must be identified as a separate high-risk group to increase the awareness of medical staff and educate such patients on the use of epinephrine.

Keywords: cholinergic urticaria; provocation testing; autologous serum; antihistamines.

To cite this article

Maltseva NP, Fomina DS, Serdotetskova SA, Kovalkova EV, Lebedkina MS, Skvortsova AY, Chernov AA, Karaulov AV, Lysenko MA. Cholinergic urticaria: search for predictors of course severity and response to therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):19–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

ОБОСНОВАНИЕ

Для холинергической крапивницы (ХолинергК) характерно возникновение мелких уртикарных элементов на фоне повышения температуры тела и усиленного потоотделения (вследствие физической нагрузки, эмоционального стресса, приёма горячей ванны или пребывания в сауне/бане, употребления горячей и/или острой пищи, напитков и пр.) [1].

Эпидемиологические данные пациентов с ХолинергК различны и варьируют от 0,02 до 11,2% в общей популяции, коррелируя с климатом в оцениваемой стране [2, 3]. По данным некоторых авторов, распространённость ХолинергК ниже в тропических странах и имеет продолжительность персистенции симптомов 4,3 года [4]. В отношении продолжительности ХолинергК в других климатических зонах данные литературы ограничены, однако все исследователи описывают многолетнюю длительность заболевания [5]. Наиболее подверженная заболеванию ХолинергК возрастная группа — молодые взрослые: до 20% пациентов болеют в возрасте 26–28 лет [6].

Несмотря на то что уртикарные элементы при ХолинергК регрессируют достаточно быстро (в среднем в течение 1 ч), они могут быть многочисленными, существенно ограничивая активность пациентов и значительно снижая качество их жизни [7, 8]. Принципиальное значение это имеет для профессиональных спортсменов, у которых нередко диагностируют ХолинергК [9]. Жизнеугрожающие симптомы в виде системных реакций (затруднение дыхания, свистящие хрипы, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, головокружение, слабость, потеря сознания) часто регистрируют у пациентов с ХолинергК [10]. Подобный симптомокомплекс необходимо дифференцировать от анафилаксии физической нагрузки, для возникновения которой необходима собственно мышечная активность, а не пассивное согревание/повышение температуры тела [11].

ХолинергК зачастую (до 57% случаев) ассоциирована с аллергическими заболеваниями [12], среди которых наиболее часто (30% случаев) диагностируют атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальную астму [13].

В отношении патогенеза ХолинергК рассматривают несколько возможных механизмов: сенсibilизацию к аутоантигенам потовой жидкости, функциональные расстройства потоотделения в виде гипо- и ангидроза, нарушение метаболизма ацетилхолина и проницаемости сосудистой стенки с дисфункцией иннервации кожного покрова [14–17].

Японские исследователи предлагают модель классификации ХолинергК на основании патогенетических механизмов:

- ХолинергК, обусловленная дегрануляцией тучных клеток посредством воздействия антигенов пота (тест с аутологичной сывороткой отрицательный) [18, 19];
- фолликулярный тип ХолинергК вследствие дегрануляции тучных клеток и формирования аутоантител на фоне повышения температуры тела (тест с аутологичной сывороткой положительный) [20];

- ХолинергК с ангиоотёками и высокой частотой коморбидного атопического дерматита вследствие развития аутосенсibilизации к элементам пота [21];
- ХолинергК с ангидрозом и/или гипогидрозом [22].

ХолинергК от других типов хронической крапивницы отличают мелкоточечные уртикарные элементы (1–3 мм в диаметре) на фоне гиперемизированной кожи, возникающие через 15–30 мин после воздействия триггера [23].

У пациентов, имеющих анамнестическую связь с причинно-значимыми триггерами, диагноз ХолинергК верифицируют методом провокационного тестирования посредством постепенного повышения температуры тела на фоне физической нагрузки или приёма горячей ванны [24, 25].

Динамику степени тяжести ХолинергК, как и эффективность проводимой терапии, позволяет оценить применение валидизированных опросников: UCT (Urticaria Control Test — индекс активности крапивницы), DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни), CholUAS (Cholinergic Urticaria Activity Score — оценка активности холинергической крапивницы), CholU-QoL (Cholinergic Urticaria-Quality of Life Questionnaire — опросник качества жизни при холинергической крапивнице) [8, 26, 27].

Многие исследователи отмечают эффективность терапии стандартными и эскалационными дозами неседативных антигистаминных препаратов у части пациентов с ХолинергК [28–30]. У пациентов, рефрактерных к данной терапии, согласно данным ряда авторов [31–34], может быть эффективным лечение омализумабом. Однако не все исследователи описывают его эффективность у пациентов с ХолинергК [35]. Применение омализумаба ограничивает в том числе и отсутствие официальных рекомендаций для индуцированных форм хронической крапивницы [36]. Пациентам с системными реакциями в анамнезе, а также с высоким риском развития анафилаксии необходимо назначение эпинефрина [37].

Цель исследования — выявление корреляции между клиническими, лабораторными, патогенетическими особенностями у пациентов с холинергической крапивницей и прогнозом/тяжестью течения заболевания, риском развития системных реакций, влиянием на качество жизни, эффективностью терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведён проспективно-ретроспективный анализ данных электронной медицинской документации системы ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система) г. Москвы с 2017 по 2021 год. С января 2017 года по декабрь 2021 года 17 715 пациентам был выставлен диагноз хронической индуцированной крапивницы, из них у 613 больных специалисты амбулаторного

звена (терапевты, врачи общей практики, дерматовенерологи, аллергологи-иммунологи) предположили наличие холинергической крапивницы (L50.5 по МКБ-10). На момент интервью критериям включения в исследование соответствовали и дали согласие на проведение обследования 86 человек. В период с января 2022 по декабрь 2022 года пациенты были приглашены на амбулаторный приём/госпитализацию и прошли комплексное обследование.

Критерии соответствия

Диагноз у 38 пациентов с соответствующим триггерасоцированным анамнезом верифицировали путём проведения провокационного тестирования. В дальнейшем исследовании участвовали только пациенты старше 18 лет с положительными результатами провокационного теста.

Описание медицинского вмешательства

Протокол провокационного тестирования включал физическую нагрузку на беговой дорожке с постепенным повышением показателей пульса на 3 удара каждую минуту в течение 30 мин. Тест продолжали до возникновения уртикарных элементов на коже. Дополнительно оценивали гемодинамические показатели: частоту сердечных сокращений, артериальное давление в начале теста и по его окончании. Пациенты с положительным результатом тестирования находились под наблюдением медицинского персонала в течение 24 ч. Промежуток времени от начала тестирования до появления типичных высыпаний условно оценивали как индивидуальный пороговый уровень.

Таблица 1. Характеристика участников исследования с холинергической крапивницей

Table 1. Demographic characteristics, clinical data, and comorbid pathologies of patients with cholinergic urticaria

Параметр	Значение
Пол, <i>n</i> (%):	
• мужской	12 (31,6)
• женский	26 (68,4)
Возраст, лет (медиана, IQR)	26,5 (21–28)
Возраст дебюта, лет (медиана, IQR)	18 (16–21)
Продолжительность, мес (медиана, IQR)	57,5 (32–118,5)
Ангиоотёки, <i>n</i> (%)	10 (26,3)
Анафилаксия/системные реакции, <i>n</i> (%)	10 (26,3)
Аллергические заболевания, <i>n</i> (%):	19 (50)
• аллергический ринит	18 (47)
• атопический дерматит	3 (8)
• бронхиальная астма	1 (3)
Аутоиммунная патология, <i>n</i> (%)	5 (13,2)
Коморбидная крапивница, <i>n</i> (%):	
• спонтанная	5 (15)
• дермографическая	5 (15)
• холодовая	4 (12)

У отдельных пациентов забирали образцы крови для последующего центрифугирования и выполнения теста с аутологичной сывороткой.

Степень влияния симптомов крапивницы на активность и качество жизни пациентов оценивали посредством интерпретации результатов валидизированного опросника DLQI:

- 0–1 — заболевание не влияет на качество жизни;
- 2–5 — оказывает незначительное влияние;
- 6–10 — оказывает умеренное влияние;
- 11–20 — оказывает сильное влияние;
- 21–30 — чрезвычайно сильное влияние на качество жизни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ПМГМУ И.М. Сеченова (протокол 08вн-1221 от 13.12.2021).

Статистический анализ

Предварительный расчёт необходимого размера выборки не проводили.

При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиану, интерквартильный размах (interquartile range, IQR). Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса в зависимости от количества сравниваемых рядов; для сравнения качественных характеристик — критерий χ^2 Пирсона. При сравнении нелинейных показателей применяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v. 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 38 пациентов с диагнозом ХолинергК, верифицированным провокационным тестированием.

Среди пациентов преобладали женщины (68,4%). Медиана возраста пациентов — 26,5 года; возраст дебюта заболевания — 18 лет. Обращает на себя внимание длительность персистенции симптомов ХолинергК: средний показатель составил 57,5 месяцев.

У 50% пациентов диагностировали сопутствующие аллергические заболевания, из них наиболее часто выявляли аллергический ринит ($n=18$, 47%). Сопутствующую аутоиммунную патологию наблюдали нечасто — у 13% пациентов. У некоторых пациентов выявляли другие коморбидные типы хронической крапивницы: спонтанную (15%) и индуцированную (дермографическую и холодовую — 15 и 12% соответственно); табл. 1.

Основные результаты исследования

В результате проведённого анализа выявлена корреляционная связь между длительностью заболевания и возрастом дебюта ХолинергК: КК (коэффициент корреляции) = $-0,582$ ($p < 0,001$). Таким образом, чем более ранний возраст дебюта крапивницы у пациента, тем более вероятно длительная (зачастую многолетняя) персистенция симптомов крапивницы (рис. 1).

Зафиксирована достаточно высокая распространённость анафилаксии и ангиоотёков — 26,3 и 26,3% соответственно. Наиболее частым триггером развития анафилаксии выступала физическая нагрузка (почти 90% случаев). Учитывая такие высокие показатели в изучаемой когорте, отдельно были рассмотрены группы пациентов с подобными анамнестическими указаниями и без них. Проведённый сравнительный анализ выявил достоверно более частое возникновение ангиоотёков в группе с анафилаксией ($p=0,001$). Отмечена также тенденция большей эффективности терапии эскалационными дозами антигистаминных препаратов у пациентов без анафилаксии — 30 против 62,5%. Интересен тот факт, что показатели меньших пороговых значений характерны для группы без анафилаксии, однако эти данные недостоверны ($p=0,085$); табл. 2.

Корреляционных связей между продолжительностью крапивницы, возрастом дебюта и наличием анафилаксии/системных реакций в анамнезе не установлено ($p=0,362$ и $p=0,442$ соответственно).

Тестирование с аутологичной сывороткой проведено 17 (44,7%) пациентам из 38, у 10 (58,8%) из них результат был положительным. При сравнении двух групп пациентов (с положительными/отрицательными результатами тестирования с аутологичной сывороткой) отмечено, что для больных с положительным тестом характерны более поздний возраст дебюта (26 против 20,5 лет; $p=0,002$) и значительно бóльшая продолжительность заболевания (102 против 41 мес; $p=0,045$). У пациентов с положительным тестом с аутосывороткой была достоверно менее

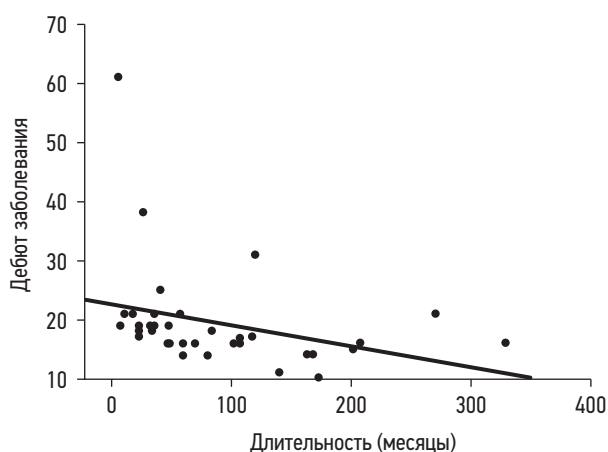


Рис. 1. Корреляция между возрастом дебюта и продолжительностью холинергической крапивницы.

Fig. 1. Correlation between age of onset and duration of cholinergic urticaria.

эффективна терапия стандартными дозами антигистаминных препаратов ($p=0,05$); табл. 3.

При попытке сравнения пациентов с различными пороговыми уровнями, выявленными при провокационном тестировании (с быстрым положительным результатом — промежуток времени <10 мин; более медленным — >10 мин), достоверных различий в характеристиках между группами не выявлено. Не получено также достоверной разницы при сравнении характеристик групп пациентов без/с сопутствующей атопической патологией.

Дополнительные результаты исследования

Пациентам предлагали заполнить валидизированный опросник DLQI до инициации терапии. Результаты влияния симптомов ХолинергК на повседневную жизнь и социальную активность пациентов продемонстрировали значительное воздействие крапивницы на субъективную

Таблица 2. Сравнительный анализ групп пациентов без или с анафилаксией/системными реакциями в анамнезе

Table 2. Comparative analysis of patient groups with and without a history of anaphylaxis/systemic reactions

Признак	Анафилаксия / системные реакции, анамнез		P
	Положительный n=10 (%)	Отрицательный n=24 (%)	
Ангиоотёки	6 (60)	2 (8,3)	0,001
Атопия	7 (70)	11 (45,8)	0,198
Аутоиммунная патология	1 (10)	4 (16,7)	0,586
Наследственность	2 (20)	1 (4,2)	0,151
Эффективность антигистаминных препаратов x2/4	3 (30)	15 (62,5)	0,084
Положительный тест с аутологичной сывороткой	2 (20)	8 (33,3)	0,396
Порог, мин (медиана, IQR)	22 (9–27)	13 (7,3–15,3)	0,085

Таблица 3. Сравнительный анализ групп пациентов с положительным/отрицательным результатом теста с аутологичной сывороткой**Table 3.** Comparative analysis of patient groups with positive and negative autologous serum test results

Признак	Тест с аутологичной сывороткой		p
	Положительный	Отрицательный	
Возраст дебюта, лет (медиана, IQR)	26 (24–41)	20,5 (22–24,5)	0,002
Продолжительность, мес (медиана, IQR)	102 (42–188)	41 (28–82,5)	0,045
Стандартная доза антигистаминных препаратов, n (%)	6 (35)	14 (67)	0,05

**Рис. 2.** Оценка влияния симптомов холинергической крапивницы на качество жизни пациентов.**Fig. 2.** Assessment of the impact of cholinergic urticaria symptoms on patients' quality of life.

удовлетворённость жизнью: умеренное и выраженное влияние на качество жизни отметили 39,5 и 36,8% пациентов соответственно и лишь 21,1% участников — незначительное влияние (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии ХолинергК на качество жизни, физическую и социальную активность пациентов. В результате проведённого анализа выявлены важные закономерности и тенденции, а именно связь между ранним возрастом дебюта и большей продолжительностью заболевания; наличием ангиоотёков и анафилаксии; положительными результатами теста с аутологичной сывороткой и длительностью симптомов крапивницы, ответом на терапию антигистаминными препаратами.

Выделение пациентов с клинической картиной анафилаксии в анамнезе в отдельную группу высокого риска необходимо для повышения настороженности медицинского персонала, проведения школ с целью обучения таких больных избеганию триггеров, самостоятельному использованию эпинефрина, так как базисное применение антигистаминных препаратов не профилактирует развития системных реакций.

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведённого исследования демонстрируют превалирование молодой группы (средний возраст участников составил 26,5 лет); для большинства пациентов характерен ранний возраст дебюта симптомов, что коррелирует с мировыми данными [2, 6]. Многие авторы отмечают многолетнюю продолжительность заболевания, что также подтверждает данные нашего анализа (длительность в среднем 57,5 месяцев) [4, 5]. Выявленная корреляция между ранним возрастом дебюта и большей продолжительностью ХолинергК представляет клинико-практическую значимость, повышая настороженность медицинского сообщества в отношении данной когорты молодых пациентов.

У половины пациентов диагностировали сопутствующую atopическую патологию (аллергический ринит, бронхиальную астму и atopический дерматит), такие же высокие показатели сопутствующих аллергических заболеваний отмечают многие авторы [13, 38].

Важнейшим аспектом у пациентов данной возрастной группы выступает их высокая социальная, коммуникативная и физическая активность. Именно поэтому влияние данного типа крапивницы, ограничивающей профессиональные и спортивные возможности, способствующей снижению субъективной удовлетворённости жизнью и самооценки, настолько принципиально. В результате анализа значений валидизированного опросника DLQI, на основании которого можно судить о влиянии дерматологических заболеваний на жизнь пациентов, почти 80% больных отметили умеренное, выраженное или чрезвычайно выраженное воздействие и лишь 21% — незначительное. Данные многих исследований также свидетельствуют о значительном влиянии ХолинергК на качество жизни [7–9].

Помимо вышеописанного воздействия на жизнь пациентов, симптомы ХолинергК могут представлять серьёзную угрозу здоровью в виде развития анафилаксии [10]. В нашем исследовании системные реакции описаны в 26% случаев. Проведение провокационного тестирования, помимо верификации диагноза, служит дополнительным инструментом оценки тяжести течения различных видов индуцированных крапивниц. В частности, доказано, что быстрый положительный результат теста с кубиком

льда/исследования Temptest при холодовой крапивнице есть предиктор развития анафилаксии [39]. В нашем исследовании мы получили данные обратной корреляционной связи: риск анафилаксии выше в группе пациентов с более высокими пороговыми значениями, что может объясняться участием различных патогенетических механизмов в реализации клинической симптоматики ХолинергК. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение медиаторов, патофизиологических процессов с целью определения возможных предикторов тяжёлого и/или длительного течения ХолинергК, факторов риска развития анафилаксии.

В Российской Федерации при обследовании пациентов с ХолинергК тестирование с аутологичной сывороткой не используют рутинно. Согласно данным японских исследователей [21], разделение ХолинергК на фенотипы позволяет спрогнозировать тяжесть течения заболевания (в частности, наличие ангиоотёков), предположить эффективность терапии (существует мнение, что при некоторых подтипах ХолинергК пациенты рефрактерны к терапии антигистаминными препаратами). Подобное деление авторы осуществляли путём оценки результатов тестирования с аутологичной сывороткой, ацетилхолином и ауто-антигенами потовой жидкости [19]. Безусловно, данные методики имеют технические сложности применения в рутинной клинической практике. Мы в своём исследовании остановились на диагностическом алгоритме, включающем тест с аутологичной сывороткой, который ранее получил широкое применение при обследовании пациентов с хронической спонтанной крапивницей [40]. Полученные результаты в некоторой степени соответствуют данным японских коллег. У группы пациентов с положительным результатом теста ($n=10$; 58,8%) наблюдали худший ответ на терапию стандартными дозами антигистаминных препаратов. Помимо высокого процента рефрактерности к терапии для таких пациентов была характерна достоверно большая длительность заболевания. Выявленные особенности подтверждают участие аутоиммунных механизмов в патогенезе ХолинергК и представляют важное практическое значение, позволяя выделить пациентов с данными предикторами в отдельную группу.

Ограничения исследования

Ограничением исследования выступают небольшой объём когорты, невозможность повсеместного проведения провокационного тестирования, теста с аутологичной сывороткой, ограниченное использование валидизированных опросников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности подтверждают участие различных патогенетических механизмов в реализации симптомов ХолинергК и представляют важное практическое значение, позволяя идентифицировать пациентов

с предикторами развития системных реакций, длительного и/или тяжёлого течения. Проведение дальнейших исследований позволит выявить другие предикторы тяжёлого течения ХолинергК, рефрактерного к терапии антигистаминными препаратами.

Выделение пациентов с клинической картиной анафилаксии в анамнезе в отдельную группу высокого риска необходимо для повышения настороженности медицинского персонала, проведения школ для пациентов с целью их обучения избеганию триггеров, самостоятельному использованию эпинефрина, так как базисное применение антигистаминных препаратов не профилактирует развития системных реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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: Н.П. Мальцева, С.А. Сердотецкова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, анализ данных исследования, написание текста статьи, редактирование статьи; Д.С. Фомина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи, редактирование статьи; Е.В. Ковалькова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, анализ данных исследования; М.С. Лебекина, А.Ю. Скворцова, А.А. Чернов — анализ данных исследования, написание текста статьи; А.В. Караулов, М.А. Лысенко — курация проводимого исследования.

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. N.P. Maltseva, S.A. Serdotetskova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis, writing an article, editing of the article; D.S. Fomina — a literature review, a literature collection and analysis, writing an article, editing of the article; E.V. Kovalkova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis; M.S. Lebedkina, A.Yu. Skvortsova, A.A. Chernov — data analysis, writing an article; A.V. Karaulov, M.A. Lysenko — oversaw the project.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., 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. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
2. Godse K., Nadkarni N., Patil S., Farooqui S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults // *Indian Dermatol Online J*. 2013. Vol. 4, N 1. P. 62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
3. Seo J., Kwon J. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea // *Kor J Int Med*. 2019. Vol. 34, N 2. P. 418–425. doi: 10.3904/kjim.2017.203
4. Rujitharanawong C., Tuchinda P., Chularojanamontri L., et al. Cholinergic urticaria: Clinical presentation and natural history in a tropical country // *BioMed Res Int*. 2020. N 2020. P. 7301652. doi: 10.1155/2020/7301652
5. Pereira A., Motta A., Kalil J., Agondi R. Chronic inducible urticaria: Confirmation through challenge tests and response to treatment // *Einstein (Sao Paulo)*. 2020. N 18. P. eA05175. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao5175
6. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 6. P. 978–981. doi: 10.1111/all.14037
7. Asady A., Ruft J., Ellrich A., et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47, N 12. P. 1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023
8. Ruft J., Asady A., Staubach P., et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL) // *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. 48, N 4. P. 433–444. doi: 10.1111/cea.13102
9. Mikhailov P., Berova N., Andreev V.C. Physical urticaria and sport // *Cutis*. 1977. Vol. 20, N 3. P. 381–390.
10. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic urticarial with anaphylaxis: An underrecognized clinical entity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 2. P. 284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
11. Montgomery S.L. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis // *Curr Sports Med Rep*. 2015. Vol. 14, N 1. P. 61–63. doi: 10.1249/JSR.0000000000000111
12. Petalas K., Kontou-Fili K., Gratziou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 102, N 5. P. 416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
13. Altrichter S., Koch K., Church M.K., Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. N 30. P. 2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
14. Bito T., Sawada Y., Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating // *Allergol Int*. 2012. Vol. 61, N 4. P. 539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
15. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009. Vol. 9, N 4. P. 273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
16. Dice J.P. Physical urticarial // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. N 24. P. 225–246. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
17. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T., et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology*. 2002. Vol. 204, N 3. P. 173–178. doi: 10.1159/000057877
18. Kim J.E., Jung K.H., Cho H.H., et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: Cholinergic urticaria may have different subtypes // *Int J Dermatol*. 2015. Vol. 54, N 7. P. 771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
19. Fukunaga A., Washio K., Hatakeyama M., et al. Cholinergic urticaria: Epidemiology, physiopathology, new categorization, and management // *Clin Auton Res*. 2018. Vol. 28, N 1. P. 103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
20. Shelley W.B., Shelley E.D. Follicular dermatographism // *Cutis*. 1983. Vol. 32, N 3. P. 244–260.
21. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereology*. 2012. Vol. 26, N 1. P. 114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
22. Munetsugu T., Fujimoto T., Oshima Y., et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan // *J Dermatology*. 2017. Vol. 44, N 4. P. 394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
23. Maurer M., Fluhr J.W., Kha D.A. How to approach chronic inducible urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
24. Komarow H.D., Arceo S., Young M., et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
25. Борзова Е.Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 2. P. 5–13. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA.16.2>
26. Kocatürk E., Kızıltaş U., Can P., et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria // *World Allergy Organ J*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 100009. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.007
27. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19, N 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
28. Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 1995. Vol. 75, N 2. P. 147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
29. Zuberbier T., Munzberger C., Hausteil U., et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology*. 1996. Vol. 193, N 4. P. 324–327. doi: 10.1159/000246281
30. Koch K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
31. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
32. Metz M., Ohanyan T., Church M.K., Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis // *J Dermatol Sci*. 2014. Vol. 73, N 1. P. 57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
33. Ghazanfar M.N., Sand C., Thomsen S.F. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 2. P. 404–406. doi: 10.1111/bjd.14540

34. Metz M., Ohanyan T., Church M.K., Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150, N 3. P. 288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705
35. Sabroe R.A. Failure of omalizumab in cholinergic urticarial // *Clin Exp Dermatol.* 2010. Vol. 35, N 4. P. e127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
36. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2019. 60 с.
37. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the

- European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
38. Борзова Е.Ю., Попова К.Ю., Куровски М., и др. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2021. Т. 24, № 3. С. 211–226. doi: 10.17816/dv72329
39. 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
40. Колхир П.В., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Игнатьев Д.В. Хроническая крапивница как аутоиммунное заболевание // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013. N 5. P. 10–16.

REFERENCES

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, 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
2. Godse K, Nadkarni N, Patil S, Farooqui S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
3. Seo J, Kwon J. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Kor J Int Med.* 2019;34(2):418–425. doi: 10.3904/kjim.2017.203
4. Rujitharanawong C, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cholinergic urticaria: Clinical presentation and natural history in a tropical country. *BioMed Res Int.* 2020;(2020):7301652. doi: 10.1155/2020/7301652
5. Pereira A, Motta A, Kalil J, Agondi R. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;(18):eA05175. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao5175
6. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):978–981. doi: 10.1111/all.14037
7. Asady A, Ruft J, Ellrich A, et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(12):1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023
8. Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):433–444. doi: 10.1111/cea.13102
9. Mikhailov P, Berova N, Andreev VC. Physical urticaria and sport. *Cutis.* 1977;20(3):381–390.
10. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticarial with anaphylaxis: An underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
11. Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep.* 2015;14(1):61–63. doi: 10.1249/JSR.0000000000000111
12. Petalas K, Kontou-Fili K, Gratzou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(5):416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
13. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;(30):2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
14. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int.* 2012;61(4):539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
15. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(4):273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
16. Dice JP. Physical urticarial. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;(24):225–246. doi: 10.1016/j.jiac.2004.01.005
17. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology.* 2002;204(3):173–178. doi: 10.1159/000057877
18. Kim JE, Jung KH, Cho HH, et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes. *Int J Dermatol.* 2015;54(7):771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
19. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, et al. Cholinergic urticaria: Epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
20. Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermatographism. *Cutis.* 1983;32(3):244–260.
21. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereology.* 2012;26(1):114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
22. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2017;44(4):394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
23. Maurer M, Fluhr JW, Kha DA. How to approach chronic inducible urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
24. Komarow HD, Arceo S, Young M, et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
25. Borzova EY. Diagnosis of chronic induced urticaria. *Russ Allergol J.* 2019;16(2):5–13. (In Russ). doi: 10.36691/RJA.16.2
26. Kocatürk E, Kızıltaç U, Can P, et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100009. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.007
27. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

28. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
29. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324–327. doi: 10.1159/000246281
30. Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
31. Maurer M, Metz M, Brehler R, 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
32. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
33. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):404–406. doi: 10.1111/bjd.14540
34. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150(3):288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705
35. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticarial. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
36. Federal clinical guidelines. Urticaria. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2019. 60 p. (In Russ).
37. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
38. Borzova EY, Popova CY, Kurowski M, et al. Cholinergic urticaria: Novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management. *Russ J Skin Venerol Dis.* 2021;24(3):211–226. (In Russ). doi: 10.17816/dv72329
39. 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
40. Kolkhir PV, Olisova OY, Kochergin NG, Ignatyev DV. Chronic urticaria as an autoimmune disease. *Russ J Skin Venerol Diseases.* 2013;(5):10–16. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* Мальцева Наталья Петровна;

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>;
eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: filippova-nataly@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Сердотецкова Софья Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Ковалькова Елена Вячеславовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Лебедкина Марина Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Скворцова Анастасия Юрьевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8367>;
e-mail: loireslow@gmail.com

Чернов Антон Александрович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>;
eLibrary SPIN: 5893-5394; e-mail: sbornay1med@yandex.ru

Караулов Александр Владимирович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

* Natalia P. Maltseva, MD;

address: 3 Pehotnaya street, 123182 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>;
eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: filippova-nataly@mail.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Sofia A. Serdotetskova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Elena V. Kovalkova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Marina S. Lebedkina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Anastasia Yu. Skvortsova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8367>;
e-mail: loireslow@gmail.com

Anton A. Chernov, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>;
eLibrary SPIN: 5893-5394; e-mail: sbornay1med@yandex.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author