

Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит: этиологические аспекты и патофизиологические ассоциации

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.²

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев;

²Клиника современной ревматологии, Киев

¹03143, Украина, Киев, ул. Академика Заболотного, 21; ²04071, Украина, Киев, ул. Спасская, 5

Термин «криоглобулинемия» (КГ) употребляется при обнаружении в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые обратимо осаждаются и образуют гель при температуре ниже 37 °С и растворяются при повышении температуры выше 37 °С. КГ I типа представлена только одним изотипом или подклассом моноклональных иммуноглобулинов, тогда как II и III типы классифицируются как смешанная КГ (СКГ), для которой преимущественно характерно наличие иммуноглобулинов G и M. Чаще к криоглобулинемическому васкулиту (КГВ) может привести СКГ II и II–III типов, реже – III типа. Присутствие криоглобулинов I типа всегда ассоциировано с B-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. СКГ II или III типа, напротив, чаще ассоциирована с системными аутоиммунными заболеваниями, хроническими инфекциями. Так, вирусный гепатит C способствует развитию СКГ в 80–90% случаев. Во всем мире КГВ считается редким заболеванием (<5 случаев на 10 тыс. человек в общей европейской и североамериканской популяции). Среди аутоиммунных заболеваний чаще всего с СКГ ассоциированы первичный синдром Шёгрена (болезнь Шёгрена), системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Патогенетическая роль криоглобулинов в индуцировании васкулита связана как с рекрутированием лейкоцитов в сосуды, так и с отложением иммунных комплексов, с активацией системы комплемента и повреждением микрососудов. Патогенез КГВ связан с B-клеточной лимфопролиферацией, продукцией аутоантител, синтезом иммуноглобулинов, с активностью ревматоидного фактора и последующим образованием криопреципитируемых иммунных комплексов в сочетании с неэффективным клиренсом криоглобулинов моноцитами и/или макрофагами. В данном обзоре собрана обновленная информация об эпидемиологии, этиологии и патогенезе КГ с особым акцентом на СКГ и КГВ.

Ключевые слова: криоглобулинемия; васкулит; иммуноглобулины; вирус гепатита C; патогенез; лимфопролиферативный процесс; B-клетки.

Контакты: Ирина Юрьевна Головач; golovachirina@gmail.com

Для ссылки: Головач ИЮ, Егудина ЕД. Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит: этиологические аспекты и патофизиологические ассоциации. Современная ревматология. 2020;14(1):78–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84

Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: etiological aspects and pathophysiological associations

Golovach I. Yu.¹, Yegudina Ye. D.²

¹Feofaniya Clinical Hospital, State Administration of Affairs, Kyiv;

²Modern Rheumatology Clinic, Kyiv

¹21, Academician Zabolotnyi St., Kyiv 03143, Ukraine; ²5, Spasskaya St., Kyiv 04071, Ukraine

The term cryoglobulinemia (CG) is used when detecting serum immunoglobulins that reversibly precipitate and form a gel at a temperature below 37 °C and dissolve when the temperature rises above 37 °C. Type I CG consists of only one isotype or a subclass of monoclonal immunoglobulins, while types II and III are classified as mixed CG (MCG) that is primarily characterized by the presence of immunoglobulins G and M. Types II and II–III MCG can result in cryoglobulinemic vasculitis (CGV) more frequently, whereas type III can lead to this condition less frequently. The presence of type I cryoglobulins is always associated with B-cell lymphoproliferative diseases. On the contrary, type II or type III MCG is more commonly associated with systemic autoimmune diseases and chronic infections. Thus, hepatitis C virus infection contributes to the development of MCG in 80–90% of cases. CGV is considered a rare disease worldwide (<5 cases per 10,000 people in the general European and North American populations). Among autoimmune diseases, primary Sjögren's syndrome (Sjögren's disease), systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis are most often associated with MCG. The pathogenetic role of cryoglobulins in inducing vasculitis is associated with both leukocyte recruitment to the vessels and deposition of immune complexes, with complement system activation and microvascular damage. The pathogenesis of MCG is associated with B-cell lymphoproliferation, autoantibody production, immunoglobulin synthesis, rheumatoid factor activity and the subsequent formation of cryoprecipitated immune complexes in conjunction with ineffective cryoglobulin clearance by monocytes and/or macrophages. This review contains updated information on the epidemiology, etiology, and pathogenesis of CG, with particular emphasis on MCG and CGV.

Keywords: cryoglobulinemia; vasculitis; immunoglobulins; hepatitis C virus; pathogenesis; lymphoproliferative process; B cells.

Contact: Irina Yuryevna Golovach; golovachirina@gmail.com

For reference: Golovach IYu, Yegudina YeD. Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: etiological aspects and pathophysiological associations. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):78–84 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84

Термин «криоглобулинемия» (КГ) употребляется при обнаружении в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые обратимо осаждаются и образуют гель при температуре ниже 37 °С и растворяются при повышении температуры выше 37 °С. Описано три подтипа криоглобулинов в зависимости от состава иммуноглобулинов. КГ I типа представлена одним типом моноклональных иммуноглобулинов (чаще всего IgM, реже – IgG или IgA), тогда как II и III тип классифицируются как смешанная КГ (СКГ), поскольку включают два типа иммуноглобулинов – обычно IgG и IgM [1]. СКГ II типа включает комбинацию моноклональных и по-

ликлональных иммуноглобулинов (обычно моноклональный IgM плюс поликлональные IgG), СКГ III типа обусловлена поликлональными IgM и IgG (табл. 1, рис. 1). Чувствительные методы, такие как иммуоблоттинг, 2D-электрофорез в полиакриламидном геле или методы иммуофиксации, могут быть использованы для выявления микрогетерогенного состава смешанных криоглобулинов II типа [3]. Часто олигоклональные IgM или смешанные поликлональные и моноклональные IgM могут быть обнаружены вместе с поликлональными IgG. Это специфическое серологическое подмножество, известное как СКГ типа II–III, может быть

Таблица 1. Классификация типов КГ и ассоциированные с нею заболевания [2]
Table 1. Classification of the types of CG and associated diseases [2]

Тип КГ	Состав криопреципитата	Основные ассоциированные заболевания
I	Моноклональные IgM (редко IgG или IgA)	Лимфопролиферативные заболевания, плазмоклеточная дискразия, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональная гаммапатия, хронический лимфолейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома, волосатоклеточный лейкоз
II	Комбинация моноклональных (чаще IgM) и поликлональных иммуноглобулинов (IgG)	ВГС (80–90% случаев) и другие инфекции (например, ВГВ), лимфопролиферативные заболевания
III	Поликлональные IgM, поликлональные IgG	ВГС и другие инфекции; часто аутоиммунные заболевания
Тип II–III	Олигоклональные IgM, поликлональные IgG	ВГС и другие инфекции, аутоиммунные заболевания и лимфопролиферативные заболевания

Примечание. ВГС – вирус гепатита С, ВГВ – вирус гепатита В.
Note. HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus.

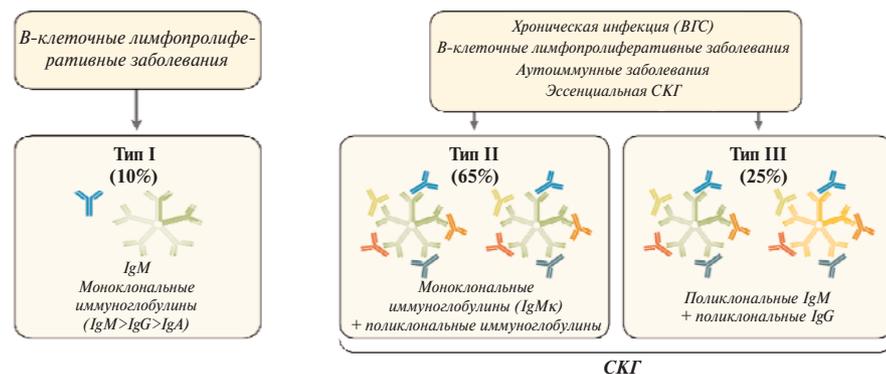


Рис. 1. Классификация КГ, основанная на иммунном типировании [2]. КГ I типа ассоциирована исключительно с В-клеточными пролиферативными заболеваниями; при КГ I типа в сыворотке обнаруживают моноклональный IgM и, реже, IgG или IgA. СКГ II типа включает сывороточные иммунные комплексы, образованные из моноклональных IgM и поликлональных IgG, а СКГ III типа включает иммунные комплексы, образованные из поликлональных IgM и поликлональных IgG. СКГ II и III типа связаны с инфекцией ВГС, аутоиммунными заболеваниями или В-клеточными пролиферативными заболеваниями. На рисунке разные цветные формы антител отражают разные клоны иммуноглобулинов*

Fig. 1. Immune typing-based classification of CG [2]. Type I CG is associated exclusively with B-cell proliferative diseases; the serum in type I CG exhibits monoclonal IgM and, less commonly, IgG or IgA. Type II MCG includes the serum immune complexes formed from monoclonal IgM and polyclonal IgG, and type III MCG comprises the immune complexes formed from polyclonal IgM and polyclonal IgG. Types II and type III MCG are associated with HCV infection, autoimmune diseases, or B-cell proliferative diseases. In the figure, different colored types of antibodies reflect different clones of immunoglobulins*

промежуточным звеном эволюции от СКГ III типа к II типу, и наоборот [4]. Важно отметить, что криоглобулины при СКГ – это аутоантитела с активностью ревматоидного фактора (т. е. антитела со способностью связывать другое антитело), которая позволяет им образовывать иммунные комплексы (ИК), и эта способность чрезвычайно важна в патогенезе криоглобулинемического васкулита (КГВ).

Основным механизмом, способствующим развитию КГ, является aberrантная продукция аутоантител В-клетками и пролиферация В-клеток [5]. Некоторые заболевания могут способствовать этому, изменяя нормальную функцию В-клеток. Присутствие криоглобулинов I типа всегда ассоциировано с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (см. табл. 1, рис. 1). Напротив, смешанные КГ II или III типа чаще ассоциированы с системными аутоиммунными заболеваниями, хроническими инфекциями. Так, гепатит С способствует развитию СКГ в 80–90% случаев [6]. Среди аутоиммунных заболеваний чаще всего с СКГ ассоциированы первичный син-

*Цветные рисунки можно увидеть в электронной версии статьи на сайте журнала: <http://mrj.ima-press.net>
*The colored figure is available online on the journal website: <http://mrj.ima-press.net>

дром Шёгрена (ПСШ, болезнь Шёгрена), системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА). При отсутствии четко определенного основного заболевания, которое могло бы быть этиологическим фактором, и обнаружении СКГ синдром обозначается как эссенциальная СКГ.

Термин «криоглобулинемия» относится только к наличию криоглобулинов в сыворотке пациента, тем не менее его часто используют для обозначения системного воспалительного синдрома, обусловленного васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра, вызванного ИК, содержащими криоглобулины. В нашей работе термин «криоглобулинемия (КГ)» будет использоваться для определения наличия криоглобулинов в крови (с клиническими симптомами или без них), а «криоглобулинемический васкулит (КГВ)» — для клинически манифестного заболевания (пурпура, артралгии и/или артрит, слабость, кожные язвы, периферическая невропатия, нефрит). Чаще к КГВ может привести СКГ II и II–III типа, реже — III типа. Из имеющихся классификаций васкулита в настоящее время наиболее широко используется набор критериев, разработанный Международной консенсусной конференцией (Чапел-Хилл, 2012) [7], который базируется на анатомических различиях пораженных доминирующих сосудов. КГВ представляет собой васкулит сосудов мелкого калибра с иммунокомплексным патогенезом и, в случае ВГС-ассоциированного КГВ, — с известной этиологией. КГВ не ассоциируется с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА).

Нами собрана обновленная информация об эпидемиологии, этиологии и патогенезе КГ с особым акцентом на СКГ и КГВ.

Эпидемиология и этиология

Данные о распространенности и заболеваемости КГ среди населения в целом скудны, всего несколько исследований посвящены этой проблеме. Во всем мире КГВ считается редким заболеванием (<5 случаев на 10 тыс. человек в общей европейской и североамериканской популяции), хотя распространенность его несколько выше в странах Средиземноморского бассейна [8].

КГ, ассоциированная с ВГС. Как уже упоминалось, основным этиологическим фактором СКГ II и III типа является хроническая ВГС-инфекция [9]. Она является распространенной проблемой, которая затрагивает более 184 млн человек во всем мире. Распространенность варьируется в зависимости от географического региона: ВГС широко распространена в Центральной и Восточной Азии, на Ближнем Востоке и в Северной Африке (>3,5% населения) [9, 10]. В двух крупных проспективных исследованиях СКГ была обнаружена примерно у 40–60% пациентов, инфицированных ВГС, но только у 5% людей с ВГС-инфекцией развился КГВ [11].

КГ, не ассоциированная с ВГС. Основными причинами СКГ, не связанной с хронической ВГС-инфекцией, в 10–20% случаев являются другие инфекционные агенты,

Таблица 2. Инфекционные триггеры СКГ
Table 2. Infectious triggers of MCG

Вирусы:

Вирус гепатита С
Вирус гепатита В
Вирус Эпштейна–Барр
Цитомегаловирус
Вирус гепатита А
ВИЧ
Аденовирус
Парвовирус В19

Бактерии:

Стрептококк
Бруцеллы (возбудители бруцеллеза)
Coxiella burnetii (возбудитель Q-лихорадки)
Mycobacterium leprae (возбудитель проказы)
Borrelia burgdorferi (возбудитель болезни Лайма)
Treponema pallidum (возбудитель сифилиса)

Паразиты:

Плазмодии (возбудители малярии)
Лейшмании (возбудители лейшманиоза)
Токсоплазмы (возбудители токсоплазмоза)
Шистосомы (возбудители шистосомоза)
Эхинококки (возбудители эхинококкоза)

Грибы:

Candida (возбудители кандидозной инфекции)
Кокцидиоиды (возбудители кокцидиоидомикоза)

злокачественные В-клеточные новообразования и аутоиммунные заболевания [12]. Так, была обнаружена связь КГ с хронической инфекцией вирусом гепатита В (ВГВ) [13]. Тем не менее только около 2% случаев КГВ ассоциированы с ВГВ-инфекцией [1]. Есть данные о связи КГВ с ВИЧ-инфекцией, особенно в случаях ко-инфекции с ВГС [14]. Инфекционная СКГ, не связанная с ВГС, в основном вызывается вирусами, бактериальными патогенами или паразитами (табл. 2).

Пациенты с активными СКВ и РА могут иметь циркулирующие в крови криоглобулины: СКГ наблюдалась у 10% пациентов с СКВ или РА, однако КГВ был диагностирован только в 2% случаев [15]. Приблизительно у 5–20% пациентов с ПСШ может выявляться КГ II типа [16]. СКГ II типа в считается одним из ключевых прогностических факторов при ПСШ, так как она ассоциирована с внежелезистыми поражениями, развитием системного васкулита, В-клеточной лимфомы и низкой выживаемостью [16].

Заболевания крови. Наличие КГ также ассоциируется с гематологическими заболеваниями. Общий риск неходжкинской лимфомы у пациентов с КГ в 35 раз выше, чем в общей популяции, или в 12 раз выше в случае исключения неагрессивных лимфом [17]. Уровень сывороточного криоглобулина >0,6 г/л, наличие КГВ и гипогаммаглобулинемия являются независимыми признаками, ассоциированными с развитием В-клеточной неходжкинской лимфомы [18]. У пациентов с ВГС существует высокий риск развития неходжкинской лимфомы после длительного периода инфекции (>15 лет). Кроме того, у пациентов, инфицированных ВГС, В-клеточная неходжкинская лимфома трансформируется в диффузную В-крупноклеточную лимфому значительно чаще (32%), чем у пациентов без ВГС (6%) [19].

Как упоминалось выше, КГ I типа практически всегда ассоциирована с В-клеточными пролиферативными заболеваниями. Во французском исследовании основного лимфопролиферативного заболевания у 13 из 36 пациентов с КГ I типа была диагностирована незлокачественная моноклональная гаммапатия, а у 23 — злокачественная гематологическая опухоль (12 пациентов с макроглобулинемией Валь-

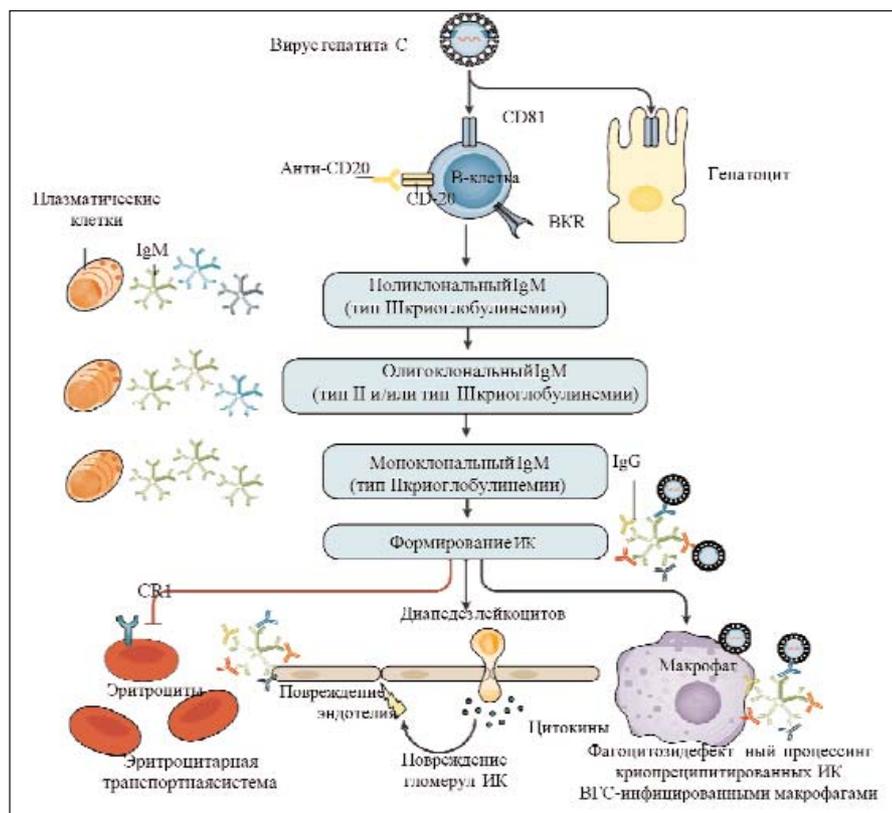


Рис. 2. Механизмы развития КГВ, ассоциированного с вирусом гепатита С. Адаптировано из [2].

BCR – В-клеточный рецептор; CR1 – рецептор комплемента 1, ИК – иммунные комплексы

Fig. 2. Mechanisms for the development of CGV associated with hepatitis C virus. Adapted from [2].

BCR – B-cell receptor; CR1 – complement receptor 1; IC – immune complexes

денстрема, 6 – с низкой степенью дифференцировки неходжкинской лимфомы, 4 – с множественной миеломой и один – с хроническим лимфолейкозом) [20].

Патогенез и патофизиология

Одним из центральных событий в патогенезе КГ является взаимодействие между предрасположенностью хозяина и триггерами окружающей среды, приводящее к нарушению функций В-клеток [21]. В данной модели хроническая иммунная стимуляция и лимфопролиферация являются основными патогенетическими звеньями в развитии КГ. Это приводит к синтезу моноклональных, олигоклональных или поликлональных криоглобулинов, осаждению ИК после связывания их с Ig-антигеном, в сочетании с недостаточным и/или дефектным клиренсом криоглобулин-содержащих ИК в пораженном организме [2]. Для многих криоглобулинов агрегация и патогенность, по-видимому, зависят от нескольких факторов, включая pH, слабые нековалентные взаимодействия, концентрацию криоглобулинов и специфические температурные условия для синтеза антител.

ВГС-связанная КГ

Механизм патогенности криоглобулинов лучше всего описан для ассоциированной с ВГС СКГ. ВГС способен одновременно инфицировать В-клетки и гепатоциты благода-

ря общей экспрессии рецептора CD81 на плазматической мембране обоих типов клеток [22] (рис. 2). Активная репликация ВГС показана в CD19-положительных В-клетках; РНК ВГС и неструктурные NS3 белки обнаружены только в CD19-положительных мононуклеарных клетках периферической крови [23]. Репликация ВГС также была описана в моноцитах, периферических дендритных клетках и макрофагах [23].

В-клеточная пролиферация и ВГС-инфекция. Пролиферация В-клеток является важным механизмом в патогенезе КГ и КГВ. Многоступенчатый процесс поддерживает переход от простого серологического изменения (КГ) к клиническим проявлениям (КГВ) и в конечном итоге к очевидной и безусловной лимфопролиферации В-клеток (такой как неходжкинская лимфома) [24]. Открытие средства оболочки ВГС к трансмембранному белку CD81 стало краеугольным камнем в понимании механизмов индуцированной ВГС лимфопролиферации [5]. На поверхности В-клеток CD81 создает мультипротеиновый комплекс с CD21 и CD19. Этот комплекс, активируемый связыванием с ВГС, регулирует поликлональную экспансию В-клеток. Кроме того, В-клетки стимулируются связыванием антигена с рецептором В-клеток (BCR) на поверхности, что также приводит к поликлональной экспансии [25].

В-клетки являются мишенями для ВГС вследствие экспрессии на их клеточной поверхности рецептора CD81, что также способствует инфицированию гепатоцитов. Индуцированная ВГС пролиферация В-клеток и снижение их порога активации вызывают значительную продукцию аутоантител. ВГС-зависимая транслокация генов, способная защитить клетки от апоптоза, поддерживает олигоклональную монотипическую селекцию, возникающую при СКГ. Клональные В-клетки продуцируют IgM, который обладает активностью ревматоидного фактора (активностью аутоантитела) по отношению к IgG-антителам к ВГС. Эти компоненты связываются друг с другом и с антигенами ВГС и образуют ИК, которые не связываются с системой транспорта эритроцитов, оставаясь свободно циркулирующими, и в дальнейшем подвергаются фагоцитозу [26]. ВГС блокирует лизосомальные ферменты в фагоцитах, что делает клетки неспособными «переваривать» криоглобулины/ИК после фагоцитоза [27]. В почках, благодаря средству мезангиального матрикса к моноклональному компоненту IgM, криопреципитирующие ИК откладываются в клубочках, где выработка цитокинов способствует диапедезу лейкоцитов и повреждению эндотелия. Моноклональные антитела к CD20 действуют на начальном этапе этого каскада, блокируя пролиферацию В-клеток и продукцию ими IgM, что яв-

ляется критическим как для образования КГ, так и для отложения ИК в клубочках [2].

Хотя исследования *in vitro* показали, что специфические антитела к ВГС могут стимулировать BCR на В-клетках, представляется, что активация CD81 белком оболочки ВГС вызывает пролиферацию наивных В-клеток независимо от стимуляции В-клеточных рецепторов. Опосредованная CD81 активация наивных (CD27-отрицательных) В-клеток с последующей дифференцировкой в клетки памяти, продуцирующие аутоантитела, может играть первостепенную роль в развитии последующих лимфопротеративных нарушений. Кроме того, хроническая антигенная стимуляция может приводить к избыточному накоплению определенных клонов В-клеток и поддерживать механизмы иммунной дисрегуляции, которые ведут к развитию СКГ и, в конечном итоге, к злокачественной трансформации, иногда наблюдаемой у пациентов с хронической ВГС-инфекцией [28].

В-клеточная трансформация. В дополнение к индукции пролиферации В-клеток и снижению порога их активации, ВГС может приводить к трансформации В-клеток [6]. Пациенты с ВГС-инфекцией имеют клональные популяции В-клеток, которые являются преимущественно IgM-продуцирующими В-лимфоцитами памяти, экспрессирующими гипермутированные гены иммуноглобулинов [28]. Многие идиотипы иммуноглобулинов и ограниченных перестроек генных последовательностей иммуноглобулинов наблюдаются как при ВГС-позитивной неходжкинской лимфоме, так и при КГВ, что указывает на общий патогенез. Кроме того, в новых исследованиях, касающихся патогенеза ВГС-ассоциированных лимфом, опубликованы доказательства наличия мутагенного потенциала у ВГС [24]. В-клетки, подвергшиеся воздействию ВГС *in vitro*, имели в 10 раз больше мутаций в генах тяжелой цепи иммуноглобулина. Кроме того, увеличение частоты мутаций наблюдается при ВГС-ассоциированных лимфомах по сравнению с ВГС-неассоциированными [24].

Среди генетических мутаций транслокация t (14; 18) гена *BCL2* является наиболее распространенной хромосомной перестройкой при лимфоидной опухоли, особенно фолликулярной лимфоме — подтипе неходжкинской лимфомы. Транслокацию t (14; 18) в периферических мононуклеарных клетках имеют 35% пациентов с хронической ВГС-инфекцией [24]. Мутации в других онкогенах, таких как *MYC*, и в регуляторах апоптоза могут быть значимым «недостающим звеном» нашего понимания лимфомагенеза в условиях хронического инфицирования ВГС.

Продукция аутоантител. Хроническая стимуляция В-клеток ВГС-инфекцией индуцирует продукцию аутоантител, что, помимо КГВ, поддерживает развитие ряда других иммунных проявлений, связанных с ВГС [5, 29], таких как аутоиммунный тиреоидит, «сухой синдром», тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аутоиммунный диабет и фиброз легких [2].

Популяции клональных В-клеток присутствуют в печени и периферической крови пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Интересно, что В-клетки, выделенные из лимфатических узлов пациентов с ВГС-ассоциированной неходжкинской лимфомой, демонстрируют сродство к ревматоидному фактору [2]. У пациентов с ВГС-смешанной криоглобулинемией лимфоидные инфильтраты с клетками,

экспрессирующими олигоклональные или моноклональные IgM с активностью ревматоидного фактора, были обнаружены в нескольких органах, включая порталы тракты печени, селезенки и костного мозга [30]. Таким образом, СКГ, по-видимому, является связующим и перекрестным элементом между классическими аутоиммунными нарушениями и гематологической неоплазией (т. е. В-клеточной лимфомой) [2].

Постоянная стимуляция В-клеток вирусными антигенами и повышенная экспрессия генов, связанных с лимфомагенезом (в частности, индуцируемая активацией цитидин-деаминазы, которая является критической для соматической гипермутации), приводят к поликлональной, а затем к моноклональной экспансии В-клеток. Действительно, среди других гематологических злокачественных новообразований была обнаружена тесная связь между ВГС-инфекцией и В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой краевой зоны и лимфоплазмозитарной лимфомой [31].

Формирование ИК. Клинические симптомы КГВ вызваны отложением ИК в мелких кровеносных сосудах и обусловленным ими повреждением эндотелия. Криопреципитируемые ИК выходят из системы транспорта эритроцитов благодаря клонально ограниченному IgM [32]. Присутствие IgM в криопреципитируемых ИК делает их способными вызывать активацию и потребление комплемента, однако они не могут активировать фрагменты комплемента, включая компонент C3b, который способствует связыванию ИК с рецептором комплемента 1 эритроцитов (CR1) [1]. Эти ИК остаются свободно циркулирующими в крови, так как печеночные и селезеночные макрофаги не способны обрабатывать ИК из-за вызванных ВГС аномалий в биогенезе лизосомальных ферментов [2]. Кроме того, эта же аномалия была выявлена и в циркулирующих моноцитах [2]. Интересно, что при гистологическом исследовании почечной паренхимы с использованием электронной микроскопии обнаружены моноциты, которые содержат захваченные криоглобулины [33], однако точная роль этих клеток не ясна.

При криоглобулинемическом нефрите наблюдается миграция фагоцитов к клубочкам. Фагоциты пытаются удалить осажденные криоглобулины, однако они не способны «переварить» фагоцитированные криоглобулины, что, вероятно, отражает неэффективный клиренс криоглобулинов [34]. Этот механизм потенцирует повреждение клубочков, как показано в исследовании, проведенном на мышинной модели криоглобулинемического мембранопротеративного гломерулонефрита [34]. В этой работе абляция макрофагов предотвращала экспансию мезангиального матрикса и накопление в нем коллагена (без влияния на уровень/клиренс криоглобулинов). Эта экспериментальная модель предполагает, что рекрутирование макрофагов в клубочки играет критическую роль в прогрессировании повреждения почек. Приток макрофагов, инфильтрация сосудов и диapedез лейкоцитов связаны с усилением повреждения тканей после отложения ИК.

Нарушение функции лизосомальных ферментов моноцитов (возможно, связанное с ВГС-инфекцией), включая внеклеточное высвобождение прокатепсина D62 и/или высвобождение дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (DAMP) из поврежденных резидентных клеток [9], нарушает врожденную функцию макрофагов очищать кровь от ИК через γ -рецепторы кристаллизи-

рующегося фрагмента (Fc) иммуноглобулина. Пролиферация мезангиального матрикса и клубочковых клеток может поддерживаться за счет дополнительной клеточной активации прокатепсином D62 или провоспалительными цитокинами, высвобождаемыми из активированных DAMP макрофагов [34]. Моноклональный IgM обладает сильным сродством к компонентам гломерулярного матрикса, включая фибронектин, открывая возможность для механизма связывания *in situ* ИК с компонентами почечной паренхимы [2].

Следовательно, патогенетическая роль криоглобулинов в индуцировании КГВ связана как с рекрутированием лейкоцитов в сосуды, так и с отложением ИК, с активацией системы комплемента и повреждением микрососудов. Низкий уровень С4-компонента комплемента – диагностического признака КГВ – связан как с активацией системы комплемента со связыванием С4 с ИК, так и с генетическим полиморфизмом С4 у этих пациентов [32].

Не связанная с ВГС КГ

По сравнению с КГ, связанной с ВГС, данные о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития СКГ, в контексте других нарушений (инфекционных или аутоиммунных) изучены в меньшей степени, но схожи.

Заключение. Таким образом, хроническая инфекционная, чаще всего ассоциированная с ВГС, В-клеточная стимуляция представляет собой наиболее изученный механизм патогенеза КГВ. Развитие КГ, связанной с ВГС, зависит от синтеза IgM с активностью ревматоидного фактора и последующего образования криопреципитируемых ИК, аномального клиренса с депозицией в тканях ИК в сочетании с не-

эффективным клиренсом криоглобулинов моноцитами и/или макрофагами, которые участвуют, например, в повреждении клубочков и развитии в дальнейшем лимфопролиферативного заболевания. Однако некоторые этиопатогенетические проблемы еще предстоит выяснить. Так, до сих пор неясно, выступает ли ВГС-инфекция простым пусковым фактором, или же она также способствует самоподдержанию механизмов заболевания. Кроме того, естественное течение СКГ II или III типа может приводить к формированию различных клинических фенотипов, что предполагает многофакторный и многоэтапный процесс. Таким образом, роль возможных генетических и/или экологических кофакторов остается объектом для дальнейших исследований. В-клеточная лимфопролиферация является еще одной важной проблемой. В частности, у пациентов с СКГ, связанной с ВГС, сохранение пролиферации доброкачественных В-лимфоцитов может объяснить парадоксальные эффекты возникновения рецидива или впервые выявленного КГВ, наблюдаемые после эрадикации ВГС, у пациентов, имеющих иммунологические нарушения и клинические симптомы. Таким образом, можно предположить, что у некоторых пациентов (возможно, у лиц с более длительным анамнезом ВГС) изменения в иммунной системе прошли своеобразную точку невозврата. Признание этого в качестве биологического условия может иметь решающее значение для общей тактики ведения таких пациентов.

Механизмы, вовлеченные в развитие лимфом, связанных с СКГ, должны быть исследованы более глубоко. Выявление факторов, участвующих в образовании смешанных криоглобулинов, не ассоциированных с ВГС, остается важной нерешенной исследовательской задачей.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med.* 2015;128(9):950-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017
2. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev.* 2018; 4(1):11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4
3. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2017;92: 668-73. doi: 10.1002/ajh.24745
4. Tulio M, Carvalho L, Bana e Costa T, Chagas C. Mixed cryoglobulinemia: a diagnostic and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017219768. doi: 10.1136/bcr-2017-219768
5. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. B cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev.* 2007;7(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.019
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379(9813):348-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
7. Jennette J, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
8. Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):609-14. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.005
9. Lauletta G, Russi S, Contedua V, Sansonno L. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:502156. doi: 10.1155/2012/502156
10. Mohd HK, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):133-42. doi: 10.1002/hep.26141
11. Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698-703. doi: 10.1128/CI.00720-12
12. Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2015; 65:74-81. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.008
13. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018
14. Rogalska-Plonska M, Lapinski TW, Grzeszczuk A, et al. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia. *Viral Immunol.* 2015;28(3):145-52. doi: 10.1089/vim.2014.0114
15. Karimifar M, Pourajam S, Tahmasebi A, Mottaghi P. Serum cryoglobulins and disease activity in systematic lupus erythematosus. *J Res Med Sci.* 2013;18(3):234-8.
16. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;7(2):16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
17. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;4: pii: S1297-319X(19) 30014-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.01
18. Shimamura Y, Takizawa H, Ogawa Y, et al. Lymphoproliferative disease-related mixed cryoglobulinemia treated with rituximab and prednisolone. *CEN Case Rep.* 2015; 4(1):6-13. doi: 10.1007/s13730-014-0130-5
19. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B cell lymphoma in hepatitis C virus-positive

- patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):953-60. doi: 10.1200/JCO.2005.01.5016
20. Neel A, Perrin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2014;89(2):156-61. doi: 10.1002/ajh.23608
21. Strait RT, Posgai MT, Mahler A, et al. IgG1 protects against mouse model of cryoglobulinaemia. *Nature.* 2015;517:501-4. doi: 10.1038/nature13868
22. Davis C, Harris HJ, Hu K, et al. In silico directed mutagenesis identifies the CD81/claudin-1 hepatitis C virus receptor interface. *Cell Microbiol.* 2012;14(12):1892-903. doi: 10.1111/cmi.12008
23. Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, et al. Skewed B cells in chronic hepatitis C virus infection maintain their ability to respond to virus-induced activation. *J Viral Hepat.* 2015;22(4):391-8. doi: 10.1111/jvh.12336
24. Khaled H, Abu-Taleb F, Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *J Adv Res.* 2017;8(2):131-7. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.005
25. Mahale P, Engels EA, Li R. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut.* 2018;67:553-61. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313983
26. Gulli F, Santini SA, Napodano C, et al. Cryoglobulin test and cryoglobulinemia hepatitis C-virus related. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1):e2017007. doi: 10.4084/MJHID.2017.007
27. Roccatello D, Isidoro C, Mazzucco G, et al. Role of monocytes in cryoglobulinemia-associated nephritis. *Kidney Int.* 1993;43:1150-5. doi: 10.1038/ki.1993.161
28. Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Cavallini N, et al. CD21-/low B cells in human blood are memory cells. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(2):252-62. doi: 10.1111/cei.12795
29. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol.* 2015;7(3):327-43 doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327
30. Kartha V, Franco L, Coventry S, et al. Hepatitis C mixed cryoglobulinemia with undetectable viral load: A case series. *JAAD Case Rep.* 2018;4(7):684-7. doi: 10.1016/j.jcdr.2018.04.004
31. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(4):451-8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.011
32. Menegatti E, Messina M, Oddone V, et al. Immunogenetics of complement in mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl.97):S12-S15.
33. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7544-54. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7544
34. Guo S, Wietecha TA, Hudkins KL, et al. Macrophages are essential contributors to kidney injury in murine cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2011;80:946-58. doi: 10.1038/ki.2011.249

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.12.2019/26.01.2020/11.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Головач И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Егудина Е.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>