

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ХОЛОДОВОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ВЫЯВЛЕННЫЙ НА АУТОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ

С. П. Мошенская^{1,2}, М. И. Савельева³, В. Г. Пасько¹, Н. А. Ковтун¹,
Р. Д. Момот⁴, Т. А. Геокчоглян⁵

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ, г. Москва, Россия

² ФГКУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Министерства обороны России, г. Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Аллергия на холод является особым случаем аллергической реакции, при которой низкая температура является провоцирующим фактором. В настоящее время существует две основные теории холодовой аллергии: аллергическая и псевдоаллергическая, в последней криоглобулин играет ключевую роль. Установлено, что существуют модифицированные и немодифицированные факторы риска данного вида аллергии. В их число входят генетические и негенетические факторы риска, а также лекарственные факторы. В статье описан случай острой аллергической реакции на введение йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества, которая привела к летальному исходу. В прижизненно взятых образцах крови случайно было обнаружена реакция на холод, которая проявилась в виде гемолиза, это дало возможность установить наличие холодовой аллергии у данного пациента. Таким образом, рассмотренный клинический случай демонстрирует необходимость более глубокого изучения патогенеза холодовой аллергии, включающего в себя поиск генетических причин её развития, с целью выявления наиболее вероятных факторов её возникновения.

Ключевые слова: холодовая аллергия, криоглобулин, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, инфламмосома, система гемостаза.

DOI: 10.58953/15621790_2024_15_3-4_56

A RARE CASE OF A COLD ALLERGIC REACTION: A CLINICAL CASE IDENTIFIED ON AUTOPSY MATERIAL

S. P. Moshovskaya^{1,2}, M. I. Savelyeva³, V. G. Pasko¹, H. A. Kovtun¹,
R. D. Momot⁴, T. A. Geokchoglyan⁵

¹ Federal State Budgetary Institution "Clinical Hospital No. 1" of the Presidential Administration of the Russian Federation (Volyn region);, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution 111 Main State Center for Forensic Medical and Forensic Examinations of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

⁴ Federal State-financed Educational Institution of Graduate Education «Voronezh N. N. Burdenko State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

⁵ FSBE Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary

An allergic reaction to cold is a special case of an allergic reaction in which low temperature is a provoking factor. Currently, there are two main theories of cold allergy: allergic and pseudoallergic, in the latter of which cryoglob-

ulin plays a key role. It has been established that there are modified and unmodified risk factors for this type of allergy. These include genetic and non-genetic risk factors, as well as medicinal factors. The article describes a case of an acute allergic reaction to the administration of an iodine-containing radiopaque substance, which led to death. In the blood samples taken during life, a reaction to cold was accidentally detected, which manifested itself in the form of hemolysis, which made it possible to establish the presence of a cold allergy in this patient. Thus, the considered clinical case demonstrates the need for a deeper study of the pathogenesis of cold allergy, including the search for the genetic causes of its development, in order to identify the most likely factors of its occurrence.

Keywords: cold allergy, cryoglobulin, cryopyrin-associated periodic syndromes, inflammasome, hemostasis system.

Введение

Процент больных аллергическими заболеваниями в мировой статистике возрастает. Нарушение функции иммунной системы организма проявляется увеличением интенсивности аллергии. Особым типом аллергической реакции, при которой низкая температура является провоцирующим фактором, является аллергия на холод. Криоглобулины — белки, которые образуются у некоторых людей под влиянием низких температур, не всегда обнаруживаются в крови на уровне клинических проявлений холодовой аллергии, это может указывать на то, что аллергические проявления вызываются не криоглобулинами, а действием самого холода. При псевдоаллергии, в отличие от истинной аллергии, отсутствует первая (иммунологическая) стадия, а именно не присутствуют специфические лейкоциты или антитела к холоду, в патологический процесс иммунная система не вовлечена. Но вторая и третья стадии идентичны описанным при аллергической теории. Следовательно, имеется триггер, который непосредственно способствует активации тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления в отсутствие иммунной реакции. Спонтанная активация тучных клеток может быть вызвана не только аллергенами, но и другими неаллергенными факторами, такими как механическое раздражение (крапивный дермографизм), физическая активность (холинергическая крапивница), ультрафиолетовые лучи (фотосенсибилизация), тепло и холод (крапивница) [1].

Лабораторные исследования для диагностики холодовой аллергии включают: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, идентификация криоглобулин-сенсибилизированных лимфоцитов, в том числе криоглобулинов плазмы, использование кожных проб для исключения наличия сопутствующей аллергии [2, 3].

При проведении общего анализа крови часто отмечают увеличение количества лейкоцитов, эозинофилов и возрастание СОЭ — полученные данные можно интерпретировать как признаки протекания аллергического процесса. Присутствие белка в моче может указывать на воспалительный процесс в мочевыводящих путях, например, при гломерулонефрите, который яв-

ляется осложнением аллергии. Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов, белков острой фазы, участвующих в воспалительной реакции, уровня общего иммуноглобулина Е указывает на период обострения аллергической реакции, но не дает никакой конкретной информации об аллергене.

Положительный результат определения криоглобулин-сенсибилизированных лимфоцитов указывает, что холод является основной причиной развития аллергии. Предварительно проводится кожная проба. К сожалению, некоторые лимфоциты, чувствительные к криоглобулину, не обнаруживаются в крови. В таком случае возникает предположение, что данная патологическая реакция имеет отношение к псевдоаллергическим реакциям или же она пересекается с аллергией на другое вещество [4].

Анализ медицинских документов пациента N

Пациент 1970 года рождения был госпитализирован в феврале 2024 года для проведения обследования состояния сердечно-сосудистой системы — проведение коронарографии. Первичный диагноз при поступлении: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения. Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная недостаточность с дистальным неэрозивным эзофагитом, недостаточность кардии: хронический гастрит, нередкие обострения.

С момента поступления пациент предъявлял жалобы на «неоднократные эпизоды дискомфорта за грудиной, которые возникают в периоды физического и эмоционального перенапряжения с начала декабря 2023 года». Рост пациента — 165 см, масса тела — 70 кг, индекс массы тела 25,71 кг/м². Из истории болезни известно, что ранее пациент не переносил инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения. При амбулаторном обследовании была выявлена симптоматика ишемического происхождения, подтвержденная результатами ЭХО-КГ, ЭКГ (устойчивая горизонтальная депрессия сегмента ST V4-V6 с размером 2,4 мм, II, III и AVF до 2,8 мм), а также инверсия зубца T (II, III, AVF, V5-V6). Пациент наличие аллергии опровергал, ежедневно по утрам принимал 75 мг ацетилсалициловой кислоты.

В стационарное отделение пациент поступил в удовлетворительном состоянии. ЧДД: 17 в минуту, содержание углекислого газа: 98%, уровень ЧСС: 85 уд/мин, пульс: 85 в минуту, ритмичный, с нормальным артериальным давлением, группа крови А (II) положительный резус-фактор Rh+.

Пациенту N были проведены следующие исследования:

- ЭКГ от 11.12.23 г. демонстрирует синусовую тахикардию в 93 уд. в мин, при этом вертикальное положение ЭОС находится в пределах нормы.

- ХМ ЭКГ от 02.12.23 демонстрирует стабильный синусовый ритм с периодами синусовой аритмии 45–141 уд/мин, при этом среднее значение ЧСС составляет 84 уд/мин. В течение минуты наблюдается депрессия ST косоверходящего типа, которая длится до 26 минут.

- ЭХО КГ, проведенное на фоне синусовой тахикардии: не было обнаружено гипертрофии миокарда и дилатации сердечной мышцы, аорта не расширена и не уплотнена. Зафиксированы следующие изменения в структуре фиброзного кольца МК и створок АК: МР I ст., локальная сократимость не нарушена. На данный момент глобальная сократимость ЛЖ не была снижена. ФВ составляет 75%.

- При стресс-ЭКГ от 11.12.23 были обнаружены изменения в составе желудочкового комплекса V4-V6: увеличение его размеров с 2,4 мм до 2,8 мм в отведениях II, III и AVF; также в восстановительный период отмечалась инверсия зубца Т в отведениях I, II, III, AVF и единичные экстрасистолы. По результатам исследований в состоянии покоя и при физической нагрузке не обнаружено нарушения локальной сократимости, однако наблюдается увеличение глобальной сократимости левого желудочка. По результатам стресс-эхокардиографии: отрицательная проба и по данным ЭхоКГ нагрузка в пределах нормы.

- При рентгенографии ОГК, проведенной 20.12.23 г., отсутствуют очаговые и инфильтративные изменения.

- При ЭГДС, проведенной 21.12.23 г., выявлены недостаточность кардии, диффузный эзофагит, поверхностный гастрит.

В лаборатории выполнены:

- биохимические исследования: ХС ЛНП — 5,6 ммоль/л; ХС общ. — 7,6 ммоль/л; креатинин — 91 мкмоль/л; СРБ — 0,6 мг/л; глюкоза — 6,4 ммоль/л; гликированный гемоглобин — 6,0%; К+ 6,0 ммоль/л; ОЖСС — 46 мкмоль/л; КК-МВ — 3,8 мкг/л; не наблюдается повышение тропонина; ТТГ — 1,3 мЕд/л;

- общий анализ мочи — белок 0,15 г/л;

- общий анализ крови — показатели в референс-

ных пределах: тромбоциты — 232×10^9 /л, гемоглобин — 145 г/л, СОЭ — 3 мм/ч.

Пациент в стационаре получает следующие препараты: небиволол — 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота — 75 мг, омега-3 — 20 мг, аторвастатин — 20 мг.

Проведено предварительное медицинское обследование непосредственно перед проведением процедуры коронарографии 12 февраля 2024 года: СКФ по формуле СКД-ЕРІ — 93 мл/мин/1,73 м²; глюкоза 6,0 ммоль/л; общий билирубин — 13,5 мг/л; креатинин — 82 мкмоль/л; мочевины — 5,1 ммоль/л; мочевая кислота — 232 мкмоль/л; общий холестерин — 8,3 ммоль/л; холестерин ЛВП — 2,15 ммоль/л; холестерин ЛНП — 5,69 ммоль/л; индекс атерогенности — 2,86%; триглицериды — 1,28 ммоль/л; АСТ — 22 Ед/л; АЛТ — 31 Ед/л; КК — 138 Ед/л; МБ-КК — 14 Ед/л, общий белок — 79 г/л; калий — 4,11 ммоль/л; натрий — 139 ммоль/л. Исследование коагулограммы: АЧТВ — 35,6 сек; МНО — 1,14; протромбиновый индекс 78%; фибриноген — 2,90 г/л; тромбиновое время — 19,3 сек. Клинический анализ крови: лейкоциты (WBC) — $5,41 \times 10^9$ /л; нейтрофилы (NEU#) — $3,19 \times 10^9$ /л; моноциты (MONO#): $0,36 \times 10^9$ /л; моноциты (MONO%) — 6,7%; базофилы (BASO#) — $0,03 \times 10^9$ /л; базофилы (BASO%) — 0,6%, эозинофилы (EO#) — $0,03 \times 10^9$ /л; эозинофилы (EO%) — 0,6%; нейтрофилы сегментоядерные (neusegmented) — 55%; нейтрофилы палочкоядерные (neustab): <5, лимфоциты (LYM%) — 33,3%; тромбоциты (PCT) — 0,29%, гемоглобин — 140 г/л; эритроциты (RBC) — $4,22 \times 10^9$ /л; объем эритроцитов (MCV) — 96,4 фл; гематокрит (HCT) — 42,4; среднее содержание гемоглобина (MCH) — 29,2; средняя концентрация гемоглобинсодержащего белка (MCHC) — 366 г/л. Анализ мочи от 13.02.2024 без отклонений.

На ЭКГ синусовый ритм с частотой 66 ударов в минуту, синусовая аритмия. Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей — признаки гемодинамически незначимого атеросклероза артерий обеих ног и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока: УЗИ картина нестенозирующего атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, непрямолинейный ход позвоночных артерий на превертебральном уровне и между поперечными отростками шейных позвонков, внутренняя яремная вена с обеих сторон не расширена.

По результатам было принято решение о необходимости проведения пациенту коронарографии: баллонной вазодилатации с установкой стентов с лекарственным покрытием в ствол левой коронарной артерии с переходом в переднюю межжелудочковую ветвь

левой коронарной артерии — баллонная дилатация огибающей ветви. Проведена местная анестезия sol. Lidocaini 2% 5,0, в 09:57 была проведена пункция правой лучевой артерии, в 09:59 было введено 5000 ЕД гепарина, установлен проводниковый катетер 6F в восходящий отдел аорты, который был проведен в устье левой коронарной артерии. Во время выполнения ангиографии в 10:04 был обнаружен стаз рентгеноконтрастного вещества в ПМЖВ и ОВ. Всего за четыре серии было одновременно влито около 20 мл рентгеноконтрастного вещества «Ультравист 370». Обнаружена нестабильность гемодинамики: брадикардия до 50 ударов в минуту с переходом к асистолии, снижение АД до 60/30 мм рт. ст. В 10:05 были начаты реанимационные мероприятия. По причине возможной диссекции ствола ЛКА с переходом на ПМЖВ, был установлен гайд-катетер для выполнения ЧКВ. Проводники коронарные были проведены в ПМЖВ и ОВ. В 10:07 был введен раствор интегрилина в/в (по схеме, которая применяется при ЧКВ) и раствор гепарина 5000 МЕ. Впоследствии, после предварительной дилатации баллонным катетером 2,0x20 мм (12 атм) и «Synergy» 4,0x16 мм (14 атм), а также «Resolute» 3,0x38 мм (14Атм) следует этап дилатации с использованием баллонного катетера 2,0x20 мм (2,0 атм). После смены проводников, была произведена баллонная дилатация устья огибающей ветви левой коронарной артерии. Контрольная ангиография показала отсутствие кровотока по ПМЖВ (TIMI 0) в дистальном участке артерий (TIM I). На следующем этапе по проводнику в ПМЖВ был заведен микрокатетер, выполнена суперселективная катетеризация ПМЖВ. В результате ангиографии ПМЖВ — проходимость была восстановлена, но восстановить сердечный ритм не удалось. В течение всего периода коронарографии и стентирования коронарных артерий израсходовано 40 мл рентгеноконтрастного вещества «Ультравист 370».

В полном объеме в течение 60 минут проведены все реанимационные мероприятия, с применением искусственной вентиляции лёгких, непрямого массажа сердца, инфузионной и инотропной поддержки в центральную вену, дефибрилляции, но восстановить сердечную деятельность не удалось и в 11:05 у пациента N была констатирана биологическая смерть.

В морг для проведения аутопсии был доставлен пациент и находился в течение суток в холодильной камере патологоанатомического отделения при температуре воздуха +2 — +4 °C.

Во время проведения вскрытия было обнаружено, что в сосудах и полостях кровь разделилась на плазму и форменные элементы. Неспецифическая макроскопическая картина изменений в организме была пред-

ставлена острой общим полнокровием внутренних органов. Во время микроскопического исследования были обнаружены гемолиз эритроцитов и большое количество патологических форм эритроцитов (по типу акантоцитов). В результате гистологического исследования обнаружен гемолиз в сосудах сердца и других органов. Следовательно, при введении одного из веществ в ходе операции, произошло негативное воздействие на организм, что привело к острому гемолизу и гипоксии внутренних органов, приведя к летальному исходу.

Вероятно, такую реакцию у пациента вызвал рентгеноконтрастный йодсодержащий препарат. Из сохранившейся прижизненной крови были выполнены исследования, чтобы определить возможную аллергическую реакцию на йодсодержащий препарат, однако тесты оказались отрицательными. Но в сохранившихся прижизненных образцах крови, находившихся в лабораторном холодильнике, так же, как и в трупe, произошёл гемолиз, и произошёл он после того, как накануне операции были проведены предоперационные исследования, указывая, что возможным триггерным фактором данного состояния явился холод.

Исследование на наличие в прижизненных образцах крови криоглобулинов дало положительный результат, и мы убедились в том, что при инфузионном введении пациенту раствора (йодконтрастного вещества), хранившегося в шкафу, при комнатной температуре, не доведенного до температуры тела, при условии уже находившихся в его крови криоглобулинов, вызвало немедленную реакцию, по типу аллергической, что и привело к развитию острого гемолиза. В результате анализа имеющихся диагностических возможностей, смогли выявить генетическую предрасположенность: гетерозиготные мутации в генах MTHFR:677, MTR:2756, MTRR:66, FGB и ITGA2, которые кодируют систему гемостаза (Табл. 1).

Окончательный диагноз пациента N

1. патологическая реакция на лекарственный препарат (вероятно, Ультравист 370).

2. ишемическая болезнь сердца: атеросклеротическая болезнь сердца. Коронароангиография от 13.02.2024 г.: ствол ЛКА: кальцинированная циркулярная бляшка в д/З со стенозом 40%, ПМЖВ выраженный кальциноз в п/З — с/З с критическим стенозом в с/З 95–99%, далее стеноз в д/З 60–70%, ДВ неровности контуров на всем протяжении со стенозами до 30%, ОВ стеноз устья 30–35%, далее без гемодинамически значимых изменений. Операция от 13.02.2024 года: баллонная вазодилатация с установкой стентов с лекарственным покрытием в ствол

Таблица 1.

Полиморфизмы в генах фолатного цикла и системы гемостаза

Показатель	Полиморфизм	Результаты
MTHFR:677 Метилентетрагидрофолатредуктаза	C>T Ala222Val	С / Т
MTHFR:1298 Метилентетрагидрофолатредуктаза	A>C Glu429Ala	А / А
MTR:2756 Метионин синтаза	A>G Asp919Gly	А / G
MTRR:66 Метионин-синтаза-редуктаза	A>G Ile22Met	А / G
F2 Протромбин	G>A G20210A	G / G
F5 Ген коагуляционного фактора V (Лейден)	G>A Arg506Gln	G / G
F7 Проконвертин	G>A Arg353Gln	G / G
F13A1 A1 субъединица фактора XIII	G>T Val35Leu	G / G
FGB Фибриноген	G>A G-455A	G / A
ITGA2 Интегрин альфа-2	C>T C807T	С / Т
ITGB3 Интегрин бета-3	T>C Leu33Pro	Т / Т
PAI Ингибитор активатора плазминогена	675 5G / 4G	5G / 5G

левой коронарной артерии с переходом в переднюю межжелудочковую ветвь левой коронарной артерий. Баллонная дилатация огибающей ветви левой коронарной артерии.

Осложнения основного заболевания, острая сердечная недостаточность от 13.02.2024 г., асистолия, сердечно-легочная реанимация от 13.02.2024 г., острое венозное полнокровие легких, печени, почек, селезенки, острые эрозии желудка, отек головного мозга, острый гемолиз. Наличие сопутствующих заболеваний — гастроэзофагеальный рефлюкс с дистальным не эрозивным эзофагитом, недостаточность кардии, хронический гастрит с нестойкой ремиссией.

Обсуждение результатов

Факторы риска развития холодовой аллергии включают в себя модифицированные и немодифицированные. К немодифицированным факторам относятся: генетически обусловленная повышенная проницаемость кожи и слизистых, слизистые оболочки, особенности иммунного ответа, механизм изменения врожденного баланса противовоспалительных медиаторов, повышенная чувствительность периферических тканей к медиаторам аллергии, нарушения ферментативной активности фагоцитов, врожденное нарушение процессов обеззараживания биологически активных веществ. Врожденная предрасположенность к дерматозам способствует ухудшению защитных свойств кожи и более агрессивному воздействию холода. Необходимо помнить, что чем глубже проникает холод, тем больше появляется аномального белка криоглобулина — особого белка, который способствует усилению аллергической реакции. Чем больше будет образовываться криоглобулинов, тем более выраженной будет реакция на аллерген. Семейная холодовая крапивница

служит примером подобного рода генетической предрасположенности, являющаяся одной из форм криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), который является наследственным заболеванием аутосомно-доминантного типа, связанным с мутацией в гене NLRP3. Данные свойства иммунного ответа и могут привести к развитию аллергии на холод. Они включают в себя повышенную активность иммунных клеток, большое количество и дисбаланс между различными типами антител.

Врожденный баланс противовоспалительных медиаторов изменяется, когда происходит дисбаланс между веществами, которые способствуют воспалению, и веществами, которые его подавляют. В том случае, когда баланс между противовоспалительными и медиаторами воспаления нарушается в сторону повышения их уровня, развиваются аллергические реакции и аутоиммунные заболевания, при которых иммунная система перестает распознавать собственные клетки организма и начинает их атаковать.

Высокая чувствительность периферических тканей к медиаторам аллергии означает, что организм реагирует на введение аллергена в виде криоглобулина, количество которого пропорционально количеству возбудителя. Периферические ткани реагируют на сигналы иммунной системы более активно, чем обычно. В ответ они вырабатывают больше биологически активных веществ, чем обычно [1, 4].

Врожденное нарушение процессов обеззараживания биологически активных веществ (гормоны, нейротрансмиттеры, медиаторы различных фаз воспалительного процесса и другие) приводит к резкому повышению концентрации этих веществ в крови. Скорость и интенсивность проявления симптомов аллергии напрямую зависят от механизмов нейтрализации

активности этих веществ за счет различных ферментных систем печени, почек, крови и др. В свою очередь, скорость этих процессов может определять риск аллергии на холод, что имеет генетическую обусловленность.

К модифицированным факторам, которые способствуют развитию аллергии на холод и приводят к повышенной чувствительности организма, относятся: повышенную проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек, обусловленную воспалительным процессом; использование иммуностимуляторов; продукты, которые обладают высокой способностью высвобождения гистамина; сопутствующую патологию печени; применение ингибиторов АПФ.

Ошибочное использование иммуностимулирующих средств может стать причиной развития аутоиммунных заболеваний. Клетки иммунной системы или антитела могут подать сигнал к абстиненции. Но некоторые вещества способны непосредственно активировать процесс освобождения медиаторов воспаления тучных клеток, к которым относятся: применение антибиотиков, средства для общей анестезии, опиаты, ряд полисахаридов, рентгеноконтрастные вещества, используемые в специальных рентгенологических исследованиях, такие как технеций или радиоактивный йод.

Ряд людей имеют редкую способность стимулировать тучные клетки даже физическими факторами: механическое раздражение может вызвать крапивный дермографизм; холод приводит к холодовой крапивнице; ультрафиолетовые лучи — к фотосенсибилизации; физическая нагрузка — к холинергической крапивнице. Сопутствующие заболевания внутренних органов могут играть важную роль при развитии холодовой аллергии. При токсическом гепатите или алкогольном циррозе, а также при других заболеваниях печени, процесс высвобождения гистамина и медиаторов воспаления замедляется. При воспалительных процессах в оболочке тонкой кишки создаются условия для ускоренного всасывания гистамина из пищи. В случае недостаточной гистаминопектической активности плазмы (способности белков плазмы связывать избыток гистамина), которая развивается при длительном голодании, нарушении режима питания или онкологических заболеваниях, гистамин медленно выводится из периферических тканей, что приводит к продолжительному и интенсивному аллергическому процессу, в том числе и холодовому.

Клинические исследования показали, что длительное применение ингибиторов АПФ (каптоприл, рамиприл, эналаприл и др.) может привести к замедлению высвобождения брадикинина из организма и увеличению его концентрации в тканях. Количе-

ство брадикинина, находящегося в тканях, способствует более интенсивному и быстрому течению холодовой аллергии.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы и инфламماسома

Согласно отечественным клиническим рекомендациям 2023 года, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) (далее — CAPS) — моногенные аутовоспалительные заболевания (АВЗ), характеризующиеся хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, глазными нарушениями, широким спектром поражения суставов, вовлечением центральной и периферической нервной системы, развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза, почечной недостаточности, возможного летального исхода. При данных заболеваниях повышается уровень маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ, САА), но аутоантитела к белкам острой фазы отсутствуют [5].

На сегодняшний день, CAPS является одним из самых обширных и разнообразных аутоиммунно-доминантных аутовоспалительных заболеваний. Например: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом (NOMID), хронический неврологический кожно-суставной синдром (CINCA). Причиной возникновения крапивницы и симптомов системного воспаления в FAS является холод. Кроме этих признаков, пациенты с MWS имеют прогрессирующую сенсоневральную глухоту, которая развивается из-за хронического воспаления улитки, артралгии и рецидивирующей лихорадки.

При CAPS были обнаружены мутации в NLRP3 благодаря открытию факта, что этот белок является ключевым компонентом инфламماسомы — комплекса, который способен активировать каспазу 1. Инфламماسомы необходимы для переработки проформ воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, которые секретируются из клетки [6]. В клетках насчитывается не менее четырех различных комплексов инфламмасом, которые могут воспринимать различные виды стимулов и адаптироваться к ним с помощью различных сенсорных и адаптивных белков, но все они сходятся в активации ИЛ-1. Ранее было установлено, что NLRP6 является компонентом инфламмасомы, которая активирует IL-18 и способствует негативному регулированию воспаления толстой кишки посредством изменения кишечной микрофлоры

[7–9]. Наиболее изученная инфламасома NLRP3 является маркером при аутовоспалительных заболеваниях [10]. NLRP3 является крупным белком, в его составе есть С-концевой домен с лейцином, выполняющий роль сенсора, и N-концевой пириновый домен. Активация инфламасом происходит в результате изменения структуры домена NLRP3 LRR и его вывода из автоингибированного базового состояния. После того, как активированный NLRP3 был олигомеризован и вступил в контакт с адаптерным белком ASC и каспазой-1, происходит взаимодействие, которое приводит к ферментативной активации каспазы-1. В ходе исследований на мышах с дефицитом NLRP3 результаты показали, что он необходим для обработки IL-1 β , когда сталкивается с широким спектром молекул. В этот список включаются бактериальные и вирусные РНК, также грибковые [11].

У пациентов с CAPS были обнаружены миссенс-мутации (точечные мутации) NLRP3, которые увеличивали его функцию, но один из пациентов с атипичными проявлениями CAPS был гетерозиготным по NLRP3 [12–13].

Заключение

Клинический случай показывает необходимость проведения более глубокого изучения причин возникновения холодовой аллергии и поиска генетических факторов её происхождения. Несмотря на отсутствие клинических проявлений наследственных криопирин-ассоциируемых синдромов у пациента N, мы все же смогли обнаружить их наличие при помощи генетических тестов. Результаты генетического тестирования подтверждают необходимость исследования кодирующих белков системы гемостаза, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Сведения о распространенности CAPS в мире сильно разнятся, в связи с недостаточной информированностью врачей и гиподиагностикой.

Список литературы

1. Писаренко Л.В. Холодовая аллергия: причины, симптомы, диагностика и лечение // <https://semp.msk.ru/info/articles/kholodovaya-allergiya-prichiny-simptomy-diagnostika-i-lechenie/> (дата обращения 24.06.2024)
2. Арзуманян В.Г., Белохвостикова Т.С., Вавилова Т.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика: Учебник в 2 томах / Том 2. – Москва: ООО "Лабдиаг", 2018. – 624 с.
3. Вершинина М.Г., Казаков С.П., Федоскова Т.Г. и др. Рекомендации по преаналитическому этапу лабораторных исследований для диагностики аллергических заболеваний: учебно-методическое пособие / Москва: Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, 2019. – 52 с.
4. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В., Казаков С.П. Определение антинуклеарных антител: рекомендации EFLM, EASI, ICAP и РАМЛД // Медицинский алфавит. – 2023. – № 31. – С. 21–25.
5. Клинические рекомендации. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках) Код: D 89.8; 2023
6. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E., Flavell R. Inflammasomes in health and disease // Nature. – 2012. – Vol.481. – P.278–286.
7. Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // Nature. – 2012. – Vol.482. – P.179–185.
8. Elinav E., Strowig T., Kau A. et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis // Cell. – 2011. – Vol.145. – P.745–757.
9. Chen G., Liu M., Wang F. et al. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis // Journal of immunology. – 2011. – Vol.186. – P.7187–7194.
10. Eisenbarth S., Flavell R. Innate instruction of adaptive immunity revisited: the inflammasome // EMBO molecular medicine. – 2009. – Vol.1. – P.92–98.
11. Park H., Bourla A., Kašner D. et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases // Nat Rev Immunol. – 2012. – Vol. 12. – P. 570–580.
12. Aksentijevich I., Putnam C., Remmers E. et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol.56. – P.1273–1285.
13. Tanaka N., Izawa K., Saito M. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol.63. – P.3625–3632.