

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

3. Frank U., Gastmeier P., Rüden H., Dascher F.D. The organization of infection control in Germany // J. Hosp. Infect. – 2001. – V. 49. – P. 9-13.

4. Gastmeier P., Kampf G., Wischniewski N. et al. Prevalence of nosocomial infections in representatively selected German hospitals // Ibid. – 1998. – V. 38. – P. 37-49.

5. Gastmeier P., Kampf G., Wischniewski N. et al. Importance of the surveillance method – various national prevalence studies on nosocomial infections and limits of comparison // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 1998. – V. 19. – P. 661-667.

6. Gastmeier P., Geffer C., Sohr D. et al. Five years working with the German Nosocomial Infection Surveillance System (Krankenhaus Infections Surveillance System) // Am. J. Infect. Control. – 2003. – V. 31, N 5. – P. 316-321.

7. Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften vom 20.07.2000. (Infektionsschutzgesetz – IfSG). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2000, Bonn. Teil I, N 33 – P. 1045-1077.

8. Gastmeier P., Geffer C., Hansen S. et al. Surveillance von Krankenhausinfektionen und das neue Infektionsschutzgesetz // Klinikartz. – 2001. – V. 30. – N. 7-8. – P. 200-204.

9. Lemmen S., Zolldan D., Gastmeier P., Luetticken R. Implementating and evaluating a rotating surveillance system and infection control guidelines in 4 intensive care units // Am. J. Infect. Control. – 2001. – V. 29. – P. 89-93.

10. Gastmeier P., Mielke M., Nassauer A. et al. Ist die Surveillance von Krankenhausinfektionen sinnvoll und kosteneffektiv? // Das Krankenhaus. – 2001. – N 4. – P. 317-321.

© Суремченко М.С., Біла-Попович Г.С., 2005  
УДК 616.36-002-022.6-001.18:577.112.82:616.151

**М.С. Суремченко, Г.С. Біла-Попович**

## **КРІОГЛОБУЛІНЕМІЯПРИВІРУСНИХГЕПАТИТАХ**

Дніпропетровська державна медична академія

Епідемічна ситуація в Україні стосовно вірусних гепатитів (ВГ) з парентеральним шляхом передачі погіршується, бо, незважаючи на зменшення випадків зараження при медичних маніпуляціях, зростає кількість осіб, інфікованих шляхом внутрішньовенного введення наркотиків. Ризик захворювання серед цього контингенту осіб, за даними ВООЗ, складає від 50 до 90 %, тоді як у звичайній популяції він не перевищує 3 %. Таким чином, внутрішньовенні наркомани є резервуаром збудників гепатитів В, С, D. Зараження вірусами може призвести до розвитку гострого гепатиту з вираженою клінічною картиною, безсимптомного носійства, хронічного перебігу захворювання.

У наш час ВГ розглядаються як системні захворювання. Позапечінкові прояви, з одного боку, дійсно можуть бути ознакою наявного ураження печінки – ХГ або цирозу, а з іншого – можуть виступати самостійними захворюваннями, асоційованими з вірусами гепатитів, нерідко випереджають клінічну картину печінкового процесу, маскуючись під інші захворювання, та інколи протягом багатьох років превалюють над помірним чи слабо вираженим гепатитом [1].

Частіше позапечінкові прояви виникають при HCV-інфекції. Це змішана кріоглобулінемія та асоційований з нею симптомокомплекс (шкірна пурпура, артралгії, синдром Рейно, нейропатія, гломерулонефрит), пізня порфірія, тиреоїдит, В-клітинна лімфома. Клінічними проявами, що, можливо, також пов'язані з HCV-інфекцією, можуть бути синдром Шегрена, червоний плоский лишай. Допускається можлива етіологічна роль HCV-інфекції у розвитку фіброзуючого альвеоліту, поліміозиту, хвороби Бехчета.

Дослідження показали такий розподіл клінічних проявів у хворих з кріоглобулінемією на тлі ХГС (табл. 1) [2].

Сучасні погляди про механізми виникнення кріоглобулінемій наступні [3]. Кріоглобуліни – це гетерогенна група імуноглобулінів (Ig), які здатні до аномальної преципітації або утворення гелю при температурі нижче 37 °С. Такі явища можуть відбуватися в судинах частин тіла, що легко охолоджуються (руки, ноги, кінчик носа, вушні раковини), внаслідок чого відмічаються активація комплекменту, розвиток васкуліту, різний ступінь ішемії тканин, аж до виникнення некрозу. Клінічно це проявляється крововиливами у шкіру, утворенням

Таблиця 1

Розподіл клінічних проявів у хворих з криоглобулінемією на тлі хронічного гепатиту С

Клінічні прояви криоглобулінемії	% хворих
Пурпура	40
Тріада Мельтцера (пурпура, загальна слабкість, артралгії)	34
Ураження нирок	28
Нейропатія	22
Синдром Рейно	20
Синдром Шегрена	10
Ураження легень	2
Суха гангрена	2

виразок, папул, пустул, геморагічних пухирів, холодовою кропивницею, часто артралгіями. Звичайно феномен криоглобулінемії виникає при захворюваннях, які супроводжуються збільшенням концентрації Ig у сироватці крові.

До інших нерозчинних на холоді сироваткових компонентів, які відрізняються від криоглобулінів біохімічними властивостями та механізмами формування преципітату, відносяться криофібриноген, гепарин-преципітуючий білок, комплекси С-реактивного білка та альбуміну тощо. У формування криопреципітату разом з криоглобулінами можуть бути втягнуті антигени гепатитів В і С, ДНК вірусів та компоненти комплементу. Умови, за яких здійснюється криопреципітація, змінюються від одного білка до іншого. Найважливішими з них є температура, концентрація білка, рН, іонна сила. При фізіологічних умовах рН та іонної сили, концентрація білка – найважливіший фактор для визначення температури, за якої прискорюється криопреципітація. Чим вища концентрація білка, тим вища температура, за якої утворюється осад. Критична температура для криопреципітації дуже різна. За одних умов, криопреципітація може відбуватися при температурі, близькій до температури тіла, за інших – вона не відбувається навіть при 5 °С. Фізичні характеристики криопреципітату також відрізняються залежно від складу його білків, у більшості випадків формується желатиновий осад, в інших – відбувається флокуляція, а в деяких випадках він залишається прозорим. Швидкість преципітації в межах одного криоглобуліну може змінюватись залежно від рН та іонних умов середовища.

Згідно з класифікацією, за імунохімічними якостями криоглобуліни можна розподілити на три основні типи [4].

До I типу відносяться криоглобуліни, які складаються тільки з моноклональних Ig, головним чином IgM та IgG, рідше з IgA легких ланцюгів Ig. Трапляється цей тип, головним чином, у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями.

До II типу належать змішані криоглобуліни, які складаються з Ig двох класів, один з яких є моноклональним. Ним, як правило, є IgM, що має активність ревматоїдного фактору (РФ), рідше IgA; інший універсальний компонент – поліклональний IgG, який проявляє себе як антиген до IgM чи IgA. Найчастіші причини цього типу криоглобулінемії – HCV-інфекція, макроглобулінемія, синдром Шегрена.

До III типу відносяться змішані криоглобуліни, які складаються з поліклональних Ig, серед яких більш ніж в 90 % випадків знаходять IgM РФ та IgG, а також IgM з низькою молекулярною масою. Цей тип криоглобулінемії виявляється при багатьох вірусних, включаючи HCV, бактерійних і паразитарних інфекціях, а також при деяких аутоімунних та онкологічних захворюваннях.

Існують криоглобуліни, що не відповідають загальноприйнятій класифікації та складаються з так званих олігоклональних IgM, які є проміжними між II і III типами криоглобулінів.

Поява в сироватці крові криоглобулінів, особливо II типу (моноклональних IgM), свідчить про перебіг процесу перебудови генів важких ланцюгів Ig і клональної експансії В-лімфоцитів. Молекулярно-генетичні дослідження дійсно продемонстрували перегруповання генів ланцюгів Ig у пацієнтів з ХГС, яке призводить до збільшення концентрації циркулюючих моноклональних Ig. Практично у 60 % хворих з ХГС і криоглобулінемією спостерігаються ті чи інші порушення морфології лімфоїдної системи [5, 6].

Механізми розвитку криоглобулінемії на тлі гепатиту С залишаються неясними. Ці процеси не залежать від рівня віремії, але позитивно корелюють з тривалістю інфікування HCV. Дані про асоціацію криоглобулінемії з генотипами HCV неоднозначні [7]. В дослідженнях, проведених в Італії та Іспанії, було показано, що серед хворих з ХГС та з  $\gamma$ -глобулінопатіями, включаючи криоглобулінемію, превалюють субтипи HCV 2a/c. У Німеччині та країнах Азії не знайдено превалювання певного генотипу HCV серед пацієнтів з криоглобулінемією. Дані про можливу асоціацію криоглобулінемії з певними генетичними варіантами HCV, що розрізняються за первинною структурою ділянки HVR1, потребують підтвердження.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Методи, які використовуються для виявлення кріоглобулінів, дуже різні. Жоден міжнародний комітет не стандартизував вимірювання кріоглобулінів, тому при використанні різних методик одержують різні кількісні та якісні результати. Однак деякі аспекти вимірювань все ж дотримуються всіма. Відібрана кров повинна бути витримана при температурі 37 °С від початку досліджень. Як тільки кров відділила сироватку, проводиться центрифугування при 37 °С. Сироватку залишають протягом 4-7 днів при температурі від 0 °С до 4 °С. Випадання осаду чи поява інших включень свідчить про наявність кріоглобулінів у сироватці. Цей принцип ліг в основу так званого якісного візуального методу визначення кріоглобулінів. Існують методи визначення кріоглобулінів з попереднім вилученням із сироватки факторів, що при зниженні температури також випадають в осад та збільшують кількість хибно-позитивних результатів. Сироватка повинна бути звільнена від фібриногену (зрозуміло, що відділення фібриногену не може бути здійснене у пацієнтів, які отримують протизгортальну терапію). Для видалення ЦІК, до складу яких не входять кріоглобуліни та які також можуть випадати в осад на холоді, використовують метод преципітації з 7 % поліетиленгліколем [8]. Для одержання кріопреципітату сироватка з позитивним результатом на кріоглобуліни центрифугується при 4 °С. За аналогією з гематокритом визначається кріокрит як відношення об'єму кріопреципітату (мкл) до об'єму сироватки (мкл) [3]. У цих методах визначення кріоглобулінів залежить від їх «видимості». Малу кількість кріоглобулінів не буде видно, і кріоглобуліни зі спеціальним фізичним аспектом, подібним до кріогелю, будуть пропущені. Постановка всіх цих досліджень потребує часу, однак запити клінічної практики нерідко потребують швидкого кількісного визначення концентрації кріоглобулінів. Для вирішення цієї проблеми запропонований спектрофотометричний метод, який ґрунтується на визначенні різниці оптичної густини проб, інкубованих при 37 і 4 °С [9]. Для визначення типу кріоглобулінів, складу кріопреципітату та виключення наявності інших кріопротейнів (кріоальбумін, кріофібриноген та ін.) використовують різні методи – імуноелектрофорез, імунофіксація, імуноблот та ін. [10].

Висока розповсюдженість змішаної кріоглобулінемії при хронічній HCV-інфекції доведена в багатьох роботах [11, 12]. У невисоких концентраціях кріоглобуліни були знайдені у здорових осіб. Так, не знайдено значної кількості кріоглобулінів у сироватці 100 здорових донорів, але кріоглобулі-

ни були виявлені в 4 % осіб старших 60 років [3]. В іншому дослідженні [12] змішані кріоглобуліни були знайдені в 5 зі 136 нормальних донорів (концентрації між 0,02 та 0,03 г/л) – в нормі виявлення кріоглобулінів не асоціюється з будь-яким клінічним симптомокомплексом. Близько третини пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (алкогольного, аутоімунного генезу, первинний біліарний цироз печінки) мали низькі концентрації кріоглобулінів (0,03-0,08 г/л). Тільки у 6 з 40 пацієнтів (15 %) з ХГВ виявлялись кріоглобуліни, і ця розповсюдженість не відрізнялась від інших захворювань печінки. Таким чином, зв'язок HBV-інфекції та кріоглобулінемії не доведений, що підтверджено результатами інших досліджень [13], тоді як асоціація кріоглобулінемії та HCV-інфекції була очевидною: 69 зі 127 (54 %) пацієнтів мали в середньому значення кріоглобулінів 0,23 г/л (діапазон коливань 0,03-1,5 г/л); 22 пацієнти мали II тип, 47 – III тип кріоглобулінів. Тільки 18 з 69 хворих мали клінічні ознаки генералізованого васкуліту. Кріопреципітати були багаті на HCV РНК та HCV антитіла. Розподіл маркерів вірусів у хворих з кріоглобулінемією [2] представлений у табл. 2.

Перебіг ВГ на тлі наркоманії та їх наслідки багато в чому пов'язані з порушенням імунної відповіді [14]. Практично всі наркотичні речовини мають імунодепресивну дію. Найбільш виражений цей ефект у опіатів. Зміни імунітету проявляються в зниженні фагоцитарної активності лейкоцитів, зменшенні кількості Т-лімфоцитів при порушенні співвідношення клітин CD4/CD8, підвищенні рівня В-лімфоцитів. Вже у гострому періоді ВГ у наркоманів реєструється підвищене створення сироваткових Іg, зростання рівня в крові ЦІК. Враховуючи все сказане, перспективним, на наш погляд, є вивчення кріоглобулінемії при ВГ на тлі наркоманії.

Як правило, наявність кріоглобулінів при ВГ не впливає на ефективність терапії інтерфероном. У таких хворих не відмічено виникнення додаткових побічних реакцій порівняно з хворими без кріоглобулінемії. Більше того, лікування інтерфероном та

Таблиця 2

Розподіл маркерів вірусів при кріоглобулінемії

Маркери вірусів	Хворі з кріоглобулінемією, %
Антитіла до HCV та HBV	28
Антитіла до HCV	48
Відсутність маркерів вірусів	12
Маркери інших вірусів	8
Антитіла до HBV	4

інтерфероном у комбінації з аналогами нуклеозидів приводить у більшості випадків поряд зі зменшенням або призупиненням віремії та нормалізацією АлАТ до зниження клінічних симптомів криоглобулінемії, зменшення або навіть зникнення криоглобулінів у крові [15, 16]. Інколи клінічне покращення не корелює з вірусологічною відповіддю на лікування та навпаки, але часто сплеск віремії призводить до рецидиву криоглобулінемії. У ряді випадків (розвиток васкуліту, ураження нирок, ЦНС) є показання для призначення імуносупресантів (кортикостероїдів, цитостатиків), плазмаферезу (кріоаферезу).

Таким чином, тестування хворих з ХГ на наявність криоглобулінів потрібно через необхідність особливого підходу до лікування. І навпаки, хворі зі встановленою криоглобулінемією та клінічними проявами, що притаманні криоглобулінемії, повинні бути тестовані на віруси гепатитів, особливо HCV-інфекцію, оскільки їх системна дія в наш час більш ніж очевидна.

### Література

1. Ильянкoвa A.A., Крель П.Е., Апросина З.Г. и др. Клинико-морфологические особенности хронического гепатита В с внепеченочными проявлениями // Росс. мед. журн. – 2001. – № 5. – С. 11-12.
2. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // Терапевт. архив. – 2000. – № 6. – С. 5-9.
3. Баранаускайте А.А., Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Криоглобулинемия при ревматических заболеваниях // Клиническая медицина. – 1991. – № 6. – С. 23-32.
4. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases // Amer. J. Med. – 1974. – V. 57. – P. 775-788.
5. Лукина Е.А. Лимфопролиферативные синдромы у больных хроническими вирусными гепатитами // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 54-55.
6. Zignego A.L., Ferri C., Giannelli F. et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas // Ann. Inter. Med. – 2002. – V. 137, N 7. – P. 571-580.
7. Willems M., Sheng L., Roskams T. et al. Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis C with or without a cryoglobulinemia-related syndrome // J. Med. Virol. – 1994. – V. 44. – P. 266-271.
8. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.
9. Насонов Е.Л., Тимофеева Е.Б., Сура В.В. Клинико-иммунологическая оценка спектрофотометрического метода определения криоглобулинов при ревматических заболеваниях // Ревматология. – 1988. – № 2. – С. 39-43.
10. Trendelenburg M., Schifferli J. Cryoglobulins are not essential // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – V. 57. – P. 3-5.
11. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins // J. Clin. Pathol. – 2002. – V. 55, N 1. – P. 4-13.
12. Lunel F., Musset L., Cacoub P. et al. Cryoglobulinaemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage // Gastroenterology. – 1994. – V. 106, N 5. – P. 1291-1300.
13. Johnson R.J., Couser W.G. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations // Kidney Int. – 1990. – V. 37. – P. 663-676.
14. Наумова Т.А., Панченко Л.Ф., Пирожков С.В. и др. Нарушения иммунного статуса и патология печени у молодых потребителей героина // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
15. Giannelli F., Moscarella S., Giannini C. et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation // Blood. – 2003. – V. 102, N 4. – P. 1196-1201.
16. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M., Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection // Rheumatology. – 2003. – V. 42, N 7. – P. 818-828.