

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Н. И. Клепикова

В настоящее время криоглобулинемия рассматривается как патологическое состояние, характеризующееся появлением в крови белка (криоглобулина) с преципитирующими при температуре ниже 37° С свойствами [1, 3, 5-9, 11-13, 21]

Впервые выпадение белковых осадков в сыворотках, хранящихся при температуре ниже 37° С, было отмечено у больных множественной миеломой в 1933 г. Wintrob M. M. и Buel M. [24]. Полученный осадок переходил в растворимое состояние при подогреве до 37 ° С. В 1947 г. Lerner A., Watson C. для определения подобных белков предложили термин «криоглобулины» [21].

Классификация криоглобулинов основывается на иммунохимическом анализе, условиях появления и роли криоглобулинов в образовании патологического процесса при первичных или вторичных криопатиях. Edward C [16] приводит классификацию криоглобулинов на основе состава их молекул: треть криоглобулинов состоит из молекул моноклонального протеина, чаще это IgG и IgM, очень редко – IgA, две трети – смешанные, состоящие из 2 и более классов иммуноглобулинов, чаще это IgM, IgG, реже IgM, IgA или IgM, IgM, IgA и еще реже другие комбинации иммуноглобулинов.

А. К. Голенков [2] считает, что криоглобулины включают три типа: 1) моноклональные, обнаруживаемые в основном у больных с дискразией плазматических клеток, 2) смешанные моноклональные-поликлональные, в которых моноклональный компонент направлен против активности поликлональных иммуноглобулинов, 3) смешанные поликлональные, в которых поликлональные иммуноглобулины направлены против поликлональных иммуноглобулинов.

Криоглобулины последних двух типов демонстрируют активность ревматоидного фактора и часто наблюдаются при заболеваниях соединительной ткани, где они ведут себя *in vivo* как иммунные комплексы [2]. Следовательно, они могут быть причиной опосредованного иммунным комплексом патологического процесса, например, васкулита, при этих заболеваниях.

При системных лимфопролиферативных процессах встречаются криоглобулины 1 и 2 типа, а при аутоиммунных, инфекционных процессах и злокачественных новообразованиях могут быть выявлены все 3 типа криоглобулинов [1,2,3,7,11-13,17].

В механизме преципитации играют роль аминокислотные остатки (уменьшение числа тирозиновых остатков вследствие криопреципитации IgM и IgG), пространственная упаковка полипептидной цепи (аномальное скручивание и полярность полипептидной цепи под действием низкой температуры, стимулирующей различные химические и биохимические реакции и изменяющей их механизм), образование иммунных комплексов [11,12].

А. А.Тихомиров [11, 12] считает, что качественный состав IgG в криоглобулинах не отличается от нормального сывороточного IgG, но содержание серина, тирозина, глицина и сиаловой кислоты в комплексе криоглобулинов значительно ниже, что ведет к снижению гидрофильности молекулы и к снижению растворимости иммуноглобулина. Обладая антиглобулиновой активностью, криоглобулины, возможно, способствуют появлению вторичной гипо-γ – глобулинемии.

Большинство авторов [1-3, 7, 11-13] связывают образование криоглобулинов с длительным антигенным раздражением. Соединение с антигеном изменяет конформацию антител, в результате чего на его молекуле появляются новые или освобождаются ранее недоступные антигенные детерминанты [11, 13]. Персистирование таких измененных молекул антител индуцирует выработку антигаммаглобулинов. Не исключено, что образовавшиеся антииммуноглобулиновые антитела способствуют возникновению дополнительных связей между иммунными комплексами, агрегируют их и этим ускоряют их элиминацию из русла крови [7, 11-15].

Патогенез криоглобулинемии объясняют внутрисосудистой преципитацией криоглобулинов и выпадением иммунных комплексов [1-3, 7, 11-13, 15].

Не исключается возможность участия фибронектина в преципитации, так как он является составной частью всех типов криоглобулинов, составляя 9-15 % от всего белка преципитата [11-13]. С фрагментом фибронектина взаимодействует только Fc-фрагмент к IgG, а поликлональные нормальные IgG и БСА (бычий сывороточный альбумин) с фибронектином не связываются [1,12,13].

Образование криоглобулинов происходит с участием антиидиотипических антител. Фрагмент IgG может взаимодействовать с IgM как антитело, а вариабельный участок IgG и IgM – как антиидиотипическое антитело [1, 11-13, 15; 23, 24-27].

Синтез таких аномальных иммуноглобулинов стимулируется антигенным раздражением, которым сопровождаются острые и хронические вирусные инфекции [1, 2, 11-13, 22, 23].

В норме у практически здоровых людей могут обнаруживаться криоглобулины в количестве до 80 мкг/мл сыворотки, однако у части здоровых людей концентрация криоглобулинов превышает этот уровень [1, 3, 7, 9, 11-13, 16, 23]. Возможно, что криоглобулинемия в этом случае является одним из этапов катаболизма иммуноглобулинов [11, 12].

Со времени обнаружения криоглобулинов основным методом выделения их остается криопреципитация на холоду [7, 9, 11-13].

Анализ криоглобулинов проводят с целью определения компонентов и их специфической иммунологической активности. Для определения размеров комплекса и его компонентов применяют ультрацентрифугирование при 40 С и 370 С. Для разделения компонентов криоглобулина используют иммуносорбенты и фракционирование на колонках с сефадексом. Для определения активности антител в выделенных компонентах применяют реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену и латекс-фиксацию [1, 2, 11-13]. Интересно, что при применении для анализа компонентов смешанного криоглобулина IgG, IgM и латекс-теста IgM – компонент обуславливает [+] реакцию при 40 и 370 С, в то время как компонент – IgG дает [+] реакцию лишь при температуре 40 С.

Описан быстрый спектрофотометрический метод определения криоглобулинов [3,9].

С помощью спектрофотометрического метода криоглобулинемия определяется в 80% случаев [3, 9].

Криоглобулинемия может развиваться как первичное состояние, не связанное с каким-либо патологическим процессом [7]. Но чаще она развивается вторично на фоне многих заболеваний, сопровождающихся моноклональными гипергаммаглобулинемиями (при которых М-компонент обладает свойством выпадать в осадок при охлаждении), а также при поликлональных гипергаммаглобулинемиях, таких как заболевания соединительной ткани, хронические инфекции и мезотелиома [1-7, 9, 17, 24].

Обычными клиническими проявлениями криоглобулинемии являются симптомы, связанные с повышенной чувствительностью к холоду: экхимозы, пурпура, феномен Рейно, а также симптомы гемодинамического расстройства – гипотензия, коллапс, коронарные боли (холодовая стенокардия) [1-3, 7, 23].

Частота возникновения клинической невропатии при эссенциальной и вторичной криоглобулинемии достаточно высока – до 80 % [3]. Симптомы невропатии развиваются через различные промежутки времени (от 1 года до 8 лет) и часто провоцируются холодной погодой. Течение заболевания медленно прогрессирующее [7].

Полиневропатия может быть самым первым и единственным симптомом при злокачественных новообразованиях, сопровождающихся криоглобулинемией [7, 23, 24]. В патогенезе полиневропатий при криоглобулинемии необходимо учитывать развивающийся васкулит и преципитацию криоглобулинов, которые могут быть причиной нарушения локальной микроциркуляции, приводящей к ишемическому повреждению

нерва Демиелинизация, обусловленная иммунными нарушениями, повышением вязкости крови, тромбоз могут играть определенную роль в патогенезе заболевания [1, 3-7, 20-24].

Лечение невропатий на фоне криоглобулинемии заключается в терапии основного заболевания с помощью введения цитотоксических препаратов, кортикостероидов и плазмафереза [1-8, 10-14, 17, 20-24]. Предложен метод лечения заболеваний периферической нервной системы на фоне криоглобулинемии пирогенными средствами, что значительно повышает эффективность терапии [5]

Таким образом, из вышеприведенного следует необходимость более досконального изучения вопроса для разработки адекватной патогенетически обоснованной терапии различных патологических состояний, связанных с криоглобулинемией.

Литература

1. Аллергология: Словарь-справочник /И. М. Бережная, Л. П. Бобкова, И. А. Петровская, С. И. Ялкупт: Ин-т проблем онкологиию. – Киев: Наукова думка, 1986. – 447 с.
2. Голенков А. К., Златкина Л. Р., Иванов М. И. и др. Лечебный плазмаферез при эссенциальной моноклоновой криоглобулинемии //Советская медицина. – 1983. – № 1. – С. 90-97.
3. Клепикова Н. П. Клинико-иммунологическая характеристика неврологических проявлений поясничного остеохондроза: Автореф. Дисс... канд. мед. Наук. – Харьков, 1990. – 25 с.
4. Клепикова Н. П., Клепиков Э. Н., Каневский А. С. Иммунореабилитация больных с заболеваниями периферической нервной системы //Тез. научно-практической конференции, посвященной 100-летию Дорожной клинической больницы 1983-1993 г.г. «Актуальные вопросы клинической медицины». -Днепропетровск.-1993.-С.101-102.
5. Клепикова Н. П., Клепиков Э. Н. Патогенетическое обоснование применения пирогенала у больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза //Актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе санаторно-курортной реабилитации. – Киев: Здоров'я. – 1993. – С. 68–69.
6. Клепикова Н.П., Клепиков Э. Н. Вопросы иммунореабилитации больных полиневропатиями // International Journal on immunorehabilitation. – 1997. – №4. – С. 122-123.
7. Заболевания периферической нервной системы: Перевод с англ. /А. К. Эсбери, Р. У. Джиллиатт.-Москва: Медицина, 1987. – 352 с.
8. Клепиков Э. Н., Клепикова Н. П. Иммунореабилитация больных с заболеваниями периферической нервной системы //Тези учбово-методичної конференції, присвяченої 70-річчю Харківського інституту удосконалення лікарів, 8-9 червня, Харків-Суми, 1993. – С.24-25.
9. Клепиков Э. Н., Клепикова Н. П. Пояснично-крестцовые боли при криоглобулинемии //Немедикаментозные методы медицинской реабилитации. – Харьков, 1990. – С.108-109.
10. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция //Иммунология.-1995. -№1.-С 4-7.
11. Технологія проведення лікувального плазмаферезу. Інструкція для лікарів.- Львів, 1993. – 24 с.
12. Тихомиров А. А. Криоглобулины и их клиническое значение //Терапевтический архив. – 1977. – Т.49. – №10. – С. 144-148.
13. Тихомиров А. А. Модификация метода Mancini для количественного определения иммуноглобулинов //Лабораторное дело. – 1977. – №1. – С.45-47.
14. Пальчик А. Б. Холодовая профессиональная полиневропатия //Клиническая медицина. – 1988. – №5. – С. 60-63.

15. Пирадов М.А. Терапия тяжелых форм острого полирадикулоневрита (кортикостероиды, плазмаферез или их сочетание) //Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 1992. – Т.92. – №3. – С.7-10.

16. Artsimovich N. G. Chronic fatigue and immune dysfunction syndrome //International Journal on immunorehabilitation. – 1996. – N3. – P. 22-28.

17. Dupin N., Chosidov o., Lunel F. et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. Arch. Dermatol., 1995; 131: 1124-1127.

18. Fornasieri A., Damico G. Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. Nephrol. Dial. Transplant. 1996, 11 [Suppl. 4]: 25-30.

19. Henson R. A., Urich H. Cancer and the Nervous system. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1982.

20. Klepikov E., Klepikova N. Immunorehabilitation of patients with diseases of peripheral neurological system //International Journal of immunorehabilitation /Abstracts of the I International congress on immunorehabilitation –1994. -№1 (Suppl.)-P. 3-5.

21. Lerner A. B., Watson C. J. Studies of cryoglobulins I Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin. Am J. Med. Sci., 1947; 214: 410-415.

22. Monti G., Galli M. Invernezzi F. et al Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. Q. J. Med., 1995; 88: 115-126.

23. Leibowitz S., Hughes R. Immunology of the Nervous System. Ed.: Edward Arnold. 1986.

24. Mc Geer R., Vc Geer E., Kawamata T. II Reactions of the immune system in chronic degenerative neurologic diseases. Cjm. J. Nturol. Sci. 18 (Suppl. 3): 376-379, 1991.

25. Smith I. S., Kahn S. N., Lacey B. W. et al. Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinemia. – Brain, 1983, 106, 169-196.

26. Vallat J. M. Desproges-Gotteron R., Le Bonter M. J. Cryoglobulinemic neuropathy a pathological study.-Annals of Neurology, 1980.- 8, 179-185.

27. Wintrobe M. M., Buell M. V.: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Bull Johns Hopkins Hosp., 52: 156, 1933.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

О. Д. Контева

Кафедра патологии медицинского факультета БелГУ

О. В. Лазарева

Городская детская больница г. Белгород

В настоящее время сохранение здоровья детей является актуальнейшей медицинской, социальной и государственной задачей

Особую, значимость среди показателей детского здоровья имеет уровень перинатальной заболеваемости, который до настоящего времени остается недопустимо высоким. За последние 15 лет в 4-5 раз возросла общая заболеваемость новорожденных. Нарушения физического и нервно-психического развития отмечаются более чем у 1/4 детей первого года жизни, не менее 5% новорожденных имеют те или иные врожденные или наследственные заболевания. Частота таких грозных, инвалидизирующих состояний, как церебральный паралич, умственная отсталость и других неврологических расстройств остается высокой -1,5-2,5 на 1000 родившихся живыми. Нарушения физического и нервно-психического развития выявлены у 26,4% детей первого года жизни.