

# КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

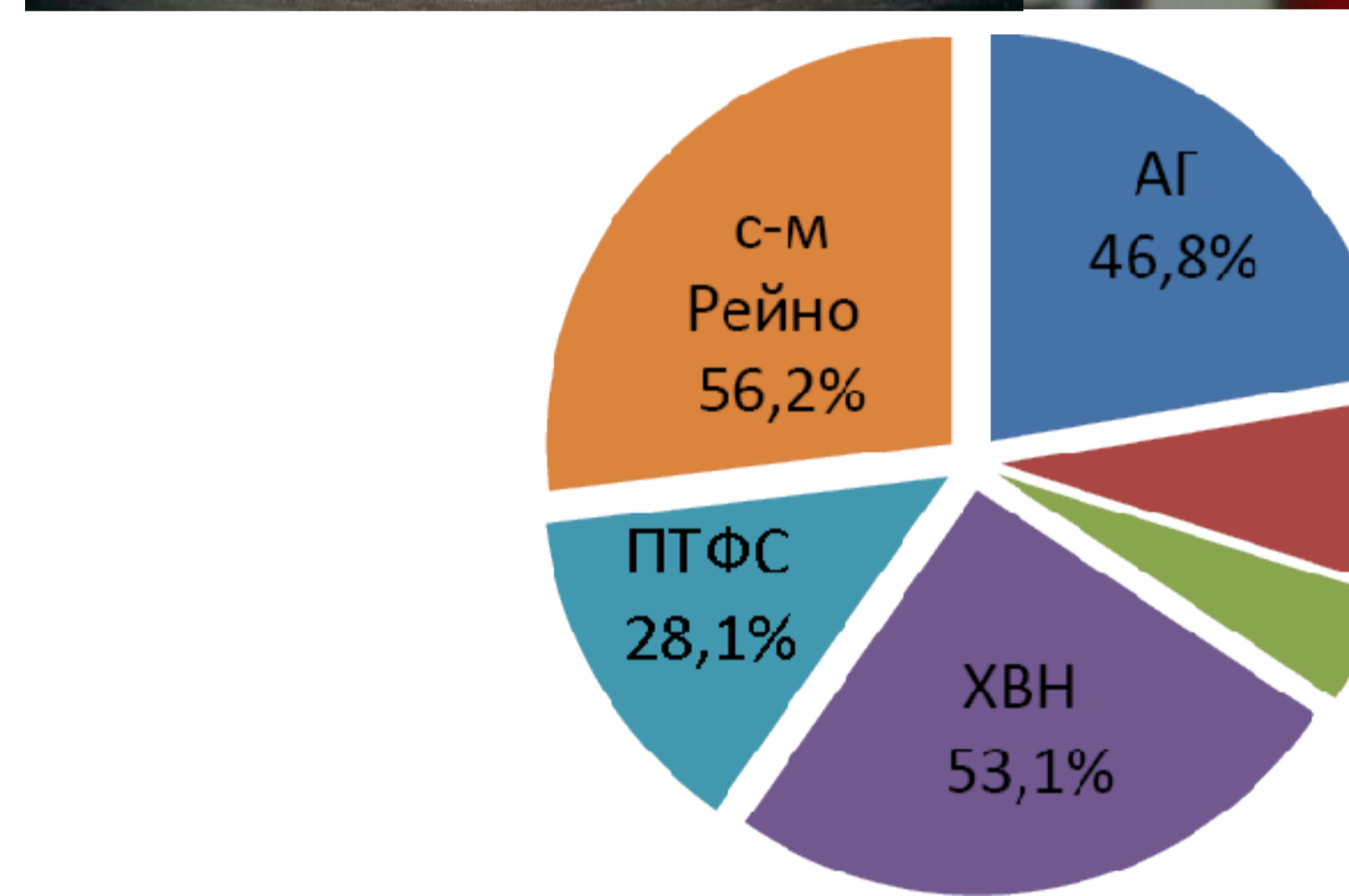
Петров А.В., Заяева А.А., Доля Е.М., Шевнина Я.О.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Республика Крым). Кафедра внутренней медицины № 2.

Криоглобулинемия является этиологически гетерогенным патологическим состоянием, в основе которого лежит гиперпродукция иммуноглобулинов и иммуноглобулинсодержащих комплексов (криоглобулинов). Криоглобулины (КГ) имеют способность к спонтанной преципитации при низкой температуре (ниже 37°С) на стенках сосудов преимущественно мелкого калибра. Выделяют три основные группы КГ: тип I – единственный гомогенный моноклональный иммуноглобулин, имеющий только один класс или подкласс легкой или тяжелой цепи; тип II – смешанные КГ, содержат моноклональный Ig, который выступает в роли антитела к поликлональному IgG (например, имеющему свойства ревматоидного фактора); тип III – смешанные поликлональные КГ – содержит смешанные поликлональные иммуноглобулины одного или более классов, иногда имеется примесь молекул, не относящихся к иммуноглобулинам, например, комплементарных белков или липопротеинов [1]. Причины гиперпродукции КГ очень разнообразны: злокачественные опухолевые и лимфопролиферативные процессы, вирусный гепатит С и другие инфекции, а также системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты. Между тем, у некоторых пациентов причину КГ выявить не удается (идиопатическая КГ) [2] Патогенетическое и клиническое значение КГ изучено не полностью. Так, до настоящего времени непонятно, почему у некоторых пациентов гиперпродукция КГ проявляется кожной формой васкулита (лейкоцитокластическим васкулитом), у других пациентов наблюдается тяжелое течение криоглобулинемического васкулита (КГВ) с развитием гломерулонефрита, поражением сердца, легких и нервной системы, в то время как у многих пациентов с повышенным уровнем КГ явные клинические проявления сосудистого русла отсутствуют [3,4, 5].



Целью нашего исследования явилось изучения возможной связи между КГ и заболеваниями сердца и периферических сосудов в двух группах пациентов: 1) у больных с манифестным КГВ и 2) у больных ревматоидным артритом (РА) с повышенным уровнем КГ и отсутствием клинических проявлений КГВ. Выделение криоглобулинов из сыворотки крови проводили по методу Kalovidoris А.Е. в модификации Константиновой Н.А. [6]. Для этого кровь инкубировали в термостате типа ТС-80М-2 при 37°С в течение 2 ч и центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 10 минут. Затем сыворотку инкубировали в течение 7 суток при температуре 4°С., после этого центрифугировали со скоростью 1500 об/мин 20 минут при температуре 4°С, после чего измеряли объем предварительно отобранного супернатанта. После проведенных манипуляций добавляли 3-5 мл холодного стандартного фосфатного буфера с pH 7,4, затем повторно центрифугировали образцы с целью отмывки от сыворотки. Процедура отмывки повторяли 2 раза. После отмывки осадок растворяли во вдвое меньшем объеме буфера (относительно исходного объема супернатанта). Затем образец помещали на 1–2 часа в термостат при температуре 37°С. Измерение оптической плотности образца проводили на 280нм на спектрофотометре «СФ46» («Ломо», Ленинград). Нормативное содержание криоглобулинов в сыворотке крови исследовалось у 32 практически здоровых испытуемых контрольной группы и составило 60-80 мкг/мл, что соответствовало показателям нормы, полученным в работах Ferri С., Zignego A.L. с соавт. (2002) [7]. В первую группу больных вошли 32 больных КГВ в возрасте от 37 до 63 лет. Этиологически КГ была ассоциирована у 14 больных с хроническим вирусным гепатитом С, у 6 – с злокачественными новообразованиями, у 3 – с системными заболеваниями соединительной ткани. У всех пациентов наблюдалась кожная сыпь геморрагического типа, характерная для лейкоцитокластического васкулита. Артралгии и артрит наблюдались у 27 больных, проявления гломерулонефрита отмечались у 5 больных, полинейропатии – у 11 пациентов, у 2 больных наблюдался клинически манифестный миокардит с болью в сердце и неспецифическими изменениями на ЭКГ. Плазменный уровень КГ у наблюдавшихся больных КГВ варьировал от 97 до 1300 мкг/мл. Частота сопутствующих заболеваний сердца и сосудов у больных КГВ была следующей: артериальной гипертензии - 46,8%, ишемической болезни сердца - 15,6%, хронической сердечной недостаточности - 9,4%, хронической венозной недостаточности - 53,1%, посттромбофлебического синдрома – 28,1%, синдрома Рейно – 56,2%.



При проведении сравнительной оценки данных ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у больных КГВ и в контрольной группе, в которую вошли 32 практически здоровых лиц, сопоставимых по гендерным и возрастным показателям, было установлено, что у больных КГВ была повышена частота ( $p<0,05$ ) нарушений геометрии миокарда (81,3% против 12,5%), что сопровождалось изменением многих показателей эхокардиографии, а также частоты диастолической дисфункции (71,9% против 15,6%), частоты обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях (34,4% против 6,2%) и утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии (78,1% против 31,2%) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1 и 2).

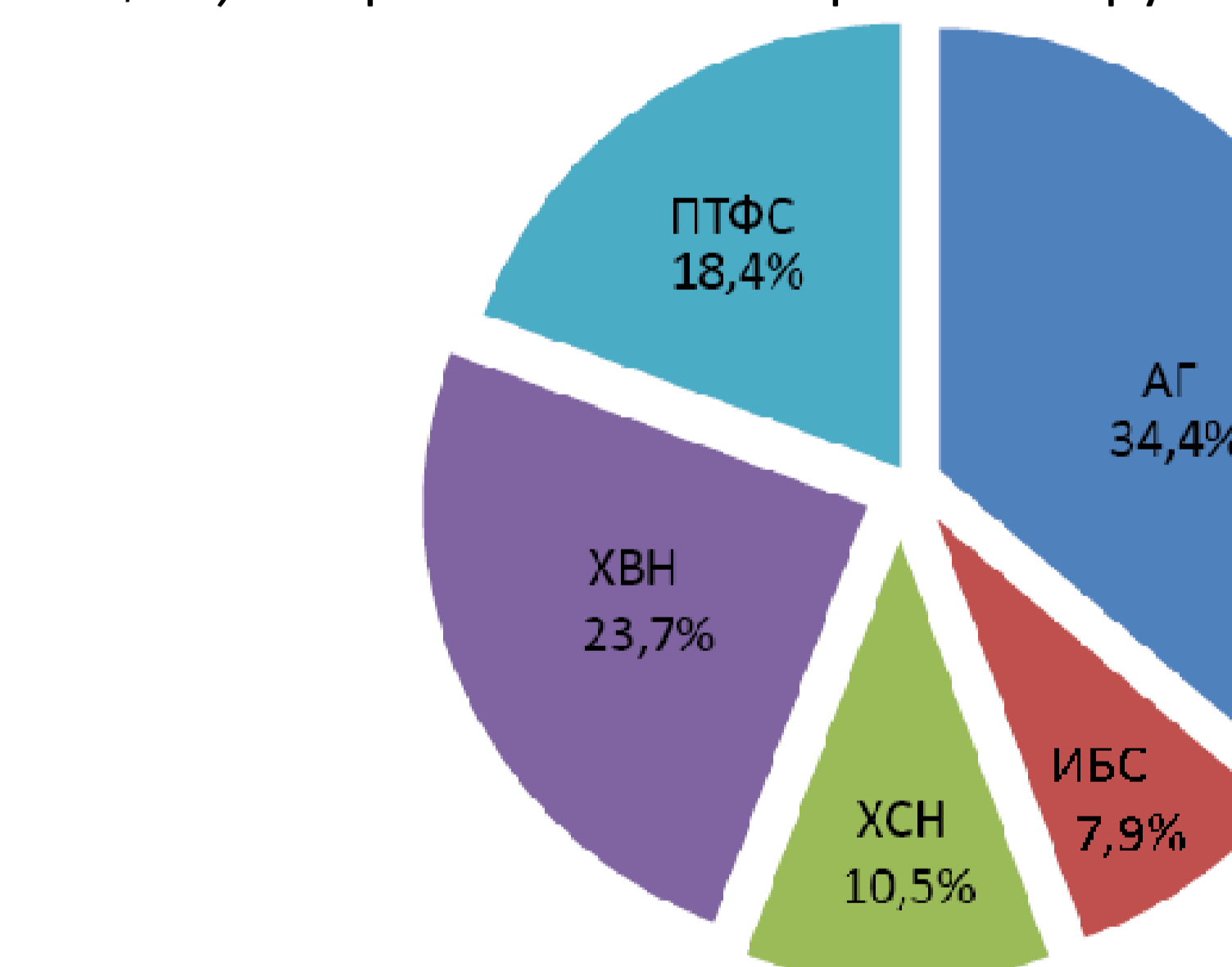


Таблица 1. Показатели ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у больных КГВ

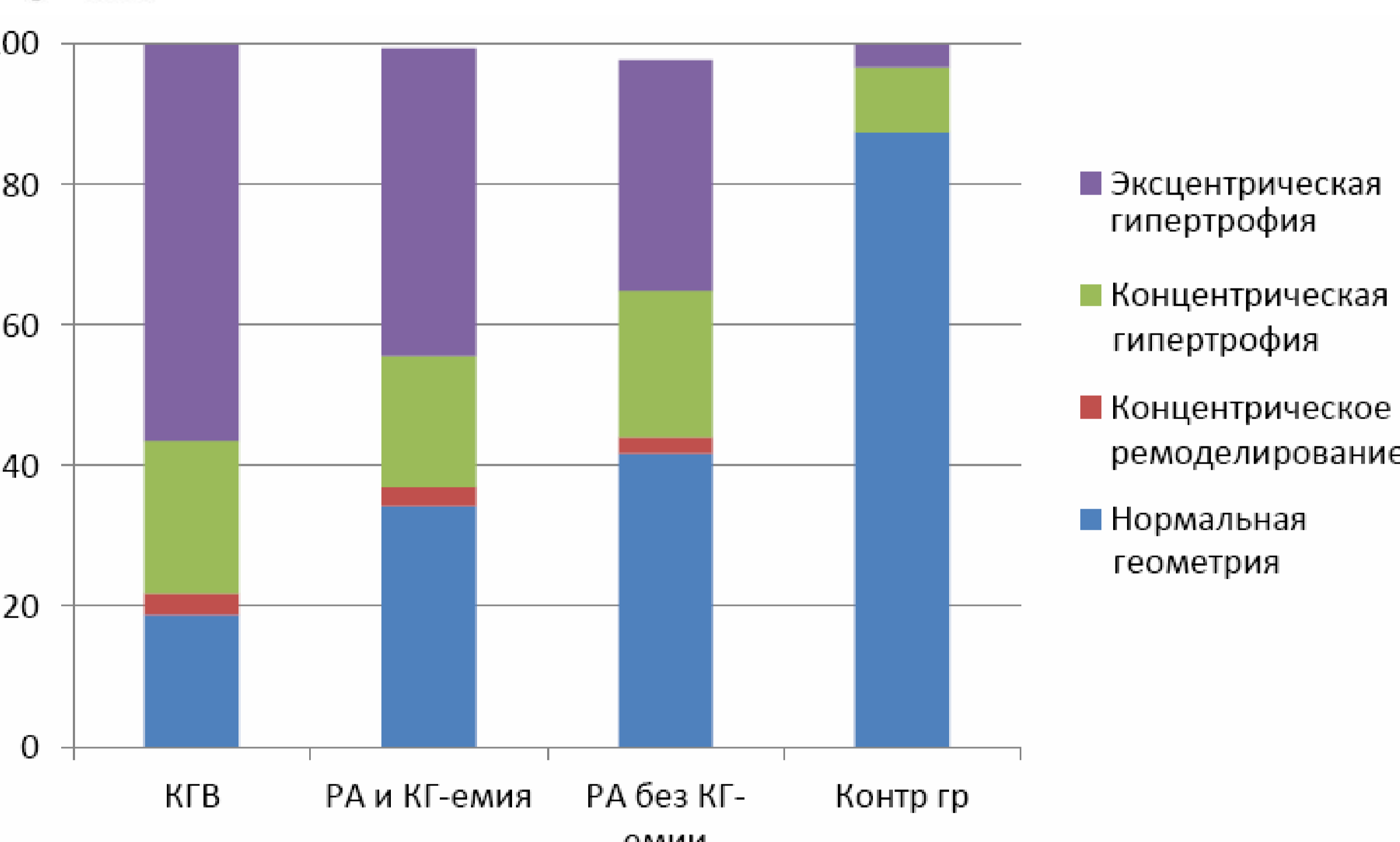
Показатель	Первая группа - больные КГВ (n=32)	Вторая группа – больные РА с бессимптомной КГ-емией (n=32)	Контрольная группа (n=32)
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	5,31 [4,99; 57,2]*	4,91 [4,82; 53,3]	4,82 [4,61; 51,8]
Конечно-систолический размер левого желудочка, см	3,45 [3,229; 3,63]*	3,31 [3,29; 3,35]*	3,09 [2,98; 3,22]
Ударный объем, мл	68,52 [63,45; 73,56]	71,45 [65,39; 74,02]	70,75 [67,32; 74,20]
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,13 [0,86; 1,33]*	1,02 [0,89; 1,24]*	0,87 [0,73; 0,93]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,15 [0,93; 1,34]*	1,04 [0,88; 1,21]*	0,88 [0,75; 0,94]
Масса миокарда левого желудочка, г	237,52 [199,42; 254,58]*	217,45 [187,34; 228,53]*	167,55 [165,71; 171,14]
Индекс массы миокарда левого желудочка	119,71 [113,32; 135,44]*	117,53 [101,20; 132,51]*	94,41 [91,5; 99,65]
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,45 [0,40; 0,47]*	0,41 [0,39; 0,44]*	0,36 [0,34; 0,38]
Фракция выброса, %	62,13 [53,14; 75,37]	62,75 [57,78; 73,25]	66,56 [60,13; 76,27]
Диаметр левого предсердия, см	3,88 [3,61; 4,01]*	3,71 [3,63; 3,89]	3,55 [3,45; 3,78]
Диаметр правого желудочка, см	2,30 [2,21; 2,42]*	2,28 [2,17; 2,43]*	2,03 [2,01; 2,14]
Е/А	1,09 [0,99; 1,27]*	1,04 [0,93; 1,22]*	1,45 [1,35; 1,48]
Время изоволюмического расслабления, мс	96,39 [88,14; 99,91]	92,72 [80,16; 98,72]	77,86 [75,28; 79,69]
Толщина интима-медиа, мм	0,90 [0,75; 0,97]*	0,84 [0,73; 0,92]*	0,65 [0,62; 0,71]
Частота утолщения слоя интима-медиа общей сонной артерии, %	78,1*	36,8	31,2
Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях, %	34,4*	13,2*	6,2

Примечания: 1) \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой с уровнем  $p < 0,05$ ; 2) значения количественных показателей представлены в виде: Ме [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2. Частота различных типов нарушения геометрии миокарда у наблюдаемых больных.

Показатель	Первая группа - больные КГВ (n=32)	Вторая группа – больные РА с бессимптомной КГ-емией (n=32)	Больные РА без повышения уровня КГ (n=91)	Контрольная группа (n=32)
Нормальная геометрия миокарда, %	18,7*	34,3*	41,8*	87,5
Концентрическое ремоделирование миокарда, %	3,1	2,6	2,2	0
Концентрическая гипертрофия левого желудочка, %	21,8	18,7	20,9*	9,3
Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, %	56,3*	43,8*	32,9*	3,1

\* - достоверность различий между показателем в группе и контрольной группой с уровнем  $p < 0,05$ .



При сопоставлении данных о распространенности различных типов нарушения геометрии левого желудочка у разных групп наблюдаемых больных (см. табл. 2) следует отметить общие особенности, которые могут быть связаны с феноменом КГ. У больных с субклиническим уровнем КГ-емии (больные РА с повышением КГ) наблюдается умеренное повышение частоты нарушений геометрии миокарда в основном за счет увеличения доли эксцентрической гипертрофии левого желудочка по сравнению с контрольной группой и пациентами РА без повышения КГ. В то же время у пациентов с манифестным КГВ и более высокими уровнями КГ в плазме эта тенденция приобретает большую выраженность – нарастает процент больных с нарушенной геометрией левого желудочка за счет эксцентрической гипертрофии, который становится статистически достоверным ( $p<0,5$ ) по сравнению с больными РА без КГ, имеющими сопоставимую распространенность артериальной гипертензии. Таким образом, КГ ассоциируется как с повышением частоты распространенности манифестных форм заболеваний сердца, артерий и вен, так и с субклиническими изменениями миокарда в виде нарушения его геометрии (преимущественно за счет эксцентрической гипертрофии левого желудочка), утолщения слоя интима-медиа и повышения частоты формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях, и, в связи с этим, может расцениваться как адьювантный фактор, усугубляющий риск развития кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА  
1. Ferri С., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients. Semin Arthr Rheum 2004;33(6):355-77.  
2. Amdo TD, Welker JA. An approach to the diagnosis and treatment of cryofibrinogenemia. The American journal of medicine. 2004 Mar 1;116(5):332-7.  
3. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthr Rheum 1999;42(12):2507—16.  
4. Rieu V., Cohen P., Andre M.H. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. Rheumatology (Oxford) 2002;41:290-300.  
5. Еремин И. И. Криоглобулины - маркеры аутоиммунных нарушений. Использование статистических методов для оценки диагностической и прогностической значимости криоглобулинов при острой ишемии /И. И. Еремин, Н. А. Константинова, В. И. Скворцова//Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7, № 3. С. 255.  
6. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. М.: Медицина, 1999. 7. Ferri С., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. J Clin Pathol 2002;55:4-13.