

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

Научный обзор



Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии

Е.Ю. Борзова^{1,2}, К.Ю. Попова¹, М. Куровски³, М.Т. Рухадзе^{4,5}, Р. Дарленски⁶,
В.А. Заборова¹, В.В. Куршев¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

³Медицинский Университет, Клиника иммунологии и аллергологии, Лодзь, Польша

⁴Центр аллергии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

⁵Учебный университет Геомеди, Тбилиси, Грузия

⁶Тракийски университет, Стара Загора, Болгария

АННОТАЦИЯ

Холинергическая крапивница (ХнК) — хроническая индуцированная крапивница, характеризующаяся появлением зудящих мелкоочечных уртикарных элементов в диаметре до 3 мм с выраженной гиперемией, возникающих после воздействия триггерных факторов, таких как активное или пассивное повышение температуры тела, физическая нагрузка, эмоциональное возбуждение, употребление горячей или острой пищи.

К основным аспектам патогенеза ХнК относятся реакции гиперчувствительности немедленного типа к аутоантигенам потовой жидкости, функциональные нарушения процессов потоотделения, нарушение метаболизма ацетилхолина и сосудистой проницаемости с дисфункцией иннервации кожи.

Клинические проявления ХнК могут варьировать от типичных зудящих мелкоочечных уртикарных высыпаний, ангиоотёка до анафилаксии. К атипичным формам ХнК относят холинергический зуд, холинергический дермографизм, холодовую холинергическую крапивницу и персистирующую холинергическую эритему.

Диагностика ХнК основана на данных анамнеза, клинических данных и результатах провокационных тестов.

Терапия ХнК включает применение неседативных H1-блокаторов в стандартных и высоких дозах; изучается возможность применения генно-инженерной биологической терапии омализумабом. К перспективам персонализации терапии ХнК относят специфическую гипосенсибилизацию к антигенам потовой жидкости.

Основными направлениями научного поиска при ХнК являются оптимизация диагностических подходов, а также разработка инновационных методов терапии.

Ключевые слова: холинергическая крапивница; хроническая индуцированная крапивница; гистамин; ацетилхолин; диагностика; терапия.

Для цитирования:

Борзова Е.Ю., Попова К.Ю., Куровски М., Рухадзе М.Т., Дарленски Р., Заборова В.А., Куршев В.В. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 211–226.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

Review Article

Cholinergic urticaria: novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management

Elena Yu. Borzova^{1,2}, Christina Yu. Popova¹, Marcin Kurowski³, Maia T. Rukhadze^{4,5}, Razvigor Darlenski⁶, Viktoriya A. Zaborova¹, Vladislav V. Kurshev¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

³Medical University of Lodz, Clinics of Immunology and Allergy, Lodz, Poland

⁴Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

⁵Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia

⁶Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

ABSTRACT

Cholinergic urticaria (CholU) is a chronic inducible urticaria, characterised by itchy pinpoint wheals up to 3 mm in diameter, surrounded by a prominent flare, that occur following an exposure to characteristic triggers such as active or passive heating, physical exercise, emotions, hot or spicy foods.

Key pathophysiologic mechanisms include immediate hypersensitivity to autologous sweat antigens, functional sweating disorders, impaired acetylcholine metabolism, abnormal skin vascular permeability and disturbed skin innervation.

Clinical manifestations of CholU may vary from typical itchy pinpoint urticarial lesions, angioedema to anaphylaxis. Atypical CholU forms include cholinergic pruritus, cholinergic dermatographism, cold cholinergic urticaria and persistent cholinergic erythema.

The diagnosis of cholinergic urticaria relies on patient's history, clinical manifestations and challenge tests.

Treatment options include nonsedating H1 antihistamines in standard or increased doses. The evidence is accumulating for the use of biological treatment with omalizumab in cholinergic urticaria. The prospect of personalized treatment of cholinergic urticaria include autologous sweat desensitization.

The main research efforts in CholU are directed at optimizing diagnostic approaches and developing innovative therapeutic options.

Keywords: cholinergic urticarial; chronic induced urticarial; histamine; acetylcholine; diagnosis; therapy.

For citation:

Borzova EYu, Popova ChYu, Kurowski M, Rukhadze MT, Darlenski R, Zaborova VA, Kurshev VV. Cholinergic urticaria: novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):211–226. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

Received: 29.06.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Холинергическая крапивница (ХНК) — хроническая индуцированная крапивница, характеризующаяся появлением зудящих мелкоточечных волдырей после воздействия триггерных факторов, таких как физическая нагрузка, эмоции, воздействие высоких температур (приём горячей ванны/душа, высокие температуры окружающей среды), а также после употребление острой и горячей пищи (**рис. 1**) [1–3].

Актуальность проблемы ХНК обусловлена преимущественным поражением лиц молодого возраста [4], выраженным снижением качества их жизни [5], успеваемости и работоспособности при тяжёлой форме ХНК [5].

Первое описание крапивницы, индуцированной физической нагрузкой (с современных позиций — холинергическая крапивница), выполнено в 1924 г. и принадлежит выдающемуся американскому клиницисту Уильяму Дьюку (William Waddell Duke) [6, 7]. Пациент в возрасте 22 лет, описанный Duke, в течение нескольких месяцев отмечал уртикарные высыпания на теле при высокой температуре окружающей среды, после физической или умственной нагрузки, во время переживания сильных эмоций [7].

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА: НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ИЗУЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эпидемиология

Распространённость ХНК среди населения изучается в эпидемиологических исследованиях путём анкетирования и провокационных тестов, а среди пациентов с различными вариантами крапивниц — по данным реальной клинической практики и международных регистров.

Известно, что ХНК чаще встречается у молодых пациентов. В исследовании Т. Zuberbier с колл. [8] частота ХНК среди 493 школьников и студентов Берлина в возрасте от 15 до 35 лет составила 11,2%, в аналогичном исследовании К. Godse с соавт. [9] среди 600 индийских студентов в возрасте от 18 до 22 лет ХНК страдали 25 из них (4,16%).

В исследовании британских дерматологов [10] частота ХНК составляет 0,2% среди амбулаторных дерматологических пациентов и 7% среди пациентов с различными вариантами крапивниц. В настоящее время проводится



Рис. 1. Триггерные факторы холинергической крапивницы. ХНК — холинергическая крапивница.

Fig. 1. Triggers of cholinergic urticarial. ХНК — cholinergic urticaria.

международное проспективное регистровое исследование CURE (Chronic Urticaria Registry), в котором уточняются данные по частоте встречаемости ХНК у пациентов с хроническими крапивницами.

Средняя продолжительность заболевания составляет 4–7,5 лет [3]. Спонтанная ремиссия наблюдается у 12,5; 35,5 и 67,9% пациентов с ХНК в течение 1 года, 5 и 13 лет соответственно [11].

Учитывая взаимосвязь холинергической крапивницы и физической нагрузки, особый интерес представляет распространённость ХНК среди спортсменов, в частности профессиональных атлетов и лиц, подвергающихся экстремальным нагрузкам. По данным болгарских учёных [12], ХНК, обусловленная физической нагрузкой, выявлена у 4 из 30 обследуемых спортсменов, включая представителей лёгкой и тяжёлой атлетики, плавания и бокса. Однако следует отметить, что в исследовании 1977 года не проводилась верификация диагноза ХНК с помощью провокационных тестов, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Патогенез

К основным аспектам патогенеза ХНК относят дегрануляцию тучных клеток [13], нарушения метаболизма ацетилхолина [14], потоотделения и кожной иннервации [15], а также аутоиммунные механизмы, обусловленные гиперчувствительностью к аутоантигенам потовой жидкости [16]. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, патогенез ХНК во многом остаётся неясным.

В основе патогенеза ХНК лежат нарушения *кожной реактивности в ответ на холинергическую стимуляцию* (например, ацетилхолином) [14]. Ацетилхолин — холинергический нейромедиатор, реализующий своё действие, взаимодействуя с мускарин- и никотинчувствительными холинорецепторами [17]. К биологическим эффектам ацетилхолина в коже относится стимуляция потоотделения вследствие активации мускаринчувствительных рецепторов на постганглионарных холинергических нервных окончаниях, осуществляющих иннервацию потовых желёз. В исследованиях *in vitro* показана активация клеточной линии тучных клеток ацетилхолином посредством взаимодействия с М3-холинорецепторами [18].

Известно, что характерные уртикарные высыпания можно индуцировать под действием холиномиметиков (метахолин, пилокарпин), а также купировать их локальным применением антагонистов ацетилхолина (атропин), что подтверждает патогенетическое значение ацетилхолина при ХНК [19]. У пациентов с ХНК отмечено снижение активности ацетилхолинэстеразы (фермента, катализирующего гидролиз ацетилхолина) в синаптической щели при сравнении с другими вариантами крапивниц

у пациентов [20], что может способствовать локальному накоплению ацетилхолина у пациентов с ХНК [21, 22]. Установлено также транзитное повышение экспрессии мускаринчувствительных рецепторов в области уртикарных высыпаний у пациентов с ХНК [23]. Таким образом, при ХНК наблюдаются нарушения метаболизма ацетилхолина и кожной реактивности к холинергической стимуляции, однако точные механизмы участия ацетилхолина в патогенезе заболевания остаются недостаточно изученными.

Важное значение в патогенезе ХНК принадлежит *дегрануляции тучных клеток* с высвобождением гистамина [24]. В исследовании А.Р. Kaplan с соавт. [13] впервые продемонстрировано сопровождаемое повышением гистамина в крови возникновение мелкоочечных уртикарных высыпаний после 10-минутного бега у 2 из 3 пациентов с ХНК. N.A. Soter с колл. [25] также показали достоверное повышение уровня гистамина в крови после физической нагрузки у 7 пациентов с ХНК. Вместе с тем факторы, приводящие к активации тучных клеток при ХНК, требуют уточнения.

На возможность активации тучных клеток под действием *сывороточных факторов* при ХНК указывают ранние работы по пассивному переносу сыворотки от пациентов с ХНК здоровым лицам или обезьянам рода макак (реакция Праустница–Кюстнера)¹ [26, 27], а также клинические доказательства кожной аутореактивности (положительная внутрикожная проба с аутологичной сывороткой) [24, 28]. Однако требуется идентификация циркулирующих сывороточных факторов и их дальнейшее изучение при ХНК.

Согласно современным представлениям, при ХНК возможны *нарушения потоотделения* в виде его снижения (гипогидроз) или полного отсутствия (ангидроз) [15]. Наблюдение пациентов с ХНК после физической нагрузки, у которых уртикарные элементы локализуются только в области гипогидроза, но не возникают в областях ангидроза, в которых мускариновые М3-рецепторы полностью отсутствуют, указывает на зависимость уртикарных высыпаний от процесса потоотделения [15]. Предполагается, что при физической нагрузке высвобождающийся из нервных окончаний ацетилхолин не полностью захватывается холинергическими рецепторами эккриновых желёз, и в результате взаимодействует с мускариновыми М3-рецепторами на поверхности тучных клеток, располагающихся вблизи эккриновых желёз, что приводит к их дегрануляции и вызывает уртикарные высыпания [15].

На современном этапе при ХНК особое внимание уделяется *аутоиммунным реакциям на аутоантигены потовой жидкости*, впервые описанные в 1994 г.

¹ По имени исследователей Karl Prausnitz (1876–1963) и Heinz Küstner (1897–1963), впервые выполнивших реакцию пассивного переноса сыворотки в 1921 г.

J. Adachi и соавт. [16]. Реакции гиперчувствительности немедленного типа к антигенам пота по результатам внутрикожного тестирования с аутологичной потовой жидкостью выявляются у 65,7% пациентов с ХнК [29]. Кроме того, *in vitro* высвобождение гистамина из базофилов под действием потовой жидкости у пациентов с ХнК опосредуется специфическим IgE к частично очищенному антигену пота [16, 29]. Одним из возможных антигенов человеческого пота является белок MGL_1304 *Malassezia globosa*, к которому выявлены IgE-антитела у 14 из 24 обследованных пациентов с ХнК [30].

При гиперчувствительности к потовой жидкости высвобождение антигенов пота в окружающую дерму, по-видимому, происходит вследствие *окклюзии выводных протоков потовых желёз* [31]. Таким образом, связывание антигенов пота с IgE-молекулами на поверхности тучных клеток, расположенных вокруг устьев потовых желёз, приводит к их дегрануляции, вызывая уртикарные высыпания. Важно отметить, что в потовой жидкости, помимо электролитов, содержатся аминокислоты, пептиды (протеазы, ингибиторы протеаз и антимикробные пептиды), иммуноглобулины (IgA, IgE), а также провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-31) [32, 33], в связи с чем возможно участие как иммунных, так и неиммунных механизмов в развитии ХнК [34].

Гистологическая картина

Локальное воспаление в коже у пациентов с ХнК характеризуется дегрануляцией тучных клеток [35], повышенной экспрессией адгезивных молекул и хемокинов [36] и образованием воспалительного инфильтрата вокруг сосудов сосочкового слоя дермы, волосяных фолликулов и потовых желёз [37]. В исследовании N. Naas и соавт. [36] на ранних этапах формирования уртикарных высыпаний при ХнК отмечалось повышение экспрессии Р-селектина GMP-140 (CD62) в области посткапиллярных венул в сосочковом слое дермы. Известно, что повышение экспрессии хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL17/TARC) коррелирует с количеством тучных клеток и лимфоцитов в воспалительном инфильтрате дермы у пациентов с ХнК [22]. В локальном воспалении кожи при ХнК участвуют лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы [24, 27]. Лимфоцитарная инфильтрация представлена CD4+ и CD8+ субпопуляциями Т-лимфоцитов [15, 22]. Особенностью гистологической картины кожи пациентов с ХнК с сопутствующим ангидрозом/гипогидрозом является повышенное локальное накопление тучных клеток и лимфоцитов [22]. В отличие от ХнК с сопутствующим гипогидрозом, у пациентов с ангидрозом отмечается лимфоцитарная инфильтрация вокруг потовых желёз [15].

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы по федеральным клиническим рекомендациям РААКИ (2019) [38]

Table 1. The classification of chronic urticaria according to the Federal Clinical Recommendations of the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists (2019) [38]

Крапивница	
хроническая спонтанная (идиопатическая)	индуцируемая
Появление волдырей и/или ангиоотёков в период от 6 нед. и более вследствие известных ¹ и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм ² Индуктируемая холодом ³ Крапивница от давления ⁴ Солнечная Индуктируемая теплом ⁵ Вибрационный ангиоотёк Холинергическая Контактная Аквагенная

Примечание. ¹ Например, аутореактивная крапивница вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки.

² Форма, известная как дермографическая крапивница.

³ Известна как холодовая контактная крапивница.

⁴ Известна как замедленная крапивница от давления.

⁵ Известна как тепловая контактная крапивница.

Классификация

Согласно федеральным клиническим рекомендациям [38], крапивницы делят на острые (≤6 нед.) и хронические (>6 нед.), по клиническим подтипам — на спонтанные и индуцированные (**табл. 1**) [38]. Среди индуцированных крапивниц выделяют физические крапивницы и особые крапивницы, к которым относится и ХнК [39]. Характеристика патогенетических подтипов ХнК представлена в **табл. 2** [4].

Клиническая картина

Клинически ХнК проявляется в течение 15–20 мин после воздействия триггерных факторов в виде зудящих мелкоочечных волдырей (1–3 мм в диаметре) на фоне выраженной гиперемии (**рис. 2**), которые разрешаются в течение часа [40, 41]. Клинические проявления ХнК могут варьировать от поражения кожных покровов, ангиоотёка до анафилаксии² [42–44].

² Анафилаксия — жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушений со стороны дыхательной системы. Возможно развитие анафилаксии с поражением кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений [43].

Таблица 2. Характеристика подтипов холинергической крапивницы (адаптировано из [4])

Table 2. The subtype characteristics of cholinergic urticaria (adapted from [4])

Подтип	Клинические особенности			Внутрикожное тестирование	
	ангиоотёки	гипогидроз	атопия	с аутологичным потом	с аутологичной сывороткой
С гиперчувствительностью к поту без ангиоотёка	Нет	Нет	Не определено	Положительная	Отрицательная
Фолликулярный	Не определено	Не определено	Не определено	Отрицательная	Положительная
С периферическим ангиоотёком	Характерно	Нет	Часто	Положительная	Отрицательная
Сопровождающаяся приобретённым гипoaнгидрозом	Не определено	Всегда	Реже	Положительная / отрицательная	Не определено



Рис. 2. Характерные уртикарные высыпания при холинергической крапивнице:
а — на коже руки пациента в возрасте 33 лет; *б* — на коже спины пациентки в возрасте 41 года.
Fig. 2. Typical urticarial lesions in cholinergic urticaria: *a* — in a male patient aged 33; *b* — in a female patient aged 41.

В исследовании К. Petalas с соавт. [45] показана более высокая частота встречаемости бронхиальной гиперчувствительности у пациентов с ХНК (42%), чем у пациентов с хронической крапивницей (7%) или здоровых пациентов (7%). Характеристика атипичных форм ХНК представлена в **табл. 3** [46–49].
При ХНК возможна сезонность симптомов с преобладанием обострений в зимний период [50]. При ретроспективном анализе данных 644 пациентов с ХНК обострения преимущественно наблюдались в ноябре-феврале с максимальной обращаемостью в декабре и наименьшей — в августе. Примерно

у 40% пациентов симптомы ХНК наблюдались исключительно зимой [51]. Предполагается, что сезонность ХНК может быть обусловлена окклюзией выводных протоков потовых желёз при генерализованном гипо- и ангидрозе в зимний период [31].
Особый интерес представляет взаимосвязь ХНК и аллергических заболеваний [52, 53]. По данным исследования S. Altrichter с колл. [52], у пациентов с ХНК наблюдается высокая частота атопии³ — 57%, в частности

³ Атопия — личная или наследственная предрасположенность к выработке антител IgE в ответ на низкие дозы аллергенов, обычно белков, и развитию типичных симптомов, таких как астма, риноконъюнктивит или экзема/дерматит [54].

Таблица 3. Атипичные формы холинергической крапивницы**Table 3.** Atypical forms of cholinergic urticaria

Атипичная формы	Триггерные факторы	Характеристика уртикарных элементов	Клинические особенности
Холинергический зуд	Пассивное согревание, физическая нагрузка, эмоции	Уртикарные высыпания отсутствуют	Возможно прогрессирование в холинергическую крапивницу
Холинергический дермографизм	Механическое раздражение кожи	Мелкоточечные уртикарные элементы, характеризующиеся быстрым возникновением и бесследным исчезновением в течение часа	Может наблюдаться самостоятельно и в сочетании с холинергической крапивницей
Холодовая холинергическая крапивница	Сочетание системного охлаждения и физической нагрузки	Типичные мелкоточечные уртикарные высыпания	Клиническая картина развивается только при сочетании двух триггерных факторов
Персистирующая холинергическая эритема	Физическая нагрузка	Множественные небольшие симметричные мономорфные пятна, преимущественная локализация: туловище, верхние конечности	Клиническая картина в виде персистирующих высыпаний обусловлена сохранением единичных пятен не более 1 ч и появлением новых пятен на близлежащих участках кожного покрова

частота встречаемости атопического дерматита составляет 30%, аллергического ринита — 20%, бронхиальной астмы — 20% [52–54].

Симптомы ХнК оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, включая повседневную деятельность, эмоции, социальную активность и занятия спортом [55]. По данным опросника для оценки уровня качества жизни пациентов с ХнК (CholU-QoL), разработанного немецкой группой учёных из Университета Шарите (Берлин), в 15% случаев ХнК отмечено выраженное снижение качества жизни [5]. В исследовании E. Roop и соавт. [56], у пациентов с ХнК отмечено более выраженное снижение качества жизни по данным дерматологического опросника DQLI (Dermatological Quality Life Index), чем у пациентов с другими типами крапивниц (хроническая идиопатическая крапивница с ангиоотёками, хроническая идиопатическая крапивница в сочетании с замедленной крапивницей от давления, симптоматический дермографизм и уртикарный васкулит). Показатели DQLI у пациентов с ХнК сопоставимы с таковыми при тяжёлом атопическом дерматите и превышают у больных с псориазом и акне [56].

Диагностика

Учитывая характерную клиническую картину ХнК и её возникновение после воздействия триггерных факторов, клинический диагноз в большинстве случаев не представляет затруднений. Диагностика ХнК основана на данных анамнеза, клинического осмотра и результатах провокационных тестов. С помощью провокационных тестов при ХнК, как и при физических

крапивницах, проводится подтверждение диагноза, определяется порог чувствительности к триггерам (например, к физической нагрузке), а также оценивается тяжесть заболевания и эффективность терапии [3]. В исследовании H.D. Komağow с соавт. [41], анамнестические данные подтверждались результатами провокационных тестов лишь у 62% из 76 пациентов с физическими крапивницами. Обращает внимание, что через год у 4 из 38 пациентов с изначально положительными провокационными тестами наблюдалось разрешение симптомов заболевания [41].

Для подтверждения диагноза ХнК проводят провокационные тесты с физической нагрузкой (тредмил-тест; велоэргометрия). Реже используют провокационные тесты пассивного согревания с горячей ванной (20–30 мин при температуре 40–42°C) или сауной, сопровождаемые подъёмом температуры тела пациента по меньшей мере на 1°C [19, 57]. Провокационные тесты выполняются не менее чем через 24 ч после разрешения симптомов. Приём антигистаминных препаратов следует исключить за 3 дня до проведения провокационных тестов, а использование глюкокортикоидов — за 7 дней. Безопасность является основным требованием, предъявляемым к нагрузочным тестам.

Ранее в диагностике ХнК использовалось внутрикожное тестирование с метахолином [58]. У некоторых пациентов с ХнК при внутрикожном введении метахолина развиваются типичные для ХнК мелкоточечные уртикарные элементы. Однако в связи с низкой чувствительностью (33%) данный тест практически не используется в клинической практике [59].

Таблица 4. Дифференциальная диагностика холинергической крапивницы и анафилаксии физического усилия (модификация таблицы G.W. Volcheck и соавт. [59])**Table 4.** Differential diagnosis of cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis (Modified from Volcheck et al. [59])

Заболевание	Триггерные факторы	Уртикарные элементы		Анафилаксия
		характер	размер, мм	
Холинергическая крапивница	Воздействие тепла, стресс, физические упражнения	Точечные	2–4	Редко
Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Физическая нагрузка	Классические	10–15	Часто
Вариантная анафилаксия физического усилия	Физическая нагрузка	Точечные	2–4	Часто
Пищевая анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой	Сочетание физической нагрузки и пищевых аллергенов	Классические	10–15	Часто

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ХНК проводится с анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой (АНИФУ). АНИФУ — тяжёлое заболевание, при котором анафилаксия может развиваться в любой момент физической нагрузки. Триггерами АНИФУ являются физическая активность: медленная ходьба; оживлённая прогулка; аэробные виды спорта, такие как бег, езда на велосипеде, лыжный спорт, теннис, танцы и плавание [60, 61]. Продолжительность эпизодов может варьировать, в то время как частота эпизодов имеет тенденцию к снижению либо остаётся неизменной [62]. У 10% пациентов с АНИФУ системные реакции возникают вследствие физических упражнений, в остальных случаях требуется наличие дополнительного триггерного фактора (пищевые продукты / лекарственные препараты, например нестероидные противовоспалительные) [62].

Возможно развитие АНИФУ после приёма пищевых аллергенов, предположительно вследствие повышенной системной абсорбции и продукции медиаторов воспаления [62]. Пищевая анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой, развивается в основном в период от 10 мин до 4–6 ч после приёма пищи и носит характер IgE-опосредованной аллергической реакции [63, 64]. Наиболее часто развитие пищевой анафилаксии, индуцируемой физической нагрузкой, связано с приёмом в пищу пшеницы (омега-5-глиадина), морепродуктов, орехов, различных видов мяса, коровьего молока, фруктов и овощей (помидоры, апельсины, виноград), грибов, алкоголя [64]. У таких пациентов определяется повышение уровня специфических антител IgE к определённым пищевым аллергенам и/или положительные кожные

тесты с пищевыми аллергенами [42, 63]. Имеются данные о связи пищевой анафилаксии, индуцируемой физической нагрузкой, с острым коронарным синдромом, в частности с синдромом Коуниса⁴ [65].

Выделяют классическую и вариантную анафилаксию, индуцированную физической нагрузкой. Классическая форма характеризуется крупными уртикарными элементами (10–15 мм), в то время как вариантная — мелкоточечными (2–4 мм) [59]. При АНИФУ в сыворотке крови повышается концентрация триптазы, высвобождаемой при активации тучных клеток. Уровень триптазы сыворотки крови, полученный в течение 30 мин после эпизода анафилаксии, является подтверждением диагноза АНИФУ [43, 66]. Дифференциальная диагностика ХНК и анафилаксии физического усилия представлена в **табл. 4** [59].

Важно отличать ХНК от других хронических индуцируемых крапивниц. Схожая клиническая картина (точечные уртикарные высыпания) при ХНК и некоторых других хронических индуцированных крапивницах (аквагенная, тепловая) обуславливает сложность дифференциальной диагностики, однако их отличают триггерные факторы. Главным отличием ХНК от аквагенной крапивницы являются высыпания при контакте с горячей водой (40–42°C), в свою очередь аквагенная крапивница развивается при контакте с водой любой температуры [3, 67]. Похожая клиническая картина и наличие общего триггерного фактора — эмоционального напряжения — обуславливают сложность

⁴ Острый коронарный синдром (синдром Коуниса) проявляется нестабильной вазоспастической/невазоспастической стенокардией или острым инфарктом миокарда, вызванных высвобождением медиаторов воспаления вследствие аллергической реакции [63].

дифференциальной диагностики ХНК от адренергической крапивницы, главным отличием которой является наличие области более бледного цвета вокруг волдырей вследствие вазоконстрикции [68].

Представляет интерес дифференциальная диагностика атипичных форм ХНК. Холинергический дермографизм следует отличать от симптоматического — наиболее распространённой формы физической крапивницы с характерными линейными уртикарными элементами и зудом в ответ на механическое штриховое раздражение кожи [46]. В свою очередь, холинергический дермографизм может наблюдаться у некоторых пациентов с ХНК, у которых дермографическая реакция состоит из сгруппированных мелкоточечных волдырей, характерных для ХНК, в месте штрихового раздражения кожи тупым предметом [46].

Лечение

Терапия ХНК направлена на предотвращение воздействия триггерных факторов и достижение контроля над симптомами заболевания [39]. Важно отметить, что лечение ХНК нередко является трудной задачей для клинициста, так как у 67% пациентов симптомы ХНК не контролируются проводимой терапией [5].

Пациентам с тяжёлым течением ХНК рекомендовано избегать интенсивной физической нагрузки и стрессовых ситуаций, посещение сауны, горячих ванн, употребление горячей или острой пищи. Важно отметить, что полное исключение триггерных факторов не всегда представляется возможным, в частности, являются актуальными вопросы, касающиеся физической нагрузки у спортсменов с ХНК. В настоящее время ведётся разработка отечественных рекомендаций для спортсменов с различными формами крапивницы, включая ХНК.

Рекомендации по физической нагрузке для пациентов с холинергической крапивницей и анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой [62]:

- Физические упражнения под контролем партнёра, осведомлённого о состоянии пациента и способного оказать неотложную помощь.
- Отказ от физических упражнений в дни с тёплой/жаркой или влажной погодой.
- Снижение интенсивности физических упражнений
- Прекращение упражнений при появлении первых признаков ХНК и АНИФУ (гиперемия, кожный зуд, крапивница).
- Индивидуальные программы упражнений, проводимые под медицинским наблюдением.
- Обязательное наличие и при необходимости использование наборов самопомощи (раствор адреналина гидрохлорида 0,1%).

Пациенты с предшествующими эпизодами анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, должны быть направлены к специалисту для аллергологического обследования, обучения профилактике анафилаксии и оказанию самопомощи (противошоковые наборы для самопомощи с 0,1% раствором адреналина гидрохлорида) [69].

Современные международные согласительные документы и отечественные клинические рекомендации предлагают ступенчатый алгоритм к терапии ХНК. Согласно международным (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) и отечественным клиническим рекомендациям по лечению крапивницы, терапией первой линии является применение антигистаминных препаратов второго поколения в стандартных дозах [39]. Доказательная база клинической эффективности неседативных антигистаминных препаратов в стандартных и высоких дозах включает плацебоконтролируемое исследование британских учёных Института дерматологии Святого Иоанна (Лондон) [70], одно неконтролируемое ($n=28$) и два двойных слепых плацебоконтролируемых исследования учёных Университета Шарите (Берлин) [71–73]. Однако систематический анализ проспективных исследований эффективности антигистаминных препаратов в стандартных и высоких дозах при ХНК (общее число пациентов с ХНК составило 316 человек), проведённый С. Dressler с соавт. [74], указывает на высокий риск систематической ошибки и малую выборку исследований.

При неэффективности антигистаминных препаратов у пациентов с ХНК изучают возможность применения генно-инженерной биологической терапии омализумабом (рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1-антитела, направленные против циркулирующих иммуноглобулинов класса E) [39], но в настоящее время ХНК не включена в официальные показания к применению омализумаба. В клинических исследованиях также изучается возможность применения лигелизумаба и дупилумаба при ХНК.

Доказательная база применения омализумаба при ХНК включает 1 рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование, 3 проспективных, 3 ретроспективных исследования и 6 клинических случаев, однако данные исследования характеризовались малой выборкой и отличались режимами дозирования омализумаба (150–300 мг) [75–78]. По данным исследования M.N. Ghazanfar с соавт. [75], у 23 пациентов с ХНК после 6 мес терапии омализумабом отмечалось достоверное снижение тяжести заболевания. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании G. Gastaminza и соавт. [76] после терапии омализумабом (300 мг) в течение 12 мес у 31,3% из 22 пациентов с ХНК наблюдались отрицательные результаты провокационных тестов с физической нагрузкой. Стоит

заметить, что эффективность омализумаба у пациентов с ХНК выражена меньше, чем у пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Имеются также указания на более медленный ответ на терапию омализумабом [76, 78] или даже её неэффективность у некоторых пациентов [79].

При тяжёлой ХНК рассматривается возможность применения циклоспорина. Предполагается, что механизм действия циклоспорина при ХНК основан на ингибировании IgE-индуцированного высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток. Опыт применения циклоспорина при ХНК ограничен единичными клиническими случаями [53]. При применении циклоспорина целесообразно проводить контроль артериального давления, а также мониторинг функции почек в связи с возможной токсичностью данного препарата.

Кроме того, в отдельных клинических случаях ХНК имеется опыт успешного лечения комбинацией бутилбромидом скополамина с H1-блокаторами [80], комбинацией антигистаминных препаратов, b-блокаторов и монтелукаста [81], ботулотоксином [82] и даназолом [83]. Обращает на себя внимание клинический случай, описанный А. Sheraz и соавт. [82], с длительной ремиссией ХНК после лечения ботулиническим токсином А с последующим рецидивом заболевания после завершения действия препарата.

В перспективе у пациентов с гиперчувствительностью к антигенам собственного пота изучается возможность применения десенсибилизации аутологичным потом. Пилотные исследования проведены группами японских учёных [84, 85], однако в клинической практике в настоящее время данный метод не применяется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХНК является важной медико-социальной проблемой и перспективной областью для научных исследований. Остаются недостаточно изученными вопросы эпидемиологии заболевания в различных возрастных группах населения, а также у лиц, активно занимающихся спортом. Недавние достижения в изучении патогенеза ХНК открывают перспективы разработки принципов дифференциальной терапии с учётом патогенетических механизмов заболевания. Основными направлениями научного поиска при ХНК являются оптимизация диагностических подходов и разработка инновационных методов терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Борзова Е.Ю. подтверждает финансирование научного проекта от GlaxoSmithKline и получение

гонораров за образовательные услуги от Novartis и Sanofi. Заборовой В.А. получена грантовая поддержка инициатив конкурса грантов Росмолодёжи на физкультурно-спортивный проект, направленный на привлечение студентов к здоровому образу жизни с использованием онлайн-технологий, «Марафон для жизни». Попова К.Ю., Рухадзе М.Т., Куровски М., Дарленски Р., Куршев В.В. подтверждают отсутствие конфликта интересов в отношении данной статьи.

Вклад авторов. Борзова Е.Ю., Попова К.Ю. — написание текста рукописи и подготовка иллюстраций; Рухадзе М.Т. — редакция статьи с позиций согласительных документов ЕААС по аллергическим заболеваниям и спорту; Куровски М. — обзор публикаций по диагностике и дифференциальной диагностике ХНК, редакция статьи; Дарленски Р. — обзор публикаций по вкладу болгарских учёных в изучение ХНК у спортсменов, по патогенезу ХНК, редакция статьи; Заборова В.А. — рекомендации для пациентов, занимающихся спортом, редакция статьи с учётом согласительных отечественных документов по дерматологическим заболеваниям и спорту; Куршев В.В. — рекомендации для пациентов, занимающихся спортом, редакция статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. The authors received no financial support for authorship, and/or publication of this article.

Competing interests. Borzova E.Yu. received research funding from GlaxoSmithKline and honoraria for educational services from Novartis and Sanofi. Zaborova V.A. received a grant support from the Rosmolodezh initiative grant competition for a sport project, focusing on student engagement in a healthy lifestyle using online technologies "Marathon for life". Popova Ch.Yu., Rukhadze M.T., Kurowski M., Darlenski R., Kurshev V.V. declare no conflicts of interests regarding this article.

Author contribution. Borzova E.Yu., Popova Ch.Yu. — prepared the manuscript and the figures; Rukhadze M.T. — edited the manuscript according to the EAACI consensus documents on allergic diseases and sport; Kurowski M. — reviewed of the publications on the diagnosis and differential diagnosis of ChIU and edited the manuscript; Darlenski R. — reviewed the publications on the research contribution on ChIU in athletes by Bulgarian scientists and the ChIU pathophysiology, edited the manuscript; Zaborova V.A. — reviewed the recommendations for patients, who are actively engaged in sports, edited the manuscript according to the national recommendations on skin diseases and sport; Kurshev V.V. — reviewed the recommendations for patients, who are actively engaged in sports, edited the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Галлямова Ю.А. Российское общество дерматологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных крапивницей. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путём. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., и др. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // Российский Аллергологический Журнал. 2018. № 5. С. 47–62.
3. 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. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
4. 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
5. 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
6. Maurer M. Urticaria and angioedema // *Chem Immunol Allergy*. 2014. Vol. 100. P. 101–104. doi: 10.1159/000358614
7. Duke W.W. Urticaria caused specifically by the action of physical agents // *J Am Med Assoc*. 1924. Vol. 5. P. 3–9. doi: 10.1001/jama.1924.02660010007002
8. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnecki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 6. P. 978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
9. Godse K., Farooqui S., Nadkarni N., Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults // *Indian Dermatol Online J*. 2013. Vol. 4. P. 62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
10. Moore-Robinson M., Warin R.P. Some clinical aspects of cholinergic urticarial // *Br J Dermatol*. 1968. Vol. 80, N 12. P. 794–799. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb11948.x
11. Rujitharanawong Ch., Tuchinda P., Chularojanamontri L., et al. Cholinergic urticaria: clinical presentation and natural history in a tropical country // *BioMed Research International* 2020. Vol. 1. P. 6. doi: 10.1155/2020/7301652
12. Mikhailov P., Berova N., Andreev V.C. Physical urticaria and sport // *Cutis*. 1977. Vol. 20, N 3. P. 381–390.
13. Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticarial // *J Allergy Clin Immunol*. 1975. Vol. 55. P. 394–402. doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0
14. Dice J.P. Physical urticarial // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. Vol. 24. P. 225–246. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
15. Sawada Y., Nakamura M., Hino R., Tokura Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor m3 in anhidrotic and hypohidrotic skin // *J Investig Dermatol*. 2010. Vol. 130, N 11. P. 2683–2686. doi: 10.1038/jid.2010.188
16. Adachi J., Aoki T., Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 1994. Vol. 7, N 2. P. 142–149. doi: 10.1016/0923-1811(94)90088-4
17. Kurzen H., Schallreuter K.U. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors // *Exp Dermatol*. 2004. Vol. 13, Suppl. 4. P. 27–30. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00258.x
18. 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
19. Commens C.A., Greaves M.W. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticarial // *Br J Dermatol*. 1978. Vol. 98. P. 47–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb07332.x
20. Magnus I.A., Thompson R.H. Cholinesterase levels in the skin in cholinergic urticaria and pruritus // *Br J Dermatol*. 1956. Vol. 68. P. 283–289. doi: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12819.x
21. Takahashi K., Soda R., Kishimoto T., et al. The reactivity of dispersed human lung mast cells and peripheral blood basophils to acetylcholine // *Arerugi*. 1992. Vol. 41. P. 686–692.
22. Sawada Y., Nakamura M., Bito T., et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis // *J Investigative Dermatol*. 2014. Vol. 134. P. 276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
23. Shelley W.B., Shelley E.D., Ho A.K. Cholinergic urticaria: acetylcholine-receptor-dependent immediate-type hypersensitivity reaction to copper // *Lancet*. 1983. Vol. 1, N 8329. P. 843–846. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91386-7
24. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticarial // *Curr Allergy Asthma Reports*. 2009. Vol. 9. P. 273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
25. Soter N.A., Wasserman S.I., Austen F., et al. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria // *NEJM* 1980. Vol. 302, N 11. P. 604–608. doi: 10.1056/NEJM198003133021104
26. Murphy G.M., Greaves M.W., Zollman P.E., Winkelmann R.K. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey // *Dermatologica*. 1988. Vol. 177, N 6. P. 338–340. doi: 10.1159/000248603
27. Illig L., Heinicke A. Zur pathogenese der cholinergischen urticaria. IV. Zur Frage einer echten Antigen-Antikörperreaktion [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 229, N 4. P. 360–371.
28. Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M., et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticarial // *Br J Dermatol*. 1999. Vol. 140. P. 446–452. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02707.x
29. Takahagi S., Tanaka T., Ishii K., et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160. P. 426–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x
30. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M., et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 608–615. P. e604. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047
31. 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. 3. P. 173–178. doi: 10.1159/000057877

32. Abajian M., Schoepke N., Altrichter S., et al. Physical urticarias and cholinergic urticarias // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. Vol. 34, N 1. P. 73–88. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.010
33. Dai X., Okazaki H., Hanakawa Y., et al. Eccrine sweat contains IL-1a, IL-1b and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
34. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 26. P. 114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
35. James M.P., Eady R.A., Kobza-Black A., et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement, abstracted // *J Invest Dermatol*. 1980. Vol. 74. P. 451.
36. Haas N., Schadendorf D., Henz B.M. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions // *Int Arch Allergy Immunol*. 1998. Vol. 115, N 3. P. 210–214. doi: 10.1159/000023902
37. Winkelmann R.K. The histology and immunopathology of dermatographism // *J Cutan Pathol*. 1985. Vol. 12, N 6. P. 486–492. doi: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x
38. Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы. Российская Ассоциация аллергологов и иммунологов, 2019.
39. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // *Allergy*. 2018. Vol. 73. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
40. 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
41. 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
42. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic urticaria 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
43. Montgomery M.D. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis // *Curr Sports Med Rep*. 2015. Vol. 14, N 1. P. 61–63. doi: 10.1249/jsr.0000000000000111
44. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020. № 3. С. 15–26. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
45. Petalas K., Kontou-Fili K., Gratziou C. Bronchial hyper-responsiveness in patients with cholinergic urticarial // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 102, N 5. P. 416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
46. Mayou S.C., Kobza Black A., Eady R.A., Greaves M.W. Cholinergic dermatographism // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 115, N 3. P. 371–377. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x
47. Oda Y., Fukunaga A., Tsujimoto M., et al. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis // *Allergol Int*. 2015. Vol. 64. P. 214–215. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.004
48. Maltseva N., Borzova E., Fomina D., et al. COLD-CE steering committee. Cold urticarial — What we know and what we do not know // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
49. Murphy G.M., Black A.K., Greaves M.W. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticarial // *Br J Dermatol*. 1983. Vol. 109, N 3. P. 343–348. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03551.x
50. Shoenfeld Y., Harari Z., Sheonfeld Y., Keren G. Cholinergic urticaria. A seasonal disease // *Arch Intern Med*. 1981. Vol. 141. P. 1029–1030. doi: 10.1001/archinte.141.8.1029
51. Rho N.K. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal // *Dermatology*. 2006. Vol. 213. P. 357–358. doi: 10.1159/000096205
52. Altrichter S., Koch K., Church M.K., Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30. P. 2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
53. Washio K., Fukunaga A., Onodera M., et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: report of 15 cases // *J Dermatol Sci*. 2017. Vol. 85. P. 135–137. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001
54. Анафилактический шок // *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации* / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2014. С. 35–47.
55. Itakura A., Tani Y., Kaneko N., Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 8. P. 963–970. doi: 10.1111/1346-8138.14502
56. Poon E., Seed P.T., Greaves M.W., Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions // *Br J Dermatol*. 1999. Vol. 140, N 4. P. 667–671. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02767.x
57. Борзова Е.Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц // *Российский Аллергологический Журнал*. 2019. Т. 16, № 2. P. 5–13.
58. Kiistala R., Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site // *Acta Derm Venereol*. 1997. Vol. 77, N 1. P. 84–85.
59. Volcheck G.W., Li J.T. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis // *Mayo Clin Proc*. 1997. Vol. 72, N 2. P. 140–147. doi: 10.4065/72.2.140
60. Payls J.D., Cross D. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to corn // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 101. P. 853–854. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70317-3
61. Bonini M., Palange P. Anaphylaxis and sport // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 14, N 4. P. 323–327. doi: 10.1097/ACI.0000000000000074
62. Bennett J.R. Anaphylaxis attributed to exercise: considerations for sports medicine specialists // *Phys Sportsmed*. 2015. Vol. 43, N 1. P. 1–12. doi: 10.1080/00913847.2015.1000233
63. Maulitz R.M., Pratt D.S., Schocket A.L. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish // *J Allergy Clin Immunol*. 1979. Vol. 63, N 6. P. 433–434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
64. Foong R., Giovannini M., Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 224–228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
65. Kounis N.G., Kounis G.N., Soufras G.D. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome // *J Pharmacol Pharmacother*. 2016. Vol. 7, N 1. P. 48–50. doi: 10.4103/0976-500X.179355

66. Castells M.C., Horan R.F., Sheffer A.L. Exercise-induced anaphylaxis // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003. Vol. 3, N 1. P. 15–21. doi: 10.1007/s11882-003-0005-x

67. Luong K.V., Nguyen L.T. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998. Vol. 80. P. 483–485. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63071-2

68. Kawakami Y., Gokita M., Fukunaga A., Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam // *J Dermatol.* 2015. Vol. 42. P. 635–637. doi: 10.1111/1346-8138.12855

69. 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

70. Kobza Black A., Aboobaker J., Gibson J.R., et al. Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria. A placebo-controlled study // *Acta Dermatovenereol.* 1988. Vol. 68. P. 541–544.

71. Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticarial // *Acta Dermatovenereol.* 1995. Vol. 75. P. 147–149. doi: 10.2340/0001555575147149

72. Zuberbier T., Munzberger C., Haustein U., et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticarial // *Dermatology.* 1996. Vol. 193. P. 324–327. doi: 10.1159/000246281

73. Wosny K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine uposing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026

74. Dressler C., Werner R.N., Eisert L., et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 5. P. 1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031

75. Ghazanfar M.N., Holm J.G., Thomsen S.F. Omalizumab for cholinergic urticaria: 6 months prospective study and systematic review of the literature // *Dermatol Ther.* 2020. Vol. 33, N 6. P. e14010. doi: 10.1111/dth.14010

76. Gastaminza G., Azofra J., Nunez-Cordoba J.M., et al. Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in pa-

tients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 5. P. 1599–1609.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.025

77. 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. 57–56. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011

78. 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

79. 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

80. Ujiie H., Shimizu T., Natsuga K., et al. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines // *Clin Exp Dermatol.* 2006. Vol. 31, N 4. P. 588–589. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02117.x

81. Feinberg J.H., Toner C.B. Successful treatment of disabling cholinergic urticarial // *Mil Med.* 2008. Vol. 173, N 2. P. 217–220. doi: 10.7205/milmed.173.2.217

82. Sheraz A., Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 6. P. 1369–1370. doi: 10.1111/bjd.12200

83. La Shell M.S., England R.W. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol // *J Drugs Dermatol.* 2006. Vol. 5, N 7. P. 664–667.

84. Kozaru T., Fukunaga A., Taguchi K., et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticarial // *Allergol Int.* 2011. Vol. 60, N 3. P. 277–281. doi: 10.2332/allergolint.10-0A-0269

85. Tanaka T., Ishii K., Suzuki H., et al. Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen // *Arerugi.* 2007. Vol. 56. P. 54–57.

REFERENCES

1. Araviyskaya ER, Sokolovsky EV, Gallyamova YuA. Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines for the management of patients with urticaria. Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed. revised and updated. Moscow: Delovoy Express; 2016. 768 p. (In Russ).
2. Danilycheva IV, Ilyina NI, Luss LV, et al. Federal clinical guidelines. Urticaria. *Russian Allergological Journal.* 2018;(5):47–62. (In Russ).
3. 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
4. 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
5. 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
6. Maurer M. Urticaria and angioedema. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:101–104. doi: 10.1159/000358614
7. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. *J Am Med Assoc.* 1924;5:3–9. doi: 10.1001/jama.1924.02660010007002
8. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
9. Godse K, Farooqui S, Nadkarni N, Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
10. Moore-Robinson M, Warin RP. Some clinical aspects of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):794–799. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb11948.x
11. Rujitharanawong Ch, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cholinergic urticaria: clinical presentation and natural history in a tropical country. *BioMed Research International.* 2020;1:6. doi: 10.1155/2020/7301652
12. Mikhailov P, Berova N, Andreev VC. Physical urticaria and sport. *Cutis.* 1977;20(3):381–390.
13. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:394–402. doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0

14. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225–246. doi: 10.1016/j.jiac.2004.01.005
15. Sawada Y, Nakamura M, Hino R, Tokura Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2683–2686. doi: 10.1038/jid.2010.188
16. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 1994;7(2):142–149. doi: 10.1016/0923-1811(94)90088-4
17. Kurzen H, Schallreuter KU. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors. *Exp Dermatol*. 2004;13(Suppl 4):27–30. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00258.x
18. 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
19. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*. 1978;98:47–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb07332.x
20. Magnus IA, Thompson RH. Cholinesterase levels in the skin in cholinergic urticaria and pruritus. *Br J Dermatol*. 1956;68:283–289. doi: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12819.x
21. Takahashi K, Soda R, Kishimoto T, et al. The reactivity of dispersed human lung mast cells and peripheral blood basophils to acetylcholine. *Arerugi*. 1992;41:686–692.
22. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
23. Shelley WB, Shelley ED, Ho AK. Cholinergic urticaria: acetylcholine-receptor-dependent immediate-type hypersensitivity reaction to copper. *Lancet*. 1983;1(8329):843–846. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91386-7
24. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Reports* 2009;9:273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
25. Soter NA, Wasserman SI, Austen F, Regis McFadden E. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *NEJM*. 1980;302(11):604–608. doi: 10.1056/NEJM198003133021104
26. Murphy GM, Greaves MW, Zollman PE, Winkelmann RK. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica*. 1988;177(6):338–340. doi: 10.1159/000248603
27. Illig L, Heinicke A. Zur Pathogenese der cholinergischen Urticaria. IV. Zur Frage einer echten Antigen-Antikörperreaktion [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;229(4):360–371.
28. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140:446–452. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02707.x
29. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol*. 2009;160:426–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x
30. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(608–615):e604. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047
31. 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;3:173–178. doi: 10.1159/000057877
32. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticarias. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):73–88. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.010
33. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, et al. Eccrine sweat contains IL-1a, IL-1b and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS One*. 2013;8(7):e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
34. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;26:114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
35. James MP, Eady RA, Kobza-Black A, et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement, abstracted. *J Invest Dermatol*. 1980;74:451.
36. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115(3):210–214. doi: 10.1159/000023902
37. Winkelmann RK. The histology and immunopathology of dermatographism. *J Cutan Pathol*. 1985;12(6):486–492. doi: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x
38. Federal clinical guidelines for the treatment of urticaria. Russian Association of Allergologists and Immunologists; 2019. (In Russ).
39. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
40. Maurer M, Fluhr JW, Kha 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
41. Komarow HD, Arceo S, Young M, et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
42. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
43. Montgomery MD. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015;14(1):61–63. doi: 10.1249/jsr.0000000000000111
44. Ilyina NI, Zabolotskikh IB, Astafyeva NG, et al. Anaphylactic shock. Clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public organization “Federation of Anesthesiologists and Resuscitators”. *Bulletin of Intensive care named after A.I. Saltanov*. 2020;(3):15–26. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
45. 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
46. Mayou SC, Kobza Black A, Eady RA, Greaves MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):371–377. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x
47. Oda Y, Fukunaga A, Tsujimoto M, et al. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Allergol Int*. 2015;64:214–215. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.004

48. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. COLD-CE steering committee. Cold urticarial — What we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76(4):1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
49. Murphy GM, Black AK, Greaves MW. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*. 1983;109(3):343–348. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03551.x
50. Shoenfeld Y, Harari Z, Sheonfeld Y, Keren G. Cholinergic urticaria. A seasonal disease. *Arch Intern Med*. 1981;141:1029–1030. doi: 10.1001/archinte.141.8.1029
51. Rho NK. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal. *Dermatology*. 2006;213:357–358. doi: 10.1159/000096205
52. 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
53. Washio K, Fukunaga A, Onodera M, et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: report of 15 cases. *J Dermatol Sci*. 2017;85:135–137. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001
54. Anaphylactic shock. In: Allergology. Federal clinical recommendations. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. P. 35–47. (In Russ).
55. Itakura A, Tani Y, Kaneko N, Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study. *J Dermatol*. 2018;45(8):963–970. doi: 10.1111/1346-8138.14502
56. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):667–671. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02767.x
57. Borzova EY. Diagnosis of chronic induced urticarial. *Russian Allergological Journal*. 2019;16(2):5–13. (In Russ).
58. Kiistala R, Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(1):84–85.
59. Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(2):140–147. doi: 10.4065/72.2.140
60. Payls JD, Cross D. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to corn. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:853–854. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70317-3
61. Bonini M, Palange P. Anaphylaxis and sport. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):323–327. doi: 10.1097/ACI.000000000000074
62. Bennett JR. Anaphylaxis attributed to exercise: considerations for sports medicine specialists. *Phys Sportsmed*. 2015;43(1):1–12. doi: 10.1080/00913847.2015.1000233
63. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(6):433–434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
64. Foong R, Giovannini M, Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):224–228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
65. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(1):48–50. doi: 10.4103/0976-500X.179355
66. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(1):15–21. doi: 10.1007/s11882-003-0005-x
67. Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:483–485. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63071-2
68. Kawakami Y, Gokita M, Fukunaga A, Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam. *J Dermatol*. 2015;42:635–637. doi: 10.1111/1346-8138.12855
69. 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
70. Kobza Black A, Aboobaker J, Gibson JR, et al. Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria. A placebo-controlled study. *Acta Dermatovenereol*. 1988;68:541–544.
71. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Dermatovenereol*. 1995;75:147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
72. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology*. 1996;193:324–327. doi: 10.1159/000246281
73. Wosny K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
74. Dressler C, Werner RN, Eisert L, et al. Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031
75. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for cholinergic urticaria: 6 months prospective study and systematic review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14010. doi: 10.1111/dth.14010
76. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, et al. Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1599–1609.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.025
77. 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):57–56. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
78. 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
79. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):e127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
80. Ujiie H, Shimizu T, Natsuga K, et al. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(4):588–589. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02117.x
81. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mil Med*. 2008;173(2):217–220. doi: 10.7205/milmed.173.2.217
82. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1369–1370. doi: 10.1111/bjd.12200
83. La Shell MS, England RW. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(7):664–667.
84. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K, et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria. *Allergol Int*. 2011;60(3): 277–281. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0269
85. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, et al. Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen. *Alerugi*. 2007;56:54–57.

ОБ АВТОРАХ

*** Борзова Елена Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Большая Пироговская д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>;
eLibrary SPIN: 4779-7664;
e-mail: eborzova@gmail.com

Попова Кристина Юрьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6207>;
e-mail: popova.derm@gmail.com

Марцин Куровски, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-7533>;
e-mail: marcin.kurowski@umed.lodz.pl

Рухадзе Майя Теймуразовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-8161>;
e-mail: maiarukhadze@gmail.com

Развигор Дарленски, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4220-8040>;
e-mail: darlenski@abv.bg

Заборова Виктория Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5044-1152>;
eLibrary SPIN: 5969-8486;
e-mail: vaz111v@gmail.com

Курсhev Владислав Викторович, к.м.н., ассистент;
eLibrary SPIN: 2766-3925;
e-mail: kurshev.vlad@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*** Elena Yu. Borzova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street,
119991, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>;
eLibrary SPIN: 4779-7664;
e-mail: eborzova@gmail.com

Christina Yu. Popova, Postgraduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6207>;
e-mail: popova.derm@gmail.com

Marcin Kurowski, MD, Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-7533>;
e-mail: marcin.kurowski@umed.lodz.pl

Maia T. Rukhadze, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-8161>;
e-mail: maiarukhadze@gmail.com

Razvigor Darlenski, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4220-8040>;
e-mail: darlenski@abv.bg

Viktoriya A. Zaborova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5044-1152>;
eLibrary SPIN: 5969-8486;
e-mail: vaz111v@gmail.com

Vladislav V. Kurshev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant;
eLibrary SPIN: 2766-3925;
e-mail: kurshev.vlad@gmail.com

* The author responsible for the correspondence