

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ – У статті висвітлено узагальнення результатів досліджень останнього десятиліття, присвячених вивченню кріоглобулінемічного синдрому. Розглянуто етіологічні та патогенетичні аспекти розвитку кріоглобулінемії, класифікація і основні етапи діагностики.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – В статье отражено обобщение результатов исследований последнего десятилетия, посвященных изучению криоглобулинемического синдрома. Рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты развития криоглобулинемии, классификация и основные этапы диагностики.

MODERN LOOK AT CRYOGLOBULINEMIC SYNDROME – The article reflected the synthesis of the results of research during the last decade, which are devoted to the study cryoglobulinemic syndrome. Examined the role of etiologic and pathogenetic development aspects of cryoglobulinemia, classification and main diagnosis stages.

**Ключові слова:** кріоглобулінемічний синдром, кріоглобулінемія, кріоглобуліни.

**Ключевые слова:** криоглобулинемический синдром, криоглобулинемия, криоглобулины.

**Key words:** cryoglobulinemic syndrome, cryoglobulinemia, cryoglobulin.

Кріоглобулінемія (неповний кріоглобулінемічний синдром) – стан, що характеризується наявністю у сироватці крові кріоглобулінів – імуноглобулінів або їх легких ланцюгів, які преципітують при температурі нижче 37 °С і, як правило, розчиняються при нагріванні. Термін “неповний кріоглобулінемічний синдром” можна також використовувати за наявності яскравої клінічної картини кріоглобулінемічного васкуліту при відсутності кріоглобулінемії. І навпаки, кріоглобулінемія (КГЕ) не завжди призводить до появи її клінічних проявів (кріоглобулінемічного васкуліту тощо) [1–3].

Феномен кріопреципітації вперше був описаний у дослідіах *in vitro* в 1929 році, але цей феномен не трактувався як патологічний прояв. Вже через 4 роки М. Wintrobe і М. Buell описали пацієнтку з мієломною хворобою, прогресуючим синдромом Рейно, пурпурою, тромбозом вен сітківки, гепато- та спленомегалією, в сироватці крові якої виявили білок, що мав властивість при температурі тіла менше 37 °С утворювати преципітати. А в 1947 році А. Lemer і J. Watson вперше провели системне дослідження холододивних білків [2, 4]. Тоді ж цей холододивний осаджений сироватковий глобулін вперше було названо кріоглобуліном (КГ). Кріоглобуліни, які виявляються в різній кількості при запальних захворюваннях, не завжди бувають патогенними. Але у деяких пацієнтів вони відкладаються в дрібних судинах і активують комплекс, викликаючи кріоглобулінемічний васкуліт.

На початку 90-х років минулого століття передбачалося, що за відсутності основного захворювання поєднання системного васкуліту і наявності у сироватці крові кріопреципітуючих імуноглобулінів повинно позначатися як “есенціальна змішана кріоглобулінемія”

[5]. Було встановлено, що “есенціальна змішана кріоглобулінемія” часто спостерігається при HCV-інфекції. HCV-РНК було знайдено методом ПЛР не тільки в сироватці, а й висококонцентрованої формі в кріоглобулінах, що дозволило припустити патогенетичну роль HCV при цьому захворюванні [3, 6–8]. Виявилось, що HCV є не тільки гепатотропним, а й лімфотропним вірусом, здатним інфікувати до 80 % мононуклеарів периферійної крові [3–5]. Було виявлено зв'язок між лімфотропізмом і проліферацією В-клітин, продукцією кріоглобулінів з утворенням аутоантитіл [3, 9].

Згідно з сучасними поглядами на КГЕ, з одного боку, поява кріоглобулінів вже розцінюється як позапечінковий прояв HCV-інфекції. З іншого боку, розвиток кріоглобулінемії може бути “патогенетичною ланкою” у формуванні ряду інших асоційованих з HCV-інфекцією патологій, таких як кріоглобулінемічний васкуліт, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, В-клітинна неходжкінська лімфома [4, 10, 11].

У 1974 році J. C. Brouet і співав. [12] залежно від клональних властивостей преципітуючих імуноглобулінів виділили три типи КГ і, відповідно, КГЕ. Далі було виявлено зв'язок активності ревматоїдного фактора (РФ) з моноклональним IgM при кріоглобулінемії II типу, з поліклональним IgM або IgA при кріоглобулінемії III типу, а також її зв'язок з низькими температурами у 60 % випадків [3, 12–15]. Кріоглобулінемія виявлялася при різних захворюваннях, особливо при вірусних та бактеріальних інфекціях, аутоімунній патології, деяких хворобах крові. Знання типу КГ часто дозволяє передбачити супутні даному типу клінічні прояви [3, 16].

I тип КГ (5–25 % всіх випадків КГЕ) містить моноклональні імуноглобуліни (парапротеїни) одного класу – частіше IgM, рідше IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgA або легкі ланцюги імуноглобулінів, які не мають властивостей ревматоїдного фактора. Цей тип виявляють переважно при лімфопроліферативних захворюваннях.

КГ II типу (40–60 % усіх випадків КГЕ) – це комплекс імуноглобулінів, які містять моноклональний компонент з наявністю активності ревматоїдного фактора (переважно IgM, рідше IgG і IgA) та антитіл, характерних для поліклональних IgG. Майже виключно цей тип КГЕ спостерігають при HCV-інфекції, хоча є дані про асоціацію його з аутоімунними захворюваннями, рідше з деякими хворобами шкіри (пізньою шкірною порфірією) [12, 19, 20].

КГ III типу (40–50 % усіх випадків КГЕ) складаються з одного або кількох типів поліклональних Ig всіх видів і часом з неімуноглобулінових субстанцій (комплементу, полінуклеотидів, ДНК, вірусних антигенів тощо). Для нього характерна наявність ревматоїдного фактора, але на відміну від II типу він має поліклональну природу. Цей феномен асоційований з великою кількістю інфекцій – вірусних (HCV, HBV, інфекційним мононуклеозом, посттранфузійним цитомегаловірусним синдромом та ін.), бактерійних (лепрою, сифілі-

сом тощо), паразитарних (токсоплазмозом, малярією, ехінококкозом та ін.), аутоімунними захворюваннями (системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом тощо), хворобами печінки (міліарним цирозом) та нирок (проліферативним нефритом).

КГЕ II чи III типу часто називають змішаною кріоглобулінемією через присутність декількох видів імуноглобулінів. При виявленні олігоклональних IgM й поліклональних IgG, кріоглобулінемію визначають як кріоглобулінемію II–III типів.

Але у багатьох пацієнтів з КГЕ не виявляють іншої патології. Такі випадки відносять до “есенціальної змішаної кріоглобулінемії”. Однак майже 50 % таких пацієнтів інфіковані HCV, а за даними F. Lunel, у 54 % інфікованих виявлено КГ, у 1/3 – II і у 2/3 – III типів [7, 16, 21].

Призвести до КГЕ можуть й інші інфекційні чинники. Серед них: віруси (ВІЛ, вірус гепатиту А, вірус гепатиту В, вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, парвовірус В19); бактерії (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*); гриби (*Coccidioides immitis*); найпростіші (*Toxoplasma gondii*, *Echinococcus* spp., *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp.).

Є дані про асоціацію КГЕ з рядом захворювань. Так, КГЕ можуть супроводжувати ревматичні хвороби (ревматоїдний артрит, СЧВ, ідіопатичні запальні міопатії (полі- й дерматоміозит), хвороба Шегрена), мієло- і лімфопроліферативні захворювання (хвороба Вальденстрема, множинна мієлома, хронічний лімфолейкоз, В-клітинна неходжкінська лімфома, плазмодіома).

Патогенез кріоглобулінемічного синдрому, асоційованого з вірусною патологією, в загальних рисах можна представити у такій послідовності: взаємодія між вірусом й імунною системою (особливо В-лімфоцитами) > полі- (оліго-, моно-) клональна активація В-лімфоцитів > гіперпродукція імуноглобулінів > утворення кріопреципітуючих імунних комплексів + порушення печінкового кліренсу імунних комплексів > відкладення імунних комплексів у тканинах > активація системи комплементу > зумовлене комплексом накопичення лейкоцитів у місцях скупчення імуннокомплексних депозитів > пошкодження тканини [16].

Науковці висувають багато гіпотез, що пояснюють утворення кріопреципітуючих імунних комплексів:

- взаємодія РФ та його мішені;
- зменшення кількості сіалових кислот імуноглобулінів;
- зменшення кількості галактози Fc-фрагменту імуноглобулінів;
- неспецифічна взаємодія Fc-фрагментів імуноглобулінів;
- наявність N-глікозованої ділянки в області C-доменів константних ділянок важких ланцюгів (CH<sub>3</sub>), яка утворюється в результаті соматичної мутації під час імунної відповіді;
- структурні модифікації варіабельних ділянок легких і важких ланцюгів імуноглобулінів.

Однак точні причини пошкодження тканин досі залишаються невідомими [16, 22, 23].

Спектр клінічних проявів, які описують у рамках КГЕ, достатньо широкий. Частіше (більш ніж у 70 %) спос-

терігають геморагічну пурпуру – зворотну, переважно на нижніх кінцівках та нижній частині живота. Часті інші шкірні прояви – уртикарна висипка, екзантема, livedo reticularis. Характерні загальна слабкість, артралгії. Якщо ці симптоми виявляються одночасно зі шкірною пурпурою, вони складають триаду Мельцера. Нерідко спостерігають ураження нервової системи у вигляді гострої або підгострої симетричної полінейропатії і (або) множинних мононевритів, нирок (гломерулонефрит), шлунково-кишкового тракту (абдоміналії, діарея, кровотечі тощо), м'язів (міалгії, міозити). Зараз вважають, що немає органа, який би не міг бути втягнений в пошкодження при КГЕ [16, 24].

Клінічні прояви КГЕ I типу зумовлені переважно прямою обструкцією судин кріопреципітатами, тоді як патофізіологічною основою кріоглобулінемічного синдрому при КГЕ II типу є імуннокомплексний васкуліт з ураженням судин переважно малого та середнього калібрів. Імунні комплекси в судинах шкіри формуються *in situ* з вірусних частин, IgG (часто специфічного) і моноклонального IgMκ, ревматоїдного фактора. Цьому процесу сприяє стаз, гідростатичний тиск і охолодження в субендотеліальних посткапілярних венулах – основному місці пошкодження судин. Розвиток імунного запалення реалізується через поглинання комплексу та втягнення лейкоцитів (лейкокластичний васкуліт) [16, 24, 26]. При біопсії шкіри виявляється типовий імуннокомплексний васкуліт, який характеризується периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами і мононуклеарними клітинами, набряком ендотелію, іноді внутрішньосудинними гіаліновими депозитами. У багатьох хворих у стінці судин виявляють депозити IgM, IgG та (або) C3-компонента комплексу [3, 16, 24–29].

Діагностика кріоглобулінемічного синдрому ґрунтується на оцінці клінічної картини основного захворювання та підтверджується визначенням кріоглобулінів у сироватці крові й при морфологічному дослідженні біопсійних матеріалів.

У діагностичному пошуку важливо встановити наявність факторів ризику інфікування вірусом гепатиту С: внутрішньовенного введення наркотичних речовин; контакту з кров'ю та/або її препаратами (донори та реципієнти, хворі та медичний персонал у відділеннях хірургії, гематології та центрах гемодіалізу) [16, 30, 31].

У загальному аналізі крові у багатьох хворих з тривалим КГЕ відзначається нормоцитарна нормохромна анемія. Нерідко при використанні автоматичних пристроїв для підрахунку клітин крові зустрічається псевдолойкоцитоз і псевдотромбоцитоз. Це пов'язано з тим, що кріоглобуліни утворюють великі преципітати, які помилково реєструються як лейкоцити і тромбоцити. При мікроскопії мазка крові іноді в нейтрофілах виявляють множинні вклучення, що складаються з кріоглобулінів [16, 34–36].

Найчастіше діагноз кріоглобулінемічного синдрому підтверджується або спростовується результатами біохімічного та імунологічних досліджень крові. Можливі такі зміни:

- кріоглобуліни – майже 100 %;
- РФ – майже 100 %;
- антитіла до вірусу гепатиту С – 90 %;

- зниження активності комплементу (СН50, С4) – 90 %;
- РНК вірусу гепатиту С – 85 %;
- анти-НВ<sub>s</sub> антитіла – 40 %;
- збільшення активності АЛТ, АСТ – 25–40 %;
- антитіла до гладкої мускулатури – 20–25 %;
- АНФ – 20 %;
- антифосфоліпідні антитіла – 5–20 %;
- антитіла до антигенів щитоподібної залози – 10 %;
- антимітохондріальні антитіла – 0–10 %;
- антитіла до печінкових, ниркових мікросом 1 типу – 5 %;

– антитіла до цитоплазми нейтрофілів – менше 5 %.

Зміни в аналізі сечі, як правило, підтверджують залучення у патологічний процес нирок. Частіше виявляється субнефротична протеїнурія і еритроцитурія, але можлива і протеїнурія нефротичного рівня [16, 29].

При визначенні наявності та вмісту криоглобулінів необхідно суворо дотримуватись умов забору крові (не менше 10 мл венозної крові в нагріту до 37 °С пробірку) і постановки тесту (сироватка повинна знаходитись при 4 °С протягом 7 днів), інакше його діагностична цінність значно знижується [16].

Відсутність криоглобулінів при типовій клінічній картині вимагає проведення їх повторного визначення (не менше 3 разів), у випадку, якщо криоглобуліни не визначаються, необхідно виключити криофібриногенемію.

Обізнаність практичних лікарів різних спеціальностей про можливість розвитку криоглобулінемії, її патогенез, варіанти клінічних проявів і перебігу є вкрай важливим для своєчасної діагностики та вибору максимально раціонального в кожному індивідуальному випадку методу терапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубовская О. А. Интерпретация данных лабораторных и инструментальных исследований при хронических вирусных гепатитах / О. А. Голубовская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3. – С. 28–35.
2. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis / P. Lamprecht, C. Lerin-Lozano, H. Merz [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – № 62. – P. 1230–1233.
3. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection / V. S. Wong, W. Egner, T. Elsej [et al.] // *Exp. Immunol.* – 1996. – № 104. – P. 25–31.
4. Foessel L. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection / L. Foessel // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 716–722.
5. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия / С. Ферри // *Нефрология.* – 2010. – № 14 (1). – С. 11–28.
6. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome / C. Ferri, A. Antonelli, M. T. Mascia [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – №39 (1). – P. 13–21.
7. Клініко-патогенетична характеристика основних дерматологічних проявів захворювань печінки / О. Б. Герасун, Р. Ю. Грицко, А. М. Задорожний [та ін.] // *Гепатологія.* – 2014. – № 1. – С. 20–34.
8. Gorevic P. D. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia / P. D. Gorevic // *Clinical and Developmental Immunolog.* – 2012. – № 1. – P. 1–6.
9. Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: Case report and mini-review / A. Sabiha, A. Khawar, M. Mohammad [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2014. – № 2. – P. 5160–5166.
10. Sneller Michael C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis / Michael C. Sneller, Zonghui Hu, Carol A. Langford // *Arthritis & Rheumatism.* – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 835–842.
11. Кузьміна А. П. Спонтанна активність В-лімфоцитів у хворих на криоглобулінемічний васкуліт з ураженням печінки / А. П. Кузьміна, О. О. Урясьєва // *Український ревматологічний журнал.* – 2008. – № 4. – С. 61–63.
12. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. / J. C. Brouet, J. P. Clauvel, F. Danon [et al.] // *Am. J. Med.* – 1974. – № 57. – P. 775–788.
13. Рябоконе О. В. Особливості клінічного перебігу та стан вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією / О. В. Рябоконе, О. П. Машко // *Сучасні інфекції.* – 2009. – № 2. – С. 26–28.
14. Viganì A. G. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C / A. G. Viganì // *J. Viral. Hepat.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 91–98.
15. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения / Н. Б. Гордовская, Л. В. Козловская, С. Ю. Милованова [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2013. – № 6. – С. 78–84.
16. Смитиенко И. О. Криоглобулинемический васкулит [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.vasculitis.ru/index.php?type=special&p=articles&id=10>
17. Grujic J. Znacaj krioglobulinemije u hronicnoj infekciji virusom hepatitisa C / J. Grujic // *Medicinski Podmladak (Studentski radovi).* – 2013. – № 64. – P. 70–74.
18. Практичні рекомендації KDIGO з гломерулонефриту // *Почки.* – 2012. – № 1. – С. 10–32.
19. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / Б. А. Герасун, Р. Ю. Грицко, О. Б. Герасун [та ін.]. – Львов : Кварт, 2012. – 122 с.
20. Ревматологічні аспекти гепатитів В та С / Б. А. Герасун, О. М. Зінчук, О. Б. Герасун, Р. Ю. Грицко // *Гепатологія.* – 2012. – № 3. – С. 13–23.
21. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease / A. Petrarca, L. Rigacci, P. Caini [et al.] // *Blood.* – 2010. – № 116(3). – P. 335–342.
22. Грицко Р. Ю. Зміни шкіри у хворих на хронічні хвороби печінки / Р. Ю. Грицко, І. О. Киселик, У. І. Атаманюк // *Практична медицина.* – 2010. – № 1 (том XVI). – С. 77–83.
23. Дунаева Н. В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н. В. Дунаева, Е. В. Эсауленко // *Журнал инфектологии.* – 2011. – Т. 3. – № 2. – С. 15–20.
24. Милованова С. Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения : автореф. дисс. на соискание научн. степени д. мед. наук : 14.01.04 / Милованова Светлана Юрьевна. – Москва, 2013. – 48 с.
25. Зубач О. О. Успішне лікування криоглобулінемічного васкуліту у хворій на хронічний гепатит С. Клінічне спостереження / О. О. Зубач, Т. Г. Річняк, І. В. Камінська // *Гепатологія.* – 2009. – № 3. – С. 87–90.
26. Ковальчук М. Т. Криоглобулінемія у хворих на розацеа при супутніх паразитозах / М. Т. Ковальчук // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2011. – № 1. – С. 68–70.
27. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче в оценке активности криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом с поражением почек / Л. В. Козловская, А. И. Сперанский, Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 2. – С. 52–56.
28. Криоглобулінемічний васкуліт, асоційований з гепатитом С : клінічне спостереження / К. В. Томін, С. О. Ротова, І. Л. Кучма // *Почки.* – 2013. – № 4 (06). – С. 82–86.

29. Ливандовский Ю. А. Телеангиэктазии / Ю. А. Ливандовский, О. Ю. Павлова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 6–15.
30. Задорожний А. М. Кріоглобулінемія у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз / А. М. Задорожний, Б. А. Герасун // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 48–55.
31. Меленко С. Р. Вплив антиретровірусної терапії на кріоглобулінемію при ВІЛ-інфекції / С. Р. Меленко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 25–30.
32. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage / D. Sansonno, F. A. Tucci, B. Ghebrehiwet [et al.] // Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183. – № 9. – P. 6013–6020.
33. Москалюк В.Д. Проблема лікування кріопатій при ВІЛ-інфекції / В. Д. Москалюк, С. Р. Меленко, І. В. Баланюк // Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, Суми 30-31 травня 2012 р. / ред. кол.: М. Д. Чемич, В. М. Козько, О. І. Сміян [та ін.] – Суми : СумДУ, 2012. – С. 48–49.
34. Семенкова Е. Н. Вирус-ассоциированные васкулиты / Е. Н. Семенкова, П. И. Новиков, И. О. Смитиенко // Гепатологический форум. – 2010. – № 3. – С. 14–21.
35. Сигитова О. Влияние эссенциальной криоглобулинемии на прогрессирование хронического гломерулонефрита / О. Сигитова, Г. Субаева // Врач. – 2009. – № 6. – С. 66–68.
36. Урясьєва О. О. Клініко-лабораторна характеристика кріоглобулінемічного васкуліту з урахуванням залучення нирок до патологічного процесу / О. О. Урясьєва // Ліки України. – 2009. – Додаток до № 6. – С. 78–81.

Отримано 26.06.14