

## Вторичная криофибриногенемия у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

Т.П. Шевцова<sup>2</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, Е.А. Макаров<sup>2</sup>, А.Г. Серова<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

<sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Цель.** Изучение частоты и клинического значения вторичной криофибриногенемии (КФ) у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ).

**Материал и методы.** В проспективное исследование включали пациентов с ААВ, соответствовавшим критериям Американской коллегии ревматологов и определению, принятому на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. У всех пациентов определяли криофибриноген и криоглобулин в крови с помощью стандартных методов. Для количественного анализа криофибриногена измеряли оптическую плотность раствора при 290 нм и использовали коэффициент экстинкции, который рассчитали на основании калибровочной кривой, построенной с помощью коммерческого препарата лиофилизованного фибриногена человека. Клинические проявления, активность ААВ и лабораторные показатели оценивали на момент проведения анализа КФ.

**Результаты.** В исследование были включены 129 больных (средний возраст около 50 лет) с ААВ. Криоглобулин не определялся ни у одного пациента с ААВ, в то время как криофибриноген был выявлен у 42 (32,6%) больных. Частота КФ не зависела от варианта ААВ или типа АНЦА. Частота поражения верхних дыхательных путей, легких, почек и других органов и средний индекс BVAS были сопоставимыми у пациентов с КФ и без КФ, однако в группе больных с КФ было выявлено достоверное увеличение частоты геморрагического альвеолита и эрозивно-язвенного поражения кожи. Кроме того, наличие КФ ассоциировалось с более высоким значением индекса VDI, который используется для оценки тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ, а также повышением частоты венозных тромботических осложнений и смертности во время периода наблюдения. Концентрация криофибриногена прямо коррелировала с СОЭ, содержанием  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов.

**Заключение.** Вторичная КФ была выявлена у трети пациентов с ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Она не отражала активность васкулита, но ассоциировалась с повышенным риском язвенно-некротического поражения кожи, венозных тромботических осложнений и, возможно, более тяжелым течением ААВ.

**Ключевые слова.** АНЦА-ассоциированный васкулит,

*криофибриноген, венозные тромботические осложнения.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 55-60.**

В 1955 году D. Korst and C. Kratochvil при обследовании пациента с мигрирующим тромбофлебитом и раком легких обнаружили в плазме аномальный белок, который осаждался при температуре 4°C и растворялся при комнатной температуре [1]. По основным физическим свойствам он оказался сходным с фибриногеном и был назван криофибриногеном. В отличие от криоглобулинов, криофибриноген образуется только в плазме, а не в сыворотке [2-5]. Данные об эпидемиологии криофибриногенемии (КФ) ограничены. КФ встречается примерно у 3% здоровых людей и значительно чаще у пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями, инфекциями и злокачественными опухолями [6-9]. У пациентов с симптомами криопротейнемии (повышенная чувствительность к холоду, кожные язвы, пурпура) частота КФ достигала 17-52% [5-11].

Патофизиология КФ изучена недостаточно. Появление криофибриногена нельзя объяснить повышением концентрации фибриногена в плазме, так как она остается нормальной у пациентов с КФ [2,8-10]. Высказано предположение, что образование криофибриногена и свертывание крови могут быть следствием нарушения фибринолиза [5-11], хотя нельзя исключить роль и иммунологических механизмов [5, 12]. Фибронектин может взаимодействовать с циркулирующими иммуноглобулинами или иммунными комплексами, образующимися при аутоиммунных заболеваниях [5-11]. В состав криофибриногена часто входят иммуноглобулины, а в стенке сосудов у пациентов с КФ обнаруживали гранулярные депозиты IgM, IgA и C3 [12] или иммунные комплексы [8]. При биопсии кожи у пациентов с КФ в поверхностных и глубоких сосудах определялись тромбы, содержащие преципитаты криофибриногена, которые состояли из фибриногена, фибронектина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина [13]. По данным гистологических исследований, КФ может сопровождаться не только васкулопатией, но и васкулитом в виде воспалительной лимфоцитарной и/или моноцитарной инфильтрации и образования гранулем в стенке сосу-

дов. Тромботическая окклюзия средних и мелких сосудов может усилиться под влиянием рефлекторного вазоспазма, стаза и повышенной вязкости крови [5].

КФ часто протекает бессимптомно, однако у части пациентов она приводит к развитию различных клинических симптомов, которые включают в себя поражение кожи (пурпура, ливедо, язвенно-некротические изменения, гангрена), синдром Рейно, реже – системные проявления (артралгии или артрит, миалгии и лихорадка), множественный мононеврит, поражение почек (протеинурия, гематурия и/или нарушение функции почек) [5,7,9,13]. Кроме того, КФ ассоциировалась с увеличением риска артериальных и венозных тромботических осложнений [2,5,9,14,15].

Целью проспективного исследования было изучение частоты и клинического значения вторичной КФ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ).

### Материал и методы

В исследование включали пациентов, госпитализированных в 2013–2016 гг. с диагнозом ААВ (гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), соответствовавшим критериям Американской коллегии ревматологов и определению, принятому на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [16,17]. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для оценки активности ААВ использовали индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [18], а для оценки необратимого поражения внутренних органов и тканей – индекс VDI (Vasculitis Damage Index) [19]. Критерием ремиссии ААВ считали значение индекса BVAS 0–1 балл.

У всех пациентов определяли криофибриноген и криоглобулин в крови. Для этого набирали по 10 мл крови в две предварительно нагретые пробирки без антикоагулянта (криоглобулин) и с ЭДТА (криофибриноген). Оба образца центрифугировали при 2000 g в течение 30 мин при 37°C. В дальнейшем сыворотку и плазму охлаждали и оставляли на 7 дней при 4°C и анализировали в них наличие осадка или образование геля. Обратимое осаждение криофибриногена проверяли путем нагревания образца до 37°C. Считали, что в осадке только криофибриноген, если отсутствовало образование осадка в сыворотке, а осадок в плазме полностью растворялся при нагревании до 37°C [8–11,13,15].

Для количественного анализа криофибриногена осадок отделяли центрифугированием (2000 g в течение 30 мин при температуре 4°C) и промывали в минимальном объеме 0,15 M NaCl pH 7.4. Промытый осадок КФ растворяли в 0,1 M NaOH, снимали спектр поглощения в диапазоне от 230 до 400 нм с использованием планшетного ридера EnVision (PerkinElmer, США) и определяли оптическую плотность раствора при 290 нм [20]. Содержание фибриногена (белковой фракции) рассчитывали, используя значения оптической плотности раствора при 290 нм и коэффициента экстинкции, определенного методом линейной регрессии при анализе данных калибровочной кривой, построенной с помощью коммерческого препарата лиофилизованного фибриногена человека (ООО “Технология-Стандарт”).

Клинические проявления, активность ААВ и лабораторные показатели оценивали на момент проведения анализа КФ. Кроме того, регистрировали тромботические осложнения в течение 6 мес до определения КФ и во время перио-

да наблюдения в течение по крайней мере 6 мес.

**Статистический анализ.** Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного диапазона. Качественные переменные сравнивали с помощью точного критерия Фишера или критерия  $\chi^2$  Пирсона, а количественные переменные – с помощью критерия Стьюдента или теста Уилкоксона в зависимости от распределения переменных. Проводили корреляционный анализ с использованием критерия Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для статистической обработки полученных результатов использовали программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) и MedCalc (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgium).

### Результаты

В исследование были включены 129 больных ААВ в возрасте в среднем около 50 лет (табл. 1). У большинства из них был диагностирован гранулематозный полиангиит или микроскопический полиангиит. У 95 (73,6%) больных определялись АНЦА к протеиназе-3 или миелопероксидазе. Среди 26 АНЦА-негативных больных у 7 диагностировали эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, у 19 – локальную форму гранулематоза с полиангиитом. У 63 (48,8%) пациентов диагноз был подтвержден гистологически при биопсии слизистой оболочки носа (у 56), тканей орбиты (у 4) или почки (у 3). Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами ± иммуносупрессивными препаратами. Криофибриноген определяли в среднем через 33 месяца (4; 67) после

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика обследованных пациентов**

Показатели	Значения
Средний возраст, лет	49,8±11,9
Женщины/мужчины	81/48
Диагноз, n (%)	
Гранулематоз с полиангиитом	85 (65,9)
Микроскопический полиангиит	33 (25,6)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	11 (8,5)
АНЦА, n (%)	
протеиназа-3	63 (48,8)
миелопероксидаза	32 (24,8)
не выявлены	26 (20,2)
не исследовались/нет данных	8 (6,2)
Клинические проявления, n (%)	
верхние дыхательные пути	80 (62,0)
легкие	80 (62,0)
почки	69 (53,5)
кожа	49 (38,0)
орган слуха	40 (31,0)
орган зрения	38 (29,5)
периферическая нервная система	21 (16,3)
гранулема орбиты	9 (7,0)
Иммуносупрессивная терапия, n (%)	
Комбинированная терапия	116 (89,9)
ГКС + циклофосфамид	36 (27,9)
ГКС + азатиоприн	40 (31,0)
ГКС + метотрексат	14 (10,9)
ГКС + микрофенолата мофетил	9 (7,0)
ГКС + ритуксимаб	17 (13,2)
Монотерапия ГКС	4 (3,1)
Монотерапия азатиоприном	5 (3,9)
Монотерапия ритуксимабом	4 (3,1)

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика двух групп пациентов с ААВ, сопровождавшимся и не сопровождавшимся КФ**

Показатели	КФ+ (n=42)	КФ- (n=87)
Средний возраст, лет	49,5±11,3	50,3±13,8
Женщины/мужчины	25/17	56/31
Диагноз, n (%)		
Гранулематоз с полиангиитом	29 (69,1)	56 (64,4)
Микроскопический полиангиит	7 (16,7)	26 (29,9)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	6 (14,3)	5 (5,8)
Клинические проявления, n (%)		
Легкие	28 (66,7)	52 (59,7)
Геморрагический альвеолит	11 (26,2)*	6 (6,9)
Почки	21 (50,0)	48 (55,2)
БПГН	9 (42,8)	15 (31,3)
Орган слуха	13 (30,9)	27 (31,0)
Орган зрения	16 (38,1)	22 (25,3)
Гранулема орбиты	5 (11,9)	4 (4,6)
Верхние дыхательные пути	29 (69,1)	61 (70,1)
Стеноз гортани	4 (9,5)	8 (9,2)
Кожа	18 (42,9)	31 (35,6)
Эрозивно-язвенное поражение	6 (14,3)*	0
Периферическая нервная система	10 (23,8)	11 (12,6)
Тромбозы вен	4 (9,5)*	1 (1,2)
BVAS, Me (IQR)	7,4 (4; 18)	5,1 (1; 15)
BVAS 0-1, n (%)	8 (19,0)	22 (25,3)
VDI, Me (IQR)	6,1 (4; 8)*	3,5 (2; 5)

Примечание: Me – медиана, IQR – интерквартильный диапазон.  
\*p<0,05 между группами, БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит

установления диагноза ААВ. Медиана длительности наблюдения в рамках данного исследования составила 18 мес (7; 26).

Криоглобулин не определялся ни у одного пациента с ААВ, в то время как криофибриноген был выявлен у 42 (32,6%) больных, в том числе у 29 (34,1%) из 85 пациентов с гранулематозом с полиангиитом, 7 (21,2%) из 33 пациентов с микроскопическим полиангиитом и 6 (54,5%) из 11 пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Частота КФ у пациентов с различными вариантами ААВ достоверно не отличалась. КФ определялась у 20 (31,7%) из 63 пациентов с АНЦА к протеиназе-3, 7 (21,9%) из 32 больных с АНЦА к миелопероксидазе и 13 (50%) из 26 пациентов с АНЦА-негативным вариантом ААВ. Различия между этими группами также были недостоверными.

В течение 1 года у 21 пациента криофибриноген определяли повторно. У 17 пациентов КФ сохранялась, а у 4 исчезла. Следует отметить, что 2 из 4 больных начали терапию варфарином.

Средний возраст пациентов, у которых определялась и не определялась КФ, был сопоставимым (табл. 2). В обеих группах, как и во всей выборке, преобладали женщины. Процент пациентов с различными вариантами ААВ также был сходным в двух группах (большинство из них составили больные гранулематозом с полиангиитом). Частота поражения верхних дыхательных путей, легких, почек и других органов достоверно не отличалась у пациентов с КФ и без КФ. Однако у пациентов с КФ было выявлено достоверное увеличение частоты геморрагического альвеолита и эрозивно-язвенного поражения кожи. Медиана индекса BVAS,

отражающего активность ААВ, у пациентов с КФ была выше, чем у пациентов без КФ, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Доля пациентов с активным ААВ (BVAS≥2) также была сходной в двух группах. В то же время медиана индекса VDI, который используется для оценки тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ, была достоверно выше у больных с КФ.

Развитие тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей было отмечено у 4 (9,5%) пациентов с КФ и 1 (1,2%) пациента без КФ (p<0,05). Частота венозных тромботических осложнений в группах пациентов с КФ и без КФ составила 6,35 и 0,77 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов 9,053; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,979, 86,715). У всех 5 пациентов с ААВ, осложнившимся венозным тромбозом, определялась умеренная или высокая активность васкулита (индекс BVAS ≥3). У 2 из 4 больных с КФ венозный тромбоз развился в течение первых 12 мес после установления диагноза, а у 2 – более чем через 10 лет.

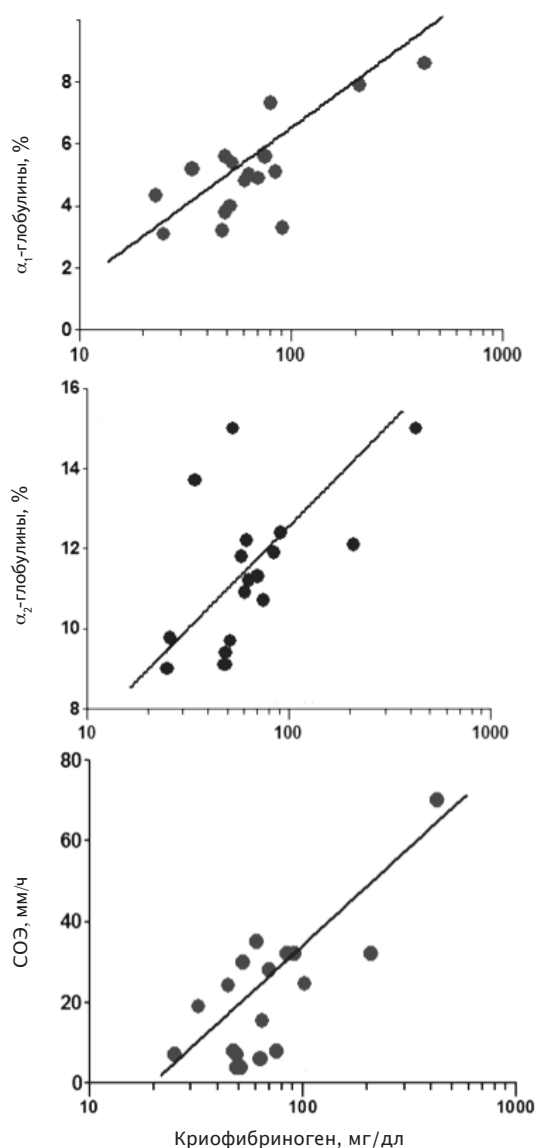
Во время периода наблюдения умерли 4 (9,5%) из 42 пациентов с КФ и 1 (1,2%) из 87 больных без КФ. Смертность составила 6,35 и 0,77 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов 9,053; 95% ДИ 0,979, 86,715). Среди пациентов с КФ один больной умер от инфаркта миокарда, а три больных – от инфекционных осложнений, причем у одного из них отмечались множественные тромбозы вен нижних конечностей. Одна пациентка без КФ умерла от инсульта.

Количественный анализ криофибриногена проводили у 20 из 42 пациентов. Содержание криофибриногена варьировалось от 22,7 до 369,4 мг/дл, а медиана концентрации составила 60,9 мг/дл (41,9;79,3). Был проведен анализ корреляции уровня криофибриногена с показателями системного воспаления (количеством лейкоцитов, СОЭ, концентрацией С-реактивного белка), содержанием фибриногена, показателями свертывания крови (активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса), концентрациями α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-глобулинов. Концентрация криофибриногена прямо коррелировала с СОЭ (r=0,8137, p=0,0004), содержанием α<sub>1</sub>-глобулинов (r=0,8003, p=0,0003) и α<sub>2</sub>-глобулинов (r=0,5431, p=0,0364) (рис. 1). Корреляция с другими изученными показателями отсутствовала.

Для выявления связи между КФ в плазме и клиниче-

**ТАБЛИЦА 3. Корреляции между индексом BVAS, сывороточным уровнем креатинина, титром АНЦА и уровнем криофибриногена**

	r <sub>s</sub>	p
BVAS	0,2541	0,542
BVAS “легочный”	-0,1562	0,716
BVAS “почечный”	0,3121	0,549
Креатинин сыворотки	0,2431	0,911
Расчетная СКФ	0,2978	0,213
Титр АНЦА	0,0237	0,092



**Рис. 1. Корреляция уровня криофибриногена в плазме с содержанием  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов и  $CO_2$**

ской картиной оценивали наличие корреляционных связей между уровнем криофибриногена и индексом BVAS, “легочным” и “почечным” BVAS на момент проведения анализа, концентрацией креатинина, уровнем АНЦА-антител, однако статистически значимых результатов получено не было (табл. 3).

Медиана концентрации криофибриногена у пациентов с тромбозами составила 128,7 мг/дл, а у больных без тромбозов – 60,3 мг/дл, однако разница была незначительной.

### Обсуждение

Частота и клиническое значение вторичной КФ у пациентов с ААВ ранее не изучались. В нашем исследовании

в достаточной большой выборке пациентов с различными вариантами ААВ (n=129) она определялась примерно в трети случаев. Частота КФ была сходной у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом и почти в два раза выше у больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Однако последняя группа пациентов была самой малочисленной (n=11), поэтому этот результат был, скорее всего, случайным. У больных с васкулитами, ассоциированными с АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе, частота КФ также существенно не отличалась. КФ является вторичной по крайней мере у 30-50% больных и может быть связана с различными аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, злокачественными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями, такими как В- или Т-клеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема или множественная миелома [21]. В исследовании, проводившемся в клинике Pitie-Salpetriere (Париж), у 2/3 больных причиной вторичной КФ были различные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, а у 1/3 – злокачественные опухоли или инфекции [14]. Сходные данные приводят и другие авторы [22]. Однако эпидемиология КФ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями остается неизученной.

Как указано выше, криофибриноген, в отличие от криоглобулина, осаждается в плазме, а не в сыворотке. КФ и криоглобулинемия могут сочетаться друг с другом. В самом крупном исследовании криоглобулины определялись у 88% из 515 пациентов с КФ [14]. В другом исследовании криоглобулинемия была отмечена у 23 (38%) из 60 пациентов с КФ, а криофибриноген определялся у 23 (70%) из 33 пациентов с криоглобулинемией [22]. В то же время С. Belizna и соавт. выявили криоглобулинемию всего у 11 (19%) из 59 пациентов с КФ [23]. Мы не наблюдали ни одного случая криоглобулинемии у пациентов с ААВ, как сочетавшимся, так и не сочетавшимся с КФ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что КФ, по-видимому, не связана с активностью ААВ. Хотя концентрация криофибриногена коррелировала с  $CO_2$ , тем не менее, корреляция его содержания с уровнем С-реактивного белка, индексом активности ААВ (BVAS) или титром АНЦА отсутствовала. Более того, КФ с одинаковой частотой определялась у пациентов с активным и неактивным ААВ, а медиана индекса BVAS и доля пациентов с активным ААВ (BVAS $\geq$ 2) была сходной в группах больных, у которых была выявлена или отсутствовала КФ.

Клинические проявления эссенциальной и вторичной КФ были описаны в нескольких исследованиях, в которые были включены от 49 до 117 пациентов [5,9,23]. У подавляющего большинства больных (до 80%) отмечалось поражение кожи, которое включало в себя язвенно-некротические изменения, пурпуру и сетчатое ливедо. В некоторых случаях ишемия ткани приводила к развитию гангрены, которая может потре-

бовать ампутации. В одном исследовании у больных с некрозом кожи концентрация КФ была значительно выше, чем у больных без некротических изменений [12], однако число случаев было небольшим, а сходные результаты не были получены в другом исследовании [23]. Результаты нашего исследования подтверждают ассоциацию КФ с язвенно-некротическими изменениями кожи. Хотя частота поражения кожи в целом была сопоставимой в группах пациентов с КФ и без КФ, тем не менее, язвенно-некротические изменения достоверно чаще встречались в первой группе. В то же время мы не наблюдали ни одного случая синдрома Рейно у пациентов с ААВ независимо от наличия криофибриногена в плазме.

У части пациентов с КФ определяются признаки нефропатии, проявляющейся протеинурией, гематурией и/или нарушением почечной функции. Более того, КФ отмечалась у значительной части пациентов с различными заболеваниями почек, в частности IgA-нефропатией [6,13,24]. Тем не менее, судить о вкладе КФ в развитие нефропатии сложно, особенно у пациентов с системными заболеваниями. В нашем исследовании поражение почек наблюдалось примерно у половины пациентов с ААВ, а частота его не зависела от наличия КФ. Частота поражения других органов также была сопоставимой в группах пациентов с КФ и без КФ, однако наличие КФ ассоциировалось с более высокой частотой геморрагического альвеолита.

Связь между КФ и тромботическими осложнениями даже при отсутствии типичных кожных или других симптомов была отмечена несколько десятилетий назад [25]. Частота артериальных и венозных тромботических осложнений достигала 55% у пациентов с эссенциальной КФ [14], хотя в большинстве других исследований она была ниже (от 4,5% до 26%) [5-11]. Тромботические осложнения включали в себя тромбозы поверхностных и глубоких вен, тромбоз эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз артерии сетчатки и др. [26]. В нашем исследовании частота венозных тромботических осложнений у больных с КФ составила 9,5% и достоверно превышала таковую у пациентов без КФ. В то же время мы не выявили увеличения риска артериальных тромбозов у обследованных пациентов. Важную роль в патогенезе тромбообразования у пациентов с ААВ играет воспаление [27,28], поэтому венозные тромботические осложнения обычно развиваются на фоне активности васкулита, как правило, в течение первых 6-12 мес после установления диагноза [27]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что КФ может быть дополнительным фактором риска развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ААВ.

М. Michaud и соавт. показали, что КФ является маркером более тяжелого течения криоглобулинемического васкулита [9]. В нашем исследовании медиана индекса VDI, который используется для оценки тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ, была достоверно выше у больных с КФ. Более

того, КФ ассоциировалась с более высокой смертностью в течение 18 мес (медиана) после проведения теста. Эти данные могут иметь важное практическое значение, однако они должны быть подтверждены в дополнительных исследованиях.

Патофизиология образования криофибриногена окончательно не установлена. Результаты нашего и других исследований свидетельствуют о том, что КФ ассоциируется с повышенным риском тромбообразования, в том числе в микрососудистом русле, который может отражать нарушение фибринолитического процесса. В некоторых исследованиях у пациентов с КФ были выявлены высокие уровни  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в плазме крови [5-11]. В нашем исследовании была обнаружена прямая корреляция между концентрацией криофибриногена и содержанием  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов, основными компонентами которых являются  $\alpha_1$ -антитрипсин и  $\alpha_2$ -макроглобулин, соответственно. Эти ингибиторы протеаз подавляют плазмин и, соответственно, фибринолиз, что, возможно, и приводит к образованию криофибриногена, окклюзирующего мелкие сосуды, особенно кожи. Кроме того, повышение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина может нарушать процесс активации тромбина. В результате происходит активация процесса свертывания в сосудах малого и среднего калибра. В связи с этим логичным выглядит увеличение частоты язвенно-некротических поражений кожи у пациентов с КФ. Подтверждением этой гипотезы является эффективность фибринолитических препаратов у части пациентов с КФ [5,9]. Однако вопрос о том, является ли КФ причиной или следствием нарушения в свертывающей и фибринолитической системах, пока остается неясным.

Основой лечения вторичной КФ считают глюкокортикостероиды  $\pm$  иммуносупрессивные средства, которые часто назначают и пациентам с эссенциальной КФ [5,8-10]. Хотя эффективность этих препаратов у пациентов с ААВ не вызывает сомнения, тем не менее, они, по-видимому, не оказывают существенного влияния на КФ, которая в нашем исследовании во всех случаях определялась на фоне иммуносупрессивной терапии. Необходимость применения антикоагулянтов и/или антиагрегантов для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ААВ не доказана [5].

Наше исследование имеет определенные ограничения. В него включали пациентов с установленным диагнозом ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Несомненный интерес представляет изучение частоты КФ у пациентов с впервые диагностированным ААВ и определение криофибриногена в динамике. Количественный анализ КФ проводился у небольшого количества пациентов, что не позволило достоверно оценить его клиническое значение. Тем не менее, исследование представляет собой первый опыт изучения КФ у достаточно большой группы пациентов с разными вариантами ААВ, а полученные результаты дают возможность определить направления дальнейших исследований.

## Заключение

Криофибриноген был описан более 60 лет назад, однако патогенная роль его по-прежнему остается спорной, а частота и клиническое значение вторичной КФ при аутоиммунных заболеваниях мало изучены. В нашем исследовании вторичная КФ была выявлена у трети пациентов с ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Она не отражала активность васкулита, но ассоциировалась с повышенным риском язвенно-некротического поражения кожи, венозных тромботических осложнений и, возможно, более тяжелым течением ААВ. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований КФ у пациентов с ААВ и другими аутоиммунными заболеваниями.

- Korst DR, Kratochvil CH. Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans. *Blood* 1955;10:945-53.
- Rubegni P, Flori ML, Fimiani M, Andreassi L. A case of cryofibrinogenemia responsive to stanozolol. *Br J Haematol* 1996;93:217-9.
- Zlotnick A, Shahin W, Rachmilewitz EA. Studies in cryofibrinogenemia. *Acta Haematol* 1969;42:8-17.
- Glueck HI, Herrmann LG. Cold-precipitable fibrinogen, "cryofibrinogen". *Arch Intern Med* 1964;113:748-57.
- Moiseev S, Luqmani R, Novikov P, Shevtsova T. Cryofibrinogenemia—a neglected disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1445-51.
- Nagy J, Ambrus M, Paal M, et al. Cryoglobulinaemia and cryofibrinogenemia in IgA nephropathy: a follow-up study. *Nephron* 1987;46:337-342.
- Sawada K, Takahashi R, Saniabadi AR, et al. Elevated plasma cryofibrinogen in patients with active inflammatory bowel disease is morbidogenic. *World J Gastroenterol* 2006;12:1621-25.
- Michaud M, Moulis G, Puissant B, et al. Cryofibrinogenemia: a marker of severity of cryoglobulinemia vasculitis. *Amer J Med* 2015;128(8):916-21.
- Michaud M, Moulis G, Balarda L, et al. Cryofibrinogenemie: etude monocentrique au CHU de Toulouse. *Rev Med Interne* 2015;36(4):237-42.
- Michaud M, Moulis G, Puissant B, et al. Cryofibrinogenemia and risk of cancer in cryoglobulinemic patients without vasculitis criteria. *Eur J Intern Med* 2016;28:e10-2.
- Soyfoo MS, Goubella A, Cogan E, et al. Clinical significance of cryofibrinogenemia: possible pathophysiological link with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2012;39(1):119-24.
- Rrunger A, Brulisaue M, Mitsuhashi Y, et al. Cryofibrinogenemic purpura. *Arch Dermatol Res* 1987;279:S24-9.
- Sethi S, Yachoui R, Murray DL, et al. Cryofibrinogen-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2017;69(2):302-8.
- Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P, et al. Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med* 2009;122:1128-35.
- Шевцова Т.П., Новиков П.И., Смитиенко И.О. и др. Эффективность иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии у больной гранулематозом с полиангиитом и криофибриногемией. *Фарматека* 2015;14:43-7.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1-11.
- Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин фармакол тер* 2013;1:70-4.
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). *QJM* 1994;87(11):671-8.
- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the VDI. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
- Mihalyi E. Physicochemical studies of bovine fibrinogen. IV. Ultraviolet absorption and its relation to the structure of the molecule. *Biochemistry* 1968;7(1): 208-23.
- Michaud M, Pourrat J. Cryofibrinogenemia. *J Clin Rheumatol* 2013;19:142-8.
- Blain H, Sacoub P, Musset L et al. Cryofibrinogenemia: a study of 49 patients. *Clin Exp Immunol* 2000;120:253-60

- Belizna C, Loufrani L, Subra JF et al. A 5-year prospective follow-up study in essential cryofibrinogenemia patients. *Autoimmune Rev* 2011;10:559-62
- Terrier B, Izzedine H, Musset L, et al. Prevalence and clinical significance of cryofibrinogenemia in patients with renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3577-81.
- Smith SB, Arkin C. Cryofibrinogenemia: incidence, clinical correlations, and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1972;58(5):524-30.
- Amdo TD, Welker JA. An approach to the diagnosis and treatment of cryofibrinogenemia. *Am J Med* 2004;116(5):332-7.
- Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П. и др. Венозные тромбозомболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клин фармакол тер* 2017;26(3):37-42.
- Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012;107(5):827-37.

## Secondary cryofibrinogenemia in patients with ANCA-associated vasculitis

T.P. Shevtsova, P.I. Novikov, E.A. Makarov, A.G. Serova, S.V. Moiseev

**Aim.** To study the prevalence and clinical significance of the secondary cryofibrinogenemia (CF) in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV).

**Material and methods.** In the prospective study, we recruited consecutive patients with AAV. All of them were tested for cryofibrinogen and cryoglobuline. Clinical signs and symptoms, activity of AAV and laboratory parameters were evaluated at the time of analysis for cryofibrinogen.

**Results.** One hundred twenty nine patients with AAV (average age of approximately 50 years) were enrolled in our study. All patients tested negative for cryoglobulin, while cryofibrinogen was detected in 42 (32.6%) patients. The prevalence of CF did not depend on the type of AAV or ANCA specificity. The rate of lungs, kidney and other organs disease and the median BVAS were comparable in patients with and without CF. However, hemorrhagic alveolitis and skin necrosis or ulcers occurred more frequently in patients with CF. Secondary CF was also associated with a higher VDI and an increased incidence of venous thrombotic complications and mortality. Plasma cryofibrinogen level positively correlated with ESR,  $\alpha_1$ -globulin and  $\alpha_2$ -globulin levels.

**Conclusion.** Secondary CF was detected in one third of patients with AAV treated with immunosuppressive agents. CF was not related to AAV activity. However, it was associated with a higher incidence of necrotic skin lesions, venous thrombotic events and probably with more severe course of vasculitis.

**Key words.** ANCA-associated vasculitis, cryofibrinogen, venous thrombotic events.

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 55-60.**