

ХОЛОДОВА КРОПИВ'ЯНКА: СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ, ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Холодова кропив'янка (ХК) – друга за поширеністю форма хронічної індукованої кропив'янки, що характеризується появою сверблячих пухирів з ангіоневротичним набряком або без нього внаслідок вивільнення лейкотрієнів, гістаміну та прозапальних медіаторів мастоцитів після впливу на шкіру холоду (повітря, рідини або предметів). Зазвичай перебіг хвороби самообмежений із середньою тривалістю симптомів 4-6 років. Через ризик анафілаксії може становити загрозу для життя [1]. Описано атипові випадки ХК, коли важко встановити правильний діагноз [2].

Перша згадка в літературі датується 1663 роком, коли описано появу висипу на шкірі людини після прогулянки парком у холодний лютневий день [3]. Докладніший опис ХК зробив австрійський лікар J.P. Frank у своїй книжці «De curandis hominum morbis epitome» 1792 року. У 1860-х роках опубліковано серію повідомлень про випадки кропив'янки з набряком шкіри та проявами шоку після впливу холоду або споживання холодних напоїв. Цікаво, що Behier описав власні симптоми кропив'янки та непритомності після купання в холодній воді [4]. W.W. Duke вперше відніс гіперчутливість до холоду до алергій, спричинених впливом фізичних агентів. У 1936 році B.T. Horton, G.E. Brown і G.M. Roth опублікували огляд 76 випадків гіперчутливості до холоду, знайдених у тогочасній літературі, та відзначили зв'язок небезпечних для життя шоків реакцій із перебуванням у холодній воді [3, 4]. Перша публікація про родинні випадки ХК датується 1928 роком. Її автори, W. Jadassohn та E. Schaaf, описують уртикарний висип на обличчі та руках у брата й сестри після впливу холоду. У 1935 році з'являється публікація J.L. Kobacker і H.J. Parkhurst про трьох сестер, які одночасно перехворіли на кір, а незабаром після одужання в них почали з'являтися локалізовані прояви кропив'янки після контакту

з холодними предметами, які поступово зменшувалися й до 1 року цілковито зникли [3].

Визначення

ХК – це форма індукованої кропив'янки, за якої вплив низьких температур (повітря, рідини або твердих поверхонь) може спричинити швидку появу пухирів, та/або ангіоневротичного набряку, та/або системних реакцій із великою варіабельністю клінічних проявів [5].

Класифікація

Типова ХК характеризується появою плоских припіднятих блідо-рожевих або червонуватих пухирів після впливу холоду, які переважно виникають при зігріванні та зникають упродовж 1 години. Висип зазвичай з'являється під час проведення провокаційного тесту зі стимуляцією холодом (ПТСХ) [6].

Атипова ХК характеризується атиповим висипом або реакціями у відповідь на холод та/або потребою проведення атипових ПТСХ (табл. 1). До атипових форм відносять системну ХК, локалізовану ХК, локалізовану холодову рефлекторну кропив'янку, пізню ХК, холінергічну кропив'янку, спричинену холодом, і холодозалежний дермографізм [4, 7-17].

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація ХК

Діагноз	Характеристика ПТСХ	Клінічні ознаки
Типова ХК		
Холодова (контактна) кропив'янка	Тест із кубиками льоду або TempTest; експозиція до 20 хвилин	Поява пухирів і свербіння в ділянці впливу ПТСХ одразу або до 15 хвилин після впливу холоду
Атипова ХК		
<i>Атиповий ПТСХ з типовою відповіддю</i>		
Системна атипова ХК	Загальне охолодження тіла за температури 4 °С (холодильна кімната) впродовж 10-20 хвилин	Локалізовані або генералізовані пухири ± ангіоневротичний набряк, системні реакції з гіпотензією відразу після впливу холоду
<i>Типовий ПТСХ з атиповою відповіддю</i>		
Локалізована ХК	Тест із кубиками льоду; експозиція до 20 хвилин	Поява пухирів після впливу холоду при проведенні ПТСХ лише на певних ділянках (здебільшого на обличчі) за відсутності реакції на інших ділянках тіла
Локалізована холодова рефлекторна кропив'янка	Тест із кубиками льоду; експозиція до 10 хвилин	Поява множинних точкових сверблячих пухирів одразу після впливу холоду на прилеглих ділянках до місця ПТСХ на відстані 5-8 см за відсутності системних реакцій
Пізня (відтермінована) ХК	Тест із кубиками льоду; експозиція до 15 хвилин. Занурення в крижану воду тривалістю 1-15 хвилин	Пухири на відкритих ділянках, які піддавалися впливу холоду, а також на слизових оболонках, ангіоневротичний набряк губ або ротоглотки, які виникають через 9-72 години після ПТСХ за відсутності системних реакцій
<i>Атиповий ПТСХ з атиповою відповіддю</i>		
Холінергічна кропив'янка, спричинена холодом	Вплив фізичного навантаження в поєднанні з холодом: • біг впродовж 15 хвилин із подальшим перебуванням за зовнішньої температури 4 °С протягом 5-10 хвилин; • виконання фізичних вправ за зовнішньої температури 4 °С впродовж 15 хвилин	Поява генералізованого висипу у вигляді точкових пухирів діаметром 0,2-0,3 мм одразу або до 10 хвилин після впливу холоду
Холодозалежний дермографізм	Дослідження дермографізму (проведення зверху вниз по шкірі руків'ям молоточка) до або під час впливу холоду (зовнішня температура – 4 °С) впродовж 5-8 хвилин	Пухири на місці перевірки дермографізму з генералізованою кропив'янкою, ангіоневротичним набряком або системними реакціями (нудота, діарея, біль у животі, гіпотензія) чи без них, що виникає відразу або через декілька хвилин після впливу холоду

Існує також етіологічна класифікація, котра поділяє кропив'янку на первинну (ідіопатичну) та вторинну, яка виникає внаслідок певних впливів (табл. 2) [18, 19]. Проте докази причинно-наслідкових зв'язків цих станів із ХК доволі слабкі.

ТАБЛИЦЯ 2. Перелік причин і клінічних станів, потенційно пов'язаних із ХК

Причини	Приклади
Автоімунні захворювання	Системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, автоімунний тиреоїдит, системний склероз
Лімфопроліферативні хвороби	Макроглобулінемія Вальденстрема, множинна мієлома, злоякісні лімфоми
Інфекційні хвороби	Інфекції, спричинені вірусами гепатитів А, В, С, Епштейна – Барр, кору; <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> ; токсоплазмоз, лямбліоз

Ліки	Пеніцилін, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, комбіновані пероральні контрацептиви, протиправцева сироватка
Харчові продукти	Їжа з високим умістом білка, наприклад яловичина
Укуси комах	Перетинчастокрилих

Епідеміологія

За оцінками, захворюваність на ХК становить 0,05%, показники вищі в країнах із холодним кліматом. Трапляється в чоловіків і жінок, але жінки хворіють частіше [1]. Перші прояви хвороби можуть виникати в будь-якому віці, але здебільшого впродовж другої-четвертої декади життя [1, 8, 20, 21].

Етіологія й патогенез

Активация та дегрануляція тучних клітин призводять до розвитку ознак і симптомів кропив'янки внаслідок вивільнення гістаміну й інших медіаторів,

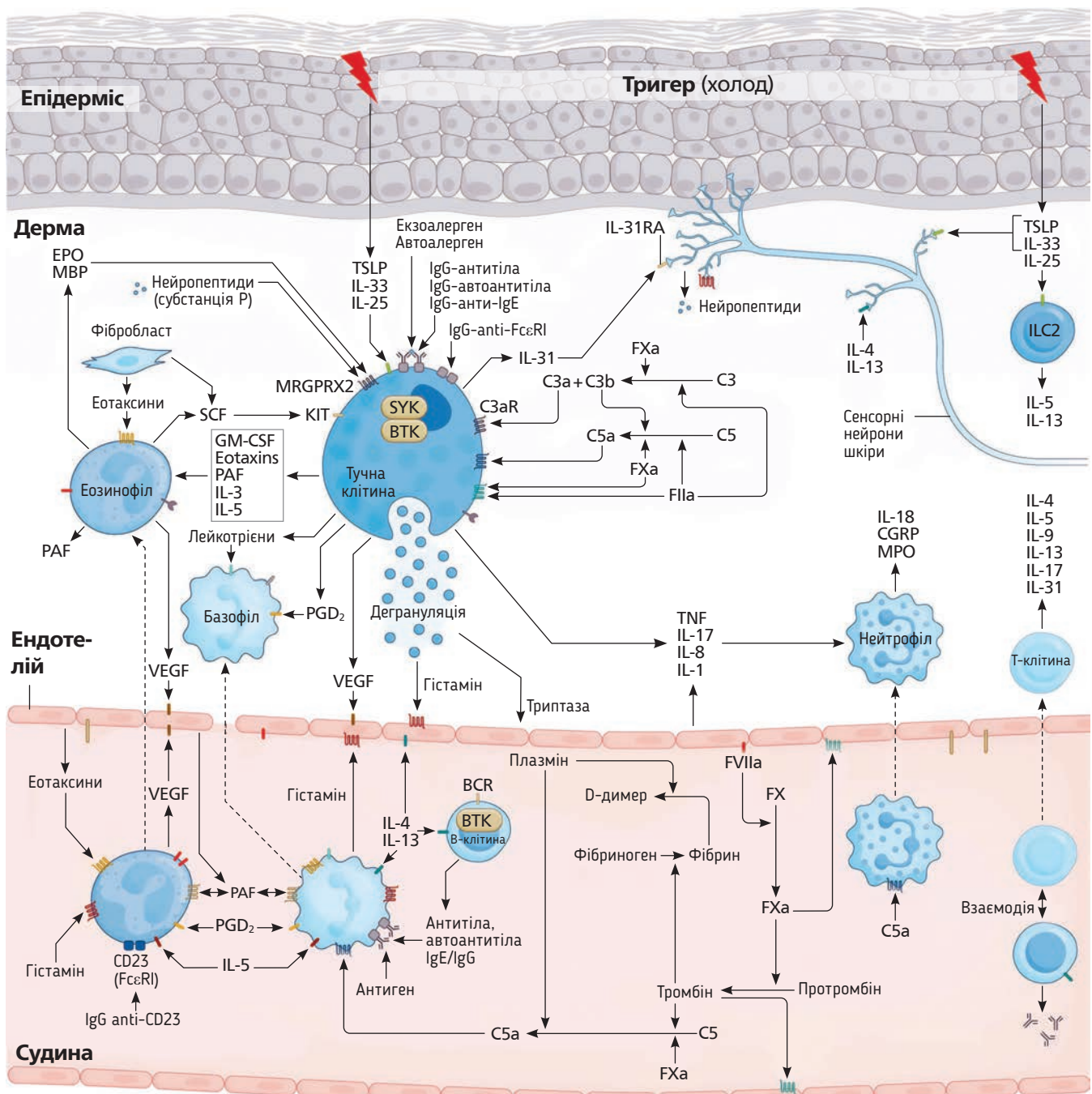


Рис. 1. Патогенетичні механізми ХК [22]

Примітки: CGRP – пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор; IL – інтерлейкін; MPO – мієлопероксидаза; MRGPRX2 – пов'язаний із Mas рецептор X2, пов'язаний із G-білком; PAF – фактор активації тромбоцитів; PAR – рецептор, що активується протеазою; PGD₂ – простагландин D₂; SCF – фактор стовбурових клітин; SYK – тирозинкіназа селезінки; TNF – фактор некрозу пухлини; TSLP – тимусний стромальний лімфопоетин; VEGF – фактор росту ендотелію судин.

які активують чутливі шкірні нерви (свербіж), розширюють кровоносні судини шкіри (еритема), зумовлюють витік плазми за межі судин (набряк, приплив інших імунних клітин) [22]. Точні причини ХК невідомі. Патогенетичні механізми доволі складні (рис. 1) та мало вивчені. Як потенційні механізми на сьогодні розглядають автоалергію, аутоімунні стани, нейрогенні шляхи й аномальну температурну чутливість [22].

Вплив холоду може призвести до утворення аутоантигенів *de novo*, здатних індукувати IgE-опосередковану відповідь. Згодом у сенсibilізованих осіб виникає IgE-залежна дегрануляція тучних клітин із появою кропив'янки [23]. Проте поки що немає прямих доказів на підтримку цієї теорії, оскільки холодозалежних шкірних антигенів не виявлено. Непрямі докази цієї теорії підсумовано в таблиці 3 [24-26].

ТАБЛИЦЯ 3. IgE-опосередкована відповідь у разі ХК: за та проти

За	Проти
У пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою спостерігається IgE-реактивність до широкого спектра аутоантигенів (аутоімунні реакції 1 типу)	Актуальність цього висновку щодо ХК незрозуміла
Ранні механістичні дослідження IgE й IgM продемонстрували пасивну передачу чутливості до холоду (реакція Праусніца – Кюстнера) від пацієнтів із ХК до здорових реципієнтів	Рівень успішних експериментів із пасивною передачею коливався від 10 до 50%
У 70% пацієнтів із ХК підвищений сироватковий рівень загального IgE	Рівні загального та специфічних IgE до поширених алергенів у пацієнтів із ХК систематично не досліджувалися
Омалізумаб, моноклональне антитіло до IgE, має терапевтичну ефективність у разі ХК	Точний механізм дії омалізумабу при ХК невідомий

Хоча початкові події, що перетворюють холодовий стимул на послідовність молекулярно-клітинних змін шкіри, достеменно не відомі, патологічний процес може бути імунологічно опосередкованим, зважаючи на можливість пасивного переносу імуноглобулінів (Ig) класів E та G у 10-50% пацієнтів [24, 27].

Можлива також патогенетична роль аутоімунних процесів типу IIb, спрямованих на тучні клітини, з активацією аутоантитіл. У пацієнтів із ХК описано появу антитіл до IgE, які належали до класів IgG та/або IgM [28].

Обговорюється роль автореактивності шкіри й активності вивільнення гістаміну. З'ясовано, що сироватки крові пацієнтів із ХК й автореактивністю шкіри, встановленою на підставі позитивного тесту ASST, по-різному вивільняють гістамін із базофілів здорових донорів без будь-якої кореляції з анти-IgE-гістаміновим рецептором. Це вказує на наявність циркулювальних гістаміновивільняльних факторів, які активуються за температури тіла [29].

Інші питання стосуються механізмів дегрануляції дермальних тучних клітин, що відіграють важливу роль у виникненні ангіоневротичного набряку. Вивільнення гістаміну при ХК досягає максимуму впродовж декількох хвилин після впливу холоду та супроводжується появою симптомів [24]. У моделі *in vitro* продемонстровано значне збільшення вивільнення гістаміну після охолодження протягом 10 хвилин і повторного нагрівання до 37 °C [24]. Є повідомлення, що під час провокаційних холодних тестів можливе вивільнення нейтрофільних та еозинофільних хемотаксичних факторів, простагландинів D₂ і фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) [75].

Недостатньо вивчено активацію базофілів у разі ХК. Є дані, що вивільнення гістаміну базофілами не залежить від впливу холоду [27]. Інші дослідження вказують, що після впливу холоду вивільнення гістаміну базофілами на стимуляцію C5a та f-MMM залишається незмінним або навіть знижується. Дефектне вивільнення гістаміну базофілами при ХК, імовірно, є рецептор-опосередкованим. Відсутність змін кількості базофілів і вмісту в них гістаміну вказує на те, що спричинені холодом зміни вивільнення гістаміну не пояснюються активацією базофілів *in vivo* [32].

У пацієнтів із ХК спостерігалася нормальна кількість тучних клітин у пошкоджених та інтактних ділянках шкіри [33]. Реактивність судин шкіри на гістамін мало відрізнялася від такої в здорових осіб [34]. Імовірно, певну роль відіграє субстанція Р, яка впливає на функцію тучних клітин шкіри шляхом зниження порога активації [35]. В осіб із ХК сироваткові рівні субстанції Р були вищими, ніж у здорових людей, але нижчими, ніж у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою [36]. На тваринних моделях продемонстровано, що датчиками холоду мікроциркуляторного русла шкіри є катіонні канали транзитного рецепторного потенціалу анкірину-1 (TRPA1) і меластатину-8 (TRPM8), які можуть відігравати певну роль у патогенезі ХК [37].

Гістологічні зміни при ХК варіабельні. Наприклад, після одноразової провокації холодом упродовж 24 годин спостерігалися дегранульовані тучні клітини та набряк ендотеліальних клітин без лейкоцитарної інфільтрації [38]. Біоптати шкіри з уражень, зумовлених холодом, демонстрували мононуклеарні інфільтрати в деяких пацієнтів із ХК [39]. Інше дослідження виявило запальний інфільтрат із переважанням нейтрофілів [40]. В окремих пацієнтів із ХК виявлено дефіцит α₁-антихімотрипсину, що може вказувати на недостатній контроль нейтрофільного катепсину G або хімази тучних клітин [41].

Роль еозинофілів у разі ХК здебільшого невідома, однак орієнтоване на еозинофіли лікування реслізумабом виявлялося ефективним у цій когорті [42]. Серійна біопсія впродовж 24 годин у 6 пацієнтів із ХК не виявила постійних змін у клітинному інфільтраті в будь-який момент часу [43]. Послідовні біопсії шкіри в пацієнтів із ХК показали підвищену регуляцію ендотеліального ФНП-α та збільшення експресії інтерлейкіну-3 протягом 30 хвилин після тесту з кубиком льоду [44].

Варто з'ясувати можливі впливи кріоглобулінів на активацію тучних клітин шкіри. Кріоглобуліни – це імуноглобуліни, які преципітують за низьких температур, але розчиняються при повторному

нагріванні [45]. Вважається, що кріоглобуліни активують компоненти комплементу C3а та C5а, підвищуючи проникність судин, чим пояснюється пошкодження при кріоглобулінемичному васкуліті [46]. Утім, експериментально доведено, що очищений плазманий IgE функціонує як мономер і не полімеризується на холоді, що спростовує гіпотезу кріопротейну IgE [27].

Застосування антигістамінного засобу ципрогептадину сприяло зменшенню клінічних симптомів без впливу на вивільнення гістаміну в більшості пацієнтів; вивільнення гістаміну значно зменшилося лише в 1 пацієнта [47]. Пероральне застосування преднізолону в дозі 20-25 мг протягом 1-5 днів пригнічувало спричинене холодом вивільнення гістаміну в більшості пацієнтів, тоді як клінічна відповідь на преднізолон була сталою [48]. Тож судинні явища при ХК не пояснюються лише впливом гістаміну. Місцеве застосування капсаїцину запобігало виникненню кропив'янки в 7 пацієнтів із ХК, що вказує на роль нервових волокон у патогенезі [49].

Отже, патогенетичні механізми ХК доволі складні та потребують подальшого вивчення на різних рівнях.

Клінічна картина

Клінічна картина ХК залежить від інтенсивності та тривалості впливу холоду, індивідуального порога холодової чутливості, а можливо, й від інших, поки що невідомих чинників. Клінічні прояви доволі варіабельні – від місцевого уртикарного висипу до системних симптомів із боку різних органів і систем (рис. 2, табл. 4) або навіть шоку [1, 2, 8, 50, 51].

ТАБЛИЦЯ 4. Можливі клінічні прояви ХК

Конституційні симптоми	Лихоманка, втома
Шкіра та слизові оболонки	Сверблячі пухири ± ангіоневротичний набряк губ, язика, глотки
Дихальна система	Закладеність носа, захриплість, задишка, ангіоневротичний набряк гортані
Травний тракт	Нудота, біль у животі, пронос
Серцево-судинна система	Тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, синдром Куніса
Центральна нервова система	Головний біль, дезорієнтація, запаморочення, непритомність
Репродуктивна система	Скорочення матки

Можливими тригерами ХК є контакт із холодними предметами або поверхнями, холодною водою (холодний душ, плавання у відкритих водоймах), вітер, низька температура повітря (холодна пора

року, кондиціонер), уживання холодних напоїв або їжі (морозиво, їжа з холодильника), застосування холодних інфузійних розчинів, тривалі хірургічні втручання, зокрема гіпотермічне серцево-легеневе шунтування.

Хоча симптоми кропив'янки частіше з'являються в холодний період року, в понад половини пацієнтів не спостерігається сезонних змін симптомів [52]. Ризик і тяжкість симптомів істотно посилюються за впливу холоду на велику поверхню шкіри. Зокрема, в пацієнта з ХК описано вазоспастичний коронарний розлад (синдром Куніса) після купання в морі [53].

Чутливість до холоду характеризується двома показниками: 1) критичний температурний поріг (СТТ – critical temperature threshold) – найвища температура, яка спричиняє кропив'янку; 2) критичний поріг часу стимуляції (CSTT – critical stimulation time threshold) – найкоротший час, потрібний для індукції кропив'янки [6, 54]. Діапазон індивідуальних СТТ у пацієнтів коливається від <4 до >27 °С. Показники СТТ зазвичай корелюють з оцінкою пацієнтами тяжкості їхнього стану [55]. Натомість показник CSTT ≤3 хвилини асоціюється з вищою частотою тяжких системних реакцій після природного впливу холоду та виникненням орофарингеального ангіоневротичного набряку після вживання крижаної їжі або генералізованого кропив'янкою з можливістю шокоподібних реакцій після плавання в холодній воді [8, 56]. Причини індивідуальної варіабельності СТТ і CSTT не з'ясовані.

Частота виникнення анафілаксії в пацієнтів із ХК дуже варіабельна та, за даними різних досліджень, коливається від 4 до 52% [1, 8, 52, 56, 57]. Холодова анафілаксія діагностується за наявності будь-якого з трьох діагностичних критеріїв анафілаксії: 1) раптовий початок протягом хвилин до кількох годин симптомів із боку шкіри та/або слизових оболонок; 2) раптова поява ≥2 із таких проявів після впливу тригера: шкірні або слизові симптоми/ознаки; респіраторні симптоми, раптове зниження артеріального тиску або симптоми дисфункції органів-мішеней; шлунково-кишкові симптоми; 3) зниження артеріального тиску після контакту з відомим для цього пацієнта алергеном або тригером [58]. Проте холодовій анафілаксії притаманна певна «дозозалежність» від площі та часу впливу, що не характерно для класичної IgE-опосередкованої анафілаксії.

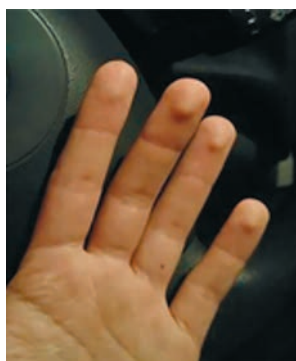
У травні 2019 року розпочато дослідження COLD-CE – перше міжнародне багатоцентрове проспективне обсерваційне перехресне академічне дослідження для комплексного аналізу пацієнтів із різних географічних регіонів світу для збору докладних реальних даних про характеристики



Локальна кропив'янка після впливу холоду



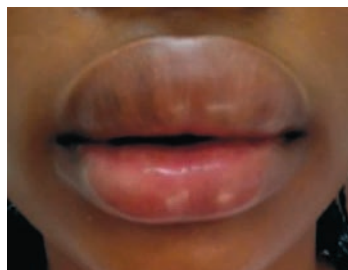
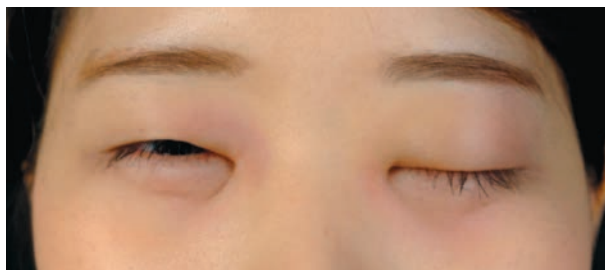
Генералізована кропив'янка



Акральний набряк



Акральний набряк, свербіння



Ангіоневротичний набряк



Рис. 2. Клінічні ознаки ХК [2, 50, 51]

хвороби. Нещодавно опубліковано перший аналіз цього дослідження, котрий вивчав поширеність холодової анафілаксії [51]. Серед 551 пацієнта зі встановленою ХК три чверті ($n=412$) мали позитивні результати ПТСХ, у 151 пацієнта (37%) виникла анафілаксія. Найчастішим тригером анафілаксії було повне занурення в холодну воду. Проте в жителів країн із теплим кліматом анафілаксію могло спричинити й холодне повітря. Нижчу частоту анафілаксії відзначено в пацієнтів із супутньою хронічною

спонтанною кропив'янкою (4% порівняно з 39% серед інших учасників, $p=0,003$). Чинниками ризику серцево-судинних проявів були попередня системна реакція на укуси перетинчастокрилих, ангіоневротичний набряк, орофарингеальні/ларингеальні симптоми та свербіж мочок вух [51].

Дослідження COLD-CE також визначило ознаки тяжкого захворювання: індукована холодом генералізована кропив'янка, ангіоневротичний набряк, акральний набряк, орофарингеальні

або ларингеальні симптоми та свербіж мочок вух [51]. Іншими інструментами оцінки тяжкості ХК є індекс тяжкості набутої ХК (ACUSI – Acquired Cold Urticaria Severity Index) [52], а також спосіб визначення тяжкості за реакцією на природний вплив холоду (табл. 5) [8].

ТАБЛИЦЯ 5. Ступінь тяжкості ХК за реакцією на природний вплив холоду (Wanderer A.A. et al., 1986) [8]

Типи (частота виявлення)	Ознаки
Тип 1 (30%)	Місцеві реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) обмежені зоною контакту з холодним тригером
Тип 2 (32%)	Кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк з ураженням іншого органа, крім серцево-судинної системи
Тип 3 (38%)	Генералізована кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк із системними реакціями, як-от артеріальна гіпотензія, запаморочення, зомління, дезорієнтація

Перебіг хвороби

Середня тривалість ХК становить 4-6 років, хоча описано випадки тривалістю понад 20 років [1, 21]. До клінічних прогностичних чинників тривалої ХК відносять ранній початок, тяжке захворювання та високі показники СТТ [1]. Показник CSTT вважається клінічним предиктором тяжкої ХК [1, 8].

У більшості пацієнтів симптоми виникають протягом 1-5 хвилин після впливу холоду [26]. За даними Wanderer і співавт., реакції 3 типу частіше спостерігалися в пацієнтів зі швидкою появою симптомів (≤ 3 хвилини) після провокаційного холодowego

тесту [8]. Інше дослідження вказує на нижчі показники CSTT у пацієнтів із реакціями 3 типу порівняно з пацієнтами з реакціями 1 та 2 типів [59].

У літературі є дані про можливість поєднання ХК з іншими atopічними хворобами (від 25 до 78%, частіше в дітей), хронічною спонтанною кропив'янкою (від 1,8 до 13%) або іншими видами хронічної індукованої кропив'янки (холінергічна, сонячна, аквагенна тощо) [1, 2, 22].

Діагностика

Діагноз ХК ґрунтується на даних анамнезу та результатах ПТСХ, які варто проводити за допомогою тесту з кубиком льоду та/або пристроєм TempTest® (рис. 3) [6, 54]. Рутинне застосування тестів із використанням холодних пакетів або ванн із холодною водою не рекомендується. H_1 -антигістамінні засоби (H_1 -АГ) II покоління потрібно скасувати принаймні за 3 дні до проведення тесту, системні глюкокортикоїди – за 7 днів [6].

Тест із кубиком льоду простий і доступний у рутинній клінічній практиці. За даними різних дослідників, його чутливість коливається від 53 до 83%, а специфічність становить від 97 до 100% [60, 61]. Тест може оцінити CSTT, але не здатний оцінити СТТ.

Метод TempTest® вважається стандартизованим способом оцінки, що надає об'єктивні, відтворювані та перевірені результати й оцінює як CSTT, так і СТТ з точністю ± 1 °C. Пристрій TempTest складається з одного U-подібного п'єзоелектричного елемента, який створює температурний діапазон від 4 до 44 °C. Технологія TempTest® заснована на ефекті Пельтьє, що включає нагрівання

Тест із кубиком льоду

Кубик льоду в нелатексній медичній рукавичці або тонкому поліетиленовому пакеті прикладають до волярної поверхні передпліччя.



Позитивний результат: поява пухирів ± свербіння в ділянці впливу холоду

TempTest®

Волярну поверхню передпліччя прикладають до пристрою



Рис. 3. Провокаційні тести зі стимуляцією холодом [51]

або охолодження пластикових вбудованих термоелектричних елементів відповідно до полярності та напруги електричного струму, що проходить через два напівпровідники [60].

Пацієнти з негативним результатом ПТСХ потребують подальшого обстеження. Можна повторити тест, збільшивши час провокації до 20 хвилин [6]. Альтернативою тесту з кубиком льоду може бути обережне занурення одного передпліччя у воду температурою 5-10 °C на термін до 15 хвилин [6]. Якщо результат надалі негативний, рекомендуються інші тести на атипіві ХК (табл. 1). У складних випадках умови провокації холодом слід адаптувати для імітації реальних ситуацій, які спричиняють симптоми в пацієнта [6]. Якщо є розбіжності між клінічним анамнезом і результатами провокаційних тестів фізичної кропив'янки, доцільно провести провокаційні тести з іншими фізичними подразниками [62]. За результатами дослідження COLD-CE, а також проспективного дослідження, проведеного Національним інститутом здоров'я США (NIH),

чверть пацієнтів із ХК мають негативні результати ПТСХ [51, 62].

Згідно з рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EDF/ UNEV лабораторне обстеження пацієнтів із ХК передбачає розгорнутий аналіз крові, визначення швидкості осідання еритроцитів або С-реактивного протеїну (СРП) [6]. Додаткове діагностичне обстеження, включно з пошуком основних інфекцій (табл. 2), варто проводити лише за показаннями: відповідний анамнез, потреба диференційної діагностики. Вказівок щодо клінічної значущості позитивної вірусної серології або кріоглобулінів у разі ХК немає. У більшості досліджень кріоглобуліни виявляють у <1% пацієнтів із ХК [8].

Диференційний діагноз

Поява уртикарних елементів у відповідь на холод можлива не тільки при ХК (табл. 6). Диференційна діагностика включає кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS), дефіцит фосфоліпази

ТАБЛИЦЯ 6. Диференційний діагноз станів, зумовлених холодом

	Холодова кропив'янка	Сімейний холодний автозапальний синдром	Кріоглобулінемічний васкуліт
Поширеність	0,05% у популяції	≈1:1 000 000	<5 випадків на 10 000, ≈35-70% пацієнтів із гепатитом С
Початок хвороби	Переважає друга-четверта декада життя	Після народження / дитинство	П'ята-сьома декада життя
Причини та клінічні асоціації	Автоімунні та лімфопроліферативні хвороби, інфекції, ліки, продукти харчування, укуси комах	Мутація гена CIAS1 у хромосомі 1q44	Вірусний гепатит С, вірус імунодефіциту людини
Тригери	Прямий контакт шкіри з холодним повітрям, предметами, рідинами	Загальне переохолодження, стреси, інфекції	Температура навколишнього середовища <37 °C
Початок і тривалість симптомів	Через 1-5 хвилин після впливу холоду, зникнення протягом ≥1 години	1-2 години після впливу холоду, зникнення протягом 12-48 годин	Може зберігатися >24 години, виразна гіперпигментація
Схильність	Переважає в жінок	Автосомно-домінантний тип успадкування	Переважає в жінок
Анафілаксія	5-50% пацієнтів	Відсутня	Відсутня
Ураження шкіри	Кропив'янка (пухирі) ± ангіоневротичний набряк	Генералізовані пухирі або еритематозні папули та бляшки	Пурпура, виразки, ліведо, зрідка пухирі
Інші симптоми	Головний біль, лихоманка, втома; нудота, біль у животі, діарея; тахікардія, задишка; артеріальна гіпотензія, шок; дезорієнтація, запаморочення; скорочення матки	Ураження опорно-рухового апарату, озноб, лихоманка, головний біль, втома; кон'юнктивіт; ураження шлунково-кишкового тракту; синдром активації макрофагів за тяжких фенотипів; амілоїдоз	Артралгія, міалгія; слабкість, лихоманка; поліневропатія, рідше мононейропатія; гломерулонефрит, феномен Рейно; застійна серцева недостатність; лімфаденопатія; аномалії печінки
Супутні хвороби	Атопічні хвороби, хронічна спонтанна кропив'янка, хронічна індукована кропив'янка	–	Гепатит С або В, автоімунні чи В-клітинні лімфопроліферативні хвороби
Діагностичні тести	Тест кубиком льоду; TempTest	Аналіз мутацій (ген CIAS1)	Кріоглобуліни; біопсія шкіри/нирки; ревматоїдний фактор
Кріоглобуліни/кріофібриноген	<1% пацієнтів	Не визначено	55-90% пацієнтів
Гістологічні зміни шкіри (біопсія)	Дегрануляція тучних клітин, периваскулярна клітинна інфільтрація (лімфоцити, нейтрофіли й еозинофіли)	Набряк шкіри, периваскулярна інфільтрація (переважно нейтрофіли)	Лейкоцитокластичний васкуліт

Сy2 й імунну дисрегуляцію (PLAID), кріоглобулінемічний васкуліт [63-65].

Кропив'янокоподібний висип у новонароджених характерний для всіх підтипів CAPS, особливо для сімейного холодового автозапального синдрому (табл. 6) [63, 64]. На відміну від CAPS, ХК рідко виникає в ранньому дитинстві, не пов'язана з лихоманкою чи артралгією та не асоціюється з генетичними порушеннями. Крім того, CAPS характеризуються різноманітними ураженнями шкіри, включаючи еритематозні плями та пласкі пухири, які зазвичай не супроводжуються свербінням [66]. Час появи уражень після впливу холоду також відрізняється (табл. 6). У разі ХК прояви з'являються відразу після впливу холоду та минають безслідно, тоді як шкірні ознаки й симптоми при CAPS зазвичай виникають через 1-2 години та супроводжуються появою гарячки й артралгії через 4-6 годин [66]. Важливо, що при CAPS ураження шкіри не провокуються типовими ПТХС, а виникають після загального впливу холоду.

Діагностичні критерії всіх підтипів CAPS включають підвищені запальні біомаркери (СРП / амілоїд А в сироватці крові) в поєднанні з ≥ 2 із 6 симптомів: кропив'янокоподібний висип; епізоди, спричинені холодом; сенсонеуральна втрата слуху; симптоми з боку опорно-рухового апарату; аномалії скелета; хронічний асептичний менінгіт [67]. Швидка діагностика має вирішальне значення, оскільки дає змогу призначити препарати, які блокують інтерлейкін-1, для лікування та профілактики амілоїдозу АА, що виникає у 2-4% випадків [67].

Зрідка уртикарний висип спостерігається при PLAID. Це спадкова хвороба, що характеризується дефіцитом антитіл, сприйнятливостю до інфекцій і автоімунними станами через геномні делеції в гені PLCG2, що кодує фосфоліпазу Сy2 – сигнальний месенджер В-клітин, NK-клітин і мастоцитів [65]. Пацієнти демонструють негативний результат тесту з кубиком льоду, але позитивний результат шкірного тесту на охолоджувальне випаровування за допомогою крапель етанолу [68].

Зрідка схожі на ХК шкірні прояви виникають за мастоцитозу, холодового панікуліту та системного червоного вовчака [22]. Пацієнти з мастоцитозом можуть мати кропив'янку, спричинену фізичними тригерами, включаючи холод, але їх слід обстежити відповідно до діагностичних алгоритмів для дітей і дорослих. У разі холодового панікуліту через 6-72 години після контакту з холодом з'являється місцевий болючий глибокий набряк, який після розсмоктування залишає гіперпигментацію. Холодовий вовчак – це рідкісний варіант хронічного шкірного вовчака, який характеризується ураженням

акральних ділянок під впливом холоду. Холодовий вовчак діагностується за критеріями Мейо [22, 69].

Принципи лікування

Менеджмент пацієнтів здійснюється за підходом «ЗА» (рис. 4) [22]. Важливим аспектом є уникнення або пом'якшення впливу тригерів (табл. 7).

ТАБЛИЦЯ 7. Рекомендації щодо способу життя для пацієнтів із ХК

Будьте обережні, відвідуючи місця з низькою температурою навколишнього середовища	• Супермаркети (відділи з холодильними установками) • Склади, підвали • Приміщення з активним використанням кондиціонерів, особливо в теплу пору року (магазини, громадський транспорт, офіси) • Ковзанки, льодові ацени • Косметологічний, стоматологічний і процедурний кабінети
Дотримуйтеся запобіжних заходів під час подорожі до:	• Печер • Гір • Гірських річок та озер
Будьте обережні, займаючись домашніми справами	• Розморожування холодильника • Миття вікон
Уникайте косметичних процедур, пов'язаних зі впливом холоду	• Кріоомолоджувальна терапія (кріокапсула тощо)
Уникайте вживати в їжу:	• Морозиво • Лід • Фрукти й овочі без попереднього розігрівання при зберіганні в холодильнику • Холодні страви, напої (температура $<24^{\circ}\text{C}$)
Утримайтеся від водних і зимових видів спорту	• Плавання, водне поло, дайвінг • Хокей, фігурне катання, лижі, сноуборд, керлінг
Професії підвищеного ризику:	• Аквалангісти • М'ясники, працівники складів і відділів замороженої продукції • Моряки, рибалки, кухарі • Полярники • Альпіністи • Патологоанатоми, хірурги, анестезіологи
Рекомендації щодо менеджменту пацієнта в періопераційному періоді	• Контроль температури повітря в операційній • Моніторинг температури тіла пацієнта, артеріального тиску, пульсу, частоти дихання • При виникненні системних реакцій застосовують адреналін і глюкокортикоїди • Застосування премедикації (глюкокортикоїди, антигістамінні препарати) • Попереднє підігрівання розчинів для парентерального застосування • Зігрівання пацієнта під час операції (ковдри, обігрівачі) • Уникайте застосування хлоретилу, обробки великих поверхонь шкіри спиртом і антисептичними розчинами, не використовуйте лід і охолоджувальні елементи



Рис. 4. Принципи менеджменту пацієнтів із ХК [22]

Фармакотерапія

За настановами EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV щодо кропив'янки, препаратами першої та другої ліній лікування є H_1 -АГ II покоління у звичайних і високих дозах відповідно (рис. 5) [6, 70]. Біологічний ефект цього класу полягає у зворотному агонізмі H_1 -гістамінових рецепторів, що забезпечує їхню стабілізацію в неактивному стані; засоби II покоління не мають седативної дії. Їхню ефективність у разі ХК доводять результати метааналізу 9 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) [71]; ефективність високих доз – результати 2 систематичних оглядів [71, 72]. У метааналізі 4 РКД відзначено значне зниження СТТ у пацієнтів із ХК при застосуванні

високих доз біластину, дезлоратадину та рупатадину порівняно зі звичайними дозами або плацебо [71]. Зважаючи на індивідуальну реакцію пацієнтів, вибір і добову дозу H_1 -АГ доцільно персоналізувати. Застосування високих доз забезпечує повний контроль симптомів майже в третини пацієнтів із ХК [73]. Проте терапія цим класом навряд чи контролюватиме симптоми після значного впливу холоду; зниження СТТ не досягли $\approx 20\%$ пацієнтів із ХК навіть у разі застосування високих доз [73]. Механізми резистентності до H_1 -АГ у разі ХК не з'ясовані.

Пацієнти, які не реагують на терапію першої та другої ліній, можуть отримати користь від терапії омалізумабом (моноклональні анти-IgE-антитіла), дія котрого спрямована на циркулювальний IgE та функцію тучних клітин і базофілів (рис. 5) [6].

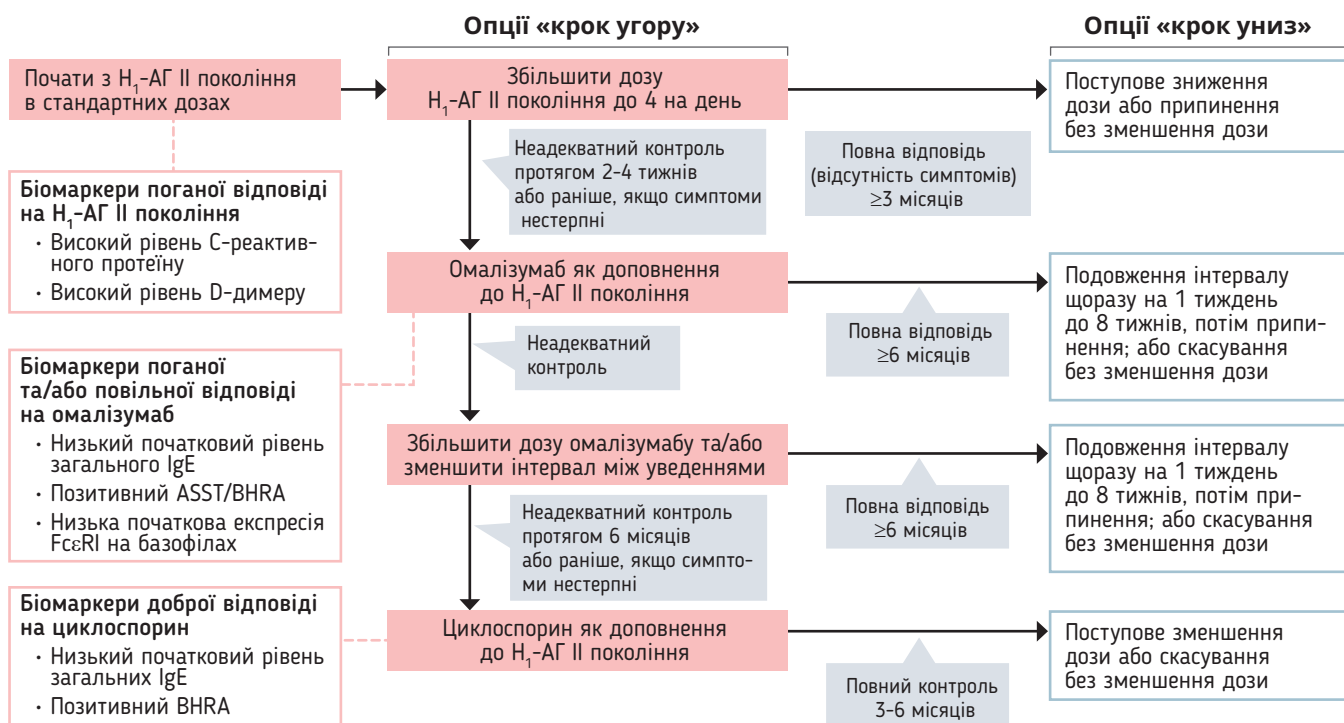


Рис. 5. Алгоритм фармакотерапії при ХК [22]

Ефективність омалізумабу в пацієнтів із ХК підтверджено результатами метааналізу, що загалом включав 52 пацієнтів, які отримували омалізумаб, і 12 пацієнтів, які отримували плацебо [74]. У плацебо-контрольованому РКД клінічний ефект омалізумабу 150 і 300 мг спостерігався вже на 4-му тижні [26]. Діапазон дозування коливається від 150 до 600 мг на місяць, дозу треба підбирати індивідуально для кожного пацієнта [26, 74].

Мало відомо про стратегію лікування резистентних до омалізумабу пацієнтів, дані щодо ефективності циклоспорину при ХК обмежені [75]. Альтернативні варіанти лікування включають трициклічні антидепресанти (доксепін) та імуносупресивні засоби (азатіопрін, мікофенолату мофетил) [6]. Одна їх використання обмежене потенційною токсичністю та низьким рівнем доказів.

Сучасні настанови рекомендують призначати автоін'єктор адреналіну пацієнтам із ризиком

системних реакцій [68]. Існує невизначеність щодо критеріїв призначення автоін'єктора адреналіну при ХК. Нещодавнє опитування лікарів показало, що 48% респондентів призначають автоін'єктори адреналіну менш ніж 10% пацієнтів із ХК [57], хоча частота системних реакцій оцінюється на рівні 26-70%. Така невідповідність указує на потребу формулювання чітких рекомендацій щодо призначення адреналіну при ХК [57]. Окрім того, немає даних щодо ефективності адреналіну й оптимальної кількості ін'єкцій у цій когорті.

Холодова десенсибілізація – це індукція та підтримка толерантності до холоду шляхом тривалого його впливу. Її механізм недостатньо вивчений. Рутинне застосування протоколів холодової десенсибілізації обмежене через ризик кропив'янки, недотримання пацієнтом щоденних рекомендацій і швидку та значну втрату ефекту за відсутності регулярного впливу [68, 73].

Література

1. Stepaniuk P., Vostretsova K., Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018 Dec 18; 14: 85. doi: 10.1186/s13223-018-0310-5.
2. Hochstadter E.F., Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep.* 2013 Jul 8; 2013: bcr2013010441. doi: 10.1136/bcr-2013-010441.
3. Witherspoon F.G., White C.B., Bazemore J.M., Hailey H. Familial urticaria due to cold. *Arch. Derm. Syphilol.* 1948; 58 (1): 52-55. doi: 10.1001/arch-derm.1948.01520200055007.
4. Wanderer A.A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990 Jun; 85 (6): 965-81. doi: 10.1016/0091-6749(90)90037-5.
5. Bizjak M., Terhorst-Molawi D., Maurer M., Kosnik M. The UCARE project COLD-CE. 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.26512.43526.
6. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016; 71: 780-802.
7. Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A., et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32: 241-245.
8. Wanderer A.A., Grandel K.E., Wasserman S.I., Farr R.S. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 417-423.
9. Kaplan A.P. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermographism and systemic cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 73: 453-456.
10. Wanderer A.A. Systemic cold urticaria (atypical acquired cold urticaria). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 137-138.
11. Mathelier-Fusade P., Leynadier F. Localized cold urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 666-667.
12. Czarnetzki B.M., Frosch P.J., Sprekeler R. Localized cold reflex urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1981; 104: 83-87.
13. Ting S., Mansfield L.E. Localized cold-reflex urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 75: 421.
14. Wanderer A.A., Hoffman H.M. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria / urticarial-like syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004; 24: 259-286.
15. Bäck O., Larsen A. Delayed cold urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 1978; 58: 369-371.
16. Kaplan A.P., Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68: 438-441.
17. Matthews C.N., Warin R.P. Cold urticaria and cold precipitated dermographism. *Br. J. Dermatol.* 1970; 82: 91.
18. Claudy A. Cold urticaria. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2001; 6 (2): 141-142.
19. Krause K., Zuberbier T., Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10: 243-249.
20. Kulthanan K., Tuchinda P., Chularojanamontri L., Kiratiwongwan R. Cold urticaria: clinical features and natural course in a tropical country. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019; 11: 538-547.
21. Jain S.V., Mullins R.J. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 2066-2071.
22. Kolkhir P., Giménez-Arnau A.M., Kulthanan K., Peter J., Metz M., Maurer M. Urticaria. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022 Sep 15; 8 (1): 61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z.
23. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1119-1130.
24. Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., Horakova Z., Beaven M.A. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 55: 394-402.

25. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (3): 876-882.
26. Metz M., Schutz A., Weller K., et al. Omalizumab is effective in cold urticaria – results of a randomized placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (3): 864-867.
27. Kaplan A.P., Garofalo J., Sigler R., Hauber T. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305 (18): 1074-1077.
28. Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J., Agnello V., Kaplan A.P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 90: 213-217.
29. Asero R., Tedeschi A., Lorini M. Histamine release in idiopathic cold urticaria. *Allergy.* 2002; 57 (12): 1211-1212.
30. Tillie-Leblond I., Gosset P., Janin A., et al. Tumor necrosis factor- α release during systemic reaction in cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 93: 501-509.
31. Ormerod A.D., Kobza Black A., Dawes J., et al. Prostaglandin D2 and histamine release in cold urticaria unaccompanied by evidence of platelet activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 586-589.
32. Hessler H.-J., Pufahl C., Christophers E. Decreased releasability of basophils from patients with cold urticaria after cold exposure. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989; 89: 236-241.
33. James M.P., Eady R.A.J., Kobza Black A., Hawk J.L.M., Greaves M.W. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement. *J. Invest. Dermatol.* 1980; 74: 451.
34. Juhlin L., Michaelsson G. Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta. Derm. Venereol.* 1969; 49: 26-36.
35. Forsythe P., Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 98: 196-221.
36. Metz M., Krull C., Hawro T., et al. Substance P is upregulated in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Investig. Dermatol.* 2014; 134: 2833-2836.
37. Pan Y., Thapa D., Baldissera L., Argunhan F., Aubdool A.A., Brain S.D. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature. *Pflugers Arch.* 2018; 470: 779-786.
38. Center D.M., Soter N.A., Wasserman S.I., et al. Inhibition of neutrophil chemotaxis in association with experimental angioedema in patients with cold urticaria: a model of chemotactic deactivation in vivo. *Clin. Exp. Immunol.* 1979; 35 (1): 112-118.
39. Haas N., Toppe E., Henz B.M. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 41-46.
40. Winkelmann R.K. Immunofluorescent and histologic study of cold urticaria. *Arch. Dermatol. Res.* 1985; 278: 37-40.
41. Lindmark B., Wallengren J. Heterozygous α 1-antichymotrypsin deficiency may be associated with cold urticaria. *Allergy.* 1992; 47: 456-458.
42. Maurer M., Altrichter S., Metz M., Zuberbier T., Church M.K., Bergmann K.-C. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32: 112-113.
43. Lawlor F., Kobza Black A., Breathnach A.S., et al. A timed study of the histopathology, direct immunofluorescence and ultrastructural findings in idiopathic cold-contact urticaria over a 24-h period. *Clin. Exp. Dermatol.* 1989; 14: 416-420.
44. Hermes B., Prochazka A.-K., Haas N., et al. Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 307-314.
45. Roccatello D., Saadoun D., Ramos-Casals M., et al. Cryoglobulinemia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 11.
46. Soter N.A. Physical urticaria/angioedema as an experimental model of acute and chronic inflammation in human skin. In: I.N. Gigli, P.A. Miescher, H.J. Müller-Eberhard, eds. *Immunodermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. 75-83 p.
47. Sigler R.W., Evans R. 3rd, Horakova Z., Ottesen E., Kaplan A.P. The role of cyproheptadine in the treatment of cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 65: 209-312.
48. Kobza Black A., Keahey T.M., Eady R.A., Greaves M.W. Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone. *Br. J. Clin. Pharm.* 1981; 12: 327-331.
49. Tóth-Kása I., Jancsó G., Obál F., Husz S., Simon N. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *JID.* 1983; 80: 34-36.
50. Ulfa N.N. Diagnosis and treatment of typical cold-induced urticaria: a case reports. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research.* 2023; 7 (1): 3043-3047. doi: 10.37275/bsm.v7i1.758.
51. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: results from the COLD-CE study. *Allergy.* 2022; 77 (7): 2185-2199. doi: 10.1111/all.15194.
52. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 672-679.
53. Mazarakis A., Bardousis K., Alpanis G., Mazaraki I., Markou S., Kounis N.G. Kounis syndrome following cold urticaria: the swimmer's death. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176: 52-53.
54. Maurer M., Hawro T., Krause K., et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy.* 2019; 74: 2550-2553.
55. Mlyněk A., Magerl M., Siebenhaar F., et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 198-200.
56. Mathelier-Fusade P., Aïssaoui M., Bakhos D., Chabane M.H., Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 106-107.
57. Gernez Y., Sicherer S.H., Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1396-1399.
58. Shaker M.S., Wallace D.V., Golden D.B.K., et al. Anaphylaxis – a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (4): 1082-1123.
59. Deza G., Brasileiro A., Bertolin-Colilla M., Curto-Barredo L., Pujol R.M., Giménez-Arnau A.M. Acquired cold urticaria: clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 75: 918-924.
60. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M., Magerl M., Jung J., Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1224-1225.
61. Alangari A.A., Twarog F.J., Shih M.C., Schneider L.C. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004; 113: 313-317.
62. Komarow H.D., Arceo S., Young M., Nelson C., Metcalfe D.D. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 786-790.
63. Cutts L., Parslew R., Eustace K. Neonatal urticaria: could it be CAPS? *Pediatr. Dermatol.* 2018; 35: 420-421.
64. Hoffman H.M. Familial cold autoinflammatory syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 615-620.
65. Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G., et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 330-338.
66. Krause K., Grattan C.E., Bindeslev-Jensen C., et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012; 67: 1465-1474.
67. Kuemmerle-Deschner J.B., Ozen S., Tyrrell P.N., et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 942-947.
68. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1270-1277.
69. Su W.P., Perniciaro C., Rogers R.S. 3rd, White J.W. Jr. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis.* 1994; 54: 395-399.
70. 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.
71. Kulthanan K., Hunnangkul S., Tuchinda P., et al. Treatments of cold urticaria: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143: 1311-1331.
72. Dressler C., Werner R.N., Eisert L., Zuberbier T., Nast A., Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 1726-1734.
73. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., Martus P., Church M.K., Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 1095-1099.
74. 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: 638-649.
75. Marsland A.M., Beck M.H. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 214-215.