

УДК 616.514-056.3

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ХОЛОДОВОЙ КРАПИВНИЦЫ И УРОВНЯ КРИОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ С АТОПИЕЙ

С. А. Аксенова, Р. Я. Мешкова, Н. А. Константинова¹, Е. В. Слабкая, М. И. Коновалова

Смоленская государственная медицинская академия

¹Российский государственный медицинский университет, Москва

Проведено исследование по изучению клинических особенностей холодовой крапивницы, уровня криоглобулинов у больных с признаками атопии. Показано, что ХК у больных с атопией характеризуется в основном локализованными высыпаниями без системных проявлений, обострениями преимущественно в зимний период времени при температуре воздуха ниже 0°C и ранней манифестацией заболевания. Уровень КГ в сыворотке крови при обострении ХК у больных с атопией достоверно ниже в сравнении с больными без атопии и снижается в ремиссию заболевания, приближаясь к уровню здоровых доноров. Выявлена прямая зависимость между выраженностью клинических проявлений ХК у больных с атопией и без атопии и уровнем КГ в сыворотке крови в период обострения заболевания.

Ключевые слова: холодовая крапивница, криоглобулины

CLINICAL FEATURES OF COLD URTICARIA AND CRYOGLOBULINIS IN PATIENTS WITH ATOPIC DISEASES

Aksyonova S. A., Meshkova R. Y., Konstantinova N. A¹, Slabkay E. V., Konovalova M. I.

Smolensk State Medical Academy

¹Smolensk, Russian State Medical University, Moscow

The study of cold urticaria clinical presentations and level of cryoproteins in patients with atopy was made. It is demonstrated, than cold urticaria in patients with atopy characterize in most cases localized rash without systemic reactions, exacerbation noted mainly in cold environment with air temperature below 00C, early manifestation of disease. The level of cryoglobulins cold urticaria exacerbation in atopic subjects' bellow than in non-atopic patients and positive decrease in cryoproteins level is evident during a period of clinical remission. A straight relation between clinical picture cold urticaria in atopic and non-atopic patients and level cryoproteins in acute period of disease was found.

Key words: cold urticaria, cryoglobulinis.

В настоящее время холодовая крапивница (ХК) рассматривается как одна из форм физических крапивниц. По данным разных авторов, частота встречаемости ХК варьирует от 3–5%, а всех физических крапивниц до 5,2–33,8% в условиях холодного климата [5, 6, 10]. Патогенез приобретенной ХК в настоящее время изучен недостаточно. Предполагается, что при интенсивном воздействии холода происходит дегрануляция тучных клеток и выделение гистамина и других медиаторов [6, 8, 2]. Существенная роль в патогенезе ХК отводится криоглобулинам (КГ) [1]. По имеющимся в литературе данным, эти белки обнаруживаются в сыворотке больных вторичной ХК [4, 7, 9]. Клинические симптомы ХК разнообразны. Крапивница может быть ограничена зоной контакта с холодом или носить генерализованный характер с риском развития системных проявлений [5]. Клинические проявления ХК встречаются как у пациентов с атопическими заболеваниями, так и у больных без признаков атопии. В то же время в литературе отсутствуют данные об особенностях

клинических проявлений ХК у этих двух групп пациентов.

Цель – изучение клинических особенностей ХК и уровня КГ у больных с атопией, а также выявление взаимосвязи клинических параметров и уровня КГ при ХК на фоне атопии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились пациенты с ХК, которые поступили в областной центр аллергологии и иммунологии за период с 2002 по 2007 г. Возраст пациентов на момент госпитализации колебался от 1 до 55 лет. Больные отобраны методом сплошной выборки. Пациенты были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: I группа – больные с ХК с наличием атопических заболеваний (n=47); II группа – больные с ХК без атопии (n=71); III группа – здоровые доноры (n=23). Верификация диагноза ХК осуществлялась по данным анамнеза, клиники и дополнительного холодового теста. Постановку холодовой пробы проводили в период отсутствия симптомов крапивницы у 100% больных. Техника постановки холодового те-

ста: лед располагали на предплечье в течение 10 минут. Результат оценивали на 5–7-й минуте по следующей шкале: слабо положительный (+) – в месте холодовой экспозиции имеется гиперемия, уртикарии, не выходящие за границы воздействия льда, слабый зуд; средней степени (++) – гиперемия выходит за границы экспозиции льда, уртикарный элемент, отек ограничены зоной воздействия холода, зуд, жжение; резко положительный (+++) – гиперемия, уртикарии, отек выходят за пределы холодовой экспозиции, выраженный зуд, жжение.

Содержание КГ в сыворотке определяли методом G. Kolvidouris (1978) в модификации Н. А. Константиновой и соавт. [1]. Статистическую обработку проводили с определением критерия t Стьюдента, методом корреляционного анализа с подсчетом коэффициента корреляции (r) и критерия его достоверности (p).

С целью математической обработки выраженности клинических проявлений нами была проведена

оценка степени тяжести ХК (Wanderer et al. 1986) в баллах: 1 балл – локализованная ХК или изолированный ангиоотек; 2 балла – генерализованная ХК без системных проявлений; 3 балла – генерализованная ХК с системными проявлениями; 4 балла – крапивница+ангиоотек.

Результаты и обсуждение. Анализ клинических проявлений показал (табл. 1), что у больных с атопией преобладала локализованная форма крапивницы (72%), во II группе – генерализованная в сочетании с системными клиническими проявлениями. В частности, у больных I группы локализованная крапивница встречалась в 6 раз чаще по сравнению с генерализованной формой ХК в сочетании с системными проявлениями и в 3,5 раза в сравнении с генерализованной формой; тогда как во II группе локализованная ХК имела место в 2,5 раза реже по сравнению с генерализованной формой ХК с системными проявлениями и в 1,5 раза – с генерализованной формой.

Таблица 1. Клинические формы холодовой крапивницы у больных в исследуемых группах

| Клинические формы ХК | Группы | | | |
|--|-------------------------|-----|---------------------------|-----|
| | I (с атопией) (n=47) | | II (без атопии) (n=71) | |
| | N | % | N | % |
| Локализованная крапивница | 31 | 66 | 11 | 15 |
| Генерализованная крапивница | 9 | 19 | 19 | 27 |
| Генерализованная крапивница + системные проявления | 5 | 11 | 28 | 40 |
| Ангиоотек, изолированный | - | - | 2 | 3 |
| Сочетание крапивницы и ангиоотека | 2 | 4 | 11 | 15 |
| Итого | 47 | 100 | 71 | 100 |

Более чем у половины всех больных с атопическими заболеваниями в анамнезе имела место локализованная форма крапивницы (66%), тогда как в группе пациентов без атопии этот вариант крапивницы встречался в 4,5 раза реже. Генерализованная форма ХК у пациентов с атопией встречалась почти в 1,5 раза реже по сравнению с больными без атопии. В I группе генерализованная ХК, т. е. в сочетании с системными проявлениями была отмечена лишь у 11% больных, в то время как во II группе данная клиническая форма встречалась в 3,6 раза чаще.

Клинические проявления после воздействия холода в виде изолированного ангиоотека в группе больных с атопией отсутствовали, тогда как во II группе имели место у 4% больных. Сочетание крапивницы и ангиоотека у больных с атопией наблюдалось крайне редко – лишь у 4% больных, что в 3,7 раза реже в сравнении с больными без атопии.

Установлено, что у больных с атопией степень тяжести ХК составила $1,5 \pm 0,8$ баллов, что достовер-

но ($t=1,98$, $p<0,05$) меньше по сравнению с группой больных без атопии, у которых степень тяжести ХК составила $2,5 \pm 0,9$ баллов.

Представляло интерес изучение характера системных проявлений у больных с генерализованной формой ХК (табл. 2). Системные реакции в ответ на воздействие холода у больных I группы встречались в 4 раза реже в сравнении со II группой и представлены мигренеподобными болями и отеками слизистой полости рта, тогда как у больных II группы клинические проявления системных реакций после местного и общего воздействия низких температур включали поражение ЦНС, в том числе потерю сознания, нарушение сердечно-сосудистой системы, ангиоотек слизистой полости рта, в том числе ангиоотек гортани, артралгии и даже кратковременную потерю сознания и развитие анафилактического шока. Потерю сознания и анафилактический шок провоцировало системное воздействие холода при купании в открытых водоемах и длительное пребывание под дождем.

Таблица 2. Характер системных проявлений ХК у больных с атопией

| Системные проявления ХК | Пациенты с генерализованной формой ХК | | | |
|--|---------------------------------------|-----|--------------------|------|
| | I (ХК+ атопия) | | II (ХК без атопии) | |
| | N | % | N | % |
| Поражение ЦНС (головная боль, головокружение) | 3 | 6,6 | 7 | 10 |
| Потеря сознания | - | - | 4 | 5,7 |
| Поражение сердечно-сосудистой системы (сердцебиение, тахикардия, падение АД) | - | - | 3 | 4,2 |
| Ангиоотек слизистой оболочки полости рта | 2 | 4,4 | 2 | 2,8 |
| Ангиоотек гортани | - | - | 8 | 11,4 |
| Артралгии | - | - | 3 | 4,2 |
| Шок | - | - | 1 | 1,4 |
| Всего | 5 | 11 | 28 | 40 |

Таким образом, установлено, что у больных ХК с атопическими заболеваниями воздействие холода в редких случаях сопровождается системными реакциями, которые проявляются преимущественно в легкой форме, тогда как при отсутствии атопии ХК часто сочетается с системными проявлениями, в том числе с опасными для жизни пациента (отек Квинке гортани и анафилактический шок).

Установлено, что обострения ХК у больных с атопией наблюдались преимущественно в холодный период года при температуре воздуха ниже 0°C (60%), тогда как в группе пациентов без атопии обострения ХК в этот сезон встречались лишь в 8% случаев. Возникновение крапивницы в зимне-осенний период года при колебаниях температуры воздуха от +10 до 0°C и ниже в основной группе и группе сравнения имело место соответственно в 28 и 46% случаев. Круглогодичные проявления ХК встречались у 12% больных с атопическими заболеваниями, т. е. в 3,7 раза реже по сравнению с больными без атопии.

Наиболее часто в роли провоцирующих факторов у больных исследуемых нами групп выступали холодные воздушные потоки и контакт с водой, реже – дождь, снег, холодная пища, напитки, контакт с холодными объектами. Таким образом, обострения ХК у пациентов на фоне атопических заболеваний имели место преимущественно в зимний период времени при температуре воздуха ниже 0°C, у больных без атопии симптомы ХК встречались как в холодное время года, так и круглогодично.

Анализ результатов оценки холодовой пробы показал, что у больных ХК и наличием атопических заболеваний в анамнезе стимуляция кожи холодом приводила в большинстве случаев к слабой (45%) и средней степени (17%) выраженности провокационного теста, тогда как при отсутствии атопии чаще встречался резко положительный результат холодовой пробы (60%).

Как свидетельствуют литературные данные, существует зависимость между клиническим течением ХК и степенью выраженности холодового кожного теста. В частности показано, что у больных с тяже-

лыми клиническими симптомами ХК в сочетании с генерализованной крапивницей, ангиоотеком, поражением слизистых и др. чаще наблюдаются резко выраженные результаты кожных тестов с холодным раздражителем [6, 3]. Полученные нами результаты не противоречат вышесказанному, поскольку в исследовании в группе больных с атопией преобладали локализованные формы ХК, а среди пациентов без атопии – генерализованная крапивница в сочетании с системными проявлениями.

При исследовании уровня КГ в сыворотке крови в период обострения ХК было обнаружено достоверное повышение содержания этих белков по сравнению со здоровыми донорами, как у больных с атопией, так и в группе без атопии. Однако у больных на фоне атопии уровень КГ был достоверно ниже, чем у пациентов без атопии: соответственно в I группе 184,6±78,3 мкг/мл, во II группе 524,92±46,08 мкг/мл, в III группе 10,8±2,1 мкг/мл (p<0,05). В период ремиссии заболевания у больных I и II групп уровень КГ снижался почти в три раза по сравнению с обострением, соответственно в I группе до 51,9±43,2 мкг/мл, p<0,001 и во II до 141,4±22,4 мкг/мл, p<0,001. В период клинического благополучия у больных с атопией показатели КГ оставались на достоверно более низком уровне по сравнению с содержанием КГ в указанный период у больных с ХК без атопии.

Ориентируясь на возможность использования уровня КГ в качестве диагностического критерия выраженности клинических проявлений ХК [1], нами исследована корреляционная зависимость между содержанием КГ в сыворотке крови и клинической формой ХК. Установлено, что в период обострения ХК независимо от наличия или отсутствия атопии существует прямо пропорциональная корреляционная зависимость между уровнем КГ и клинической формой заболевания (r=1, p<0,001).

В период ремиссии ХК также существовала прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием КГ в сыворотке и клинической формой заболевания, а именно: в I группе – в случае локализованной крапивницы (r=0,72, p<0,001) и в II группе при ге-

нерализованной форме ($r=0,59$, $p<0,05$) и при ХК с системными проявлениями ($r=0,57$, $p<0,01$).

В группе с атопией в период ремиссии ХК отсутствовала корреляционная зависимость концентрации КГ в сыворотке крови от клинических проявлений при генерализованной форме заболевания и при ХК с системными проявлениями, чем, возможно, обусловлено преобладание локализованной крапивницы в клинической картине заболевания и относительно редкое наличие системных реакций. В группе без атопии не обнаружена корреляционная зависимость уровня КГ от клинических проявлений при локализованной ХК, что, возможно, объясняет преобладание генерализованных форм крапивницы и относительно частое наличие в клинической картине системных реакций.

Выводы

1. ХК у больных с атопией проявляется в основном в виде локализованной формы, тогда как у больных без атопии преимущественно встречается ее генерализованная форма в сочетании с ангиоотеком и системными проявлениями.

2. У больных с атопией обострения ХК провоцирует низкая температура окружающей среды ($<0^{\circ}\text{C}$), в то время как у больных без атопии для возникновения ХК имеет значение не только абсолютная температура действующего фактора, но и диапазон перепада температур, что сопровождается сезонными обострениями у пациентов с атопией и круглогодичными – без атопии.

3. У больных ХК и наличием атопических заболеваний в анамнезе стимуляция кожи холодом приводит в большинстве случаев к слабой и средней степени выраженности провокационного теста.

4. Уровень КГ в сыворотке крови при обострении ХК у больных с атопией достоверно ниже в сравнении с больными без атопии и снижается в ремиссию заболевания, приближаясь к уровню здоровых доноров.

5. Выявлена прямая зависимость между выраженностью клинических проявлений ХК у больных с атопией и без атопии и уровнем КГ в сыворотке крови в период обострения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология. – Москва: Медицина, 1999.
2. Лусс Л. В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи // *Consilium medicum*. – 2002. – Том 2. – №2. – С. 29-33.
3. Погосий М. В., Прыткина О. А., Малашина Г. М. и др. Холодовая гиперчувствительность у детей: новые методы диагностики лечения // *Педиатрия*. – 2000. – № 6. – С. 4-8.
4. Alain Claudy. Cold urticaria // *J Investigative Dermatology*, 2001, № 6, p. 144-142.
5. Alangari A. A. et. al. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*, 2004, v. 113, №4, p. 313-317.
6. Arino P., Aguado L., Cortada V., Baltasar M., Margarita M. Cold Urticaria Associated with Intraoperative Hypotension and Facial Edema // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 90. – № 3. – P. 907-910.
7. Geller M. Physical urticaria: dermatoses with mast cell dysfunction – classification. *Dermatologia*, 2001, v. 76, №1, p. 105-113.
8. Hermes B., Prochazka A., Haas N. Upregulation of TNA- α and IL-expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria// *J. Allergy Clinical Immunology*. – 1999. – Vol. 103. – N2.
9. Ito A., Kazama T, Ito K., Ito M. Purpura with Cold Urticaria in a Patient with Hepatitis C Virus Infection-Associated Mixed Cryoglobulinemia Type III: Successful Treatment with Interferon // *J Dermatol*. – 2003. – Vol. 30. – N4. – P. 321-325.
10. Muller A., Henning M., Zuberbier T., Czarnetzki H. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria // *Hautarztl*. – 1996. – Vol. 47. –7. –P. 510-514.