

На правах рукописи

**Шевцова
Татьяна Павловна**

**Криофибриногенемия: диагностика и клиническое значение
при системных заболеваниях**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на базе кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель:

Д.м.н., профессор кафедры
внутренних болезней
факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова

Моисеев Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
Профессор кафедры нефрологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России

Волгина Галина Владимировна

Доктор медицинских наук,
Ведущий научный сотрудник
Лаборатории сосудистой ревматологии
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Решетняк Татьяна Магомедалиевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «___»_____ 2019 года в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Криофибриногенемия (КФ) – малоизученный феномен, характеризующийся преципитацией на холоду особой термолабильной фракции белков, главным образом, фибриногена, в плазме крови (при более изученной криоглобулинемии преципитация происходит как в сыворотке, так и в плазме) [Donald R. Korst 1955, Saadoun 2009, Kolopp-Sarda 2012]. До сих пор однозначно не определены клиническое значение КФ, ее влияние на развитии осложнений и в целом на прогноз основного заболевания, ассоциированного с КФ [H. Blain 2000, Michaud 2013].

В последнее время все большее внимание уделяют изучению отдельных звеньев патогенеза и подходов к лечению КФ, особенно учитывая установленную у больных с этим феноменом достаточно высокую частоту развития тромбозов микрососудистого русла, а также крупных сосудов (чаще – вен), приводящих к трофическим нарушениям и различным поражениям кожи вплоть до язвенно-некротических [Saadoun 2009, Terrier 2011, Michaud 2015].

Выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную КФ, развивающуюся при инфекциях, ревматологических заболеваниях, злокачественных опухолях и некоторых других патологических состояниях. Описаны отдельные случаи или небольшие серии наблюдений первичной, идиопатической КФ [Belizna 2008, Lindsey R. Baden 2013], которая может протекать практически бессимптомно, но также приводить к тяжелым последствиям, включая ампутации конечностей и поражение внутренних органов, например, почек с развитием почечной недостаточности. Несмотря на то, что вторичная КФ несколько более известна, однако ее влияние на течение различных нозологических форм практически не изучалось. Опубликованы только единичные работы, в которых отмечено более тяжелое течение криоглобулинемического васкулита при наличии сопутствующей КФ и отдельные описания неблагоприятного эффекта КФ при других заболеваниях [Michaud M, 2015, Bonaci-Nikolic 2013, Ken Yoshida 2007].

Существующие в настоящее время методы выявления КФ не стандартизированы, большинство из них позволяют только качественно определять наличие или отсутствие криофибриногена, количественный анализ криоосадка (криопреципитата) в клинической практике проводится редко.

Между тем можно полагать, что совершенствование методов диагностики КФ будет способствовать улучшению понимания механизмов развития данного феномена, его вклада в

формирование различных поражений органов и тканей при системных ревматологических заболеваниях и при первичной КФ.

Цель исследования

Определить частоту и клиническое значение первичной КФ и КФ у больных системными воспалительными ревматологическими заболеваниями.

Задачи

- Установить частоту первичной КФ и вторичной КФ у больных с системными ревматологическими заболеваниями – АНЦА-ассоциированными васкулитами, системной красной волчанкой и другими нозологическими формами
- Оценить особенности клинической картины у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами и системной красной волчанкой в зависимости от наличия КФ
- Изучить взаимосвязь активности/тяжести течения АНЦА-ассоциированных васкулитов и системной красной волчанки с количественной характеристикой КФ
- Определить прогностическую значимость выявления КФ у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами и системной красной волчанкой

Научная новизна

Впервые на большой выборке больных с различными ревматологическими заболеваниями изучена частота выявления криофибриногенемии. Усовершенствована методика количественного анализа КФ на основе спектрофотометрического определения фибриногена. Проведена оценка криопреципитата у 72 больных с системными воспалительными ревматологическими заболеваниями.

Впервые установлена высокая частота криофибриногенемии у больных системными заболеваниями: почти у четверти больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами и системной красной волчанкой.

Оценено влияние наличия КФ на течение болезни, в том числе продемонстрировано увеличение риска развития у больных с КФ эрозивно-язвенных поражений кожи, а также тромботических осложнений. Установлена связь образования КФ у больных системными ревматологическими заболеваниями с нарушениями в системе фибринолиза (у больных ААВ и СКВ).

Впервые на российской популяции описаны клинические и лабораторные проявления первичной криофибриногенемии.

Практическое значение

Полученные в данном исследовании результаты обосновывают необходимость исследования КФ при различных системных ревматологических заболеваниях. Апробированный нами метод количественного определения КФ в собственной модификации прост в выполнении и может быть рекомендован при обследовании больных с системными заболеваниями особенно протекающих с упорным кожным синдромом. Показания к проведению качественного и количественного анализа на криофибриноген у больных с ААВ и СКВ вытекают из полученных в ходе работы результатов, свидетельствующих о повышении индексов необратимых повреждений при наличии сопутствующей КФ.

Выявление криофибриногена позволяет своевременно проводить обследование больного для уточнения возможных причин развития КФ и на этом основании персонифицировать терапию.

Положения, выносимые на защиту

- КФ часто выявляется у больных с различными воспалительными ревматическими заболеваниями, в том числе АНЦА-ассоциированными васкулитами и системной красной волчанкой.
- Отмечается связь между более высоким количеством выявленного криофибриногена с увеличением риска развития тромботических осложнений и геморрагического альвеолита при ААВ, эрозивно-язвенных поражений кожи при ААВ и СКВ.
- Уровень криофибриногена коррелирует с уровнем α -глобулинов у пациентов с ААВ и СКВ, что согласуется с представлениями о патогенетической роли основных компонентов общего пула α 1- и α 2-глобулинов - α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в образовании КФ посредством ингибирования фибринолиза.
- Основными клиническими проявлениями первичной КФ являются различные поражения кожи (пурпура, ливедо, эрозивно-язвенными поражениям кожи) – у 100% больных, реже полинейропатия (33,3%), артралгии (40%) и миалгии (13,3%).

Апробация работы

Апробация работы проведена 05 июля 2018 г. на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» и кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Материалы диссертации представлены на конференции

“ANCA and Vasculitis Workshop” (Токио, 2017), конгрессе EULAR (Рим, 2015), XIV Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2017).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны план и дизайн исследования, определены цели и задачи, а также выполнены основные этапы диссертационной работы (библиографический поиск, сбор, анализ и обобщение клинического материала). Автор принимал непосредственное участие в ведении, определении тактики обследования и лечения больных с криофибриногенемией. Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение в практику

Результаты используются в работе ревматологического и других отделений УКБ №3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», а также на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 3 — в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии, 3 — в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 17 таблиц, 15 рисунков. Список литературы содержит 126 источников, из них 16 отечественных.

База проведения

Работа выполнялась с 2014 по 2017 год на базе кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (заведующий кафедрой академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин). Спектрофотометрический анализ образцов был проведен в ИФАВ РАН Черноголовка (лаборатория биомолекулярного скрининга)

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

В исследование включали пациентов с различными системными воспалительными заболеваниями, госпитализированных в ревматологическое отделение УКБ №3, подписавших информированное согласие о включении в исследование. Из исследования исключали пациентов с выявленной ранее или в процессе исследования криоглобулинемией, инфекционными заболеваниями на момент проведения исследования (в том числе гепатиты, ВИЧ и тд).

На первом этапе исследования определяли частоту КФ среди пациентов с различными ревматическими воспалительными заболеваниями, госпитализированных в клинику им. Е.М.Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На втором этапе изучали клинические проявления первичной криофибриногенемии, а также особенности течения ААВ и СКВ с вторичной КФ.

Диагноз АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и эозинофильного полиангиита) устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Чапел-Хилл (ACR, 2012). Диагноз системной красной волчанки устанавливали на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, 1997). Диагноз вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) устанавливали на основании пересмотренных критериев антифосфолипидного синдрома, (Австралийские или сиднейские критерии, 2006).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Оценка активности АНЦА-ассоциированного васкулита и СКВ и степени необратимого тканевого повреждения

Для оценки активности ААВ использовали индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), а для оценки необратимого поражения внутренних органов и тканей – индекс VDI (Vasculitis Damage Index). Критерием ремиссии ААВ считали значение индекса BVAS 0-1 балл. Для отдельной оценки активности почечного или легочного поражения использовали сумму баллов BVAS в соответствующем разделе - BVAS renal или lung.

Для оценки общей активности СКВ, а не активности или выраженности обострения в каждом отдельном органе или системе, а также оценки персистирующей активности заболевания, был выбран индекс SELENA-SLEDAI-2K. Повышение SLEDAI > 8 считали критерием наличия активного заболевания. Для оценки течения и исходов заболевания, определения сте-

пени необратимых повреждений использовали индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI).

2.1.2 Общий план обследования больных

У всех больных проводилось стандартное обследование, включающее электрокардиографию, рентгенографию и/или компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенологическое исследование и/или компьютерную томографию придаточных пазух носа (у больных с ААВ), эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию (по показаниям), измерение функции внешнего дыхания, лабораторные исследования (общеклинический анализ крови, электрофорез белков, основные биохимические показатели - АЛТ, АСТ, ГГТ, креатинин, С-реактивный белок и тд), коагулометрическое исследование (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс по Квику). У больных с ААВ контролировали титр АНЦА, у больных с СКВ – АТ к ДНК, АНФ на Нер-2 клетках, компонентов комплемента, антитела к кардиолипину (IgG, IgM) и фосфолипидам (IgG, IgM). У больных с первичной КФ в рамках дифференциальной диагностики проводили в том числе иммунологические исследования крови, соответствующие клинической картине.

2.2 Методика определения криофибриногена

Для анализа наличия криоглобулинов и криофибриногена у каждого пациента брали два образца крови в предварительно нагретые пробирки. В пробирки без антикоагулянта набирали 10 мл крови для отделения сыворотки и обнаружения в ней криоглобулинов. Для отделения плазмы и определения в ней криофибриногена набирали 10 мл крови в пробирки с ЭДТА. 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 образования геля. Нагреванием контрольных образцов до 37°C проверяли обратимый характер осадка криофибриногена. Считали, что в осадке имеется только криофибриноген, если не наблюдалось образования осадка в сыворотке, а осадок в плазме в контрольной пробирке полностью растворялся при нагревании до 37°C. При обнаружении осадка или геля в сыворотке больного исключали из исследования (из-за наличия криоглобулинов).

Количественно содержание криофибриногена в сыворотке определяли, измеряя оптическую плотность при 290 нм растворённого в щелочной среде при pH=13 осадка криофибриногена. Для этого осадок отделяли центрифугированием (2000g в течение 30 мин при температуре 4°C) и промывали в минимальном объеме забуференного раствора 0,15 М NaCl (pH=7.4). Промытый осадок КФ растворяли в 0,1 м NaOH и снимали спектр поглощения

в диапазоне от 230 до 400 нм с использованием оптически прозрачных 96-луночных планшетов на планшетном ридере EnVision (PerkinElmer, США) с монохроматором и рассчитывали содержание фибриногена (белковой фракции), используя значения оптической плотности раствора при 290 нм и коэффициента экстинкции, определённого по методу линейной регрессии из данных калибровочной кривой (рис. 1).

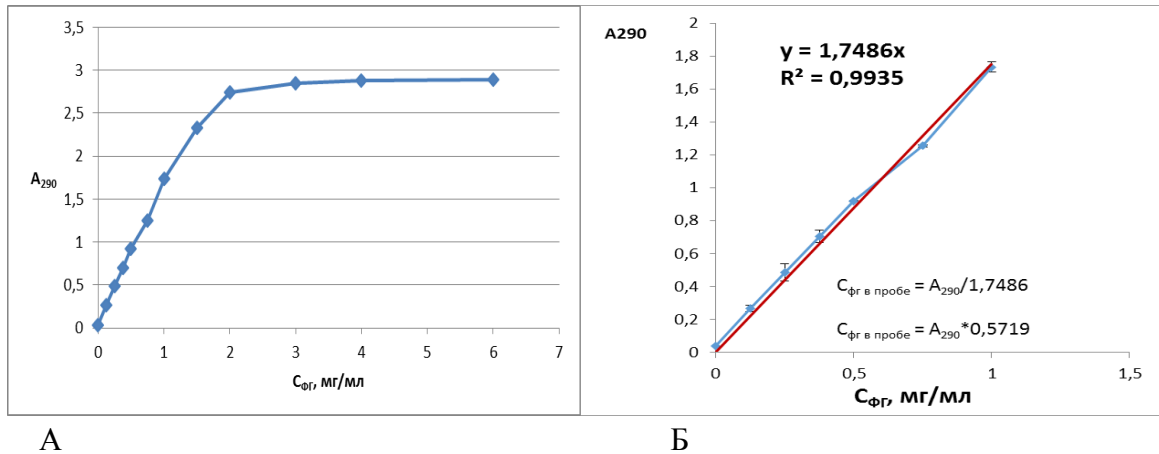


Рис 1. Калибровочная кривая для расчёта коэффициента экстинкции. А – зависимость светопоглощения при $A=290$ нм от концентрации фибриногена в пробе; Б – определение коэффициента экстинкции методом линейной регрессии.

Для построения калибровочной кривой использовали коммерческий препарат лиофилизованного фибриногена человека (ООО "Технология-Стандарт"). Определённый нами коэффициент экстинкции составил 0,57.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, USA), SPSS for Windows, 22.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), MedCalc 17.4 (MedCalc Software, Acaciaaan 22 B-8400 Ostend Belgium). При необходимости использования непараметрических методов статистики данные представляли в виде медианы квартилей распределения. Количественные переменные сравнивали с помощью критерия t Стьюдента и критерия Манна-Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера или критерия χ^2 Пирсона. Для изучения взаимосвязи переменных проводили корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена, так как во всех случаях распределение хотя бы одного показателя отличалось от нормального). Отношение шансов (ОШ) определяли при необходимости оценить влияние качественного признака на исход. ОШ и представляли в виде ОШ и его 95% ДИ. С целью оценки чувствительности и специфичности определения криофибриногена в плазме в зависимости от клинической картины проводили

построение характеристической ROC-кривой. Для оценки одновременного влияния наличия КФ, активности основного заболевания, а также воздействия клиническо-демографических факторов на течение системных заболеваний применяли многофакторный анализ методом логистической регрессии и ROC-анализ. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

КФ была выявлена у 162 (28,5%) из 568 больных с различными ревматическими воспалительными заболеваниями, госпитализированных в ревматологическое отделение в 2014-2017 годах. Распределение пациентов по диагнозам представлено на рис. 2. У большинства пациентов (90,6%) была диагностирована вторичная криофибриногенемия.

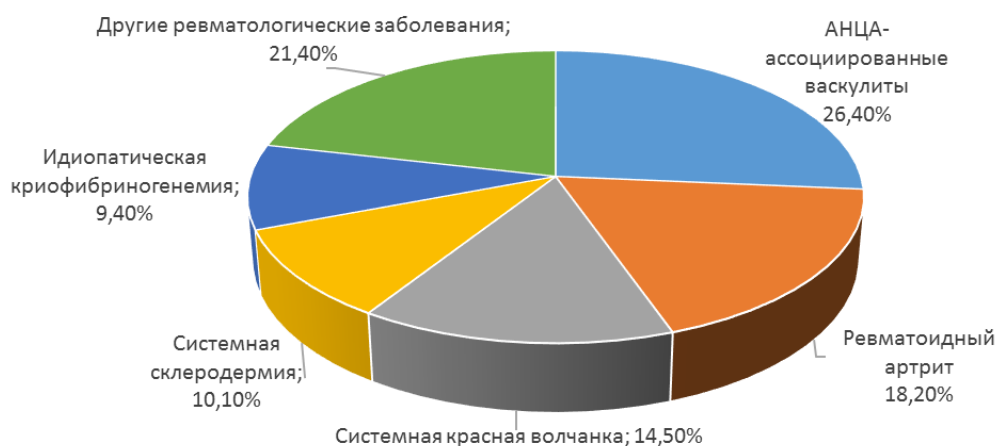


Рис 2. Спектр ревматологических заболеваний, при которых был выявлен криофибриноген.

При этом частота выявления КФ при различных воспалительных ревматологических заболеваниях не превышала трети случаев (Рис. 3)



Рис 3. Спектр ревматологических заболеваний, при которых был выявлен криофибриноген.

Клинические проявления у пациентов со вторичной КФ были переменными и в значительной части случаев могли быть связаны с основным заболеванием (табл. 1). Тем не менее, сле-

дует отметить высокую частоту поражения кожи (в том числе пурпура, ливедо, эрозивно-язвенные поражения кожи), которое наблюдалось у 71 больного (48,3%), что соответствует данным других исследований [Saadoun 2009, Grada 2016, Michaud 2013].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика 147 пациентов со вторичной КФ.

Показатели	Значения
Возраст, лет	47,5 (36,2; 59,1)
Женщины/мужчины	98/49
Артралгии и артрит, n (%)	33 (22,5)
Пурпура, n (%)	58 (39,5)
Ливедо, n (%)	28 (19,1)
Синдром Рейно, n (%)	22 (14,9)
Поражение ЦНС, n (%)	14 (9,5)
Поражение периферической нервной системы, n (%)	21 (14,3)
Поражения кожи (любые) n (%)	71 (48,3)
Тромбозы (на момент обследования), n (%)	5 (3,4)
Поражение почек, n (%)	49 (33,3)
Поражение легких, n (%)	42 (28,6)
Наличие инфекционного заболевания, n (%)	18 (12,3)
Наличие онкологического заболевания, n (%)	3 (2,0)

Количественный анализ КФ был проведен у 72 больных с КФ. Среди них было 25 мужчин и 47 женщин. Медиана возраста составила 49,5 лет (42,3; 56,8). Распределение по диагнозам в этой выборке представлено на рисунке 4.

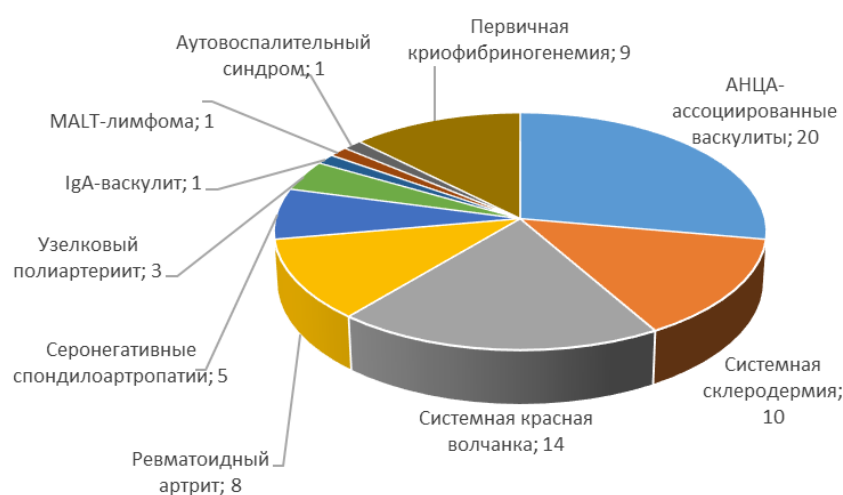


Рис. 4. Распределение по диагнозам больных с КФ, у которых был проведен количественный анализ криопреципитата.

При сравнении медиан концентраций криофибриногена у больных с различными ревматическими заболеваниями достоверных различий получено не было (рис. 5)

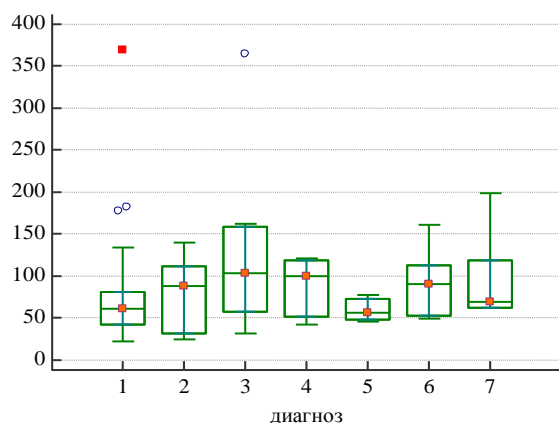


Рис 5. Медианы концентрации криофибриногена при различных ревматологических заболеваниях. 1- АНЦА-ассоциированный васкулиты, 2-системная склеродермия, 3- ревматоидный артрит, 4 – серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия), 5- узелковый полиартрит, 6 – системная красная волчанка, 7 – первичная криофибриногенемия

При изучении клинических проявлений, считающихся наиболее характерными проявлениями криопатии (различные поражения кожи - пурпура, эритема, ливедо, язвенно-некротические поражения, синдром Рейно), эрозивно-язвенные изменения кожи и слизистых оказалось единственным клиническим проявлением, наличие которого достоверно коррелировало с концентрацией КФ, однако сила связи слабая ($r_s=0,278$, $p=0,0316$). Для определения специфичности и чувствительности связи между наличием КФ и кожных проявлений провели ROC-анализ, согласно результатам которого приемлемого уровня чувствительности констатировать не удалось (рис. 6)

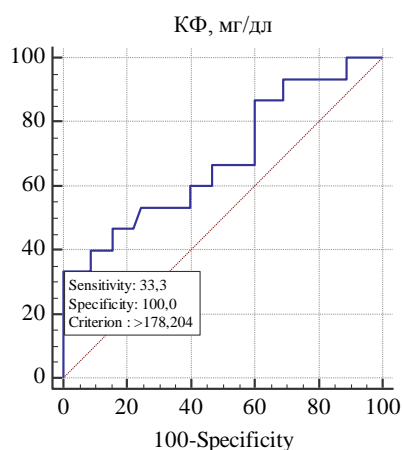


Рис. 6 Пороговое значение концентрации криофибриногена при наличии различных эрозивно-язвенных поражений кожи и слизистых оболочек.

Был проведен анализ возможных корреляционных связей содержания криофибриногена с рядом клинико-биохимических параметров воспаления, состояния системы свёртывания-

фибринолиза в общей выборке больных с ревматологическими заболеваниями. Сильных корреляционных связей не было выявлено ни с одним показателем (табл. 2). Достоверно значимыми были связи концентрации СРБ, СОЭ и фибриногена, а также иммуноглобулина А и М с уровнем криофибриногена, однако сила этих связей оказалась минимальной.

Таблица 2. Корреляции между уровнем традиционных показателей воспаления, фибриногеном, иммуноглобулинами, белками плазмы по данным иммуноэлектрофореза и концентрацией криофибриногена (n=72).

	Коэффициент корреляции, r_s	Значимость, p
СРБ*	0,302	0,0200
СОЭ*	0,293	0,0243
Фибриноген плазмы*	0,284	0,0411
IgA*	0,492	0,0146
IgM*	0,499	0,0131

С целью выявления возможных специфических взаимосвязей выраженности КФ с клиническими проявлениями, тяжестью заболевания при отдельных нозологических формах, прогностической значимости этого параметра был проведен анализ течения различных заболеваний в рамках отдельных нозологических форм при наличии и отсутствии КФ.

АНЦА-ассоциированные васкулиты.

В исследование были включены 129 больных с различными видами ААВ, у которых был проведен анализ крови на криофибриноген и криоглобулины. Основные клинικο-демографические данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные клинικο-демографические данные пациентов с ААВ (n=129)

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 (%)	
к протеиназе-3	63 (48,8)
к миелопероксидазе	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)

Криофибриноген определяли в среднем через 33 месяца (4; 67) после установления диагноза ААВ. Медиана длительности течения васкулита составила 40 месяцев (18; 102). За все время исследования ни у одного пациента с ААВ не были выявлены криоглобулины, Криофибриноген определялся у 42 (32,6%) из 129 больных, в том числе у 29 (34,1%) из 85 больных с гранулематозом с полиангиитом, у 7 (21,2%) из 33 пациентов с микроскопическим полиангиитом и у 6 (54,5%) из 11 пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. В целом, гендерное распределение, возрастные показатели не различаются между группами с и без КФ. Частота КФ у пациентов с различными серологическими вариантами ААВ также достоверно не отличалась (у 20 (31,7%) из 64 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). Средний возраст пациентов, у которых была выявлена и отсутствовала КФ, был сопоставим. 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 составляли пациенты с 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 (в группе без КФ – 6/87 (6,9%), а в группе с КФ – 11/42 (26,2%) ($p < 0,05$)) и эрозивно-язвенного поражения кожи (у 6/42 (14,3%) больных из группы с КФ и ни одного в группе без КФ). У 8 больных выявлено наличие эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе и лекарственного генеза. У 7 из них выявлен криофибриноген (табл. 4).

Таблица 4. Основные различия клинических проявлений у больных ААВ с и без 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)
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)
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	7 (16,7)*	1 (1,2)
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)

При сравнении индексов активности (BVAS, легочный и почечный BVAS) достоверных различий между группами с и без КФ не получено. Доля пациентов с неактивным ААВ (BVAS 0-1) также была сходной в двух группах. В то же время при оценке тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ значение VDI было достоверно выше у больных с КФ – 6,1 (4;8) у больных с КФ и 3,5 (2;5) у больных без 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 (по критерию Фишера $p < 0,05$). 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 месяцев 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 только 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. В группе без КФ одна пациентка умерла от инсульта.

У 20 из 42 больных ААВ с выявленной криофибриногенемией у 20 был проведен количественный анализ криофибриногена. Средняя концентрация составила 60,9 мг/дл (41,9; 79,3).

Минимальная выявленная концентрация криофибриногена составила 22,7 мг/дл, максимальная 369,4 мг/дл.

При оценке корреляции между количеством криофибриногена и традиционными показателями системного воспаления и активности ААВ (количеством лейкоцитов, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточным уровнем «С»-реактивного белка (СРБ) и фибриногеном, и уровнем АНЦА), была выявлена достоверная положительная корреляция между нарастанием уровня СОЭ и увеличением концентрации криофибриногена (рис. 5), однако зависимости с уровнем СРБ, АНЦА и коагулометрическими показателями (активированным частичным тромбопластиновым временем, протромбиновым индексом, и с уровнем продуктов деградации фибрина – Д-димеров) не найдено.

Таблица 5. Корреляции между уровнем традиционных показателей воспаления и концентрацией криофибриногена у больных ААВ (n=20).

	Коэффициент корреляции Спирмена, r_s	Значимость, p
СОЭ	0,8137	0,0004
СРБ	0,4250	0,1479
Титр АНЦА	0,0237	0,0921
Фибриноген	0,3030	0,3149

Выявлена прямая корреляция между концентрацией криофибриногена и количеством $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -глобулинов (рис 7)

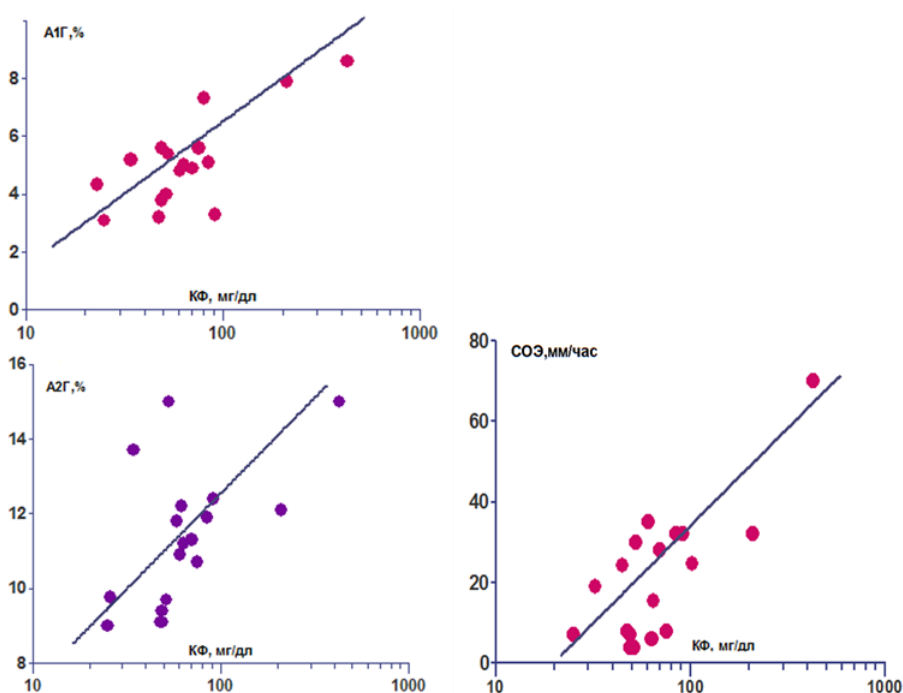


Рис.7 Корреляционные связи между концентрацией криофибриногена и СОЭ, содержанием $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ - глобулинов.

Для выявления связи между содержанием криофибриногена в плазме больных и клинической картиной, оценивали наличие корреляционных связей между значением BVAS v.3, лёгочным и почечным BVAS v.3, креатинином и СКФ, наличием тромботических осложнений на момент проведения анализа и концентрацией криофибриногена. Однако достоверно значимых корреляций с клиническими проявлениями ААВ найдено не было.

В то же время, отмечен высокий уровень КФ у пациентов с вновь выявленными либо развившимися в течение 8 месяцев после проведения анализа тромботическими событиями. Медиана концентрации криофибриногена у пациентов с тромбозами составила 128,7 мг/дл, а у больных без тромбозов – 60,3 мг/дл, однако разница была статистически недостоверна (вероятно, ввиду малого количества наблюдений).

Особое внимание уделялось оценке взаимосвязи классических признаков криопатии, таких как различные поражения кожи и слизистых и наличия и выраженности КФ. Обнаружена достоверная корреляционная связь между увеличением содержания криофибриногена и частотой выявления эрозивно-язвенных поражений кожи, слизистых (активный язвенно-некротический ринит, эрозивно-язвенное поражение желудка и кишечника). При проведении Рос-анализа ($p=0,0436$) была выявлена пороговая концентрация криофибриногена – 78,81 мг/дл, при которой чувствительность и специфичность данного показателя при наличии эрозивно-язвенных поражений составили 80,0% и 85,7% соответственно (рис. 8).

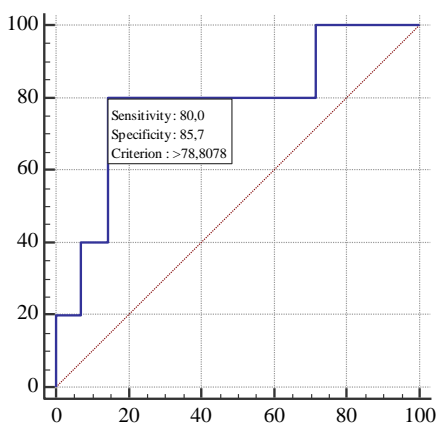


Рис 8. Пороговое значение концентрации криофибриногена при наличии эрозивно-язвенных поражений.

Системная красная волчанка

Всего обследовали 87 больных с СКВ. Общая характеристика группы указана в таблице 6.

Таблица 6. Общая характеристика больных с СКВ

	n=87
Возраст, Ме (IQR)	41,5 (32; 50,75)

Пол (Жен/муж)	79/8
SELENA-SLEDAI, Me (IQR)	5 (2; 10)
(SLICC/ACR) SDI	1 (1; 3)
Вторичный АФС, n (%)	29 (33,3%)
Поражение кожи, n (%)	48 (55,2%)
Поражение легких, n (%)	9 (10,4%)
Признаки поражения почек, n (%)	18 (20,8%)
Поражение периферической нервной системы, n (%)	16 (18,4%)
Поражение ЦНС, n (%)	12 (13,8%)
Поражение суставов (артриты) за все время болезни, n (%)	31 (35,6%)

У 23 больных (26,4%) была выявлена КФ. Возрастные показатели, гендерное распределение не отличалось между группами (табл. 7). Медианы и квартили значений индексов SELENA-SLEDAI в группах не различались. Однако индекс тканевого повреждения - SLICC/ACR (SDI), аналогично VDI в случае с АНЦА-ассоциированными васкулитами, у больных с вторичной КФ, был достоверно выше.

Таблица 7. Основные клиничко-демографические данные больных

	КФ+ (n=23)	КФ- (n=64)	Значимость
Средний возраст (медиана)	45,5 (31,75; 50,5)	40 (32;49)	P>0,05
Распределение по полу (м:ж)	3:20 (1:6,7)	5:59 (1:11,8)	P>0,05
Медиана значений SELENA-SLEDAI	6 (2,75; 12)	4,5 (2; 10)	P = 0,2098
Медиана значений SLICC/ACR (SDI)*	2 (1; 4)	1 (0; 2)	P = 0,0261

У 29 из 87 больных был диагностирован вторичный антифосфолипидный синдром. Частота поражения почек, легких, центральной и/или периферической нервной системы между группами с и без КФ не различалось, впрочем, как и при сравнении между больными с и без АФС (табл. 8).

Таблица 8. Клинические проявления системной красной волчанки с и без сопутствующего АФС в группах с и без КФ.

	АФС-		АФС+	
	КФ+ (n=13)	КФ- (n=45)	КФ+ (n=10)	КФ- (n=19)
Признаки активного поражения почек на момент анализа	4 (30,8%)	5 (11,1%)	2 (20%)	7 (36,8%)
Поражение легких на момент анализа	2 (15,4%)	2 (4,44%)	2 (20%)	3 (21,1%)
Поражение периферической нервной системы	2 (15,4%)	7 (15,6%)	2 (20%)	5 (26,3%)
Поражение ЦНС	1 (7,7%)	3 (6,7%)	1 (10%)	5 (26,3%)

Среди 29 больных с вторичным АФС на момент обследования 17 (58,6%) получали антикоагулянтную терапию, которая включала в себя низкомолекулярные гепарины или новые оральные антикоагулянты (НОАК), такие как дабигатран или ривароксабан, или антагонист витамина К (варфарин). У остальных больных с АФС проводилась либо первичная тромбопрофилактика (низкие дозы аспирина и гидроксихлорохин), либо был выявлен АФС низкого риска, либо антикоагулянтная терапия была отменена в связи с увеличенным риском кровотечения (согласно рекомендациям Американской Коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians (АССР)). Среди больных, принимающих антикоагулянты, частота выявления КФ выше среди тех, кто принимал НОАК (у 6 (75%) из 8 больных), в то время как среди больных, принимавших варфарин, только у 1(11,1%) больной из 9 был выявлен КФ (при этом она начала получать варфарин за 1 неделю до проведения анализа и значение МНО на момент анализа было ниже целевого). Среди больных, получающих лечение низкомолекулярными гепаринами (4 человека), криофибриногемия выявлена у 1 (25%) больной.

Основные виды поражений кожи, выявленных у больных на момент проведения анализа на КФ, представлены в таблице 9.

Таблица 9. Виды поражений кожи у больных с системной красной волчанкой.

	АФС+		АФС-	
	КФ+ (n=10)	КФ- (n=19)	КФ+ (n=13)	КФ- (n=45)
Поражение кожи	8 (80%)	11 (57,9%)	7 (53,8%)	21 (46,7%)
Пурпура	3 (30%)	5 (26,3%)	6 (46,2%)	9 (20%)
Эритема	3 (30%)	7 (36,8%)	4 (30,8%)	10 (22,2%)
Ливедо	4 (40%)	3 (15,8%)	2 (15,4%)	4 (8,9%)
Синдром Рейно	3 (30%)	3 (15,8%)	4 (30,8%)	6 (13,3%)
Язвы *	3 (30%)	0	2 (15,4%)	0

*- различия между группами КФ+ и КФ- достоверны ($p < 0,05$)

Частота основных видов поражений кожи в обеих группах статистически не различались и соответствуют данным о распространённости подобных поражений кожи в общей популяции больных СКВ с и без вторичного АФС. Однако язвенные поражения кожи выявлены только у больных с криофибриногемией, причем как в группе с АФС, так и у больных без АФС.

Мы обнаружили более высокие уровни альфа-1 глобулинов (U-критерий 62,5, Z-критерий 3,8, $P=0,0002$) и альфа-2 глобулинов (U-критерий 108,0, Z-критерий 2,688, $P=0,0072$) у больных с КФ (рис. 9). Никакой связи с показателями коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, протромбин по Квику) выявлено не было.

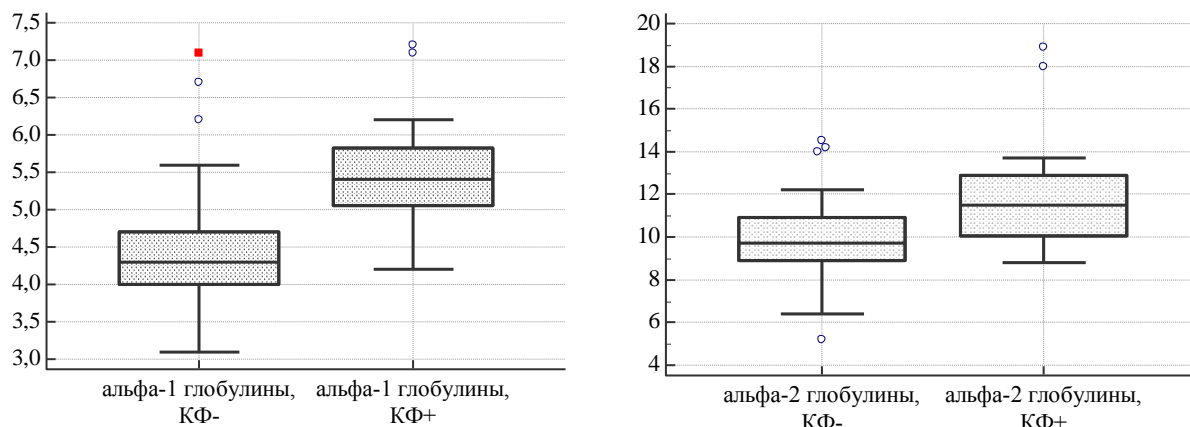


Рис. 9. Медианы значений концентрации альфа-1 и альфа-2 глобулинов у больных с и без криофибриногемией.

У 14 больных с выявленным криофибриногеном был выполнен количественный анализ криопреципитата. Медиана составила 90,21 мг/дл (52,88; 111,98).

При анализе корреляционных связей количественной характеристики криофибриногена с активностью системной красной волчанки и признаками воспалительной активности (индексом SELENA-SLEDAI-2K, уровнем СРБ, фибриногена) достоверных различий получено не было, однако корреляция с уровнем СОЭ была статистически значима ($P=0,0167$) (рис 10).

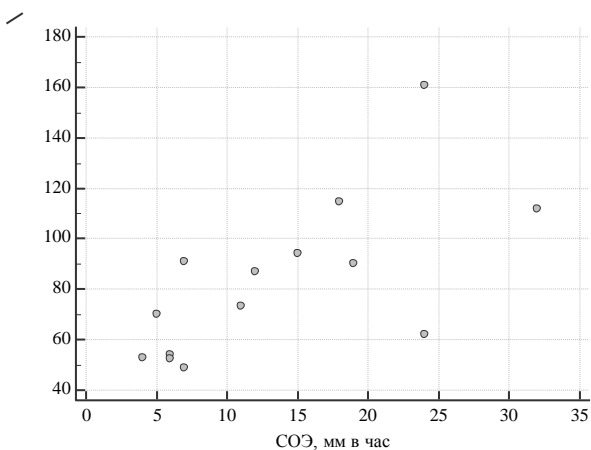


Рис. 10. Корреляция концентрации криофибриногена с СОЭ.

У 8 из 14 больных СКВ с проведенным количественным анализом криопреципитата были различные поражения кожи, в том числе у 3 были язвенно-некротические дефекты (2 больных с АФС, 1 без АФС). У 1 больной с АФС и незаживающей язвой на голени более двух лет, уровень криофибриногена был ниже, чем у больной с вновь возникшими язвенными дефектами и без признаков АФС (88,9 и 160,9 мг/дл). Кроме того, у больных с наличием эрозивно-

язвенных поражений кожи была выше концентрация КФ, однако ввиду небольшого количества наблюдений статистически значимой разницы добиться не удалось.

Таким образом, КФ у больных СКВ ассоциирована с более высоким уровнем тканевого повреждения (SLICC/ACR (SDI), но не с активностью заболевания. Частота развития эрозивно-язвенных поражений кожи выше при наличии КФ.

Первичная криофибриногенемия

Было выявлено 15 больных с первичной криофибриногенемией. Медиана возраста пациентов составила 46,5 лет (38; 52,75), 73,3% (11/15) из них составляли женщины. Различные виды поражения кожи были наиболее частыми клиническими проявлениями криофибриногенемии - у 100% больных на момент проведения исследования отмечались различные кожные проявления криопатии: от мелкоточечных единичных петехиальных высыпаний до эрозивно-язвенных поражений кожи. Пурпура была выявлена у 10 пациентов (66,7%), язвенно-некротические поражения кожи, в том числе дигитальные язвы у 5 пациентов (33,3%), феномен Рейно у 5 пациентов (33,3%). Также у 5 больных (33,3%) присутствовали признаки поражения периферической нервной системы, миалгии у 2 пациентов (13,3%), артралгии у 6 больных (40%). На момент анализа выявлена только петехиальная сыпь на голенях, ранее на этих же местах (больше 1,5 лет назад) были язвы, полностью регрессировавшие на фоне приема варфарина, впоследствии (за 5 месяцев до анализа) замененного на антиагреганты (тромбо-асс). Общая характеристика этой группы больных представлена в таблице 12.

Таблица 12. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов

Характеристики	N=15
Возраст, Ме (IQR)	46,5 (38; 52,75),
Пол (жен/муж)	11/4
Пурпура	10 (66,7%)
Ливедо	5 (33,3%)
Синдром Рейно	5 (33,3%)
Периферическая нейропатия	5 (33,3%)
Эрозивно-язвенные поражения кожи	5 (33,3%)
Тромбоз на момент проведения анализа	1 (6,7%)
Поражение почек	2 (13,3%)
Артралгии	6 (40%)
Миалгии	2 (13,3%)

На момент проведения обследования никто из больных не получал антикоагулянтную терапию, двое больных принимали варфарин более полугода назад, один – больше года назад не продолжительно принимал даназол с неполным положительным эффектом (большинство кожных дефектов полностью регрессировали), который в последствии отменил за более чем 8 месяцев до проведения анализа. 10 больных на момент обследования получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС): одна – эпизодически в\м дипроспан, остальные 9 больных пероральные формы от 5 до 40 мг/сут, суммарная длительность приема ГКС не превышала 4 месяцев. Трое больных принимали азатиоприн (100-150 мг/сут): одна пациентка на протяжении 8 месяцев с минимальным эффектом в виде некоторого уменьшения площади ливедо-васкулина на конечностях, остальные 2 больных не более полугода.

У всех больных проводилась дифференциальная диагностика с различными видами системных заболеваний, способных приводить к схожей клинической картине (различные виды системных васкулитов, антифосфолипидный синдром и др). Однако ни в одном из описанных 15 случаев не удалось подтвердить ни одно из вышеперечисленных заболеваний. У 5 больных с эрозивно-язвенными поражениями была проведена биопсия кожно-мышечного лоскута. У одного больного выявлены признаки неспецифического миозита, у трех – лейкоцитокластический васкулит, еще у одной - морфологическая картина подострого неспецифического (с учетом клинических данных) "ливедо-вакулита" с минимальной активностью.

Тромботические проявления на момент анализа были выявлены у 1 больной – флотирующий тромбоз правой внутренней подвздошной вены, еще у 1 больной спустя 5 месяцев после исследования развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Поражение почек было выявлено у двух пациентов и представляло из себя минимально-выраженный мочевого синдром. Еще у двоих есть анамнестические данные о единичных кратковременных эпизодах гематурии. Двое больных страдают бронхиальной астмой, у одного на момент анализа выявлены признаки интерстициального поражения легких.

При лабораторном обследовании у почти половины (7 больных) уровень СРБ в рамках нормы. Среднее значение СРБ составляло 1,2 г/дл, медиана – 0 (0; 1,83). Показатель СОЭ был в рамках нормы (0-20) у 11, у остальных не превышал 30 мм в час (по Вестергрену). Ни у одного больного не выявлено снижения комплемента С3 или С4. Ревматоидный фактор, антиядерные антитела, антифосфолипидные и антикардиолипиновые антитела, АНЦА, антитела к нативной и денатурированной ДНК также у всех больных были в рамках нормы. Медиана концентрации фибриногена составляла 4,19 (3,64; 4,67) г/л, альфа 1-глобулинов – 4,8 (4,35; 6) г/л (N: 2,1-4,6 г/л), альфа 2-глобулинов – 10,9 (10,3;12,05) г/л (N: 7,1-11,8 г/л), бета-глобулинов – 12,1 (10,1; 13,6) (N: 7,9,1-13,7 г/л), гамма-глобулинов 15,8 г/л (11,9; 17,5) (N: 11,1-18,6 г/л).

При проведении количественного анализа у 9 больных медиана концентрации криофибриногена составила 69,5 мг/дл (62,4;110,2). При сравнении значений криофибриногенемии у больных с и без эрозивно-язвенных поражений кожи, с и без активности (показатели воспаления – СРБ, СОЭ) достоверно значимых различий получено не было, что, однако, может быть связано с малой выборкой (рис 11).

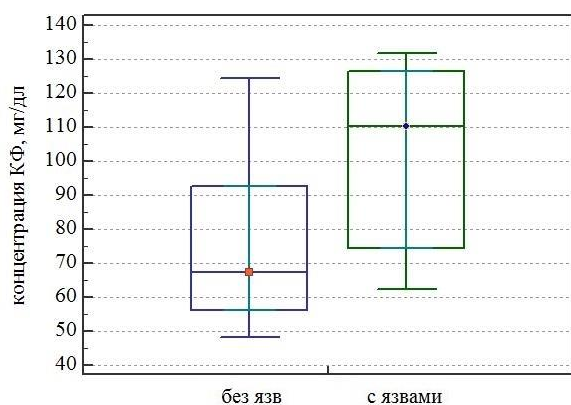


Рис 11. Медиана и кватили значений концентрации криофибриногена у больных с и без язвенных дефектов

Также не было выявлено связи концентрации криофибриногена с уровнем фибриногена плазмы, альфа1-, альфа2-глобулинам.

Выводы

- среди больных, госпитализируемых в ревматологическое отделение, выявляется криофибриногенемия (КФ) с частотой 28,5%, из них у 9,9% первичная КФ; спектр ревматологических заболеваний, сочетающихся с КФ, включает - ААВ (КФ выявляется у 32,6%), СКВ (у 26,4%), ревматоидным артритом (у 34%), системной склеродермией (у 28%)
- Клиническая картина у больных ААВ и СКВ при наличии и отсутствии КФ в целом не различается; однако наличие КФ ассоциируется с более высоким риском развития геморрагического альвеолита (при ААВ), эрозивно-язвенного поражения кожи (при ААВ и СКВ), увеличением риска тромботических осложнений (при ААВ)
- Выявляется прямая корреляция концентрации КФ с уровнем альфа1- альфа2-глобулинов сыворотки крови и увеличением СОЭ; достоверная связь между уровнем КФ и индексами активности BVAS и SELENA-SLEDAI-2K отсутствует
- Высокий уровень КФ у больных ААВ и СКВ прямо коррелирует с повышением индексов тканевого повреждения (VDI при ААВ, SLICC при СКВ), свидетельствуя о неблагоприятном в целом прогностическом значении КФ

Практические рекомендации

Анализ крови на наличие криофибриногенемии необходимо включить в обследование пациентов, имеющих:

- упорный кожный процесс (пурпура, ливедо, эрозивно-язвенные поражения кожи), торпидный к стандартной терапии,
- быстрое нарастание индекса тканевого повреждения при ААВ и СКВ,

При наличии клинических признаков, характерных для криопротеинемий (в том числе КФ), важно исключать все возможные заболевания, при которых возможно образование криофибриногена, особенно прогностически неблагоприятные (в том числе лимфопролиферативные) для своевременной их диагностики.

Наличие криофибриногенемии рекомендуется учитывать при выборе антикоагулянтов у больных воспалительными ревматологическими заболеваниями, предпочтение лучше отдавать антагонистам витамина К.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААВ – АНЦА-ассоциированные васкулиты
- АНФ - Антинуклеарный фактор
- АНЦА – антинейтрофильные антитела
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ГКС – глюкокортикостероиды
- КФ – криофибриногенемия
- СКВ – системная красная волчанка
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- BVAS - Birmingham Vasculitis Activity Score
- SELENA-SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease activity score 2000
- VDI - Vasculitis Damage Index

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Эффективность иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии у больной гранулематозом с полиангиитом и криофибриногемией / Т. П. Шевцова, П. И. Новиков, И. О. Смитиенко и др. // Фарматека. — 2015. — № 19. — С. 43–47.
- Cryofibrinogenaemia - a neglected disease / S. Moiseev, R. Luqmani, P. Novikov, T. Shevtsova // Rheumatology (Oxford, England). — 2017 — Т. 56 №9 — С. 1445-1451.
- Вторичная криофибриногемия у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами / Т. П. Шевцова, П. И. Новиков, Е. А. Макаров и др. // Клиническая фармакология и терапия. — 2017. — Т. 26, № 4. — С. 55–60.
- Венозные тромбозмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах / Е. А. Макаров, П. И. Новиков, Т. П. Шевцова и др. // Клиническая фармакология и терапия. — 2017. — Т. 26, № 3. — С. 37–42.
- Clinical manifestations and features of cryofibrinogenemia: Russian experience. / T. Shevtsova, I. Smitienko, S. Moiseev, P. Novikov. // Annals of the Rheumatic Diseases. 2015. — Т. 74, №2. — С. 857-858
- Secondary Cryofibrinogenaemia in Patients with ANCA-associated Vasculitides / Shevtsova T., Moiseev S., Smitienko I., Novikov P // Rheumatology. 2017. — Т. 56, №3. — С. 148-149

Криофибриногенемия: диагностика и клиническое значение при системных заболеваниях.

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, а также первичная криофибриногенемия мало изучены. Методика определения КФ в плазме проста, но до настоящего момента не стандартизирована. В нашем исследовании вторичная КФ была выявлена у 162 (28,5%) из 568 пациентов с ревматологическими заболеваниями; из них у 42 из 129 (32,6%) пациентов с ААВ и у 23 из 87 (26,4%) больных СКВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Наличие КФ не коррелировало с активностью основного заболевания, но ассоциировалась с повышенным риском язвенно-некротического поражения кожи (как при ААВ, так и при СКВ), венозных тромботических осложнений (при ААВ), а также с более высокими индексами тканевого повреждения (VDI, SLICC), свидетельствуя о возможно более тяжелом течении основного заболевания. Выявлена корреляция количества криофибриногена и уровня альфа глобулинов, что может указывать на патогенетическую роль нарушений системы фибринолиза при формировании КФ. Среди пациентов с первичной КФ в 100% случаях выявлены различные типы поражения кожи, у 2 пациентов - тромботические осложнения. Однако никаких корреляционных связей с лабораторными показателями не выявлено.

Cryofibrinogenemia: Diagnosis and Clinical Significance in Systemic Diseases.

Cryofibrinogen was described more than 60 years ago, but the pathogenic role is still controversial, and the frequency and clinical significance of secondary CF in autoimmune diseases, as well as primary cryofibrinogenemia, have been insufficiently studied. The method for determining CF in plasma is simple, but has not been standardized to date. In our study, secondary CF was detected in 162 (28.5%) of 568 patients with rheumatologic diseases; of these, 42 out of 129 (32.6%) patients with AAV and 23 out of 87 (26.4%) patients with SLE who received immunosuppressive therapy. The presence of CF did not correlate with the activity of the underlying disease, but was associated with an increased risk of ulcerative-necrotic skin lesions (both with AAV and SLE), venous thrombotic complications (with AAV), as well as with higher tissue damage indexes (VDI, SLICC), indicating a possibly more severe course of the underlying disease. Correlation between the amount of cryofibrinogen and the level of alpha globulins was found, which may indicate the pathogenetic role of disorders of the fibrinolysis system during the formation of CF. Among patients with primary CF in 100% of cases, various types of skin lesions were detected, in 2 patients - thrombotic complications. However, no correlation with laboratory parameters was found.