



УДК 616.153.96-092:612.592

І. Я. Господарський

ХОЛОДОВА КРОПИВ'ЯНКА: ЗВ'ЯЗОК ІЗ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ І ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Холодова кропив'янка належить до порівняно частих патологічних станів і є різновидом фізичних кропив'янок із IgE-незалежним (псевдоалергічним) механізмом імунопатогенезу [1]. Пусковим фактором, що провокує появу клінічних проявів, найчастіше є вплив холодної води (або ж льоду, снігу) чи холодного повітря (місцеве або загальне переохолодження). Клінічно проявляється швидко (протягом декількох хвилин) появою уртикарних елементів на ділянках шкіри, які були охолоджені. У тяжчих випадках, наприклад при купанні в холодній воді, з'являються набряки, генералізовані висипання, може знижуватися артеріальний тиск. Анафілактичні та анафілактоїдні реакції трапляються рідко.

Випадки спадкової (сімейної) холодової кропив'янки зустрічаються досить нечасто. Набута форма хвороби, як правило, маніфестує раптово, найчастіше в осіб молодого віку, здебільшого у жінок [2]. Враховуючи IgE-незалежний (псевдоалергічний) механізм імунопатогенезу, такі випадки потребують особливо пильної уваги з огляду на те, що вони можуть бути першими проявами достатньо серйозних інфекційних хвороб, пухлин, гемопатій тощо [3].

Основним імунопатогенетичним механізмом, який обумовлює формування клінічної картини холодової кропив'янки, є кріоглобулінемія. Кріоглобуліни — термолабільні білки, які стають нерозчинними при зниженні температури нижче 37 °С, але можуть ресуспендувати при повторному нагріванні. З ними останнім часом пов'язують розвиток численних клінічних варіантів ураження судин, шкіри, суглобів, нирок тощо. Кріоглобуліни на сьогодні вважаються також основною причиною формування позапечінкових проявів хронічного гепатиту С (ХГС). Реплікацію збудника цієї небезпечної хвороби виявляють у 52–71 % випадків кріоглобулінемічної кріопатії [4].

Серед інфекційних чинників, які зумовлюють розвиток так званої змішаної кріоглобулінемії, — не лише вірус гепатиту С, але й деякі представники родини герпесів, зокрема віруси Епштейна — Барра, цитомегалії [5]. Очевидно, з цими ж збудниками слід шукати патогенетичний зв'язок у випадках раптової маніфестації проявів холодової кропив'янки, особливо у разі лабораторного підтвердження наявності змішаної кріоглобулінемії (2-й і 3-й типи) як патогенетичної основи розвитку холодової кропив'янки. У разі виявлення мо-

ноклонової кріоглобулінемії, можливо, доцільніше проводити діагностичний пошук у напрямку виявлення злоякісних новоутворень чи лімфопрولیферативних захворювань.

З метою підтвердження або спростування висловлених припущень щодо діагностики причин розвитку синдрому холодової кропив'янки було проведено дане дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Усього було обстежено 28 хворих із діагнозом вперше встановленої холодової кропив'янки. Серед усіх пацієнтів більшість — 16 обстежуваних — були медичними працівниками і студентами старших курсів медичного університету, інші 12 — студентами і працівниками інших спеціальностей. Зважаючи на значний відсоток медичних працівників серед усіх обстежуваних, а також з огляду на те, що за рахунок можливості професійного інфікування HBV- і HCV-інфекції виявляються у них частіше, тому вони були виокремлені у 1-шу групу. Решта 12 хворих увійшли у 2-гу групу. Вік пацієнтів був від 18 до 44 років.

Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалася методика [6], принцип якої полягає у вираховуванні



різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 та 37 °С. Типи криоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності. При обстеженні враховували феномен розчинності (ресольбілізації) криопреципітату при нагріванні його до 37 °С.

Серед шуканих збудників були віруси гепатитів В і С. Пошук поверхневого антигену (HBsAg) і специфічних імуноглобулінів (anti-HCV) проводили методом імуноферментного аналізу, а ДНК і РНК вірусів виявляли у полімеразній ланцюговій реакції. До початку обстежень у жодного з пацієнтів не було анамнестичних даних про наявність HBV- чи HCV-інфекцій, а також про хронічні захворювання гепатобіліарної системи.

Результати дослідження та їх обговорення

Найбільш типовою скаргю у пацієнтів обох груп була поява уртикарних висипань на переохолоджуваних ділянках шкіри, які супроводжувалися свербінням (табл. 1). Печіння,

локальний набряк тканин і тахікардія спостерігалися набагато рідше.

У всіх обстежуваних пацієнтів визначали наявність криоглобулінів та їх групову належність, а також феномен криопреципітації (табл. 2). Криоглобуліни виявлені в 11 хворих 1-ї групи (68,8 %) і у 4 — 2-ї (33,3 %).

У представників 2-ї групи рівень криоглобулінів був невірогідно вищим, здебільшого за рахунок 1 пацієнта з криоглобулінемією 1-го типу (концентрація криоглобулінів — 0,56 ум. од.). Згодом у нього виявили мієломну хворобу. Від перших проявів холодової кропив'янки до клініко-лабораторної манифестації мієломної хвороби пройшло майже 2 роки. Серед хворих 1-ї групи не було випадків криоглобулінемії 1-го типу, а частота 3-го типу була у 6 разів вищою, ніж у 2-й групі.

Враховуючи високу схильність працівників медичної сфери і студентів-медиків до професійного інфікування вірусами гепатитів з парентеральним механізмом передачі (типів В і С), можна запідозрити зв'язок вищої частоти крио-

глобулінемії 3-го типу зі згаданими інфекціями. З метою підтвердження або спростування такої залежності в усіх обстежуваних пацієнтів визначили маркери HBV- чи HCV-інфекцій (імуноферментним методом), а також ДНК і РНК вірусів гепатитів В і С (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, табл. 3).

При аналізі частоти виявлення маркерів інфекцій звертає на себе увагу різниця між рівнем інфікованості вірусами гепатитів у пацієнтів-медиків і немедиків. Характерно, що як HBV-, так і HCV-інфекція виявлялися частіше ніж у 2–3 рази у пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю ($P < 0,05$). Останнє, очевидно, пов'язане зі значно вищою можливістю професійного інфікування медичних працівників і студентів старших курсів вищих навчальних медичних закладів.

Важливим є також факт вираженої різниці (у 1,5 разу) щодо частоти виявлення HCV-інфекції імуноферментним і ампліфікаційним методами за наявності криоглобулінемії. Не виключено, що така різниця може бути обумовлена зв'язуванням специфічних антитіл до вірусу гепатиту С у складі криопреципітатів. У такому разі антитіла, «маскуючись», можуть не виявлятися методом імуноферментного аналізу. Є також дані про певну ймовірність хибнонегативних результатів на HCV-РНК за рахунок незворотної фіксації віріонів у складі криопреципітатів [7], хоча, поза всякими сумнівами, інформативність цього методу значно вища, ніж імуноферментного. З метою максимально точного виявлення збудників доцільно використовувати раніше запропонований нами метод аналізу криопреципітату [8].

З метою встановлення імунопатогенетичного зв'язку досліджуваних інфекцій з криоглобулінемією було проведено не вивчення асоціативних

Таблиця 1

Частота скарг у хворих із холодовою кропив'янкою, %

| Група | Уртикарні висипання | Свербіж | Печіння | Локальний набряк | Тахікардія |
|--------------|---------------------|---------|---------|------------------|------------|
| 1-ша, n = 16 | 100 | 93,8 | 62,5 | 31,3 | 18,8 |
| 2-га, n = 12 | 100 | 100 | 58,3 | 25,0 | 16,7 |

Примітка. Вірогідних відмінностей між частотою скарг у представників обох груп не було ($P > 0,05$).

Таблиця 2

Криоглобулінемія та криопреципітація у хворих із холодовою кропив'янкою

| Група | Рівень криоглобулінів, ум. од. | Частота криоглобулінемії, % | | | Частота криопреципітації, % |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------|---------|---------|-----------------------------|
| | | 1-й тип | 2-й тип | 3-й тип | |
| 1-ша, n = 16 | 0,09+0,03 | 0 | 25,0 | 43,8 | 25,0 |
| 2-га, n = 12 | 0,12+0,05 | 8,3* | 16,7 | 8,3* | 25,0 |

Примітка. У табл. 2, 3: * — вірогідність різниці з показниками у 1-й групі ($P < 0,05$).



зв'язків. Для цього в обох групах виокремили хворих з кріоглобулінеміями та розділили їх за типами (табл. 4).

Як видно з наведених даних, поява кріоглобулінемії 1-го типу вкрай рідко чи практично ніколи не асоціюється з інфікуванням вірусами гепатитів В і С. Натомість виявлення термолабільних білків 2-го і 3-го типів при вперше виниклій холодовій кропив'янці, як правило, пов'язане з реплікацією вірусів гепатитів В і С. Характерно, що за наявності кріоглобулінемії 2-го типу частота HCV-інфекції є у 2–3 рази, а при 3-му типі — у 6 і більше разів вищою, ніж HBV.

Окрім того, якщо серед загальної групи хворих із холодовою кропив'янкою була виявлена суттєва різниця щодо інфікованості вірусами гепатитів В і С серед медиків і немедиків (див. табл. 3), то при диференційованому аналізі хворих за наявністю і типами кріоглобулінемії подібної різниці вже не було (див. табл. 4). Такий тісний зв'язок кріобільних білків та інфекцій підтверджується також результатами інших досліджень [4; 5]. На противагу цьому, у хворих із супутньою кріоглобулінемією 1-го типу чи без неї інфікування вірусами гепатитів виявляється досить рідко. Таким чином, можна говорити про асоціювання HBV- і HCV-інфекцій лише з так званою змішаною кріоглобулінемією (2-го і 3-го типу), а не з моноклоною (1-го типу).

Не виключено, що при продовженні діагностичного пошуку в решти обстежуваних пацієнтів можна було б виявити активну реплікацію інших вірусів (у першу чергу — гепато- або лімфотропних).

Висновки

1. Випадки вперше виниклої холодової кропив'янки, особливо за наявності супутньої кріоглобулінемії, переважно є першими проявами інфекцій,

Таблиця 3
Частота виявлення антигенних та генетичних маркерів гепатитів В і С у хворих із холодовою кропив'янкою, %

| Група | Гепатит В | | Гепатит С | |
|--------------|-----------|---------|-----------|---------|
| | HBsAg | HBV-ДНК | anti-HCV | HCV-РНК |
| 1-ша, n = 16 | 18,8 | 18,8 | 37,5 | 56,3 |
| 2-га, n = 12 | 8,3 | 8,3 | 16,7* | 16,7* |

Таблиця 4
Частота виявлення антигенних та генетичних маркерів гепатитів В і С у хворих із холодовою кропив'янкою, залежно від наявності і типу кріоглобулінемії, %

| Група | | Гепатит В | Гепатит С |
|--------------|----------------|-----------|-----------|
| 1-ша, n = 16 | Без КГЕ, n = 5 | 0 | 20,0 |
| | КГЕ-2, n = 4 | 25,0 | 75,0 |
| | КГЕ-3, n = 7 | 14,3 | 71,4 |
| 2-га, n = 12 | Без КГЕ, n = 8 | 0 | 0 |
| | КГЕ-1, n = 1 | 0 | 0 |
| | КГЕ-2, n = 2 | 50,0 | 50,0 |
| | КГЕ-3, n = 1 | 0 | 100,0 |

Примітка. КГЕ — кріоглобулінемія.

злаякісних новоутворень або лімфопротліферативних захворювань, а тому потребують серйозного діагностичного пошуку.

2. Виявлення моноклонової кріоглобулінемії (1-го типу) у хворих із холодовою кропив'янкою асоціюється з лімфопротліферативними захворюваннями, часто — за місяці до появи інших клінічних або лабораторних проявів.

3. Поява холодової кропив'янки на фоні змішаної кріоглобулінемії (2-го і 3-го типу) у більшості пацієнтів супроводжує інфікування вірусами гепатитів, найчастіше типу С.

4. Ймовірність виявлення HBV- і HCV-інфекцій серед медиків із холодовою кропив'янкою у 2–3 рази вища, ніж серед працівників інших спеціальностей. У разі якщо холодова кропив'янка супроводжується змішаною кріоглобулінемією, такої різниці не виявлено.

5. З метою коректної діагностики HCV-інфекції у хворих з кріопатіями обстеження доцільно проводити не імуноферментним, а ампліфікаційним методом (полімеразна ланцюгова реакція).

ЛІТЕРАТУРА

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Одеса: Астропринт, 1999. — 603 с.
2. Hepatitis C virus-related liver damage is related to cold activation of complement / H. Nomura, T. Ogo, N. Rikimaru et al. // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 25. — P. 529-534.
3. Pellicano R., Leone N., Maiocco I. A. Epatopatia cronica da HCV e crioglobulinemia. Lo spettro clinico associato // Minerva Med. — 1999. — Vol. 90, N 1–2. — P. 1-5.
4. Ramos-Casals M., Font J. Crioglobulinemia mixta. Esencial? // Med. Clin. (Barc.) — 1999. — Vol. 113, N 15. — P. 577-578.
5. Scotto G., Cibelli D. C., Palumbo E. Crioglobulinemia mista in pazienti con infezione da HCV e con coinfezione HCV/HIV // Infez. Med. — 2004. — Vol. 12, N 2. — P. 101-107.
6. Константинова Н. А., Курсанов А. Ю. Оценка кріоглобулінов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. — 1989. — № 11. — С. 62-65.
7. Polymerase chain reaction for the detection of HCV-RNA: cryoglobulinaemia as a cause for false negative results / A. Colantoni, N. De Maria, R. Idilman, D. H. Van Thiel // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 29. — P. 273-274.
8. Андрейчин М. А., Господарський І. Я., Луцук О. С. Спосіб діагностики гепатитів В і С. Деклараційний патент на винахід // 2003. — Бюл. № 11.

