

Холінергічна кропив'янка: сучасні підходи до ведення пацієнтів. Огляд літератури

С.В. Зайков^{1,2}, А.Є. Богомолов³, М.А. Ликова⁴, А.В. Гапонюк⁵

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
2. ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна
3. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
4. Медичний центр R+, м. Київ, Україна
5. Лікарня Сакр, м. Рас-ель-Хайма, Об'єднані Арабські Емірати

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. У структурі хронічної кропив'янки вагоме місце займає холінергічна кропив'янка. Ця проблема стає особливо актуальною для когорти молодих чоловіків, які ведуть активний спосіб життя. Для цієї й інших вікових груп наявність холінергічної кропив'янки є серйозною небезпекою розвитку системних анафілактичних реакцій у разі професійних занять спортом або інтенсивних фізичних тренувань.

МЕТА. Аналіз наявних даних щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування та профілактики холінергічної кропив'янки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Пошук доступних джерел інформації, їх аналітичне опрацювання й обговорення отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Діагностика холінергічної кропив'янки базується на детальному збиранні анамнезу та проведенні провокаційних, лабораторних тестів, але періодичність симптомів і недостатня обізнаність лікарів про цю форму кропив'янки призводять до тривалих затримок установлення діагнозу та початку лікування. За відсутності адекватного контролю холінергічна кропив'янка значно погіршує якість життя, повсякденну діяльність і асоціюється зі значними витратами, а супутні ангіонабряк і анафілаксія можуть становити загрозу для життя. Існують певні складності при проведенні диференційної діагностики між холінергічною кропив'янкою з ангіоневротичним набряком, індукованим фізичним зусиллям, і анафілаксією, асоційованою з фізичним зусиллям і харчовим тригером, у ролі якого найчастіше виступає алерген пшениці ω_5 -гліадин. У разі анафілаксії, асоційованої з фізичним зусиллям, потенційну небезпеку становить власне фізичне навантаження, а при холінергічній кропив'янці до розвитку системної реакції може призвести будь-яка ситуація, пов'язана з підвищенням потовиділенням, у тому числі медичні маніпуляції. Лікування пацієнтів з холінергічною кропив'янкою ґрунтується на поетапному підході відповідно до тяжкості хвороби та відповіді на лікування. Терапією першої лінії є антигістамінні препарати II покоління. За відсутності адекватної відповіді на них подальше лікування пацієнтів має бути персоналізованим залежно від тяжкості й ендотипу хвороби, предикторів відповіді на терапію, індивідуальних характеристик пацієнта, супутніх захворювань і фармакологічних особливостей рекомендованих препаратів. Корисними лікарськими засобами для лікування пацієнтів з холінергічною кропив'янкою можуть бути препарати, які містять у своєму складі екстракт беладони й атропін, дія котрих спрямована на пригнічення активності ацетилхоліну.

ВИСНОВКИ. Потрібно привернути увагу медичної спільноти до питань складнощів діагностики холінергічної кропив'янки, важливості подальшого вивчення її біомаркерів, інформування пацієнтів про важливість проведення провокаційного тестування, використання при їх обстеженні валідованих опитувальників, а також формулювання рекомендацій щодо модифікації способу життя для осіб з холінергічною кропив'янкою й особливостей проведення їм медичних маніпуляцій. Проблема ведення пацієнтів з холінергічною кропив'янкою потребує подальшого дослідження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: холінергічна кропив'янка, етіологія, патогенез, класифікація, клінічні прояви, діагностика, лікування, профілактика.

Cholinergic urticaria: modern approaches to patient management.

A literature review

S.V. Zaikov^{1,2}, A.Ye. Bogomolov³, M.A. Lykova⁴, A.V. Gaponiuk⁵

1. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2. SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

3. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

4. Medical Center R+, Kyiv, Ukraine

5. Saqr Hospital, Ras Al Khaimah, United Arab Emirates

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Cholinergic urticaria occupies a significant place in the structure of chronic urticaria. This problem is particularly relevant for young men leading an active lifestyle. For this and other age groups, the presence of cholinergic urticaria poses a serious risk of systemic anaphylactic reactions in cases of professional sports or intensive physical training.

OBJECTIVE. To analyze available data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of cholinergic urticaria.

MATERIALS AND METHODS. A search for available information sources, analytical processing, and discussion of the obtained results.

RESULTS AND DISCUSSION. The diagnosis of cholinergic urticaria is based on thorough history taking and the use of provocation and laboratory tests. However, the episodic nature of symptoms and the lack of physician awareness about this form of urticaria often lead to prolonged delays in diagnosis and treatment initiation. Without adequate control, cholinergic urticaria significantly impairs quality of life, daily activities, and is associated with substantial costs, while concomitant angioedema and anaphylaxis may pose a life-threatening risk. Differential diagnosis may be challenging between cholinergic urticaria with angioedema, exercise-induced urticaria, and exercise-induced anaphylaxis associated with a food trigger, most commonly wheat allergen ω_5 -gliadin. In exercise-induced anaphylaxis, the potential risk lies in the physical activity itself, whereas in cholinergic urticaria, any situation associated with increased sweating – including medical interventions – may provoke a systemic reaction. Treatment of patients with cholinergic urticaria is based on a stepwise approach, depending on disease severity and treatment response. First-line therapy consists of second-generation antihistamines. In the absence of adequate response, further treatment should be individualized, taking into account disease severity, endotype, predictors of therapy response, patient's individual characteristics, comorbidities, and pharmacological properties of recommended medications. Useful agents for the treatment of patients with cholinergic urticaria may include drugs containing belladonna extract and atropine, which act by suppressing acetylcholine activity.

CONCLUSIONS. It is necessary to draw the attention of the medical community to the challenges of diagnosing cholinergic urticaria, the importance of further investigation of its biomarkers, informing patients about the necessity of provocation testing, the use of validated questionnaires in clinical evaluation, as well as formulating recommendations on lifestyle modification for individuals with cholinergic urticaria and on specific aspects of performing medical interventions in such patients. The management of cholinergic urticaria requires further research.

KEY WORDS: cholinergic urticaria, etiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention.

Вступ

Кропив'янка визначається як опосередкована мастоцитами хвороба шкіри, що характеризується уртикарним висипом (сверблячими пухирями) та/або ангіоневротичним набряком (АН). За тривалістю класифікується на гостру (≤ 6 тижнів) і хронічну (> 6 тижнів). Хронічна кропив'янка поділяється на хронічну спонтанну кропив'янку (ХСК), що з'являється без певного тригера, та хронічну індуковану кропив'янку (ХІК), коли симптоми хвороби зумовлюють специфічні відтворювані чинники, зокрема тертя, тепло, холод, вплив сонячного світла, тиск, фізичні навантаження або вібрація (рис. 1) [1].

Холінергічна кропив'янка (ХК) є варіантом ХІК, яка характеризується появою дрібноплямистих уртикарних

елементів унаслідок інтенсивного потовиділення з різних причин, а до найчастіших її тригерів можна віднести фізичне навантаження, психоемоційний стрес, перебування в умовах підвищеної температури навколишнього середовища (спекотна погода, гаряча ванна, сауна чи лазня, вживання гарячої їжі або напоїв) [3]. Для ХК характерно таке: 1) висока поширеність у популяції (до 11,2 % у певних вікових групах); 2) найчастіше хворіють молоді чоловіки віком 26-28 років [4]; 3) багаторічна персистенція симптомів (4,0-7,5 року, однак іноді тривалість симптомів можлива понад 10 років [5-11]); 4) ризик розвитку системних реакцій та інших загрозливих для життя станів [12-15].

Метою цієї публікації є аналіз наявних даних щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики та профілактики ХК.

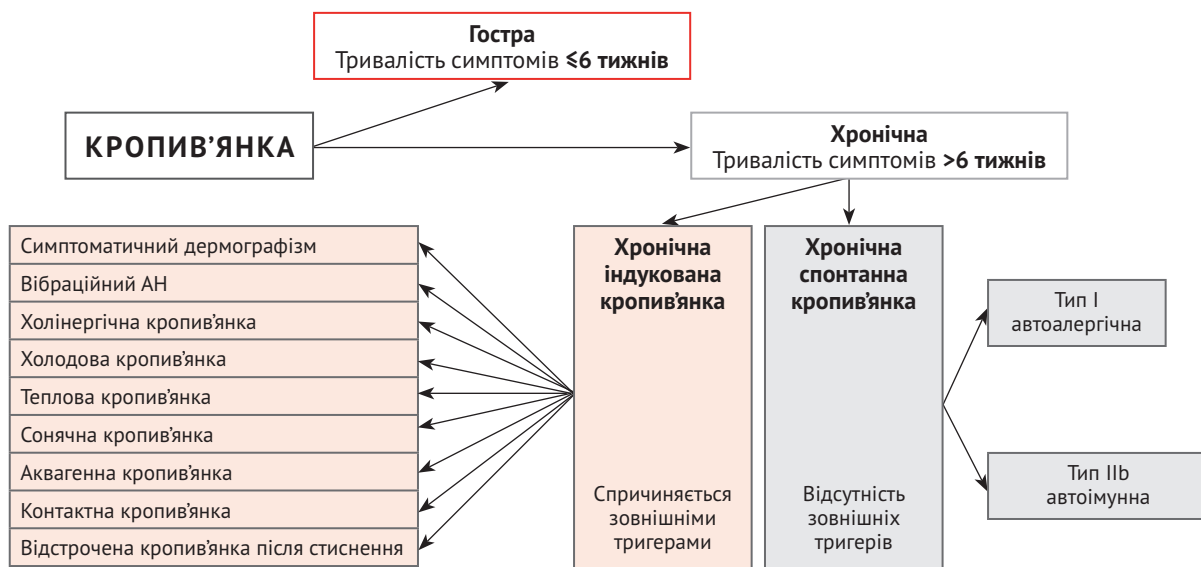


Рис. 1. Класифікація кропив'янки [1, 2]

Матеріали та методи

Пошук доступних джерел інформації, їх аналітичне опрацювання й обговорення отриманих результатів.

Результати та їх обговорення

Сучасні погляди на етіологію та патогенез ХК

На сьогодні є відомості про декілька можливих варіантів виникнення ХК або її типів: 1) аутоенсибілізація до компонентів потової рідини; 2) фолікулярний її тип унаслідок дегрануляції тучних клітин на тлі підвищення температури тіла та впливу аутоантитіл; 3) варіант, опосередкований оклюзією проток потових залоз і подальшою аутоантигенною активацією тучних клітин; 4) ХК, яка поєднана з розладами потовиділення [12-14]. На думку деяких дослідників, клінічні симптоми при ХК можуть виникати внаслідок оклюзії проток потових залоз, через що потова рідина накопичується в протоці залози, згодом проникає в товщу шкіри та, зв'язуючись там з рецепторами тучних клітин, призводить до їх дегрануляції [15, 16]. Зокрема, про можливість розвитку IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості негайного типу до антигенів поту свідчать позитивні результати внутрішньошкірного тестування з аутологічною потовою рідиною [13]. Відомо, що піт містить численні ферменти, секреторні IgA, IgE та цитокіни, включно з інтерлейкінами (ІЛ-1α, ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-31), які, своєю чергою, можуть посилювати локальне запалення шкіри [17, 18]. Для осіб, у яких симптоми ХК розвиваються через оклюзію проток потових залоз, характерними є загострення симптомів кропив'янки взимку та ремісія її клінічних проявів улітку, оскільки щоденне посилене потовиділення запобігає формуванню закупорення проток потових залоз [19]. Окрім того, як аутоантиген потової рідини розглядають протеїн MGL1304 *Malassezia globos* [20]. Фактори, що зумовлюють дегрануляцію тучних клітин у разі ХК, на сьогодні остаточно не визначені. Проте сам факт участі тучних клітин у її патогенезі доводять експериментальні дані з пасивним перенесенням сироватки, а також позитивні результати

внутрішньошкірних тестів з аутологічною сироваткою [14, 21]. Її внутрішньошкірне введення може мати також прогностичне значення, оскільки при спробі порівняння пацієнтів з позитивним результатом тестування з аутологічною сироваткою та з негативним результатом з'ясувалося, що перша група пацієнтів мала достовірно більшу тривалість хвороби й гіршу відповідь на терапію антигістамінними препаратами (АГП) [22]. Підвищення концентрації гістаміну в крові, опосередковане фізичним навантаженням, доведено експериментальними роботами [23]. Наразі набуває дедалі більших доказів теорія ймовірного механізму активації тучних клітин у разі ХК внаслідок зниження експресії холінергічного рецептора M3 (CHRM3) епітеліальними клітинами екринних потових залоз, що призводить до виходу ацетилхоліну й ацетилхолін-опосередкованої активації тучних клітин [12]. До інших порушень метаболізму ацетилхоліну в осіб з ХК належить зниження активності ацетилхолінестерази – ферменту, відповідального за гідроліз ацетилхоліну, що може спричиняти його надмірне накопичення в організмі [24]. ХК можуть супроводжувати патологічні порушення процесу потовиділення, зокрема ангідроз та/або гіпогідроз, які належать до не пов'язаних з неврологічними причинами розладів потовиділення, що призводять до зменшення кількості потової рідини, розвитку парестезій шкіри й уртикарних висипань у разі підвищеного виділення поту [25].

Слід зазначити, що гістологічно для ХК характерними є формування локального запалення навколо волосяних фолікулів, судин дерми, проток потових залоз, а також інфільтрація дегранульованими тучними клітинами [26, 27]. Крім того, місцевий інфільтрат формують лімфоцити, нейтрофіли й еозинофіли [14]. Для пацієнтів з ХК і набутим гіпо- та/або ангідрозом характерною є місцева інфільтрація тучними клітинами й лімфоцитами навколо екринних потових залоз порівняно з хворими на ХК без супутніх порушень потовиділення [24].

Загалом етіологія та патогенез ХК остаточно не з'ясовані, проте найпопулярнішими є гіпотези, які передбачають

алергічну реакцію на власний піт [28]. Наприклад, у дослідженні за участю 200 пацієнтів з діагностованою ХК було проаналізовано її особливості після стратифікації обстежених на дві групи залежно від віку початку симптомів хвороби: ранній (<36 років) і пізній (≥36 років) [29]. Результати дослідження показали, що в групі з раннім початком ХК тривалість хвороби була більшою порівняно з групою з пізнім її початком. Окрім того, в групі з раннім початком частіше відзначалися супутні алергічні хвороби, зокрема atopічний дерматит. Реакція 1-го типу на піт зі зростанням рівня IgE-антитіл асоціювалася саме з раннім початком хвороби, тоді як у разі пізнього початку автори припустили ймовірніший автоімунний механізм розвитку симптомів. Потенційно причетними до розвитку ХК в цій групі осіб могли бути автоантитіла проти потових залоз, що призводило до закупорення їхніх проток. Автоімунний механізм пізньої форми ХК вважається ще ймовірнішим, оскільки більшість пацієнтів з пізнім початком хвороби в цьому дослідженні були жінками. Жіноча стать пов'язана з підвищеною схильністю до розвитку автоімунних реакцій, включно з тими, що асоціюються з ХСК, наприклад автоімунні хвороби щитоподібної залози, і ця схильність зростає з віком [30-32].

При цьому щодо АН істотної різниці між групами раннього та пізнього початку ХК не виявлено. Частота виникнення хоча б одного нападу АН становила 24,5 % серед 200 учасників дослідження [29]. Mellerowicz і співавтори [33] ретроспективно проаналізували клінічні дані 107 пацієнтів з ХК, які перебували під спостереженням у центрі UCARE (Urticaria Network of Reference and Excellence) у Берліні. Принаймні один епізод симптомів АН, асоційованого з ХК, було виявлено в 45,8 % пацієнтів. Жодної залежності від статі чи інших демографічних факторів не відзначено. Виникнення симптомів АН, пов'язаного з ХК, також не залежало від рівня загального сироваткового IgE. АН частіше траплявся (але без статистичної значущості) в пацієнтів із супутньою алергопатологією й atopічним дерматитом. Водночас не було виявлено зв'язку між симптомами АН і діагнозом алергічного риніту чи алергічного контактного дерматиту. У цій групі пацієнтів поява симптомів АН у перебігу ХК також асоціювалася з більшою частотою позашкірних постнавантажувальних симптомів, як-от запаморочення, відчуття задухи, загальний дискомфорт і тахікардія.

Класифікація ХК

Японські дослідники пропонують таку класифікацію підтипів ХК, засновану на ймовірних патогенетичних механізмах її розвитку та клінічних симптомах захворювання [12, 16, 34, 35]:

- 1-й тип – ХК, що виникає внаслідок оклюзії проток потових залоз і подальшої автоантиген-опосередкованої активації тучних клітин. Розвиток АН для цього типу нехарактерний. Результат тесту з ацетилхоліном – позитивний, а з автологічною сироваткою – негативний;
- 2-й тип – ХК фолікулярного типу, за якої розвиток клінічних симптомів кропив'янки відбувається через дегрануляцію тучних клітин унаслідок підвищення температури тіла та дії автоантитіл. Характерною є концентрація уртикарних елементів поблизу фолікулів. Результат тесту з ацетилхоліном – негативний, з автологічною сироваткою – позитивний;
- 3-й тип – ХК, механізм формування котрої ґрунтується на автосенсибілізації до компонентів потової рідини. Характерною її рисою є наявність АН. Цей тип ХК часто асоційований з atopічним дерматитом і погано відповідає на терапію АГП;
- 4-й тип – ХК з набутим гіпогідрозом та/або ангідрозом.

Розподіл ХК на типи має важливе прогностичне значення щодо визначення тяжкості перебігу хвороби та відповіді пацієнта на терапію. Проте варто враховувати певні технічні труднощі проведення тестів з автологічною сироваткою, автологічною потовою рідиною й ацетилхоліном в умовах реальної клінічної практики, особливо під час амбулаторного прийому пацієнтів. На жаль, указані тести в Україні для діагностики ХК лікарями практично не використовуються.

Клінічна картина ХК

ХК переважно має найбільше поширення серед підлітків та осіб молодого віку чоловічої статі, хоча може спостерігатися й в інших групах і в жінок [28, 36]. Симптоми ХК зазвичай виникають після фізичної активності, пасивного зігрівання (наприклад, гаряча ванна, сауна), вживання гострої та гарячої їжі, алкогольних напоїв або під впливом емоційного стресу. Висипання при ХК зазвичай мають вигляд дрібноцяткових пухирців (діаметром 1-3 мм), супроводжуються значною еритемою, свербежем і зазвичай

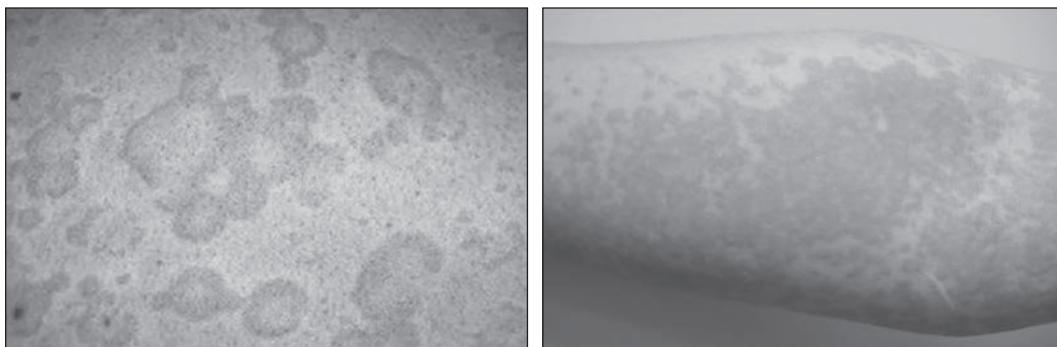


Рис. 2. Клінічні прояви ХК

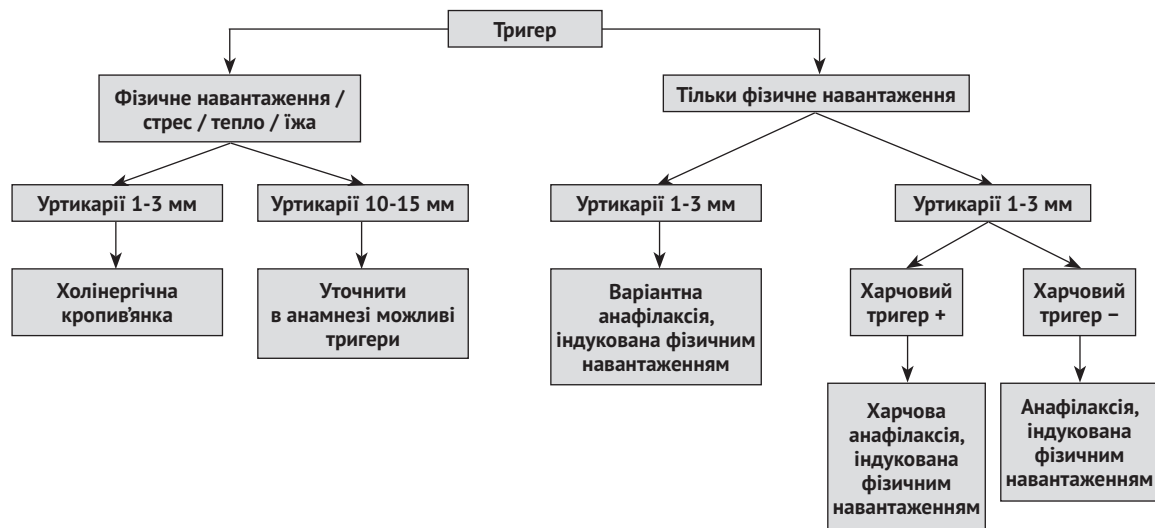


Рис. 3. Диференційно-діагностичні критерії ХК й АнФЗ [39-45]

локалізуються на шкірі верхньої частини тулуба та кінцівок (рис. 2). Вони з'являються зазвичай упродовж 10-30 хвилин після дії провокувального тригера, появи може передувати гіперемія в місці виникнення подальшого дрібноцяткового пухиря, регресують здебільшого протягом 1 години. Елементи висипу спочатку з'являються на обличчі та шиї, після чого поширюються на інші ділянки тіла, зливаючись і набуваючи генералізованого характеру. Попри коротку тривалість життя елемента, ураження шкіри при ХК може бути різноманітним і варіюватися від нечисленних висипань до масивних із залученням кількох систем органів. Після охолодження поверхні тіла клінічні прояви ХК зникають протягом 30-60 хвилин [29, 31].

При ХК можливий розвиток системних проявів у вигляді задухи, головного болю, зомління. Цю форму кропив'янки часто провокують вплив гарячого душу, різка зміна температури, фізичні вправи, підвищене потовиділення, стреси, вживання гарячої їжі, напоїв, алкоголю. Системні реакції можуть проявлятися у вигляді висипань на шкірі, набряків, задишки, утрудненого дихання, хрипів у грудній клітці, нудоти, блювання, болю в животі, діареї, слабкості, запаморочення, головного болю, дезорієнтації, зомління [9]. Це суттєво впливає на якість життя пацієнта, особливо коли уникнення причинно-значущого тригера становить труднощі [37]. Слід підкреслити, що принципове значення вказані симптоми ХК мають для пацієнтів, чия професійна діяльність безпосередньо пов'язана з фізичними навантаженнями, насамперед для професійних спортсменів [36]. Системні реакції, що виникають на тлі фізичного навантаження, можуть бути зумовлені наявністю в пацієнта ХК або клінічно схожого з нею стану – анафілаксії, індукованої фізичним зусиллям (АнФЗ) [23, 38, 39]. Диференційно-діагностичні критерії цих форм патології були сформульовані A.L. Sheffer, K.F. Austen [40] на підставі власних спостережень, даних інших дослідників [39, 41-45] і наведені на рисунку 3.

Виникнення системних реакцій у разі ХК має багатофакторну природу (перебування в спекотному кліматі, фізичне навантаження, гарячка), тоді як для реалізації АнФЗ завжди

потрібне саме фізичне навантаження. Патогномонічною особливістю уртикарних елементів у разі ХК є їхній невеликий діаметр – 1-3 мм, тоді як при АнФЗ пухирі мають класичний розмір – у середньому 10-15 мм. У деяких випадках для розвитку симптомів АнФЗ може бути потрібний попередній вплив кофактора, яким може виступати харчовий продукт, медикаментозний препарат, висока температура навколишнього середовища чи фаза менструального циклу [40]. Однак існує інший тип АнФЗ – варіантна АнФЗ (із частотою до 10 % випадків), для якої характерний такий самий дрібноплямистий характер висипань, як і для ХК, що значно ускладнює диференційно-діагностичний пошук [39]. Додатковою відмінністю такого варіанта АнФЗ є попередній вплив (зазвичай за 4-6 годин до фізичної активності) як тригера харчових продуктів (пшениця, морепродукти, алкоголь, горіхи тощо) або медикаментозних препаратів (нестероїдні протизапальні засоби, ацетилсаліцилова кислота) [11, 41]. Крім того, іншими провокувальними факторами можуть стати спека чи, навпаки, холод, підвищена вологість, певна фаза менструального циклу, сезон пилювання рослин у сенсibilізованих до відповідних алергенів пацієнтів [40]. Тому під час проведення провокаційного тестування, про що буде сказано нижче, важливо враховувати ці факти й виключати такі зовнішні тригери, приймання їжі та лікарських засобів за кілька годин до тесту.

Сучасні принципи ведення пацієнтів з ХК

Міжнародні настанови EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/ARAAACI 2022 року пропонують індивідуальний підхід до ведення пацієнтів із кропив'янкою. Його основні стратегії ілюструє рисунок 4 [1].

Основні кроки обстеження пацієнтів із кропив'янкою:

- 1) детальний анамнез;
- 2) об'єктивне обстеження;
- 3) базові лабораторні тести: загальний аналіз крові, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів; для пацієнтів, які перебувають під наглядом спеціаліста, –

✓	ПІДТВЕРДЖЕННЯ	Диференційний діагноз для виключення інших потенційних причин
✓	ПРИЧИНА	Визначення показників автоімунних ендотипів ХСК
✓	КОФАКТОРИ	Визначення потенційних тригерів
✓	КОМОРБІДНІСТЬ	Діагностика супутніх захворювань (ХІК, автоімунні хвороби)
✓	НАСЛІДКИ	Виявлення стресу, тривоги, депресії, розладів сну, сексуальної та когнітивної дисфункції; оцінювання працездатності й соціальної ефективності
✓	КОМПОНЕНТИ	Оцінювання потенційних біомаркерів або предикторів відповіді на лікування
✓	ПЕРЕБІГ	Моніторинг активності кропив'янки, негативного впливу та контролю хвороби

Рис. 4. Стратегії ведення пацієнтів із кропив'янкою [1]

загальний IgE, загальний IgG, антитіла до тиреопероксидази;

4) визначення активності, стану контролю та негативних впливів хвороби з використанням інструментів оцінювання результатів, про які повідомляє пацієнт:

- тижнева шкала активності кропив'янки (UAS7 – Urticaria Activity Score 7) і шкала активності АН (AAS – Angioedema Activity Score) для визначення активності хвороби та відповіді на лікування;
- контрольні тести на кропив'янку (UCT – Urticaria Control Test) й АН (AECT – Angioedema Control Test) для оцінювання стану контролю хвороби;
- опитувальники якості життя при хронічній кропив'янці (CU-Q2oL – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) й АН (AE-QoL – Angioedema Quality of Life Questionnaire) [1].

На жаль, у клінічній практиці цей перелік не завжди виконується в повному обсязі [2].

Ключове місце в діагностиці ХК займають провокаційні тести. При ХК найважливішим варіантом провокаційного тестування є дослідження за допомогою навантаження на біговій доріжці або велотренажері протягом 30 хвилин із щохвилинним підвищенням частоти пульсу на 3 удари та фіксацією часу появи потовиділення. Критерієм припинення тесту при позитивному результаті є виникнення уртикарних елементів, свербіжу та гіперемії шкіри на різних ділянках. Усі пацієнти перед початком і після завершення тесту потребують контролю основних гемодинамічних показників – артеріального тиску, пульсу. Пацієнтів з анафілаксією в анамнезі обстежують за умови швидкої доступності протишокового набору та під наглядом протягом 1 доби після тесту [42]. Рідше застосовують варіант тесту із зануренням пацієнта у ванну з гарячою водою температурою 42 °C на 15 хвилин після того, як температура тіла стала вище на 1 °C, через технічні складнощі, але саме це дослідження дає змогу диференціювати між собою ХК й АНФЗ [39]. За негативного результату попереднього тесту можна провести тест із внутрішньошкірним уведенням 0,05 мл 0,02 % метахоліну, що при позитивній відповіді спричиняє появу пухири й еритеми через 20 хвилин. Тест позитивний

у 33-50 % пацієнтів. Можливе також виконання тесту з підшкірним уведенням 0,01 мл карбохоліну з оцінюванням результату через 15-20 хвилин. Тест вважається позитивним, якщо розмір інфільтрату становить ≥ 15 мм (у нормі – до 7-8 мм) [46, 47].

Алергологічне обстеження часто підтверджує IgE-опосередкований патогенетичний механізм шляхом виявлення підвищених титрів IgE, специфічних до підозрюваного харчового алергену, частіше пшениці [43]. З огляду на це було окремо виділено таку патологію, як пшеницезалежна АНФЗ [44]. У таких пацієнтів визначають підвищення титру специфічних IgE до ω_5 -гліадину (основного алергену пшениці rTri a 19) або отримують позитивні результати шкірного тестування з екстрактом пшениці. Також описано випадки сімейної АНФЗ, що, на думку авторів роботи [48], зумовлено атопічною спадковою схильністю та виявленням спільного гаплотипу HLA-A3-B8-DR3 у родині. J. Grant і співавтори [49] описали системні реакції на тлі фізичного навантаження в 7 чоловіків із трьох поколінь однієї родини.

Анафілаксія при ХК становить особливу небезпеку через багаточинний генез, оскільки обмеження лише фізичної активності пацієнтів може виявитися недостатнім для профілактики, а симптоми анафілаксії можуть виникати в гарячій ванні, під час стресу, медичних маніпуляцій чи при високій температурі навколишнього середовища [50, 51]. Низка інших авторів [9, 39] також указують на високий ризик розвитку системних реакцій у разі ХК. Зокрема, P. Vadas і співавтори [9] в когорті пацієнтів із системними реакціями на тлі ХК визначили фізичне навантаження головним тригером анафілаксії (89 %), при цьому більшість (79 %) пацієнтів мала відповідні симптоми з боку серцево-судинної системи, що відповідало середньотяжкому або тяжкому перебігу анафілаксії.

Японські дослідники [12, 35] пропонують алгоритми діагностики ХК з використанням тестів з автологічною сироваткою, потім, ацетилхоліном для подальшого фенотипування пацієнтів і прогнозування розвитку АН чи відповіді на терапію АГП. Попри значущість, як уже вказувалося вище, такі дослідження мають технічні труднощі для рутинної

практики. Раніше для діагностики ХК використовували внутрішньошкірне тестування з метаколіном, але потім його результати продемонстрували низьку специфічність [52]. Важливо враховувати, що пацієнти з кількома потенційними тригерами ХК мають проходити провокаційне тестування з кожним з них [19]. Отже, на сьогодні золотим стандартом залишається провокаційне тестування, але воно не завжди підтверджує діагноз, оскільки згідно з даними авторів роботи [50] виявилося, що анамнез збігався з результатами тестів лише в 62 % випадків.

Визначення рівня триптази в пацієнтів із системними реакціями на тлі фізичного навантаження має принципове значення, оскільки підвищення рівня триптази протягом 1 години після анафілактичної реакції підтверджує АНІФЗ, тоді як у разі ХК цього не відбувається [39, 54]. Визначення специфічних IgE до пшениці (ω_5 -гліадину) й інших продуктів (м'ясо, молоко, морепродукти, горіхи) доцільно проводити лише за наявності обтяженого алергологічного анамнезу та перед вирішенням питання про харчову провокацію, якщо результати лабораторного тестування з алергенами були негативними [41]. Генетичне обстеження при сімейних випадках ХК чи АНІФЗ слід розглядати індивідуально [49]. Також у пацієнтів з ХК розвиток системних реакцій часто корелює з вираженим впливом тригера – інтенсивним фізичним навантаженням із сильним потовиділенням [9, 55]. Такі дозозалежні взаємозв'язки не характерні для IgE-опосередкованої анафілаксії [56]. Підвищення рівня гістаміну в сироватці під час епізодів загострення холінергічної та холодової кропив'янки зафіксовано в декількох дослідженнях [22, 23, 56, 57]. Отже, на жаль, нині не існує універсальних лабораторних тестів для чіткої верифікації ХК й АНІФЗ, тому головними критеріями залишаються дані анамнезу та клінічної картини пацієнта.

Значну діагностичну складність також являють собою атипові форми ХК, за яких провокаційне тестування показує негативні результати. До атипових форм ХК належать: 1) холінергічний свербіж, коли присутній свербіж шкіри без висипань на тлі фізичного навантаження чи підвищення температури; 2) холінергічний дермографізм, за якого для появи уртикарних елементів потрібне поєднання механічного подразнення та тепла; 3) холодова ХК, яка виникає внаслідок поєднання фізичного навантаження та переохолодження; 4) персистивна холінергічна еритема, для котрої характерним є утворення макул на тлі фізичного навантаження [58, 59].

Моніторинг тяжкості перебігу ХК та її впливу на якість життя

Проаналізувати динаміку ступеня тяжкості кропив'янки, оцінити якість життя пацієнта, відстежувати ефективність проведеного лікування допомагають валідовані опитувальники [60-65]. Існують як загальні опитувальники, придатні для використання при будь-якому типі хронічної кропив'янки, так і спеціалізовані, розроблені для окремих її форм [37, 62]: 1) тест контролю симптомів кропив'янки – Urticaria Control Test (UCT); 2) опитувальник якості життя пацієнтів з дерматологічними хворобами – Dermatology

Quality Life Index (DQLI); 3) оцінювання активності ХК за 7 діб – Cholinergic Urticaria Activity Score (CholUAS); 4) опитувальник якості життя при ХК – Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CholU-QoL). Важливо, що значний негативний вплив на соціальне життя та спортивну активність пацієнтів з ХК описує ціла низка дослідників [37, 42, 66].

Сучасні принципи лікування

Рекомендації, засновані на доказах

Лікування ХСК ґрунтується на поетапному підході відповідно до тяжкості хвороби та відповіді на лікування. Сучасні стандартні методи лікування переважно спрямовані на гістамін та IgE. Запропонований міжнародними настановами [1, 2] алгоритм лікування показано на рисунку 5.

Згідно з настановами EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI стандартним лікуванням першої лінії всіх форм кропив'янки є неседативні або мінімально седативні АГП II покоління. АГП I покоління не рекомендуються через виражені седативний і антихолінергічний ефекти, взаємодію з алкоголем та іншими лікарськими засобами. Якщо стандартної дози АГП II покоління недостатньо для контролю симптомів, рекомендується її збільшення до 4 разів [1].

Омалізумаб – моноклональне антитіло проти IgE, рекомендоване як додаткова терапія до АГП II покоління для дорослих і підлітків (≥12 років) з ХСК та неадекватною відповіддю на АГП. Рекомендована початкова доза – 300 мг що 4 тижні підшкірно [1]. У 2021 році Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) дозволило самостійне приймання омалізумабу після принаймні 3 доз під наглядом лікаря пацієнтам з ХСК за відсутності анафілаксії або реакцій гіперчутливості в анамнезі [67]. Існують надійні клінічні та реальні докази, що підтверджують ефективність і безпеку омалізумабу в лікуванні ХСК та різних видів ХІК. Омалізумаб запобігає розвитку АН, помітно покращує якість життя, підходить для тривалого застосування й ефективний у разі рецидиву хвороби після припинення лікування [68-73].

За відсутності контролю на тлі терапії АГП II покоління й омалізумабом до 6 місяців рекомендовано імуносупресант циклоспорин А в дозі 3,5-5 мг/кг/добу як доповнення до АГП II покоління [1]. Ефективність циклоспорину для лікування ХСК продемонстровано в клінічних випробуваннях і реальній практиці [74].

Короткий курс системних кортикостероїдів внесено до рекомендацій щодо швидкого контролю тяжких загострень хронічної кропив'янки – до 10 днів у мінімально ефективній дозі через серйозні побічні ефекти на тлі тривалого лікування. За можливості рекомендується уникати призначення кортикостероїдів [1].

Альтернативні варіанти лікування, що можуть виявитися ефективними в окремих випадках, охоплюють азатіоприн, гідроксихлорохін, мікофенолату мофетил, метотрексат, дапсон, фототерапію; їх слід використовувати з обережністю через відсутність доказів [1]. Корисними лікарськими засобами для лікування пацієнтів з ХК можуть бути препарати, які містять у своєму складі екстракт беладини й атропін, дія котрих спрямована на пригнічення активності ацетилхоліну.

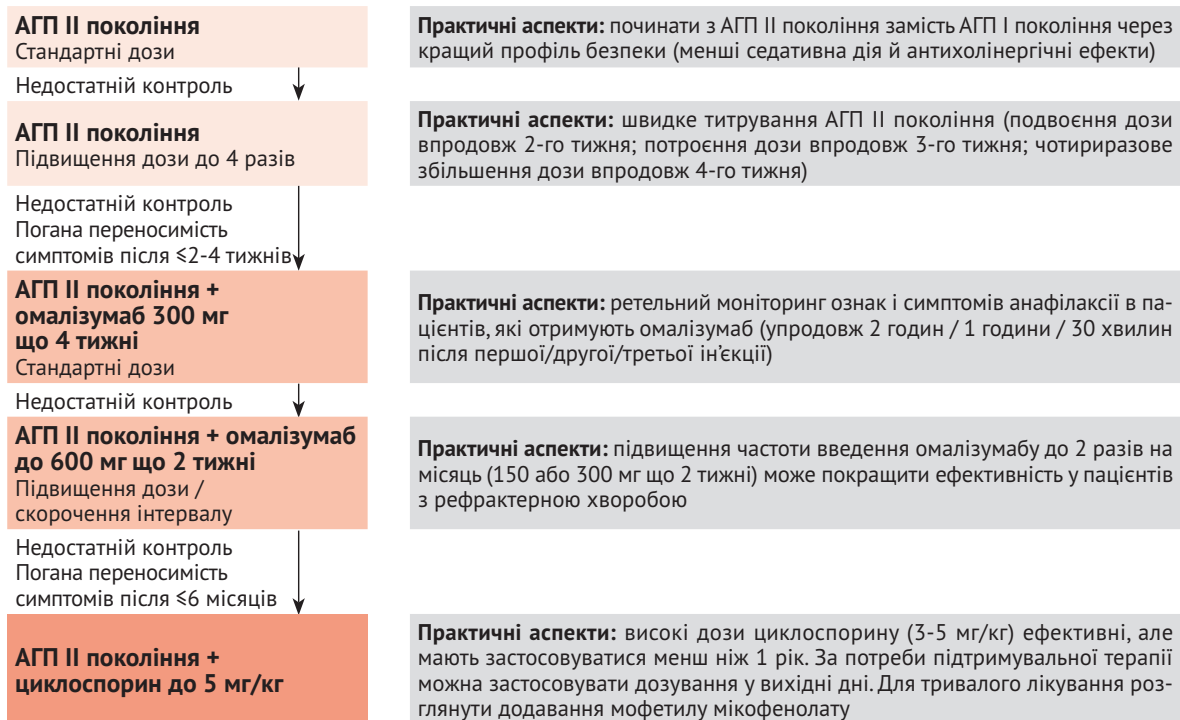


Рис. 5. Алгоритм лікування кропив'янки [1, 2]

Новітні методи лікування

Глибше вивчення патогенезу сприяло відкриттю понад 10 молекул цільової терапії, які нині проходять клінічні випробування в пацієнтів з резистентною ХСК [75]. Цільова терапія спрямована на пригнічення мастоцитів через вплив на інгібіторні рецептори або на зменшення кількості тучних клітин [1]. Зокрема, ремібрутиніб націлений на тирозинкіназу Брутона, яка передає сигнали FcεRI та B-клітинного рецептора, тобто контролює FcεRI-опосередковану активацію мастоцитів й утворення автоантитіл B-клітинами [2, 75, 76]. Ремібрутиніб пройшов дослідження II фази за участю 311 пацієнтів з ХСК, рефрактерних до АГП II покоління, продемонструвавши високу ефективність порівняно з плацебо; більшість побічних явищ були легкого-середнього ступеня тяжкості [77]. Мішенню барзолволімабу є KIT – рецептор клітинної поверхні, присутній на мастоцитах, що має потенціал зменшення їх кількості та/або пригнічення диференціації [76, 78]. Барзолволімаб продемонстрував сприятливий профіль безпеки та клінічну активність у I фазі дослідження багаторазових, щоразу більших доз у дорослих з помірно-тяжкою ХСК, рефрактерною до АГП II покоління [79]. Важливу роль у патогенезі ХСК відіграють запальні цитокіни IL-4 й IL-13, здатні активувати мастоцити, базофіли й еозинофіли. Дупілумаб – моноклональне антитіло, яке блокує рецептор IL-4Rα, запобігаючи передачі сигналів IL-4 й IL-13, – пройшов два рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження III фази в пацієнтів з ХСК [80].

Профілактика ХК

Підвищення обізнаності пацієнтів і клініцистів різних спеціальностей щодо проблеми ХК, покращення її діагностики, ефективності лікування сприятимуть зниженню ризику

формування життєзагрозливих гострих станів. Пацієнту з ХК слід: 1) уникати інтенсивних фізичних навантажень, активних видів спорту, а за високої температури повітря – навіть швидкої ходьби; 2) обережно відвідувати місця з високою температурою: лазні, сауни, соляні печери; місця скупчення людей (транспорт, магазини, офіси, ліфти, стадіони); приміщення з активним опаленням; 3) уживати заходів обережності у весняно-літній період у помірному кліматі, а також у будь-яку пору року під час подорожей у спекотні країни; 4) обережно виконувати побутові маніпуляції (готування їжі на плиті, в духовці; користування праскою, відпарювачем, пароочисником); 5) не вживати гарячі та гострі страви, алкоголь; 6) негайно звертатися по медичну допомогу при лихоманці будь-якого походження; 7) обмежити перебування на сонці, уникати соляріїв; 8) уникати сильних емоційних навантажень, стресів; 9) пам'ятати, що сексуальна активність також може провокувати симптоми; 10) регулярно приймати вітамінні препарати, зміцнювати імунітет загартовуванням, прогулянками на свіжому повітрі; 11) своєчасно й коректно лікувати та профілактувати вірусні й бактеріальні інфекції. Лікарям різного фаху, до яких можуть звернутися пацієнти з ХК, слід: 1) з особливою обережністю (за наявності протишокового набору з адреналіном) проводити дослідження з фізичним навантаженням: тредміл-тест, провокаційний бронхоконстрикторний тест, степ-тест, велоергометрію тощо, а також гемодіаліз; 2) контролювати температуру повітря в операційній, палаті, процедурному кабінеті, особливо в теплу пору року; 3) виключити застосування інтенсивного масажу, зігрівання (ковдри, грілки, обігрівачі, розтирання), фізіотерапевтичних процедур; 4) уникати призначення холіноміметиків (пілокарпін, гідрохлорид, ацеклідін).

Висновки

У структурі хронічної кропив'янки вагоме місце займає ХК. Ця проблема стає особливо актуальною для когорти молодих чоловіків, які ведуть активний спосіб життя. Для цієї й інших вікових груп наявність ХК є серйозною небезпекою через розвиток системних реакцій у разі професійних занять спортом або інтенсивних фізичних тренувань. Діагностика ХК ґрунтується на детальному анамнезі та провокаційних, рідше лабораторних тестах, але періодичність симптомів і недостатня обізнаність про цю форму кропив'янки призводять до тривалих затримок установлення діагнозу та початку лікування. За відсутності адекватного контролю ХК значно погіршує якість життя, повсякденну діяльність і асоціюється зі значними витратами, а супутні АН і анафілаксія можуть становити загрозу для життя. Існують певні складності при проведенні диференційної діагностики між ХК, АНФЗ й АНФЗ з харчовим тригером, у ролі якого найчастіше виступає алерген пшениці ω_5 -гліадин. У разі АНФЗ потенційну небезпеку розвитку анафілаксії становить власне фізичне навантаження, а при ХК до розвитку системної реакції може призвести будь-яка ситуація, пов'язана

з підвищеним потовиділенням, у тому числі медичні маніпуляції. Лікування ХК базується на поетапному підході відповідно до тяжкості хвороби та відповіді на лікування. Терапією першої лінії є АГП II покоління через кращі профілі ефективності та безпеки порівняно з АГП I покоління. За відсутності адекватної відповіді на АГП подальше лікування має ґрунтуватися на доказах, але бути персоналізованим залежно від тяжкості й ендотипу хвороби, предикторів відповіді на терапію, індивідуальних характеристик пацієнта, супутніх захворювань і фармакологічних особливостей рекомендованих препаратів. Корисними лікарськими засобами для лікування пацієнтів з ХК можуть бути препарати, які містять у своєму складі екстракт беладони й атропін, дія котрих спрямована на пригнічення активності ацетилхоліну. Метою цієї статті було привернути увагу медичної спільноти до питань складнощів діагностики ХК, важливості подальшого вивчення її біомаркерів, інформування про важливість проведення провокаційного тестування та використання валідованих опитувальників, а також формулювання рекомендацій щодо модифікації способу життя для пацієнтів з ХК й особливостей проведення їм медичних маніпуляцій.

Література/References

- Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA(2) LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar; 77 (3): 734-766.
- Friedman A., Kwatra S.G., Yosipovitch G. A practical approach to diagnosing and managing chronic spontaneous urticaria. *Dermatol. Ther. (Heidelberg)*. 2024 Jun; 14 (6): 1371-1387. DOI: 10.1007/s13555-024-01173-5.
- 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.
- 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: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5.
- Godse K., Farooqui S., Nadkarni N., Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol. Online J.* 2013; 4 (1): 62-63. DOI: 10.4103/2229-5178.105493.
- Seo J.H., Kwon J.W. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34 (2): 418-425. DOI: 10.3904/kjim.2017.203.
- Van der Valk P.G., Moret G., Kiemeny L.A. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (1): 110-113. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x.
- 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.
- 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.
- Kounis N.G., Kounis G.N., Soufras G.D. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2016; 7 (1): 48-50. DOI: 10.4103/0976-500X.179355.
- Kounis N.G., Alimpanis G., Tsigkas G., et al. Kounis syndrome following food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Intern. Med.* 2011; 50 (13): 1451. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5448.
- 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.
- 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 (2): 426-428. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x.
- 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.
- Fukunaga A., Bito T., Tsuru K., et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (2): 397-402. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.024.
- 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; 54 (7): 771-777. DOI: 10.1111/ijd.12549.
- 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.
- 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.
- Abajian M., Schoepke N., Altrichter S., et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2014; 34 (1): 73-88. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.09.010.
- 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.047.
- Murphy G.M., Greaves M.W., Zollman P.E., Winkelmann R.K. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica*. 1988; 177 (6): 338-340. DOI: 10.1159/000248603.
- Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., 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.
- 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; 302 (11): 604-608. DOI: 10.1056/NEJM198003133021104.
- Sawada Y., Nakamura M., Bito T., et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J. Investigative Dermatol.* 2014; 134: 276-279. DOI: 10.1038/jid.2013.244.
- 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.
- 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; 74: 451.
- Winkelmann R.K. The histology and immunopathology of dermatographism. *J. Cutan. Pathol.* 1985; 12 (6): 486-492. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x.
- Muñoz M., Kiefer A., Pereira M.P., Bizjak M., Maurer M. New insights into chronic inducible urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2024; 24: 457-469.
- Asady A., Ruft J., Ellrich A., et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47: 1609-1614.
- Kolkhir P., Metz M., Altrichter S., Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017; 72: 1440-1460.
- Kolkhir P., Borzova E., Grattan C., et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16: 1196-1208.
- Kolkhir P., Giménez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Urticaria. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022; 8 (1): 61. DOI: 10.1038/s41572-022-00389-z.
- Mellerowicz E.J., Asady A., Maurer M., Altrichter S. Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 1355-1357.e1.
- Shelley W.B., Shelley E.D. Follicular dermatographism. *Cutis*. 1983; 32 (3): 244-260.
- Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerology*. 2012; 26 (1): 114-116. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x.
- Ur Rahman W.A., Mortada M.M., Slimok P., et al. Exercise-induced angioedema, urticaria and anaphylaxis – a narrative review. *Sports*. 2025; 13 (215): 1-21.
- 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.
- Hirschmann J.V., Lawlor F., English J.S., et al. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch. Dermatol.* 1987; 123 (4): 427-462. DOI: 10.1001/archderm.123.4.462.
- Volcheck G.W., Li J.T. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin. Proc.* 1997; 72 (2): 140-147. DOI: 10.4065/72.2.140.
- Sheffer A.L., Austen K.F. Exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66 (2): 106-111. DOI: 10.1016/0091-6749(80)90056-1.
- 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.
- Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (4): 1119-1130. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.03.007.

43. Chen J.Y., Quirt J., Lee K.J. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 11. DOI: 10.1186/1710-1492-9-11.
44. Kulthanan K., Ungprasert P., Jirapongsananuruk O., et al. Food-dependent exercise-induced wheals, angioedema, and anaphylaxis: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (9): 2280-2296. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.06.008.
45. Castells M.C., Horan R.F., Sheffer A.L. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003; 3 (1): 15-21. DOI: 10.1007/s11882-003-0005-x.
46. Champion R.H. A practical approach to the urticarial syndromes – a dermatologist's view. *Clin. Exp. Allergy.* 1990; 20: 221-224. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02671.x.
47. Schafer C.M. Physical urticaria. *Immunol. Allergy Clinics North America.* 1995; 15 (4): 679-699.
48. Longley S., Panush R.S. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann. Allergy.* 1987; 58: 257-259.
49. Grant J.A., Farnam J., Lord R.A., et al. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann. Allergy.* 1985; 54: 35-38.
50. Baadsgaard O., Lindskov R. Cholinergic urticaria with anaphylaxis induced by exercise or heating. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh.). 1984; 64: 344-346.
51. Kaplan A.P., Natbony S.F., Tawil A.P., et al. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68 (4): 319-324. DOI: 10.1016/0091-6749(81)90158-5.
52. Kiistala R., Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site. *Acta Derm. Venereol.* 1997; 77 (1): 84-85. DOI: 10.2340/00015555778485.
53. 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; 2 (6): 786-790. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.07.008.
54. Montgomery M.D. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr. Sports Med. Rep.* 2015; 14 (1): 61-63. DOI: 10.1249/jsr.0000000000000111.
55. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients. *Allergy.* 2022; 77 (7): 2224-2229. DOI: 10.1111/all.15274.
56. Wanderer A.A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85 (6): 965-981. DOI: 10.1016/0091-6749(90)90037-5.
57. Maltseva N., Borzova E., Fomina D., et al. COLD-CE Steering Committee. Cold urticaria – what we know and what we do not know. *Allergy.* 2021; 76 (4): 1077-1094. DOI: 10.1111/all.14674.
58. Murphy G.M., Black A.K., Greaves M.W. 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.
59. Mayou S.C., Kobza Black A., Eady R.A., Greaves M.W. Cholinergic dermatographism. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115 (3): 371-377. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x.
60. 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; 12 (1): 100009. DOI: 10.1016/j.waojou.2018.11.007.
61. Khoshkhui M., Weller K., Fadaee J., et al. Iran evaluation of the reliability and validity of the Persian version of Urticaria Control Test (UCT). *J. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 20 (4): 423-431.
62. Al Otaibi H.M., Al Furayh N.A., Al Nooh B.M., et al. Quality of life assessment among patients suffering from different dermatological diseases. *Saudi Med. J.* 2021; 42 (11): 1195-1200. DOI: 10.15537/smj.2021.42.11.20210560.
63. Weller K., Groffik A., Church M.K., et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1365-1372. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076.
64. 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.
65. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Dermatol.* 1994; 19: 210-216. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
66. Itakura A., Tani Y., Kaneko N., Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: results of a realworld study. *J. Dermatol.* 2018; 45 (8): 963-970. DOI: 10.1111/1346-8138.14502.
67. XOLAIR® (omalizumab). FDA label update approval letter. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/103976Orig1s5238ltr.pdf.
68. Manzoor H., Razi F., Rasheed A., et al. Efficacy of different dosing regimens of IgE targeted biologic omalizumab for chronic spontaneous urticaria in adult and pediatric populations: a meta-analysis. *Healthcare (Basel).* 2022; 10 (12): 2579.
69. Tharp M.D., Bernstein J.A., Kavati A., et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol.* 2019; 155 (1): 29-38.
70. Maurer M., Rosén K., Hsieh H.J., et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (10): 924-935.
71. Saini S.S., Bindslev-Jensen C., Maurer M., et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H₁ antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135 (1): 67-75.
72. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 141: 638-649. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.
73. Metz M., Altrichter S., Ardelean E., et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 154 (2): 177-180. DOI: 10.1159/000320233.
74. Kulthanan K., Chaweekulrat P., Komoltri C., et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (2): 586-599.
75. Yosipovitch G., Biazus Soares G., Mahmoud O. Current and emerging therapies for chronic spontaneous urticaria: a narrative review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.).* 2023; 13 (8): 1647-1660.
76. Mustari A.P., Bishnoi A., Kumaran M.S. Biologicals in treatment of chronic urticaria: a narrative review. *Indian Dermatol. Online J.* 2023; 14 (1): 9-20.
77. Maurer M., Berger W., Giménez-Arnau A., et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150 (6): 1498-1506.e2.
78. Alvarado D., Maurer M., Gedrich R., et al. Anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study. *Allergy.* 2022; 77 (8): 2393-2403.
79. Bernstein J., Metz A., Anderson J., et al. Effects of multiple dose treatment with an anti-KIT antibody, CDX-0159, in chronic spontaneous urticaria. *EAACI* 2022. Poster 100097. 2022. Available at: <https://celldex.com/wp-content/uploads/Effects-of-Multiple-Dose-Treatment-with-an-Anti-KIT-Antibody-CDX-0159-in-Chronic-Spontaneous-Urticaria-EAACI-2022.pdf>.
80. Maurer M., Casale T.B., Saini S.S., et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2024 Jul; 154 (1): 184-194. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.01.028.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фізіотерпії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Богомолів Артемій Євгенійович

Професор кафедри фізіотерпії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Д-р мед. наук, професор.

56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5336-4858

Ликова Маріяна Анатоліївна

Лікарка-алерголог Медичного центру R+.

Д-р філософії.

9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0943-4043

Гапонюк Андрій Вікторович

Лікар-отоларинголог Лікарні Сакр.

Канд. мед. наук.

Рас-ель-Хайма, ОАЕ.

ORCID iD: orcid.org/0009-0007-2221-9133

Zaikov Sergii Viktorovich

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

MD, Professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Bogomolov Artemii Yevgeniiovich

Professor of the Department of Phthysiology, Clinical Immunology and Allergology, National Pirogov Memorial Medical University.

MD, Professor.

56, Pyrohova st., Vinnytsia, 21018, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5336-4858

Lykova Mariana Anatoliivna

Allergist at the Medical Center R+.

PhD in Medicine.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0943-4043

Gaponiuk Andrii Viktorovich

ENT Specialist at the Saqr Hospital.

PhD in Medicine.

Ras Al Khaimah, UAE.

ORCID iD: orcid.org/0009-0007-2221-9133

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +380 (50) 331-77-73.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-49-58