

© Н.Н.Трикоменас, О.В.Бугрова, Л.В.Гирина, А.А.Никоноров, А.Т.Багаутдинов, К.А.Нагорнова, 2010
УДК 616.153.962.4-008.61:616.5-002.524

*Н.Н. Трикоменас¹, О.В. Бугрова¹, Л.В. Гирина², А.А. Никоноров²,
А.Т. Багаутдинов³, К.А. Нагорнова¹*

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ, НЕ АССОЦИИРОВАННАЯ С ГЕПАТИТОМ С ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

*N.N. Trikomenas, O.V. Bugrova, L.V. Kirin, A.A. Nikonorov,
A.T. Bagautdinov, K.A. Nagornova*

CRYOGLOBULINEMIA NOT ASSOCIATED WITH HEPATITIS C IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹Кафедра факультетской терапии, ²кафедра биохимии с курсом физколлоидной и токсикологической химии Оренбургской государственной медицинской академии, ³Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г.Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить связь криоглобулинемии (КГЕ), ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ) с особенностями течения СКВ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 100 больных с системной красной волчанкой, 65 из которых имели КГЕ. У всех пациентов оценивали наличие компонентов комплемента С3, С4, ЦИК, РФ, IgG и IgM, антител к нативной и денатурированной ДНК, лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+, CD4/CD8, наличие Cor- и NS- неструктурированных антигенов, определение РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В методом ПЦР, IgM и IgG к вирусу герпеса методом ИФА. Криоглобулины (КГ) определяли в сыворотке крови по методике Meltzer и оценивали по уровню криокрита, а также спектрофотометрически при длине волны $\lambda=492$ нм. Для оценки взаимосвязи КГЕ с особенностями течения СКВ были обследованы 50 больных в динамике через 1 год. Контрольную группу составили 30 человек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с КГЕ отмечалось достоверно более тяжелое течение заболевания, нередко с поражением почек, ЦНС, крови и сердца, что сопровождалось более низким уровнем CD3+, CD4+ и С3-компонента комплемента при нарастании CD8+ по сравнению с пациентами без КГЕ. Титр антифосфолипидных антител был более высоким в группе с КГЕ. Наблюдение в динамике показало, что у больных с КГЕ чаще выявляется прогрессирование заболевания с развитием цереброваскулита, рецидивами активного волчаночного нефрита с тяжелым нефротическим синдромом. В 3 случаях наблюдался летальный исход, чего не было у пациентов без КГЕ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие КГЕ у больных с СКВ связано с клинико-иммунологическими особенностями течения болезни и способствует неблагоприятному течению процесса.

Ключевые слова: криоглобулинемия, системная красная волчанка, течение заболевания.

ABSTRACT

THE AIM. Assess the relationship cryoglobulinemia (CGE), associated with systemic lupus erythematosus (SLE) with features of the clinical course of SLE. **PATIENTS AND METHODS.** A total of 100 patients with systemic lupus erythematosus, 65 of whom had KGE were examined. All patients evaluated the presence of complement components C3, C4, CEC, RF, IgG and IgM, antibodies to native and denatured DNA, lymphocyte, CD3, CD4 and CD8, CD4/CD8, and the presence of Cor-NS-unstructured antigens, determination of HCV RNA C and HBV DNA by PCR, IgM and IgG antibodies to the herpes virus by ELISA. Cryoglobulins (CG) were determined in serum by the method of Meltzer and assessed in terms of cryocrit, as well as spectrophotometrically at a wavelength $\lambda = 492$ nm. To assess the relationship CGE with features of the clinical course of SLE were examined 50 patients in the dynamics of next year. The control group consisted of 30 persons. **RESULTS.** Patients with CGE had significantly more severe course of illness, often with renal, central nervous system, blood and heart diseases, which was accompanied by lower levels of CD3+, CD4+, and C3-complement component with an increase in CD8+ compared with patients without CGE. Titer of antiphospholipid antibodies was higher in the group with CGE. Observation of the dynamics showed that in patients with CGE often revealed disease progression with the development of cerebrovasculitis, recurrence of active lupus nephritis with severe nephrotic syndrome. In 3 cases there was death, which was not in patients without CGE. **CONCLUSION.** The presence of CGE in SLE patients is associated with clinical and immunological features of the disease and contributes to an unfavorable course of the process.

Key words: cryoglobulinemia, systemic lupus erythematosus, course of disease.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – мульти-системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с гиперпро-

дукцией широкого спектра аутоантител, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушение функции внутренних органов [1]. В состав иммунных комплексов могут входить и криоглобулины (КГ) [2].

Криоглобулины – иммуноглобулины, способные

Трикоменас Н.Н. 460052, г.Оренбург, мкр 70 лет ВЛКСМ, д.9, кв.9.Тел.: 8-922-530-01-52; E-mail: trikomenas@yandex.ru

к преципитации при низкой температуре (4 °C) и восстановлению при 37 °C [3]. Существуют указания на связь тяжести СКВ с наличием криоглобулинов в сыворотке крови больных [4]. Криоглобулинемия (КГЕ) выявляется при СКВ с различной частотой, которая составляет, по данным разных авторов, от 17 до 80% [4–8].

Депозиты иммунных комплексов, содержащих преципитаты КГ, сопровождаясь потреблением комплемента и откладываясь в стенках сосудов малого и среднего калибров, приводят к развитию иммунокомплексного васкулита, усугубляющего поражение внутренних органов при СКВ, в первую очередь почек. Выраженность повреждения почек варьирует от латентно протекающего нефрита до тяжелых форм быстро прогрессирующего нефрита с нефротическим синдромом [5, 6, 9–15]. Наблюдаются вовлечение в патологический процесс нервной системы в виде симметричной сенсомоторной полинейропатии [6, 16], цереброваскулита [5] и печени [17–19].

Существуют данные о некоторых лабораторных изменениях у больных с СКВ при наличии криоглобулинемии (значительная гипокомплементемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня трансаминаз [16, 20–23], но данные об особенностях клинического течения СКВ в сочетании с криоглобулинемией немногочисленны. Тем не менее, ряд авторов указывают на ухудшение прогноза заболевания у больных с СКВ, вследствие частого и тяжелого поражения почек [3, 5, 16, 21].

Окончательно не решены вопросы, касающиеся течения заболевания и прогноза у больных с системной красной волчанкой при наличии криоглобулинемии.

Целью работы явилось оценить взаимосвязи КГЕ с особенностями течения СКВ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 100 больных с системной красной волчанкой (95 женщин и 5 мужчин). Диагноз верифицировали на основании диагностических критериев Американской ассоциации ревматологов (1982 г.) [24]. Оценка клинической активности проводилась согласно классификации В.А. Насоновой [2], а также в баллах согласно индексам SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SLEDAI-K2 [24]. Использовался индекс повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX [24].

Средний возраст обследованных больных составил $36,6 \pm 12,9$ года; средняя продолжительность заболевания – $10,2 \pm 8,4$ года. У большинства пациентов определялись хроническое течение – у 52 (52%) и II степень активности заболевания по клас-

сификации В.А.Насоновой (1972) – у 62 (62%). Всем больным были рассчитаны индексы активности по SLEDAI и SLEDAI K2, по которым большинство пациентов имели от 5–9 баллов (35 и 33% соответственно). По индексу повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX у большинства пациентов – у 56 (56%) было 1–2 балла.

В исследование в целом не включались пациенты с СКВ при наличии вирусов гепатита В, С и вируса герпеса. В пяти случаях впоследствии был выявлен неактивный вирусный гепатит С. В дальнейшем эта группа пациентов анализировалась раздельно.

Помимо общепринятых методов лабораторного обследования, у больных проводилось определение в сыворотке крови компонентов комплемента С3, С4, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного фактора (количественное определение параметра), IgG и IgM, лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+, CD4/CD8. Выполнялось обследование пациентов на вирусы гепатитов В, С (наличие Core- и NS-неструктурированных антигенов, определение ДНК и РНК вирусов методом ПЦР) и вирус герпеса (определение IgM и IgG методом ИФА).

Криоглобулины определялись в сыворотке крови по методике М. Meltzer [21]. Криоглобулины оценивались по уровню криокрита [23]. Тип криоглобулинов определялся согласно содержанию криокрита – процента криопреципитата к общему объему сыворотки, а также спектрофотометрически при длине волны $\lambda=492$ нм. КГЕ 1-го типа имеет самую высокую концентрацию КГ, обычно более 1000 мг/л (криокрит более 7,1%), КГЕ 2-го типа – более 500 мг/л (криокрит 3–7%), КГЕ 3-го типа – обычно менее 100 мг/л (криокрит 1–2,9%). Содержание КГ, соответствующее 80–100 мг/л (криокрит 0,4–0,9%), считается сомнительным; содержание КГ менее 60–80 мг/л (криокрит менее 0,4%) определяет отрицательный результат [23].

Для оценки влияния КГЕ на течение СКВ были обследованы 50 больных в динамике через 1 год. Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых с больными по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 100 обследованных больных с СКВ криоглобулинемия обнаружена у 65 (65%) пациентов, из них у 5 (5%) человек в процессе динамического наблюдения был выявлен неактивный гепатит С; 35 (35%) пациентов КГЕ не имели.

Группу пациентов с КГЕ составили 65 пациентов. У большинства больных содержание КГ было средним ($298,6 \pm 2,5$ мг/л; $1,3 \pm 0,08\%$) – 36 (55%), что

Клиническая характеристика пациентов с КГЕ и без нее

Признак	С КГЕ, n=65 число / %	Без КГЕ (n=35) число / %	Достовер- ность признака
Фебрильная лихорадка	7/11	0	p<0,05
Эритема лица и области декольте	53/82	22/63	p<0,05
Синдром Роуэлла	1/2	0	нд
Язвенно-некротический васкулит	1/2	0	нд
Эндокардит Либмана–Сакса	5/8	0	p<0,04
Миокардит	10/15	1/3	p<0,03
Коронариит	1/2	0	нд
Кумбс-положительная гемолитическая анемия	28/43	8/23	p<0,05
Тромбоцитопения	14/22	2/6	p<0,05
Волчаночный нефрит	50/77	20/57	p<0,02
Тромбофлебит	2/3	0	нд
Пневмонит	5/8	2/6	нд
Асептические некрозы головок бедренных костей	5/8	0	p<0,04
Вторичный АФС	18/28	5/14	p=0,06

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; нд – недостоверно.

Лабораторная характеристика пациентов с СКВ при наличии или отсутствии КГЕ

Признак	Контроль, n=30, X±SD	Пациенты с КГЕ, n=65, X±SD	Пациенты без КГЕ, n=35, X±SD
СОЭ, мм/ч	5,9±0,4	28,9±2*•	22,3±2,5*
СРБ, мг/л	1,2±0,2	4,9±0,9*•	5,3±1,1*
Компонент С3, г/л	1,38±0,05	1±0,04*•	1,2±0,06*
Компонент С4, г/л	0,34±0,02	0,2±0,01*	0,2±0,02*
CD3+, %	68,6±6,3	77,7±1,3*•	78,2±1,5*
CD4+, %	37,4±4,2	37,8±1,4*	42,4±1,8*
CD8+, %	29,8±6,9	41,5±2,4*•	34,4±2,8*
CD4+/CD8+	1,3±0,3	1,1±0,1*•	1,5±0,2*
CD3 абс.	1736,2±413,6	1713,8±93,5•	1884,2±187*
CD4 абс.	938,8±193,5	843±57,8*•	1100,6±129,6*
CD8 абс.	682±217,3	902,5±77*•	695,4±105,5
АТ к кардиолипину, ед	4,4±0,4	14,5±3,4*•	11±2,8*
АТ к β2 ГП-1, ед	4,3±0,4	23,4±6*•	18,7±6,3*
РРТ-LA, чувств. к ВА, с	35,8±0,2	40,8±1,8*•	40±1,6*
Д-димер, мкг/дл	0,27±0,02	1,1±0,3*•	0,9±0,2*
фактор Виллебранда, %	95,6±5,4	192,2±9,5*•	164±10*

Примечание. АТ – антитела; β2 ГП-1 – β2-гликопротеид-1; РРТ-LA, чувств. к ВА – АЧТВ; чувствительное к волчаночному антикоагулянту; СРБ – С-реактивный белок; *p<0,05 – достоверность признака при сравнении с контрольной группой; •p<0,05 – достоверность признака при сравнении с группой без КГЕ.

соответствует 3-му типу КГЕ; с сомнительной КГЕ (79,4±1,01 мг/л; 0,52±0,03) было 19 (29%); высокое содержание КГ (477,3±48 мг/л; 3,4±0,2%) было 9 (14%), что косвенно указывало на 2-й тип КГЕ. Максимальное содержание КГ было у 1 пациентки (2%) – (1020 мг/л; 10%), что, вероятно, указывает на КГЕ 1-го типа (моноклональную).

Пациенты с КГЕ были моложе (34,7±12,9 и 40,2±2, p>0,05), чем пациенты без КГЕ, средняя давность болезни у них была достоверно ниже (8,9±0,9 и 12,5±0,07, p<0,05). В группе с КГЕ достоверно чаще наблюдалось острое и подострое течение заболевания (55 и 34%, p<0,05), была выше активность заболевания по индексам SLEDAI и SLEDAI K2 (38,5 и 17%, p<0,05), чем в группе без

тяжелые поражения кожи, такие как синдром Роуэлла и язвенно-некротический васкулит, встречались только в группе с КГЕ, так же как и коронариит, хотя и в единичных случаях. Тромбофлебит был также выявлен только у пациентов с КГЕ. Такое тяжелое поражение легких, как пневмонит, отмечалось несколько чаще в группе с КГЕ, хотя и недостоверно (табл. 1).

Анализ лабораторных данных показал, что в группе с КГЕ была ожидаемо достоверно более высокая СОЭ; уровни С3-компонента комплемента, СРБ, CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ – достоверно ниже, а CD8+ – достоверно выше по сравнению с группой без КГЕ. Достоверно реже в группе с КГЕ встречался ревматоидный фактор.

Таблица 1 КГЕ. Индекс повреждения SLICC/ACR достоверно не отличался от группы без КГЕ, однако у 12 (18%) индекс составил более 3 баллов, что не наблюдалось в группе без КГЕ.

В группе больных с КГЕ достоверно чаще встречались поражения сердца в виде эндокардита Либмана–Сакса в анамнезе и миокардита, крови (Кумбс-положительная гемолитическая анемия и тромбоцитопения), волчаночный нефрит (с нефротическим синдромом), фебрильная лихорадка. У пациентов с КГЕ в два раза чаще встречался антифосфолипидный синдром (АФС), хотя достоверности с группой без КГЕ эта разница не достигла.

Достаточно

**Исходы СКВ у пациентов с КГЕ
и без нее в динамике через 1 год**

Исходы		С КГЕ n=33		Без КГЕ n=17	
		число	%	число	%
Динамика по SLEDAI	Улучшение	11	33	9	53
	Ухудшение	6	18	2	12
Динамика по SLICC/ACR	Без перемен	30	91	14	82
	Ухудшение	0	0	3	18
Летальный исход	-	3	9	0	0

Помимо этого, количество антифосфолипидных антител было достоверно выше в группе с КГЕ. Обращает на себя внимание факт, что в группе с КГЕ имелись достоверно более высокие уровни фактора Виллебранда и Д-димера, что проявилось и достоверной прямой корреляционной связью между количеством КГ и уровнем Д-димера ($R=0,57$, $p<0,05$) (табл. 2).

Мы проанализировали течение СКВ у 50 обследованных больных в динамике через 1 год, 33 из которых были с КГЕ, а 17 – не имели КГЕ. Среди пациентов, имеющих КГЕ, у 1 (3%) было максимальное содержание КГ (1-го типа), у 4 (12%) – высокое (2-го типа), у 13 (40%) – среднее (3-го типа), у 15 (45%) – сомнительная КГЕ. Уровень иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в течение 1 года соответствовал степени активности болезни. Группа пациентов для динамического наблюдения подбиралась с условием соответствия иммуносупрессивной терапии: только глюкокортикостероидную терапию (ГКС) получали 55% больных с КГЕ и 53% – без КГЕ, ГКС в сочетании с цитостатиком (ЦС) – 45 и 47% больных соответственно.

Среди 50 пациентов через 1 год у 9 (18%) с КГЕ криоглобулинемия не регистрировалась, а у 5 (10%) пациентов из группы без КГЕ через 1 год она была выявлена.

Через 1 год улучшение по индексу SLEDAI отмечалось у меньшего количества больных с КГЕ по сравнению с пациентами без КГЕ (33 и 53% соответственно). Усиление активности по SLEDAI было, напротив, выше в группе с КГЕ, чем без нее (18 и 12% соответственно) ($p>0,05$) (табл. 3).

При анализе органических поражений были выявлены ряд изменений. Количество пациентов, позитивных по КГ и имеющих активный волчаночный нефрит с нефритическим синдромом, через 1 год увеличилось с 11 (33%) до 12 (36%), при этом у одной пациентки наблюдался рецидив активности волчаночного нефрита с развитием тяжелого нефритического синдрома; количество пациентов с

нефритическим синдромом увеличилось с 8 (24%) до 9 (27%), а с неактивными формами нефрита осталось неизменным – 7 (21%). У пациентов без КГЕ динамики поражения почек не наблюдалось.

При индивидуальном анализе в группе с КГЕ у 2 (6%) за время наблюдения развился цереброваскулит, у 1 (3%) пациентки наблюдалась стойкая иммунная панцитопения без тенденции к улучшению на фоне терапии. Трое пациентов (9%) умерли: 1 пациент – от полиорганной недостаточности, 1 – от сепсиса, 1 – от тромбоза мелких ветвей почечной артерии; у них было достаточно высокое содержание КГ (в среднем 570 ± 31 мг/л или $3,2\pm 0,2\%$). Летальных исходов в группе без КГЕ через 1 год не было.

При сравнении групп с КГЕ и без КГЕ также были получены достоверные различия в отношении ряда лабораторных показателей.

У пациентов с КГЕ показатели СОЭ, IgA, антитела к $\beta 2$ -ГП-1 и PPT-LA, чувствительное к ВА, достоверно не отличались от исходных. У пациентов с КГЕ в динамике через 1 год уровни СРБ, С3-компонента комплемента, IgM и антител к КЛ стали достоверно выше исходных, а уровни ЦИК, ревматоидного фактора, С4-компонента комплемента и IgG – достоверно ниже исходных ($p<0,05$).

Отмечалась динамика параметров клеточного иммунитета: у пациентов с КГЕ такие параметры, как относительные CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ и абсолютные CD4+, стали достоверно выше в динамике через 1 год, а цитотоксические относительные и абсолютные CD8+ – достоверно ниже, чем исходные показатели ($p<0,05$). Абсолютный уровень CD3+ достоверно не отличался от исходных параметров.

У пациентов с КГЕ уровень Д-димера стал достоверно ниже, чем был исходно ($p<0,05$), а уровень фактора Виллебранда – достоверно выше от исходного ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

КГЕ была выявлена у большинства пациентов с СКВ – 65%, что соответствует данным ряда исследователей (от 17 до 80%) [1, 5–25]. Индексы активности SLEDAI и SLEDAI K2, СОЭ продемонстрировали достоверно более высокую активность заболевания у пациентов с КГЕ, что также подтверждают данные, полученные рядом авторов [5, 19, 25, 26]. Такая высокая активность заболевания может объясняться тем, что КГ способны активировать систему комплемента как по

классическому пути (так как обладает повышенным аффинитетом к ранним компонентам комплекса C1q, C4b, C3b), так и по альтернативному (при наличии комплекса IgA-РФ) [10]. Очевидно, именно этот факт объясняет достоверное снижение C3-компонента комплемента у пациентов с СКВ, имеющих КГЕ, в сравнении с группой пациентов СКВ без КГЕ, где гипокомплементемия носила менее выраженный характер.

Констатируемые в нашем исследовании клинические особенности СКВ с КГЕ в виде более частой эритемы лица и тяжелого кожного поражения (синдром Роуэлла, язвенно-некротический васкулит), легких (пневмонит), сердца (миокардит, коронариит), центральной и периферической нервной системы, а также почек (волчаночный нефрит), очевидно, связаны с высокой иммунологической активностью болезни и сосудистым поражением вследствие отложения КГ, что было ранее отмечено рядом авторов [5, 9, 10, 25–27, 29].

Особенностью КГЕ в нашем исследовании оказалась несколько более частая встречаемость асептического некроза головок бедренных костей, поражения крови в виде Кумбс-положительной гемолитической анемии, что может быть связано с тем, что пациенты с КГЕ оказались в большинстве случаев позитивными по антифосфолипидным антителам, встречающимися в высоких концентрациях; большинство больных имели симптомокомплекс вторичного АФС.

Имеющийся дисбаланс лимфоцитов по уровню CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, констатируемый у наших пациентов вне зависимости от КГЕ, был ожидаем [10]. Интересно, что анализ этих параметров при наличии КГЕ обнаружил достоверные отличия в отношении снижения общего пула CD3+ – Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов CD4+ с хелперной активностью и CD4+/CD8+ при повышении цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+. Возможно, это связано со способностью КГ специфически взаимодействовать с Fc- и C-рецепторами иммунокомпетентных клеток, в частности, с Т- и В-лимфоцитами [4, 10]. Поскольку КГ 2-го и 3-го типов образуют особый тип иммунных комплексов, обладающих криосвойствами, можно предположить, что КГ, также как обычные иммунные комплексы без криосвойств, способны связываться с Fc-рецепторами для IgG и IgM на В-лимфоцитах и участвовать в регуляции гуморального иммунитета [10].

У наших пациентов достоверно более часто выявлялась КГЕ со средним содержанием КГ (3-го типа) – 55%, высокое содержание КГ (2-й тип) было у 14%, сомнительная КГЕ – у 29%; в одном

случае была выявлена моноклональная КГЕ 1-го типа. Ранее в литературе у больных с СКВ моноклональная КГЕ не описывалась, однако диагноз СКВ в данном случае не вызывал сомнений, пациентка имела давность заболевания более 30 лет, в процессе обследования был выявлен неактивный вирусный гепатит С. Динамическое наблюдение за этой больной не обнаружило в дальнейшем развития лимфопролиферативного заболевания.

Таким образом, тяжелые органические поражения при СКВ могут быть обусловлены не только повреждением сосудов криопреципитатом, но и антифосфолипидными антителами, наличие которых способствует фиксации C3-компонента комплемента на тромбоцитах и дополнительно повреждает сосудистую стенку. Отчасти это может подтверждать высокий титр фактора Виллебранда и уровня Д-димера у этих пациентов. Полученные данные подтверждены проведенным факторным и регрессионным анализом, показавшим единую природу поведения КГ и антифосфолипидных антител, взаимосвязь КГ, фактора Виллебранда и Д-димера. Ранее в 1991 г. А.А. Барануксайте и соавт. [5] было впервые обнаружено, что в составе КГ при СКВ могут выявляться антитела к КЛ. Кроме того, отмечена связь между наличием антител к КЛ в криопреципитате и развитием цереброваскулита, но не было проведено исследований, посвященных влиянию КГ на течение вторичного АФС при СКВ.

Для оценки влияния КГЕ на течение и прогноз больных с СКВ было предпринято динамическое наблюдение за 50 пациентами, 33 из которых имели КГЕ, а 17 – не имели. Оказалось, что течение СКВ с КГЕ было более тяжелым, у пациентов в меньшей степени отмечалось снижение активности болезни (практически в два раза), наоборот, у 18% против 12% в группе сравнения имелось усиление активности заболевания по SLEDAI и SLEDAI K2. В двух случаях (6%) мы наблюдали развитие цереброваскулита, в 1 (3%) – рецидив активного волчаночного нефрита с развитием тяжелого нефротического синдрома, еще в одном случае – стойкую иммунную цитопению без тенденции к улучшению на фоне терапии. Имелось 3 случая смерти: 1 – от сепсиса, 1 – от полиорганной недостаточности и 1 – от тромбоза мелких ветвей почечной артерии. У этих пациентов исходно было наиболее высокое содержание КГ; 2 пациента имели вторичный АФС. В сравниваемой группе случаев смерти не было. Наши данные соответствуют данным литературы, в частности С.Л. Christian и соавт. [28] констатировали смерть среди пациентов с СКВ и КГЕ в 67% за период 3-летнего наблюдения [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота выявления КГЕ у пациентов с СКВ составляет 65%. Преобладает 3-й тип КГЕ.

2. Течение заболевания при наличии КГЕ отличается большей тяжестью – выявляется достоверно более частое поражение почек и нервной системы (ЦНС), преобладают острое и подострое течение заболевания и высокая степень активности СКВ.

3. В группе с КГЕ выявляются большое количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и низкий уровень CD3+, CD4+, С3-компонента комплемента, что говорит о более высокой иммунологической активности заболевания.

4. При наблюдении пациентов в динамике отмечалось снижение активности заболевания у больных как в группе с КГЕ, так и без нее по индексам SLEDAI и SLEDAI K2, но ухудшение течения СКВ отмечалось в большей степени у пациентов с КГЕ в виде повышения активности заболевания у 18%, развития цереброваскулита – у 6% и летального исхода – в 3 (9%) случаях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. *Ревматические болезни: руководство для врачей*. Медицина, М., 1997
2. Насонова ВА. *Ревматические болезни*. Медицина, М., 1989; 160-172
3. Altenberg L. Measuring the Cryocrit in Cryoglobulinemia. Comments by Lee Altenberg. Cryoglobulin Assay (revised 24.03.1997)/www.dynamics.org/cryo/Cryocrit.html
4. Сатыбалдыев АМ, Сычев ГЛ, Иванова СМ, Меркулова ИБ. О значении криоглобулинемии в клинике ревматических болезней на примере жителей Москвы (оседлое население) и Тынды (пришлые население Сибири). *Тер архив* 1998; (11): 60-64
5. Баранускайте АА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ и др. Клинико-иммунологические особенности больных системной красной волчанкой с криоглобулинемией. *Ревматология* 1991; (2): 3-5
6. Вермель АЕ. Криоглобулины и криоглобулинемия. *Клин мед* 2000; (12):14-19
7. Вест СД. *Секреты ревматологии*. «Бином», М., «Невский диалект» СПб, 1999; 285-290
8. Erhardt CC, Mumford P, Maini RN. Differences in immunochemical characteristics of cryoglobulins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their complement binding properties. *Ann Rheumatic Dis* 1984; (43): 451-456
9. Козловская ЛВ, Гордовская НБ, Малышко ЕЮ и др. Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечение. *Нефрология и диализ* 2002; (1): 4-8
10. Константинова НА. *Криоглобулины и патология*. «Медицина», М., 1999; 24-141
11. Милованов ЮС, Комягин ЮВ, Козловская ЛВ, Гордовская НБ. Криоаферез при лечении больных криоглобулинемическим мезангиокапиллярным гломерулонефритом с острой почечной недостаточностью. *Тер архив* 2001; (2): 48-50
12. Мухин НА, Козловская ЛВ, Малышко ЕЮ и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Тер архив* 2000; (6): 5-9
13. Назаренко ГИ, Кишкун АА. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. «Медицина», М., 2002; 293-300
14. Agnello V. The etiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997; (19):111
15. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arth Rheumatism* 1999; 12: 2507-2516
16. Rieu V, Cohen P, Andre M.-H et al. Characteristic and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2002; 41: 290-300
17. Балобанова РМ, Шекшина ЕВ, Козлов ЛВ. Иммунологические особенности ревматоидного артрита у больных, инфицированных вирусами гепатита В, С, и с криоглобулинемией. *Тер архив* 2004; (11): 74-77
18. Козловская ЛВ, Милованова СЮ. Криоглобулинемический гломерулонефрит, ассоциированный с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита С. Возможности и ограничения противовирусной терапии. *Болезни почек* 2006; (4): 14-17
19. Grey HM, Kohler PF. Cryoimmunoglobulins. *Semin Hematol* 1973; (10): 87-112
20. Ferri C, Greco F, Longombardo G et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991; (6): 621-624
21. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia – a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966; 40(6): 828-836
22. Tissot J-D, Pietroggrand M, Testoni L, Invernizzi F. Clinical implications of the types of cryoglobulins determined by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Haematologica* 1998; (83): 693-700
23. Tomas L. *Labor and Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998; 698-700
24. Насонов ЕЛ. *Клинические рекомендации. Ревматология*. «ГЭОТАР-Медиа», М., 2007: 141-167
25. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова МИ. *Диффузные болезни соединительной ткани*. Медицина, М., 2004; 32-48
26. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Current Opinion Rheumatol* 2002; 14: 29-35
27. Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology* 2005; 368-372
28. Christian CL, Hatfield WB, Chase PH. Systemic lupus erythematosus. Cryoprecipitation in sera. *J Clin Invest* 1963; 6: 823-829
29. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 1993; 328: 465-470

Поступила в редакцию 20.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.