

Применение методики гепаринокриофракционирования плазменных белков в лечении больных с криоглобулинемиями

Г.Ю. Белинин¹
В.И. Васильев²
Е.Е. Ефремов³

Л.А. Горгидзе⁴✉,
e-mail: lana380@mail.ru
Н.И. Зозуля⁴

Т.Н. Моисеева⁴
Л.С. Аль-Ради⁴
С.А. Васильев⁴

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

² Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

Резюме

Введение. В настоящее время термин «криоглобулинемия» используется при выявлении *in vitro* в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые выпадают в осадок при температуре ниже 37 °С; *in vivo* они образуют иммунные комплексы, способные откладываться в мелких сосудах и активировать систему комплемента с развитием лейкоцитокластического васкулита. Криоглобулинемии могут развиваться при различных лимфопролиферативных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Цель исследования. Отработка методики криофракционирования плазменных белков (селективного плазмафереза с применением гепарина в качестве стимулятора опсонической активности фибронектина и очищенной аутоплазмы для возмещения удаленного объема), оценка эффективности и переносимости отработываемой методики в лечении больных с криоглобулинемиями.

Материалы и методы. Было пролечено 159 больных (120 женщин и 39 мужчин в возрасте от 21 до 83 лет).

Результаты исследования. Методика гепаринокриофракционирования является высокоэффективной методикой экстракорпорального очищения крови, позволяющей избирательно удалять из плазмы крови больных такие патологические компоненты, как криоглобулины (до 100% от исходного содержания), адгезивные белки (до 84% от исходного содержания), фибронектиновые и иммунные комплексы (до 7% от исходного содержания). Удаётся значительно и достоверно снизить уровень криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, неспецифических маркеров воспаления, суточной протеинурии, а также нормализовать исходно сниженную концентрацию компонентов комплемента и гемоглобина в крови больных с криоглобулинемиями до и после проведения процедуры криофракционирования. Очищенная предложенным методом аутоплазма представляет собой раствор альбумина и нормальных иммуноглобулинов, что позволяет использовать ее для плазмозамещения при проведении курса процедур криофракционирования, в среднем 7 процедур с интервалом 1–2 дня.

Заключение. Методику криофракционирования с использованием гепарина и очищенной аутоплазмы можно и нужно широко применять в составе комплексного лечения больных с криоглобулинемиями. Проведение 6–7 сеансов криофракционирования плазмы позволяет эффективно и избирательно убирать криоглобулины из плазмы крови. Применение очищенной аутоплазмы позволяет избежать использования препаратов крови при плазмаферезе. Предложенная методика позволяет значительно улучшить эффективность и переносимость проводимой медикаментозной терапии и увеличить продолжительность ремиссии заболевания.

Ключевые слова: криоглобулинемии, плазмаферез, криоаферез, криофракционирование, гепаринокриофракционирование, плазменные белки

Для цитирования: Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Горгидзе Л.А., Зозуля Н.И., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Васильев С.А. Применение методики гепаринокриофракционирования плазменных белков в лечении больных с криоглобулинемиями. *Медицинский совет.* 2020;(11):210–218. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-210-218.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method in the treatment of patients with cryoglobulinemia

Gennadij Ju. Belinin¹
Vladimir I. Vasiliev²
Eugene E. Efremov³

Lana A. Gorgidze⁴✉,
e-mail: lana380@mail.ru
Nadezhda I. Zozulya⁴

Tatiana N. Moiseeva⁴
Liubov S. Al-Radi⁴
Sergey A. Vasiliev⁴

¹ RZD-Medicine Central Clinical Hospital; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

⁴ National Research Center for Hematology; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Introduction. The term “cryoglobulinemia” is currently used to identify immunoglobulins *in vitro* in the blood serum that precipitate at temperatures below 37 °С; *in vivo* they form immune complexes that can be deposited in small vessels and activate the

complement system with the development of leukocytoclastic vasculitis. Cryoglobulinemia may develop in various lymphoproliferative, autoimmune and infectious diseases.

Aim of study. To develop the technique of plasma proteins cryofractionation (selective plasmapheresis with the use of heparin as a stimulant of fibronectin opsonic activity and purified autoplasm to compensate for the removed volume), to evaluate the effectiveness and tolerability of the developed technique in the treatment of patients with cryoglobulinemia.

Materials and methods. 159 patients were treated (120 women and 39 men aged 21 to 83 years).

Research results. Heparinocryofractionation technique is a highly effective method of extracorporeal blood purification, which allows to selectively remove from the patients' plasma such pathological components as cryoglobulins (up to 100% of the initial content), adhesive proteins (up to 84% of the initial content), fibronectin and immune complexes (up to 7% of the initial content). It is possible to reduce significantly and reliably the level of cryoglobulins, circulating immune complexes, non-specific markers of inflammation, daily proteinuria, as well as to normalize the initially reduced concentration of complement components and hemoglobin in the blood of patients with cryoglobulinemia before and after the procedure of cryofractionation. Purified by the proposed method autoplasm is a solution of albumin and normal immunoglobulins, which allows to use it for plasma substitution during a course of cryofractionation procedures, on average 7 procedures with an interval of 1–2 days.

Conclusion. The technique of cryofractionation using heparin and purified autoplasm can and should be widely used in the complex treatment of patients with cryoglobulinemia. Carrying out 6–7 sessions of plasma cryofractionation allows to remove cryoglobulins from plasma effectively and selectively. Application of purified autoplasm allows to avoid using of blood preparations in plasmapheresis. The proposed method allows to significantly improve the efficiency and tolerance of medication therapy and increase the duration of disease remission.

Keywords: cryoglobulinemia, plasmapheresis, cryoapheresis, cryofractionation, heparinocryofractionation, plasma proteins

For citation: Belinin G.Ju., Vasiliev V.I., Efremov E.E., Gorgidze L.A., Zozulya N.I., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Vasiliev S.A. Application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method in the treatment of patients with cryoglobulinemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):210–218. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-210-218.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Криоглобулинемии (КГ) на сегодняшний день являются одной из актуальных проблем клинической иммунологии, которая рассматривается на стыке таких разделов медицинской науки, как ревматология, трансфузиология, гематология и вирусология. КГ часто выявляются при заболеваниях аутоиммунной природы (синдроме Шегрена, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аутоиммунной гемолитической анемии и др.), гемобластозах (множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема, хронических лейкозах, лимфомах и др.), вирусных и бактериальных инфекциях (гепатитах В и С, хламидиозах и др.) [1, с. 5; 2, с. 4; 3, с. 64]. Выделяют три типа КГ: 1-й тип (10–15% случаев) – выявляются моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA), не обладающие активностью ревматоидного фактора; данный тип связан с такими заболеваниями, как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз, В-клеточные лимфомы. Второй и третий типы КГ объединяют под названием «смешанная КГ». Второй тип (50–60% больных) – обнаруживаются моноклональные иммуноглобулины (чаще IgM), обладающие свойствами ревматоидного фактора, и поликлональный IgG; данный тип связан как с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), так и аутоиммунными и инфекционными состояниями (хронический гепатит С, реже В). Третий тип смешанной КГ (30–40% пациентов) – выявляют поликлональные IgM, IgG и C1q – субкомпонент комплемента. Этот тип КГ связан с аутоиммунными, лимфопролиферативными и инфекционными заболеваниями. Соотношение больных с КГ среди женщин и мужчин составляет 3:1 [4, с. 4].

Несмотря на то что количество больных с КГ с каждым годом увеличивается, активность ученых в исследовании

структуры криоглобулинов, проблем патогенеза и лечения КГ возрастает, многие вопросы остаются нерешенными. Например, не установлена четкая причинно-следственная связь увеличения концентрации криоглобулинов в крови, приобретения ими патологических свойств, приводящих к повреждению стенки сосудов и, следовательно, к проявлению клинической симптоматики заболевания [5, с. 32; 6, с. 2510].

Известно, что криоглобулины в небольшом количестве присутствуют в крови здоровых людей. Следовательно, можно предположить, что их выработка является нормальным физиологическим звеном в процессе иммунного ответа. Увеличение концентрации криоглобулинов может являться следствием как усиленной их выработки, так и нарушенной элиминации [1, с. 9]. Однако, несмотря на современное понимание этих проблем, они до настоящего времени остаются малоизученными.

В результате физико-химических исследований особенностей криоглобулинов было установлено, что они представляют собой весьма вариабельную группу Ig с индивидуальными особенностями строения и растворимости. Объединяет их только то, что при температуре ниже +37 °С они начинают образовывать гель либо осадок, который снова растворяется при нагревании его до этого температурного порога. Причем чем выше концентрация криоглобулинов, тем выше температура преципитации этих белков [7, с. 16385; 8, с. 450].

Широкий спектр заболеваний, при которых выявляется КГ, может быть во многом объяснен именно подобной гетерогенностью и вариабельностью как самих криоглобулинов, так и концентрации их в крови больных.

Неизвестно, почему одно и то же заболевание может протекать как с наличием КГ, так и без нее. Однако совершенно четко установлено, что наличие КГ утяжеляет тече-

ние основного заболевания, приводит к более выраженным клиническим проявлениям и является плохим прогностическим признаком [3, с. 63; 9, с. 68; 10, с. 1080].

Применение методов экстракорпорального очищения крови, в частности плазмафереза, позволяет достаточно быстро и существенно снизить уровень циркулирующих криоглобулинов, освободить стенки кровеносных сосудов от фиксированных криоглобулиновых комплексов, улучшить микроциркуляцию и, следовательно, снять острую патологического процесса, увеличить эффективность проводимой медикаментозной терапии [11, с. 68; 12, с. 407].

Одной из проблем плазмафереза является то, что вместе с патологическими компонентами крови удаляются также и нормальные, обеспечивающие жизненно необходимые физиологические процессы в организме (белки, электролиты). Хотя доказано, что перечисленные компоненты достаточно быстро восстанавливаются и даже повышают свою активность, определить тот порог безопасного удаления их из крови, за которым может начаться катастрофа, довольно затруднительно [13, с. 45; 14, с. 349; 15, с. 866].

Применение для плазмозамещения донорских компонентов крови (свежезамороженной плазмы, альбумина) может ослабить эту проблему, но здесь мы сталкиваемся с опасностями уже самой трансфузии чужеродной плазмы: с передачей гемотрансмиссивных инфекций (гепатитов, ВИЧ, цитомегаловирусов и других вирусных и бактериальных инфекций), с возможными аллергическими реакциями, с проблемами аллоиммунизации, иммуносупрессии, с возможным нарушением микроциркуляции, функции печени, почек и т.д. Да и стоимость лечения в таком случае существенно возрастает.

Интенсивность и длительность проведения лечебного плазмафереза у больных с КГ (а такие больные как раз и нуждаются в достаточно интенсивном и продолжительном применении плазмафереза) сдерживаются наличием исходной гипопроотеинемии, а также исходно скомпрометированной иммунной системы. То есть удалять много плазмы и часто проводить плазмаферезы нельзя, т.к. уровень общего белка и так низкий, а возмещать плазмпотерю донорской плазмой опасно из-за высокого риска осложнений.

Один из вариантов селективного афереза – криоаферез (КА) позволяет избирательно удалить из плазмы патологические компоненты (в данном случае криоглобулины), принимающие участие в патогенезе основного заболевания, а очищенную аутоплазму больного перелить ему обратно. Тем самым появляется возможность проводить интенсивные курсы лечебного плазмафереза без применения донорской плазмы и альбумина, не боясь развития глубокой гипопроотеинемии и связанных с ней осложнений [11, с. 68; 16, с. 2]. В настоящее время известны несколько методик проведения КА: каскадная фильтрация плазмы, криосорбция, гепариновая криопреципитация, гепаринокриофракционирование плазменных белков (ГКФБ) [16, с. 2; 17, с. 120; 18, с. 239].

Целью данной работы является разработка нового метода экстракорпорального очищения крови, позволяющего максимально сохранить в плазме жизненно важные белковые компоненты и электролиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было пролечено 159 больных с наличием КГ (120 женщин и 39 мужчин) в возрасте от 21 до 83 лет, средний возраст составил $55 \pm 16,7$ года. Из них: 35 – с моноклональной КГ I типа; 94 – со смешанной КГ с моноклональным компонентом II типа; 30 – со смешанной поликлональной КГ III типа. Критериями включения в исследование являлись: наличие КГ, трофических расстройств (эрозии, язвы), микроциркуляторных нарушений, синдрома Рейно, отсутствие ответа на медикаментозную терапию (применение стероидных гормонов, дезагрегантов, антикоагулянтной терапии, моно- и полихимиотерапии). Обязательным критерием проведения процедур КФ было наличие информированного согласия пациента. В контрольную группу входили 129 пациентов (92 женщины и 37 мужчин) в возрасте от 23 до 81 года, средний возраст составил $52 \pm 17,4$ года. Из них: 28 – с моноклональной КГ I типа; 77 – со смешанной КГ с моноклональным компонентом II типа; 24 – со смешанной поликлональной КГ III типа (табл. 1). Критериями включения в контрольную группу являлись: наличие КГ, трофических расстройств (эрозии, язвы), микроциркуляторных нарушений, синдрома Рейно, наличие ответа на медикаментозную терапию (применение стероидных гормонов, дезагрегантов, антикоагулянтной терапии, моно- и полихимиотерапии).

- Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам заболеваний и типам КГ
- Table 1. Distribution of patients by nosological forms of diseases and types of cryoglobulinemia

Нозологическая форма	Тип КГ			Всего
	I	II	III	
Болезнь Шегрена	-	33	25	58
ЛПЗ ¹	35	30	5	70
Эссенциальная КГ	-	31	-	31
Всего	35	94	30	159

¹ ЛПЗ: крупноклеточная лимфома – 21, множественная миелома – 9, макроглобулинемия Вальденстрема – 22, лимфоцитоз селезенки – 18.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование больных до и после применения указанной лечебной методики проводилось в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», ЦКБ «РЖД-Медицина», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ.

Определение концентрации криоглобулинов проводилось методами криопреципитации в капиллярах и лазерной нефелометрии. Для выявления и типирования моноклональных иммуноглобулинов использовалась иммунохимическая диагностика, включающая электрофорез в геле агарозы сыворотки крови и концентрированной мочи с последующей денситометрией электрофореграмм; иммунофиксацию и/или иммуноэлектрофорез с моноспе-

цифическими антисыворотками: анти-g, анти-a, анти-m, анти-e, анти-d, анти-k, анти-l; количественное определение поликлональных IgA, IgM, IgG методом радиальной иммунодиффузии [19, с. 214] (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, лаборатория гуморального иммунитета, завлабораторией к.м.н. Е.Ю. Варламова). Определение концентрации плазменного фибронектина, фибриногена, иммунных комплексов проводилось ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ (лаборатория иммунохимии, завлабораторией Е.Е. Ефремов). Концентрацию плазменного фибронектина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием меченных пероксидазой аффиноочищенных антител к фибронектину человека [20, с. 104]. Уровень фибриногена определяли методом иммуноферментного анализа и методом Клаусса.

Лабораторные показатели определяли до начала курса ГКФБ, после 3–4-й процедуры и по окончании курса (7 процедур). При лабораторном обследовании определяли также скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и содержание гемоглобина, проводили биохимический анализ крови (ЦРБ).

Контроль лабораторных показателей для оценки стабильности эффекта проводился через 6 и 12 мес. после окончания курса процедур ГКФБ.

Методика ГКФБ осуществляется следующим образом:

Пункцируется локтевая вена и производится эксфузия 500 мл цельной крови в большой отсек стерильного пластикового сдвоенного контейнера типа «Гемакон 500/300», содержащий гемоконсервант «Глюгидир» или CPDA-1, после чего больному начинают капельное внутривенное введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Контейнер с кровью центрифугируют со скоростью 1 800 об/мин ($g = 1000-1100$) при $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин (Методика проведения интенсивного лечебного прерывистого плазмафереза. Москва, 1988, утверждена МЗ СССР 18.11.1988). Отцентрифугированную плазму с помощью плазмозекстрактора переводят во второй отсек контейнера «Гемакон 500/300», а эритроцитную массу ресуспензируют 80 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида и возвращают больному, после чего начинают следующую эксфузию цельной крови. В отделенную плазму добавляют гепарин в количестве 3000–5000 Ед/л, после чего гепаринизированную плазму замораживают при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, а затем центрифугируют в замороженном состоянии при температуре $+21-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ со скоростью 3 500 об/мин ($g = 4500-5000$) в течение 40–45 мин. Плазма в процессе центрифугирования размораживается и разделяется на различные по удельной плотности фракции с образованием осадка (фракционируется). Супернатант с помощью плазмозекстрактора отделяется от осадка в контейнер «Компопласт 300» и вводится больному для возмещения плазмопотери во время повторного плазмафереза.

За одну процедуру удаляется и обрабатывается в среднем 1,5 л плазмы; объем очищенной аутоплазмы, возвращаемой пациенту, составляет в среднем 1,3 л (86% от удаленного объема). Курс ГКФБ состоит из 7 процедур с интервалом 1–2 дня.

Для оценки нормальности распределения признаков, сравнения групп больных с применением критериев Стьюдента и Манна – Уитни использовали пакет программы Microsoft Excell 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе отработки методики (387 исследований) были определены: оптимальная доза вводимого в плазму стандартного нефракционированного гепарина (3000–5000 Ед/л), скорость (3500 об/мин ($g = 4500-5000$)), температура ($+21-22\text{ }^{\circ}\text{C}$) и время центрифугирования гепаринизированной замороженной плазмы (40–45 мин). Критериями оптимальности служили как визуальное количество и структура осадка, так и степень очищения плазмы. Для этого брали пробы плазмы до и после ее обработки и определяли концентрацию как патологических компонентов (адгезивных белков, иммунных и фибронектиновых комплексов, криоглобулинов), так и нормальных белков (альбумина, иммуноглобулинов).

Проанализировав приведенные в табл. 2 данные, можно сказать, что очищенная методом ГКФБ плазма практически представляет собой раствор аутологичного альбумина с сохраненным высоким уровнем нормальных иммуноглобулинов.

- **Таблица 2.** Степень очистки плазмы крови при применении методики ГКФБ
- **Table 2.** The degree of blood plasma purification after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method

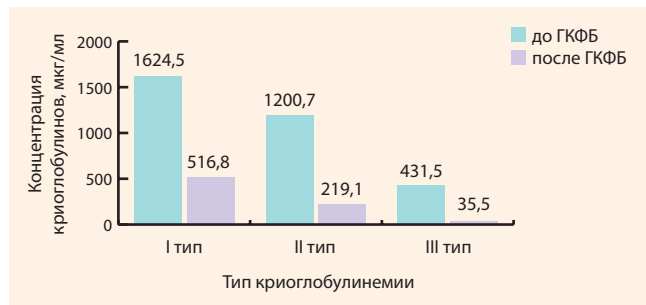
Наименование компонента	Удаляемое количество (в % от исходного содержания)
Фибронектин	84
Фибриноген	38
Фактор Виллебранда	92
Криоглобулины	100
Криофибриноген	100
Альбумин	8
Имуноглобулины	7

Как показано выше, при использовании метода ГКФБ из обработанной плазмы полностью удаляются криоглобулины. Но как они ведут себя при проведении курса процедур КА в сыворотке крови больных?

Из рис. 1 видно, что исходный повышенный уровень криоглобулинов удается значительно снизить, а при КГ III типа даже практически нормализовать, что сразу же положительно отражается и на общем состоянии больного, и на выраженности клинических симптомов заболевания.

Ведущими клиническими проявлениями у пациентов с КГ были: лихорадка, пурпура, синдром Рейно, суставной синдром, полинейропатия, лимфоаденопатия, язвенно-некротический васкулит, поражение почек, легких, слюнных желез, гепатоспленомегалия. Причем для КГ I типа более характерными являлись язвенно-некротические поражения кожи и синдром Рейно; для II и III типа КГ – лихорадка, пур-

● **Рисунок 1.** Концентрация криоглобулинов в сыворотке после проведения курса ГКФБ
 ● **Figure 1.** The blood serum cryoglobulins concentration. after the course of PPCH



пура, проявления системного васкулита, поражение слюнных желез. По данным лабораторных исследований выявлялось повышение уровня криоглобулинов, неспецифических маркеров воспаления, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); был существенно снижен уровень комплемента, отмечалась выраженная анемия, протеинурия.

Динамика клинико-лабораторных показателей в результате проведенного лечения представлена ниже (табл. 3–5).

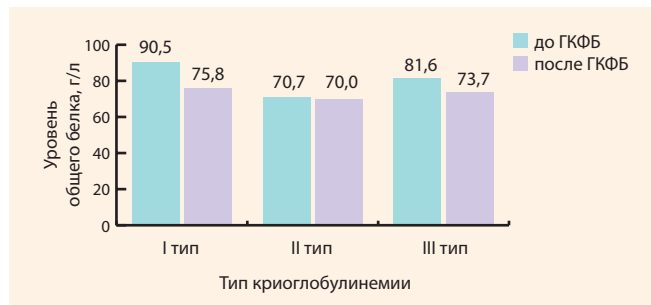
Как видно из табл. 3–5, в результате применения ГКФБ у пациентов снижается не только уровень криоглобулинов, но и ЦИК, неспецифических маркеров воспалительной активности: фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), серомукоидов, СОЭ, а также уровень суточной протеинурии; исходно сниженные показатели компонентов комплемента и гемоглобина имеют тенденцию к нормализации.

Некоторое улучшение в состоянии больных мы отмечали практически сразу же после начала проведения курса ГКФБ. Существенная регрессия клинических проявлений, заключающаяся в резком уменьшении выраженности и даже полном исчезновении пурпуры, артралгий, парестезий и зябкости в конечностях, «сухого синдрома», проявлений системного васкулита с поражением внутренних органов (легких, почек, печени, слюнных желез), а также в явной тенденции к заживлению язвенных дефектов кожи и слизистых, достигалась к 6–7-й процедуре ГКФБ. Дальнейшее продолжение процедур ГКФБ уже не приводило к усилению положительного эффекта и не сказывалось на устойчивости полученного результата. Поэтому мы ограничили курс лечения семью процедурами.

Отдельной строкой нужно упомянуть уровень общего белка, динамика которого для большей наглядности представлена на рис. 2.

Как показано на рис. 2, повышенный уровень общего белка в сыворотке крови у больных с КГ I типа, характерной для парапротеинемических гемобластозов, нормализовался; у больных с КГ II и III типов – практически не изменился и остался в пределах нормы. Такой результат получен благодаря тому, что почти все нормальные аутологичные иммуноглобулины и альбумин возвращаются больному. Следовательно, можно широко применять данную методику экстракорпорального очищения крови даже у тяжелых больных с исходным низким уровнем белка без использования аллогенных белковых препара-

● **Рисунок 2.** Динамика общего белка сыворотки крови больных при проведении курса ГКФБ
 ● **Figure 2.** Changes in total serum protein of patients with the course of PPCH



тов и компонентов донорской крови (альбумина, протеина, свежезамороженной плазмы), не боясь усугубления гипопроteinемии и связанных с этим осложнений.

Динамическое наблюдение за больными показало, что при поликлональной КГ III типа достигнутый положительный результат лечения является наиболее устойчивым. У таких больных в течение нескольких лет после проведения курса КА уровень криоглобулинов не увеличивается, соответственно, не нарастает и клиника заболевания.

При КГ I и II типов положительный эффект менее стойкий, что связано, как правило, с продолжением секреции моноклонального компонента криоглобулинов. Причем чем выше уровень такой секреции, т. е. концентрации крио-

● **Таблица 3.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов с КГ I типа до и после проведения ГКФБ (n = 35, p < 0,01)

● **Table 3.** Clinical and laboratory parameters in patients with type I cryoglobulinemia before and after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method (n = 35, p < 0,01)

Клинические проявления	До КА	После КА
Язвенно-некротический васкулит	++	–
Синдром Рейно	++	±
Пурпура	+	–
Артропатия	+	–
Полинейропатия	+	–
Гепатоспленомегалия	+	±
Лихорадка	+	–
Лабораторные показатели (в скобках – норма)		
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	1 624,5 ± 318,7	516,8 ± 185,1
Фибриноген, г/л (2–4)	8,3 ± 1,2	3,4 ± 0,4
СРБ, мг % (до 2)	10,6 ± 2,5	2,9 ± 0,6
Серомукоиды, ед. (0,21–0,27)	0,54 ± 0,17	0,35 ± 0,1
ЦИК, ед. ОП (до 130)	518,6 ± 194,1	273,8 ± 131,3
СОЭ, мм/ч (2–15)	56,6 ± 9,8	24,8 ± 6,4
С ₃ -комп. комплемента, мг % (>55)	39,5 ± 7,9	57,6 ± 9,2
С ₄ -комп. комплемента, мг % (>12)	6,2 ± 2,8	14,5 ± 3,9
Гемоглобин, г/л (115–150)	98,6 ± 8,3	118,8 ± 14,2
Суточная протеинурия, ‰ (0)	3,8 ± 1,9	0,21 ± 0,12

● **Таблица 4.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов с КГ II типа до и после проведения ГКФБ (n = 94, p < 0,01)

● **Table 4.** Clinical and laboratory parameters in patients with type II cryoglobulinemia before and after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method (n = 94, p < 0,01)

Клинические проявления	До КА	После КА
Лихорадка	++	-
Полинейропатия	++	±
Лимфоаденопатия	++	-
Пурпура	++	-
Артропатия	++	-
Язвенно-некротический васкулит	++	-
Интерстициальный пневмонит	++	+
Поражение ЖКТ	++	±
Рецидивирующий паротит	++	-
Синдром Рейно	+	±
Интерстициальный нефрит	+	-
Гепатоспленомегалия	+	-
Увеличение слюнных желез	II ст.	0-I ст.
Ксеростомия	III ст.	I-II ст.
Лабораторные показатели (в скобках – норма)		
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	1200,7 ± 217,3	219,1 ± 98,8
Фибриноген, г/л (2–4)	5,0 ± 1,1	3,3 ± 0,6
ЦРБ, мг % (до 2)	4,3 ± 2,4	1,7 ± 1,0
Серомукоиды, ед. (0,21–0,27)	0,5 ± 0,18	0,37 ± 0,09
ЦИК, ед. ОП (до 130)	424,8 ± 225,1	201,4 ± 86,9
СОЭ, мм/ч (2–15)	40,9 ± 7,3	20,7 ± 9,9
C ₃ -комп. компонента, мг % (>55)	45,7 ± 12,3	60,8 ± 8,4
C ₄ -комп. компонента, мг % (>12)	8,3 ± 4,7	16,3 ± 3,8
Гемоглобин, г/л (115–150)	100,7 ± 14,1	116,8 ± 10,3
Суточная протеинурия, ‰ (0)	1,6 ± 0,8	0,15 ± 0,1

глобулинов, тем меньше длительность ремиссии заболевания. У таких больных в составе комплексного лечения, включающего полихимиотерапию или иммуносупрессоры, необходимо проводить повторные курсы ГКФБ, что позволяет облегчить их состояние и улучшить результативность и переносимость медикаментозной терапии (табл. 6).

● **Таблица 6.** Количество больных, которым потребовались повторные курсы ГКФБ

● **Table 6.** Number of patients who required repeated courses of plasma proteins cryoheparinoprecipitation

Тип КГ	Количество повторных больных	
	Через 6–8 мес.	Через 12–14 мес.
I	14 (40%)	11 (31%)
II	19 (20%)	30 (32%)
III	-	4 (13%)

● **Таблица 5.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов с КГ III типа до и после проведения ГКФБ (n = 30, p < 0,01)

● **Table 5.** Clinical and laboratory parameters in patients with type III cryoglobulinemia before and after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method (n = 30, p < 0,01)

Клинические проявления	До КА	После КА
Пурпура	++	-
Артропатия	++	-
Синдром Рейно	+	-
Лимфоаденопатия	+	-
Полинейропатия	+	-
Интерстициальный пневмонит	+	±
Поражение ЖКТ	+	±
Рецидивирующий паротит	++	-
Увеличение слюнных желез	II ст.	0-I ст.
Ксеростомия	III ст.	I-II ст.
Лабораторные показатели (в скобках – норма)		
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	492,5 ± 180,6	86,8 ± 26,2
Фибриноген, г/л (2–4)	4,2 ± 0,8	3,2 ± 0,5
ЦРБ, мг % (до 2)	2,5 ± 1,7	1,1 ± 0,6
Серомукоиды, ед. (0,21–0,27)	0,32 ± 0,08	0,27 ± 0,05
ЦИК, ед. ОП (до 130)	422,6 ± 158,0	160,3 ± 81,1
СОЭ, мм/ч (2–15)	33,0 ± 8,6	15,6 ± 5,2
C ₃ -комп. компонента, мг % (>55)	55,3 ± 8,4	60,5 ± 3,8
C ₄ -комп. компонента, мг % (>12)	13,2 ± 3,4	17,1 ± 1,6
Гемоглобин, г/л (115–150)	118,2 ± 11,2	125,3 ± 10,0
Суточная протеинурия, ‰ (0)	0,3 ± 0,1	0,09 ± 0,07

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концентрация криоглобулинов в сыворотке крови больных с наличием КГ весьма вариабельна и зависит от ее типа. Наиболее высоким является уровень моноклональных криоглобулинов I типа, который может превышать норму в десятки и сотни раз. Существенно ниже концентрация смешанных криоглобулинов II типа. Поликлональная КГ III типа характеризуется, как правило, незначительно повышенным уровнем криоглобулинов [1].

С уровнем криоглобулинов в крови больных коррелируют и клинические проявления КГ: чем он выше, тем тяжелее состояние больного. Повышение концентрации криоглобулинов приводит к развитию таких тяжелых проявлений, как язвенно-некротический васкулит, геморрагический синдром, периферические тромбозы, дистальные некрозы конечностей [3, с. 63; 9, с. 68; 21, с. 2].

Применение известных на сегодня методик удаления криоглобулинов и макромолекулярных комплексов из циркуляторного русла (терапевтического плазмообмена, каскадной плазмифильтрации) в комплексном лечении больных с КГ дает аналогичные результаты [12, с. 407; 17, с. 120; 18, с. 239]. Однако у больных с криоглобулинеми-

ческим васкулитом часто нет полноценного сосудистого доступа, чтобы обеспечить достаточную скорость кровотока, необходимую для работы аппаратуры. Катетеризация центральных вен может снять эту проблему, однако существенно ограничивает возможность применения данной методики эфферентной терапии, например в амбулаторной практике, и создает дополнительный риск осложнений, связанных уже с самой этой операцией.

Наш опыт показывает, что обычный лечебный плазмаферез не приводит к такому значительному и длительному снижению концентрации моноклональных криоглобулинов, как каскадная плазмофильтрация или КА [22]. Возможно, именно обратное введение очищенной аутоплазмы, помимо поддержания уровня общего белка, каким-то образом тормозит их секрецию. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В состав криоглобулинов и криофибриногена входит фибронектин плазмы крови [23, с. 660; 24, с. 50; 25, с. 307]. Плазменный фибронектин является высокомолекулярным гликопротеином, обладающим опсонической активностью. Благодаря наличию в своем составе множества функционально активных центров, плазменный фибронектин способен связываться с фибрином, плазминогеном, активатором плазминогена тканевого типа, активированным XIII фактором свертывания крови, продуктами деградации фибриногена-фибрина, коллагеном, желатином, тромбоцитами, Т- и В-лимфоцитами, гепарином, ДНК, иммунными комплексами, содержащими IgM, IgG, C1q- и C3b-субкомпоненты комплемента, парапротеинами, криоглобулинами, фрагментами клеточных мембран и другими объектами фагоцитоза. Связываясь с перечисленными лигандами, плазменный фибронектин выводит их из циркуляторного русла через моноцитарно-макрофагальную систему [25, с. 308].

В наших предварительных исследованиях было показано, что инкубация плазмы крови в присутствии гепарина на холоде приводит к полимеризации фибронектина и выпадению его в осадок [22, с. 39].

Гепарин в этой реакции играет роль стимулятора опсонической активности фибронектина. С его помощью конформационная структура фибронектина переходит из глобулярной в развернутую. Это приводит к связыванию функционально активных центров фибронектина с патологическими компонентами крови [26, с. 54].

Мы предположили, что в этом процессе в комплексе с фибронектином из плазмы крови будут элиминироваться патологические иммунные комплексы, адгезивные белки, парапротеины, в т. ч. криоглобулины и криофибриноген, т. е. те патологические компоненты, которые принимают участие в патогенезе заболевания. Мы также показали, что истощить запасы фибронектина в организме, удаляя его в больших количествах при плазмаферезе, практически невозможно; уровень его неизбежно восстанавливается через 24–48 ч. При этом инфекционных осложнений не наблюдается [22, с. 39]. Эти данные явились теоретическими предпосылками для разработки методов селективного плазмафереза – методов, в которых плазменный фибронектин целенаправленно используется в качестве


ловушки для элиминации патологических макромолекулярных белковых комплексов.

Первый разработанный метод – гепариновая криопрципитация – был предложен С.А. Васильевым и соавт. в 1984 г. Тогда же началась работа по модификации и усовершенствованию методик очищения плазмы крови, которая привела в 1990 г. к разработке и началу клинического применения метода ГКФБ при проведении селективного плазмафереза – КА [16, с. 95]. Методика селективного плазмафереза с ГКФБ и применением очищенной аутоплазмы для возмещения удаленного объема разработана в отделении гравитационной хирургии крови ЦКБ «РЖД-Медицина» совместно с кафедрой гематологии и интенсивной терапии РМАПО [16, с. 1].

Таким образом, мы установили, что ГКФБ является высокоэффективной методикой экстракорпорального очищения крови, позволяющей избирательно удалять из плазмы крови больных такие патологические компоненты, как криоглобулины, адгезивные белки, фибронектиновые и иммунные комплексы. Удастся значительно снизить уровень криоглобулинов, ЦИК, неспецифических маркеров воспаления, суточной протеинурии, а также нормализовать исходно сниженную концентрацию компонентов комплемента и гемоглобина в крови больных с КГ всех трех типов.

Очищенная методом ГКФБ аутоплазма представляет собой раствор альбумина и нормальных иммуноглобулинов, что позволяет использовать ее для плазмозамещения при проведении курса процедур КФ (в среднем 7 процедур с интервалом 1–2 дня). Реинфузия очищенной аутоплазмы позволяет избежать развития гипопротемии и, следовательно, применения плазмозаменителей, белковых препаратов и компонентов донорской крови при проведении КФ. Тем самым предотвращается возможность заражения больного гемотрансмиссивными инфекциями (ВИЧ, гепатиты и др.) и нивелируется риск развития аллогенной сенсibilизации и аллергических реакций.

ГКФБ позволяет добиться существенной и стойкой регрессии клинических проявлений заболевания и облегчить страдания больного, а также увеличить результативность проводимой медикаментозной терапии. Устойчивый положительный эффект ГКФБ отмечается у больных с поликлональной КГ. Пациентам с наличием моноклональной секреции, как правило, требуется проведение повторного курса ГКФБ, но не ранее чем через 6 мес. после окончания предыдущего.

В заключение необходимо отметить, что ГКФБ можно и нужно широко применять в составе комплексного лечения больных с КГ. Он позволяет значительно облегчить существование таких больных, улучшить эффективность и переносимость проводимой медикаментозной терапии, увеличить продолжительность ремиссии заболевания. ГКФБ не менее эффективно, чем метод каскадной плазмофильтрации, но технически проще и более доступно для больных. 

Поступила / Received 18.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

Список литературы

1. Константинова Н.А. *Криоглобулины и патология*. М.: Медицина; 1999.
2. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4–13. doi: 10.1136/jcp.55.1.4.
3. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю., Тупицин Н.Н., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2004;76(8):61–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17109831>.
4. Takada S., Shimizu T., Hadano Y., Matsumoto K., Kataoka Y., Arima Y. et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012;6(1):3–8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
5. Анфимова М.Л., Лебедева Т.В., Васильев В.И. Фибронектин, криоглобулинемия и иммунные комплексы у пациентов с синдромом Шегрена. *Российский иммунологический журнал*. 1996;1:30–34.
6. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculiti. *Arthr Rheum*. 1999;42(12):2507–2516. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2507::AID-ANR2>3.0.CO;2-#.
7. Brandau D.T., Trautman P.A., Steadman B.L., Lawson E.Q., Middaugh C.R. The temperature-dependent stoichiometry of mixed cryoimmunoglobulins. *J Biol Chem*. 1986;261(35):16385–16391. Available at: <https://www.jbc.org/content/261/35/16385.abstract>.
8. Brandau D.T., Lawson E.Q., Middaugh C.R., Litman G.W. The effect of interchain disulfide bond cleavage on the cold induced precipitation of cryoimmunoglobulins. *Immunol Investigation*. 1986;15(5):447–462. doi: 10.3109/08820138609054916.
9. Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. Криоглобулинемия при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 1990;62(5):66–70.
10. Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A., Dafni U., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death or neoplasia in HIV-1 infection. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(12):1078–1082. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00934.x.
11. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Селективный плазмаферез с гепаринокриофракционированием плазменных белков в терапии больных с иммунокомплексной патологией и фибронектинокомплексным синдромом. В: *Успехи теоретической и клинической медицины. Материалы II сессии Российской Медицинской Академии последипломного образования, посвященной 850-летию Москвы*. Вып. 2. М.; 1997.
12. Ferri C., Gremignai G., Bombardieri S., Moriconi L., Pontrandolfo A., Vitali C. et al. Plasma exchange in mixed cryoglobulinemia: the effect on renal, liver and neurologic involvement. *La Ricerca Clin Lab*. 1986;16(2):403–411. doi: 10.1007/bf02909369.
13. Баркаган З.С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. 2-е изд. М.: Медицина; 1988. 528 с.
14. Sieberth H.G., Kierdorf H., Glöckner W.M. Cascade filtration for separating plasma proteins of different molecular weights. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1980;17:347–352. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7243790/>
15. Twigley A.J., Hillman K.M. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia*. 1985;40(9):860–871. doi: 10.1111/j.1365-2044.1985.tb11047.x.
16. Васильев С.А., Арчвадзе В.Г., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А. и др. Селективный лимфаферез (метод избирательной элиминации из лимфы клеточных элементов и фибронектиновых комплексов) при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 1992;64(7):93–97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29272825>.
17. Ramunni A., Lauletta G., Brescia P., Salianni M.T., Montrone M., Chironna M. et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher*. 2008;23(3):118–122. doi: 10.1002/jca.20166.
18. Meilin E., Sela S., Kristal B. Heparin cryoprecipitation reduces plasma levels of non-traditional risk factors for atherosclerosis in vitro. *Blood Purif*. 2008;26(3):238–248. doi: 10.1159/000119543.
19. Toschi V., Renoldi P., Motta A., Cimminiello C., Arpaia G., Fiorini G.F. Plasma fibronectin and microvascular damage in essential mixed cryoglobulinemia. *Rheumatol Int*. 1987;7(5):213–216. doi: 10.1007/bf00541379.
20. Ермолин Г.А., Азова Е.А., Шиленок И.Г. Содержание плазменного фибронектина у новорожденных детей с гнойно-воспалительными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 1986;58(3):102–108.
21. Solimando A.G., Sportelli A., Troiano T., Demarinis L., Di Serio F., Ostuni A. et al. A multiple myeloma that progressed as type I cryoglobulinemia with skin ulcers and foot necrosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):1–5. doi: 10.1097/md.00000000000012355.
22. Васильев С.А., Савченко В.Г., Городецкий В.М., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. Изменение концентрации фибронектина в процессе проведения лечебного плазмафереза. Терапевтическая эффективность селективного удаления фибронектина при иммунокомплексной патологии. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):35–39.
23. Amrani D.L., Mosesson M.W., Hoyer L.W. Distribution of plasma fibronectin (cold-insoluble globulin) and components of Factor VIII complex after heparin-induced precipitation of plasma. *Blood*; 1982;59(3):657–663. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/6800421/Distribution-of-plasma-fibronectin-cold-insoluble-globulin-and-components-of-the-factor-VIII-complex>.
24. Anderson B., Rucker M., Entwistle R., Schmid F.R., Wood G.W. Plasma fibronectin is a component of cryoglobulins from patients with connective tissue and other diseases. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(1):50–54. doi: 10.1136/ard.40.1.50.
25. Kono I., Sakurai T., Kabashima T., Yamane K., Kashiwagi H. Fibronectin binds to C1q: possible mechanisms for their co-precipitation in cryoglobulins from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1983;52(2):305–310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6602675/>.
26. Ankel E.G., Homandberg G., Tooney N.M., Lai C.S. Heparin modulates conformational plasma fibronectin: an electron spin resonance spin label approach. *Arch. Biochem. Biophys*. 1986;244(1):50–56. doi: 10.1016/0003-9861(86)90093-7.

References

1. Konstantinova N.A. *Cryoglobulins and pathology*. Moscow: Meditsina; 1999. (In Russ.)
2. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4–13. doi: 10.1136/jcp.55.1.4.
3. Vasil'ev V.I., Probatova N.A., Varlamova E.Yu., Tupitsin N.N., Simonova M.V., Safonova T.N. et al. Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2004;76(8):61–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17109831>.
4. Takada S., Shimizu T., Hadano Y., Matsumoto K., Kataoka Y., Arima Y. et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012;6(1):3–8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
5. Anfimova M.L., Lebedeva T.V., Vassiliev V.I. Fibronectin, cryoglobulinemia and immune complexes patients with Sjogren's syndrome. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 1996;1:30–34. (In Russ.)
6. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculiti. *Arthr Rheum*. 1999;42(12):2507–2516. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2507::AID-ANR2>3.0.CO;2-#.
7. Brandau D.T., Trautman P.A., Steadman B.L., Lawson E.Q., Middaugh C.R. The temperature-dependent stoichiometry of mixed cryoimmunoglobulins. *J Biol Chem*. 1986;261(35):16385–16391. Available at: <https://www.jbc.org/content/261/35/16385.abstract>.
8. Brandau D.T., Lawson E.Q., Middaugh C.R., Litman G.W. The effect of interchain disulfide bond cleavage on the cold induced precipitation of cryoimmunoglobulins. *Immunol Investigation*. 1986;15(5):447–462. doi: 10.3109/08820138609054916.
9. Vasil'ev V.I., Khodarev N.V., Mach E.S. Cryoglobulinemia in Sjogren's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1990;62(5):66–70. (In Russ.)
10. Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A., Dafni U., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death or neoplasia in HIV-1 infection. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(12):1078–1082. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00934.x.
11. Vasilev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Selective plasmapheresis with plasma proteins heparin cryofractionation in the treatment of patients with immune complex pathology and fibronectin complex syndrome. In: *Uspekhi teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny. Materials of the 2nd session of the Russian Medical Academy of postgraduate education dedicated to the 850th anniversary of Moscow*. Issue 2. Moscow; 1997. (In Russ.)
12. Ferri C., Gremignai G., Bombardieri S., Moriconi L., Pontrandolfo A., Vitali C. et al. Plasma exchange in mixed cryoglobulinemia: the effect on renal, liver and neurologic involvement. *La Ricerca Clin Lab*. 1986;16(2):403–411. doi: 10.1007/bf02909369.
13. Barkagan Z.S. *Hemorrhagic diseases and syndromes*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1988. 528 p. (In Russ.)
14. Sieberth H.G., Kierdorf H., Glöckner W.M. Cascade filtration for separating plasma proteins of different molecular weights. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1980;17:347–352. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7243790/>
15. Twigley A.J., Hillman K.M. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia*. 1985;40(9):860–871. doi: 10.1111/j.1365-2044.1985.tb11047.x.
16. Vasilev S.A., Archvadze V.G., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Efremov E.E., Ermolin G.A. Selective lymphapheresis (method of selective elimination of cell elements and fibronectin complexes from the lymph) in systemic scleroderma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1992;64(7):93–97. (In Russ.)
17. Ramunni A., Lauletta G., Brescia P., Salianni M.T., Montrone M., Chironna M. et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher*. 2008;23(3):118–122. doi: 10.1002/jca.20166.

18. Meilin E., Sela S., Kristal B. Heparin cryoprecipitation reduces plasma levels of non-traditional risk factors for atherosclerosis in vitro. *Blood Purif.* 2008;26(3):238–248. doi: 10.1159/000119543.
19. Toschi V., Renoldi P., Motta A., Cimminiello C., Arpaia G., Fiorini G.F. Plasma fibronectin and microvascular damage in essential mixed cryoglobulinemia. *Rheumatol Int.* 1987;7(5):213–216. doi: 10.1007/bf00541379.
20. Ermolin G.A., Azova E.A., Shilenok I.G. Plasma fibronectin content in newborns with purulent-inflammatory diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 1986;58(3):102–108. (In Russ.)
21. Solimando A.G., Sportelli A., Troiano T., Demarinis L., Di Serio F., Ostuni A. et al. A multiple myeloma that progressed as type I cryoglobulinemia with skin ulcers and foot necrosis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):1–5. doi: 10.1097/md.00000000000012355.
22. Vasilev S.A., Savchenko V.G., Gorodetsiy V.M., Ermolin G.A., Kotelyanskiy V.Eh., Efremov E.E. The change of fibronectin concentration in the process of conducting therapeutic plasma exchange. Therapeutic effectiveness of fibronectin selective removal in immunocomplex pathology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 1984;56(6):35–39. (In Russ.)
23. Amrini D.L., Mosesson M.W., Hoyer L.W. Distribution of plasma fibronectin (cold-insoluble globulin) and components of Factor VIII complex after heparin-induced precipitation of plasma. *Blood;* 1982;59(3):657–663. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/6800421/Distribution-of-plasma-fibronectin-cold-insoluble-globulin-and-components-of-the-factor-VIII-complex>.
24. Anderson B., Rucker M., Entwistle R., Schmid F.R., Wood G.W. Plasma fibronectin is a component of cryoglobulins from patients with connective tissue and other diseases. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(1):50–54. doi: 10.1136/ard.40.1.50.
25. Kono I., Sakurai T., Kabashima T., Yamane K., Kashiwagi H. Fibronectin binds to C1q: possible mechanisms for their co-precipitation in cryoglobulins from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 1983;52(2):305–310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6602675/>.
26. Ankel E.G., Homandberg G., Tooney N.M., Lai C.S. Heparin modulates conformational plasma fibronectin: an electron spin resonance spin label approach. *Arch. Biochem. Biophys.* 1986;244(1):50–56. doi: 10.1016/0003-9861(86)90093-7.

Информация об авторах:

- Белинин Геннадий Юльевич**, заведующий отделением, врач-трансфузиолог высшей квалификационной категории, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2
- Васильев Владимир Иванович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии ревматических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А
- Ефремов Евгений Евгеньевич**, к.биол.н., руководитель лаборатории иммунохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; ORCID: 0000-0002-7756-7027
- Горгидзе Лана Анзоровна**, к.биол.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; ORCID: 0000-0001-5235-2356; e-mail: lana380@mail.ru;
- Зозуля Надежда Ивановна**, д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0001-7074-0926
- Моисеева Татьяна Николаевна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0001-9591-8508
- Аль-Ради Любовь Саттаровна**, к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0002-6702-9575
- Васильев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, врач-гематолог, ведущий научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0002-5695-3615

Information about the authors:

- Gennadiy Yu. Belinin**, head of the unit, Board Certified in Transfusiology, RZD-Medicine Central Clinical Hospital; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia
- Vladimir I. Vasiliev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the laboratory of intensive therapy of rheumatic diseases, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia
- Eugene E. Efremov**, Cand. of Sci. (Bio.), head of the immunochemistry laboratory, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-7756-7027
- Lana A. Gorgidze**, Cand. of Sci. (Bio.), senior researcher of the intensive care unit with express laboratory, Federal State Budgetary Institution «National Research Center for Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0001-5235-2356; e-mail: lana380@mail.ru;
- Nadezhda I. Zozulya**, Dr. of Sci. (Med.), hematologist, head of the Coagulopathy Unit, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0001-7074-0926
- Tatiana N. Moiseeva**, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, head of a consulting hematology unit with a day hospital for high-dose chemotherapy, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0001-9591-8508
- Liubov S. Al-Radi**, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, senior researcher, deputy head of the consulting hematology department with a day hospital for high-dose chemotherapy, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0002-6702-9575
- Sergey A. Vasiliev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, hematologist, leading researcher, consulting hematology department with a day hospital for high-dose chemotherapy, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0002-5695-3615