

**КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ**

Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.

**КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ**

Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.

**CRYOGLOBULINEMIA**

Rakhimova V.Sh., Egamova I.N., Mirzaev U.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей,  
Научно-исследовательский институт вирусологии*

*Криоглобулинемия бу нима? Бу криоглобулинларнинг преципитациясининг келиб чиқиши ва ҳосил бўлган комплексларни қон томирларнинг деворларида чўкма ҳосил бўлишига сабаб бўлувчи иммунопатогенетик жараён. Маълумки, 40% аҳоли қон зардобиди 0,8мг/л криоглобулинлар аниқланади, аммо улар криопреципитация бермайди ва ички аъзоларда ўзгаришларга олиб келмайди. Бугунги кунда, криоглобулинемияга бўлган қизиқиш ортиб бораётган бўлсада, ушбу ҳолатнинг қўпгина клиник жиҳатлари тўлиқ ўрганилмаган. Сурункали вирусли гепатит билан оғриган касалларда криоглобулинемия ҳолати кузатилади, лекин ушбу ҳолатнинг клиник жиҳатлари ўрганилмаганлиги, лаборатор диагностика усуллари ишлаб чиқилмаганлиги рационал патогенетик даво жараёнини қийинлаштиради.*

**Калит сўзлар:** вирусли гепатит С, преципитация, лаборатор таъхис, рационал патогенетик даво.

*What is cryoglobulinemia? This is immunopathological process, conditioned by cryoglobulins precipitation, deposition of cryoglobulinemic immune complexes on vascular walls. It is known that cryoglobulins in the concentration of less than 0.8 mg/l are determined in blood serum in 40% of the population, but they do not cryoprecipitate and do not cause pathological changes in tissues and organs. Today, despite the increased interest in cryoglobulinemia, many clinical aspects of this condition are not fully understood. The features of liver damage in patients with chronic viral hepatitis C with the presence of cryoglobulinemia are not clear, methods for laboratory diagnosis have not been developed. This makes it difficult to choose rational pathogenetic therapy.*

**Key words:** viral hepatitis C, precipitation, cryoglobulinemia, laboratory diagnostics, rational pathogenetic therapy.

**В**ирусный гепатит С (ВГС) – основная причина патологических состояний, связанных с печенью, которые все чаще признаются в качестве стимулятора клеточных лимфолиферативных нарушений, таких как смешанная криоглобулинемия (КГ) и неходжкинская лимфома. Криоглобулинемия характеризуется клональным расширением экспрессирующих ревматоидный фактор В-клеток в печени, лимфатических узлах и периферической крови, что приводит к образованию криоглобулинов в кровотоке. В свою очередь, криоглобулинемия становится причиной внепеченочных проявлений при ВГС.

В мире в настоящее время насчитывается около 170 млн инфицированных ВГС. Криоглобулинемия после её первого упоминания М. Wintrobe, М. Buell (1933) привлекает все большее внимание исследователей. Особенно большой интерес к изучению этой проблемы специалисты проявляют в последние годы, после установления тесной связи криоглобулинемии (по классификации J. Vroquet, 1974; В.Г. Чернохвостовой, 1979) с вирусом гепатита С. Начиная с 1990 года было показано, что при смешанной КГ антитела к вирусу гепатита С выявляются у 70-91%, HCV RNA в сыворотке – у 71-86%, в криопреципитатах – у 93-99% больных.

Поэтому клиническая картина ВГС, наряду с симптомами поражения печени, ведущей к формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, отличается разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию. Криоглобулинемия – это синдром, обусловленный присутствием в сыворотке крови преципитатных белков (криоглобулинов), способных к выпадению в осадок при температуре ниже 37°C (греч. криос – холод). Встречаемость криоглобулинемии при ВГС варьирует в широких пределах – от 10 до 70%. Зачастую это связано с длительностью заражения, полом и возрастом больного. Так, криоглобулинемия чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:1) и обычно обнаруживается у взрослых пациентов (старше 60 лет).

Криоглобулины представляют собой нерастворимые в холоде иммунные комплексы, содержащие ревматоидный фактор, поликлональный IgG и РНК ВГС, которые осаждаются на сосудистый эндотелий, вызывая васкулит в органах, таких как кожа, почки, периферические нервы. Криоглобулинемия может стать фактором развития В-клеточной неходжкинской лимфомы. Показано, что именно криоглобулинемия приводит к внепеченочным аутоиммунным проявлениям ВГС. Проявления криоглобулинемии при хроническом вирусном гепатите С могут включать геморрагическую сыпь, синдром Рейно, артралгию, периферическую полинейропатию, гепатоспленомегалию, гломерулонефрит, почечную недостаточность и др.

Связь вируса гепатита С с развитием криоглобулинемии стала очевидной уже с момента определения серологических маркеров вирусного гепатита. Есть все основания полагать, что прямое или косвенное инфицирование В-клеток ВГС приводит к их постоянной стимуляции, клональному расширению и высвобождению молекул с иммунной активностью.

Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов) является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител. Формирование иммунных комплексов, в том числе криоглобулинов, лежит в основе многих системных клинических проявлений ХВГС, нередко определяющих прогноз заболевания.

Что же такое криоглобулинемия? Это иммунопатологический процесс, обусловленный преципитацией криоглобулинов, отложением на стенках сосудов криоглобулинических иммунных комплексов. Известно, что криоглобулины в концентрации менее 0,8 мг/л определяются в сыворотке крови у 40% населения, однако они не криопреципитируют и не вызывают патологических изменений в тканях и органах.

В зависимости от входящих в их состав компонентов криоглобулины делятся на три вида.

1-й вид – моноклональные иммуноглобулины одного класса (IgM, IgG, реже IgA). На них приходится 10-15% синдромов криоглобулинемии. Криоглобулинемия 1-го типа в основном встречается у пациентов с гематологически злокачественными новообразованиями, такими как макроглобулинемия Вальденстрема и множественная миелома. Клинически имеет место увеличение вязкости сыворотки из-за того, что IgM – относительно большая молекула, и образование больших комплексов IgM может привести к окклюзии периферических сосудов, проявляющейся инсультом, феноменом Рейно или язвенным количеством ишемических лимб.

2-й вид – моноклональный иммуноглобулин (обычно IgM), соединенный с поликлональным IgG. Тип 2 встречается в 50-60% случаев.

3-й тип – иммуноглобулины нескольких классов (поликлональные) иногда неиммуноглобулиновые молекулы (липопротеины, фибронектин, С3-компонент комплемента). Криоглобулинемия III типа выявляется в 30-40% случаев.

Так, М. Минопетру и соавт. моноклональный компонент обнаружили у 25/43 (58,1%) пациентов. У 4/43 (9,3%) пациентов были криоглобулины 1-го типа, у 21/43 (48,8%) – 2-го типа, у 18/43 (41,9%) – 3-го типа. Большинство обнаруженных моноклональных белков относились к IgM-типа (23/25, 92%) IgM (κ) был обнаружен у 17/23 (74%), IgM (λ) – у 6/23 (26%) пациентов с моноклональным компонентом IgM в криопреципитате.

С вирусом гепатита С ассоциируется смешанная моноклональная криоглобулинемия (2-й тип) (40-60%). Характеризуется развитием иммунокомплексного васкулита. В крови присутствуют смешанные иммуноглобулины; патоморфологические изменения представлены эндотелиальной пролиферацией и мезангиальным отеком тканей. Преципитация криоглобулинов (если их концентрация высокая) является причиной закупорки сосудов. Отложение иммунных комплексов в стенке сосудов с последующей активацией комплемента вызывает воспаление. Агрегация тромбоцитов и потребление факторов свертывания криоглобулинами ведут к нарушениям свертывания крови, в результате чего развиваются тромбозы мелких сосудов и васкулит.

Наличие криоглобулинов коррелирует с повышением СОЭ, системным характером ревматического воспалительного процесса и высокой его активностью. Как правило, смешанная криоглобулинемия проявляется клинически триадой: пурпурой, слабостью и артралгией.

В патогенезе ВГС, ассоциированного с криоглобулинемией, решающее значение имеет лимфотропность вируса гепатита С с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов) является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител, образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов, создающих субстрат иммунопатологических реакций – криоглобулинемический васкулит, который лежит в основе многих системных клинических проявлений хронического ВГС, нередко определяющих прогноз. У части (8-10%) больных длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому.

В связи с этим в современных условиях смешанную КГ, прежде всего 2-го типа, содержащую моноклональный ком-

понент IgM со свойствами ревматоидного фактора, рассматривают как специфический маркер хронического ВГС.

Системные симптомы обычно возникают из-за криоглобулинемии 2-го или 3-го типа и могут включать:

- конституционные: интермиттирующий подъем температуры, слабость;
- дерматологические (54-82%): пурпура, язвы нижних конечностей, лейкоцитокластический васкулит;
- ревматологические (44-71%): артралгия (симметричные, мигрирующие, боли в малых и средних суставах);
- почечные (50%): гломерулонефрит (протеинурия, гематурия, гипертония, острая почечная недостаточность);
- неврологические (17-60%): периферическая невропатия, мультинейронит мононеврита;
- гематологические: анемия, тромбоцитопения
- легочные (<5%): обычно субклинические, такой как одышка, кашель, плевритные легочные кровоизлияния, легочный васкулит и т.д.;
- желудочно-кишечные жалобы (2-6%): боль в животе, гепатоспленомегалия, повышение ферментов печени.

К клиническим критериям диагностики криоглобулинемии (Monti и др., 1995) относятся наличие более 2-х признаков из триады Мельтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия); системность поражения (кожные проявления, поражение почек, печени и наличие периферической нейропатии, что позволяет оценить степень прогрессирования васкулита); обнаружение криоглобулинов – уровень криокрита (отношение криопреципитата к объему плазмы) более 1%, что выявляется в течение более 6 месяцев; положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови; низкий уровень С4-компонента комплемента в сыворотке крови (менее 8 мг/мл).

В общем анализе крови почти у всех больных с продолжительно протекающим криоглобулинемическим васкулитом отмечается нормоцитарная нормохромная анемия. Часто при использовании автоматических устройств для подсчета форменных элементов крови встречается псевдолейкоцитоз и псевдотромбоцитоз. Это связано с тем, что криоглобулины образуют большие преципитаты, ложно регистрируемые как лейкоциты и тромбоциты. При микроскопии мазка крови время от времени в нейтрофилах обнаруживают множественные включения, состоящие из криоглобулинов. При поражении почек в моче находят белок, эритроциты, цилиндры, при развитии почечной недостаточности в крови увеличивается уровень креатинина.

При определении наличия и содержания криоглобулинов нужно строго соблюдать условия забора крови (более 10 мл венозной крови в подогретую до 37°C пробирку) и постановки (сыворотка должна находиться при 4°C в течение 7 дней) теста, в других случаях его диагностическая ценность существенно понижается.

В заключение следует отметить, что на современном этапе, несмотря на повышенный интерес к криоглобулинемии, многие клинические аспекты этого состояния до конца не изучены. Не ясны особенности поражения печени у больных с хроническим ВГС с наличием криоглобулинемии, не разработаны методы лабораторной диагностики, что затрудняет выбор рациональной патогенетической терапии.

#### **Литература**

1. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. – 2001. – №2. – С. 13-18.
2. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии // Рос. мед. журн. – 2003. – №4. – С. 11-15.
3. Abel G., Zhang Q.X., Agnello V. Hepatitis C vims infectionin type

**В помощь  
практическому  
врачу**

II mixed cryoglobulinemia (review) // Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 36. – С. 1341-1349.

4. Alric L., Plaisier E., Thebault S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN // Amer. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 617-623.

5. Cacoub P., Delluc A., Saadoun D et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, №3. – P. 283-287.

6. De Vita S., Quartuccio L., Fabris M. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and BlyS upregulation: targeting the infectious trigger, autoimmune response, or both? // Autoimmun. Reviews. – 2008. – Vol. 8. – P. 95-99.

7. Charles E.D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia // Kidney International. – 2009. – Vol. 8. – P. 818-824.

8. Ferri C., Mascia, M.T. Cryoglobulinemic vasculitis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 18. – P. 54-63.

9. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia / C. Ferri // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – №1. – P. 25-32.

## КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.

*Что же такое криоглобулинемия? Это иммунопатологический процесс, обусловленный преципитацией криоглобулинов, отложением на стенках сосудов криоглобулинемических иммунных комплексов. Известно, что криоглобулины в концентрации менее 0,8 мг/л определяются в сыворотке крови у 40% населения, однако они не криопреципитируют и не вызывают патологических изменений в тканях и органах. Сегодня несмотря на повышенный интерес к криоглобулинемии, многие клинические аспекты этого состояния до конца не изучены. Не ясны особенности поражения печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С с наличием криоглобулинемии, не разработаны методы лабораторной диагностики, что затрудняет выбор рациональной патогенетической терапии.*

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, преципитация, криоглобулинемия, лабораторная диагностика, рациональная патогенетическая терапия.

