

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., МАКАРЕНКО Е.В., ЛАГУТЧЕВ В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 20-30.

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

PALHUYEVA H.Y., MAKARENKO E.V., LAHUTCHAU V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):20-30.

Резюме.

Цель работы – провести анализ литературных источников по диагностике и лечению криоглобулинемического васкулита с демонстрацией собственных данных.

Криоглобулинемический васкулит (КВ) – сложный и редкий диагноз не только для терапевта, но и для ревматолога. Заболевание имеет полиморфные клинические проявления и может дебютировать с поражения различных органов и систем. Дополнительные препятствия при диагностике заболевания создают неоднозначные результаты лабораторного обследования. КВ нередко ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома или неходжкинская лимфома, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. Вирусный гепатит С является наиболее частой причиной КВ и составляет примерно 80% всех случаев. В том случае, если этиологический фактор не установлен, используется термин «идиопатический», или «эссенциальный» КВ.

Для диагностики КВ предложены классификационные критерии, включающие результаты опросника, клинические проявления и лабораторные данные.

Принципы лечения пациентов с КВ определяются этиопатогенетическими механизмами и тяжестью клинических проявлений заболевания. При установлении причинного фактора, вызвавшего развитие КВ, назначается этиотропная терапия. Пациентам с тяжелыми или опасными для жизни проявлениями необходимо срочное вмешательство для подавления образования иммунных комплексов. Это достигается с помощью иммуносупрессивной терапии, включающей глюкокортикостероиды, цитостатики, ритуксимаб, а также плазмаферез.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, диагностика, классификационные критерии, лечение, криоглобулинемия, ревматоидный фактор.

Abstract.

The purpose of this work was to analyze literature sources on the diagnosis and treatment of cryoglobulinemic vasculitis with the demonstration of our own data. Cryoglobulinemic vasculitis (CV) is a difficult and rare diagnosis not only for a physician, but also for a rheumatologist. The disease has polymorphic clinical manifestations and can debut with lesions of various organs and systems. Additional difficulties in the diagnosis of the disease are created by ambiguous laboratory research results. CV is often associated with lymphoproliferative diseases such as diffuse large B-cell lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma, autoimmune and infectious diseases. Viral hepatitis C is the most common underlying cause of CV and makes up approximately 80% of all cases. In case when the etiological factor is not established, the term «idiopathic» or «essential» CV is used.

For the diagnosis of CV, classification criteria are proposed, including the results of the questionnaire, clinical manifestations and laboratory research data. The principles of treating patients with CV are determined by the etiopathogenetic mechanisms and the severity of the clinical manifestations of the disease. When the etiological factor of CV development is established, etiotropic therapy is administered. Patients with severe or life-threatening manifestations require urgent intervention to suppress the formation of immune complexes. This is achieved by means of immunosuppressive therapy

including glucocorticosteroids, cytostatics, rituximab, and plasmapheresis.

Key words: cryoglobulinemic vasculitis, diagnosis, classification criteria, treatment, cryoglobulinemia, rheumatoid factor.

Криоглобулинемический васкулит (КВ) – это воспаление мелких и средних кровеносных сосудов (преимущественно капилляров, венул и/или артериол), ассоциированное с криоглобулинами, циркулирующими в крови [1].

Криоглобулины – это иммуноглобулины, которые осаждаются *in vitro* при температуре ниже 4°C и растворяются после повторного нагревания при 37°C [2]. Иммунные депозиты криоглобулинов поражают мелкие сосуды. При этом в патологический процесс часто вовлекается кожа, клубочки почек и периферические нервы [1].

КВ нередко ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома и неходжкинская лимфома, аутоиммунными заболеваниями, а также с вирусным гепатитом С или В. Вирусный гепатит С является наиболее частой причиной КВ и составляет примерно 80% всех случаев [2]. В том случае, если этиологический фактор установлен, это может быть отражено в диагнозе. Термин «идиопатический», или «эссенциальный» КВ может использоваться в качестве определения для того, чтобы указать, что этиология васкулита неизвестна [1].

Выраженность симптомов КВ варьирует от легких клинических проявлений до молниеносных форм с опасными для жизни осложнениями. Выбор тактики лечения зависит от этиологии КВ и клинических проявлений. Прогноз определяется тяжестью поражения жизненно важных органов, а также наличием коморбидной патологии [2].

Цель работы – провести анализ литературных источников по диагностике и лечению КВ с демонстрацией собственных данных.

Материал и методы

Для достижения цели был проведен поиск в базах PubMed/Medline и The Cochrane Library. Глубина поиска составила 31 год: с 1990 по 2021 годы включительно. Критериями включения были: метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные и когортные исследования. Из найденных 189 литературных источников 60 были отобраны в качестве аналитического мате-

риала для работы над статьей. Проанализированы медицинские документы с КВ.

Исторические сведения

Впервые феномен криопреципитации был описан М.М. Wintrobe и M.V. Buell в 1933 г. Образец сыворотки крови принадлежал пациентке с множественной миеломой. Кроме проявлений множественной миеломы, пациентка демонстрировала клинику синдрома Рейно, а также типичную кожную пурпуру. Однако термин «криоглобулины» появился гораздо позже: в 1947 г. А.В. Lerner и С.Ж. Watson применили его в отношении выявленных у пациента с пурпурой группы белков, преципитирующих при охлаждении сыворотки крови ниже 37° [3].

Эпидемиология

КВ является редкой патологией (1:100 000). Его распространенность имеет значительные географические вариации. Обычно КВ наблюдается у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с максимальной частотой у женщин (соотношение полов 2–3:1). Заболевание чаще встречается в южной части Европы, что может быть связано с эндемической распространенностью гепатита С. От 20% до 50% пациентов с гепатитом С могут иметь криоглобулины в сыворотке крови, однако только у одной трети из них развивается клинический криоглобулинемический синдром [4].

Этиопатогенез

Под криоглобулинемией подразумевают присутствие криоглобулинов в сыворотке крови, что может быть определено качественным тестом и/или количественным методом. После нагревания сыворотки происходит растворение сформированных при охлаждении белковых преципитатов [5].

Криоглобулины могут быть обнаружены в сыворотке крови пациентов с различными воспалительными состояниями, однако это не всегда приводит к развитию васкулита. Реальный механизм криопреципитации сложен и до сих пор не совсем понятен. Полагают, что он связан с особенностями компонентов иммуноглобулина [4].

Криоглобулинемия как таковая является лабораторным показателем, необязательно связанным с каким-либо клиническим проявлением [2]. Смешанные криоглобулины могут присутствовать у здоровых людей без клинических признаков заболевания. У некоторых здоровых людей криоглобулины в низкой концентрации ($<0,06$ г/л) и смешанные поликлональные криоглобулины могут появляться транзиторно во время инфекционного заболевания. Было высказано предположение, что гликозилирование тяжелых цепей и другие стереотаксические свойства могут влиять на активацию комплемента и рецептора Fc макрофага. Существенную роль могут играть генетические факторы, такие как присутствие VAFF (фактора активации В-лимфоцитов) и варианты рецептора Fc, особенно у людей, инфицированных гепатитом С. Предполагается, что белок оболочки E2 гепатита С может связываться с рецептором CD81 В-лимфоцитов, тем самым действуя как антигенный стимул. Это приводит к образованию антител и комплексов антиген-антитело, которые откладываются на стенках сосудов [4]. Выделяют первичную (эссенциальную) и вторичную криоглобулинемию.

В 1974 г. J.C. Vroquet и соавт. [6] предложили разделять криоглобулины на 3 основные группы в зависимости от типа иммуноглобулинов.

Тип I (10-15% случаев) представлен моноклональными иммуноглобулинами IgG, IgM или реже IgA.

Тип II (50-60 % случаев) является смешанным, так как содержит разные классы иммуноглобулинов – моноклональные IgM и поликлональные IgG. В данной ситуации IgM является аутоантителом к Fc-фрагменту IgG, то есть он проявляет свойства ревматоидного фактора (РФ).

Тип III (25-30% случаев), также смешанный, представлен поликлональными IgG и поликлональными IgM. Возможен вариант трансформации III типа криоглобулинемии во II.

Новые методы, такие как иммуноблоттинг, помогли идентифицировать новый смешанный криоглобулин, который называется типом II-III (криоглобулин типа II с микрогетерогенностью), поскольку в нем одновременно присутствуют олигоклональные IgM и поликлональные IgG. Этот тип подробно не изучен [4].

Тип I криоглобулинемии с формированием моноклональных иммуноглобулинов характерен для онкогематологических заболеваний с активацией В-лимфоцитов, таких как множе-

ственная миелома, хронический лимфолейкоз и макроглобулинемия Вальденстрема. Смешанная криоглобулинемия (II и III типы) выявляется при различных инфекционных, паразитарных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Криоглобулины обнаруживаются в крови пациентов с инфекционным эндокардитом, абсцессами органов брюшной полости и сепсисом. Было описано присутствие в крови криоглобулинов у пациентов с псориазом [7].

Возможными инфекционными этиологическими факторами криоглобулинемии являются вирусы, простейшие, грибы и гельминты. Наиболее значимым инфекционным агентом является вирус гепатита С.

Среди аутоиммунных заболеваний с криоглобулинемией наиболее часто ассоциируется синдром Шегрена, системная красная волчанка и ревматоидный артрит [8]. В то же время в 10–20% случаев причину криоглобулинемии установить не удается.

В патогенезе криоглобулинемического васкулита выделяют два основных механизма развития заболевания. Один из них – синдром гипервязкости крови. Он связан с присутствием в сосудистом русле криопреципитатов, вызывающих механическим путем окклюзию микроциркуляторного русла. Клиническими проявлениями синдрома гипервязкости являются феномен Рейно, акроцианоз, сетчатое ливедо, язвы на пальцах рук и ног, на кончике носа и ушах. Дебют заболевания часто совпадает с переохлаждением пациента [8]. Данный патогенетический механизм более характерен для криоглобулинемии I типа.

Второй механизм опосредован воспалением в микрососудистом русле и характерен для криоглобулинемии II и III типа. IgM, имеющий свойства РФ, связывается с Fc-фрагментом IgG, затем сформированный иммунный комплекс активизирует систему комплемента по классическому пути и присоединяется к рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток [8]. В сыворотке крови снижается уровень комплемента C4, что указывает на потребление компонентов комплемента. В дальнейшем происходит высвобождение медиаторов воспаления с формированием классического лейкоцитокластического васкулита. Было показано, что патогенез васкулита при COVID-19 напоминает васкулит при смешанной криоглобулинемии, которая наблюдается при инфицировании вирусом гепатита С [9]. Депонирование иммунных комплексов в сосудистой стенке

пациентов с COVID-19 может приводить к так называемому цитокиновому шторму, в основе которого лежит гиперстимуляция иммунной системы по принципу положительной обратной связи [10]. Реакция гиперчувствительности III типа, или иммунокомплексная реакция, обусловленная отложением иммунных комплексов в сосудах, в конечном итоге приводит к развитию лейкоцитокластического васкулита.

Гистопатология

При васкулитах на фоне криоглобулинемии I типа причиной окклюзии сосудов могут быть эозинофильные преципитаты. Их отличают от фибрина с помощью окрашивания по Шиффу с перийодной кислотой. Иммунофлуоресцентным методом при КВ выявляются депозиты компонента и иммуноглобулина. Иммуноглобулины, идентифицированные при иммунофлуоресценции, различаются для каждого типа КВ. При смешанной криоглобулинемии будет наблюдаться отложение IgG и IgM вместе с компонентом, в то время как при типе I определяется отложение иммуноглобулина одного типа (чаще всего IgM) с компонентом [4].

Мембранопролиферативный гломерулонефрит является наиболее частым типом поражения почек, независимо от того, связан ли он с гепатитом С или нет. В отдельных случаях обнаруживают мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит и очаговый пролиферативный гломерулонефрит [4, 11].

Криоглобулинемия может сопровождаться целым спектром клинических проявлений, включая поражение кожи, суставов, нейропатию, вовлечение различных органов.

Клиническая картина

В соответствии с классификацией васкулитов, согласно международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 г., КВ относится к группе иммунокомплексных васкулитов с поражением мелких сосудов [1].

При криоглобулинемии I типа часто наблюдается феномен Рейно, кожные проявления (язвы, гангрена) и редко вовлекаются почки. При смешанной криоглобулинемии часто поражаются кожа, опорно-двигательный аппарат и почки. Для КВ характерной является клиническая триада: пурпура, слабость, артралгии (триада Мельтцера) [4].

К наиболее типичным клиническим проявлениям заболевания относятся следующие:

– Поражение кожи.

Одним из первых клинических проявлений КВ является пурпура, которая наблюдается почти у 90 % пациентов. Она представляет собой пальпируемую, петехиальную, реже мелкопятнистую сыпь, расположенную на симметричных участках тела, чаще на нижних конечностях. Пурпура может распространяться на бедра, ягодицы и живот. Высыпания не сопровождаются зудом. После разрешения элементов сыпи длительное время сохраняется гиперпигментация. Возможно развитие тяжелых, торпидных к лечению, язвенно-некротических форм кожного васкулита.

– Скелетно-мышечные проявления.

Частота встречаемости артралгий у пациентов с КВ колеблется от 20% до 90%. Боли в суставах носят мигрирующий характер, чаще вовлекаются пястно-фаланговые, межфаланговые, реже – коленные и голеностопные суставы [12]. Пациентов нередко беспокоят боли в мышцах. Интенсивность миалгий и артралгий может усиливаться на холоде.

– Поражение нервной системы.

Частота встречаемости периферической нейропатии составляет от 20% до 80% случаев, характерны парестезии и гипестезии (до 50%) [12]. При электромиографии регистрируется дистальная сенсорная полинейропатия. В некоторых случаях поражение нервной системы может манифестировать церебральным васкулитом с гемиплегией, энцефалопатией или даже комой.

– Поражения почек.

Течение и прогноз заболевания во многом зависит от характера вовлечения почек. Поражение почек встречается у половины пациентов [12]. Клиническая картина неспецифична, включает протеинурию, микро- и макрогематурию, нефротический синдром, артериальную гипертензию. По этой причине важным методом обследования пациента является нефробиопсия.

– Другие редкие проявления.

Поражение пищеварительной системы встречается редко. Описаны такие проявления, как васкулит мезентериальных сосудов, панкреатит, острая кишечная непроходимость, увеличение селезенки и печени, ассоциированные с ростом уровня аминотрансфераз в сыворотке крови.

Поражение органов дыхания может проявляться развитием интерстициального легочного фиброза и плеврита. Редким симптомом является

легочное кровотечение и кровохарканье.

Возможными клиническими вариантами заболевания могут быть перикардит, коронарит и сердечная недостаточность.

Пациентов может беспокоить сухость во рту и синдром сухого глаза, иногда возникает паротит, преимущественно двусторонний [4, 12].

Такая вариабельность клинической картины приводит пациента к различным специалистам: дерматологам, сосудистым хирургам, пульмонологам, неврологам.

Лабораторная диагностика

Всем пациентам с подозрением на КВ следует выполнить общий анализ крови и мочи, микроскопию мочи и определение белка в моче (отношение протеин/креатинин или содержание белка в суточной моче). Необходимо также оценить функцию почек. Маркерами воспаления являются скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, которые у пациентов с КВ могут быть повышены [4].

Отдельную проблему представляет собой лабораторное исследование по выявлению криоглобулинемии. Обнаружение криоглобулинов может быть затруднено, кроме того, нередко наблюдаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Ключевым требованием является сохранение образца крови при температуре не ниже 37°C на этапе транспортировки в лабораторию. Криоглобулины обладают термической нестабильностью и легко осаждаются, если температура образца крови падает ниже 37°C. Кровь собирается в предварительно подогретую пробирку без антикоагулянта и немедленно доставляется в лабораторию, по меньшей мере, за 30 минут до завершения свертывания. Образец крови центрифугируется. Затем сыворотку переносят в тонкую пробирку, содержащую консервант, и оставляют при температуре 4°C. Ежедневно в течение 7 дней проводят оценку образования осадка. Недавно опубликованы данные о необходимости продления периода наблюдения до 15 дней [13]. Осадок обычно мелкодисперсный, беловатого цвета, реже может образовываться гель или кристаллы. Криопреципитат быстро растворяется при повторном нагревании до 37°C.

В дальнейшем проводят типирование методом иммунофиксационного электрофореза с использованием моноспецифической антисыворотки для каждой тяжелой (γ , α , μ) и легкой (κ , λ)

цепи иммуноглобулинов. Наиболее чувствительным методом определения типа криоглобулинов является иммуоблоттинг, использование которого в практической медицине ограничено.

Несоблюдение требований преаналитического протокола может приводить к ложноотрицательному результату. По данным исследования P. Vermeersch и соавт. [14] только 36 % из 137 европейских лабораторий, принявших участие в исследовании, соблюдали требования по температурному режиму. В связи с этим рекомендовано многократно проводить тестирование на наличие криоглобулинов в крови при типичной клинической картине и однократном отрицательном результате обследования на криоглобулины [15]. Следует учитывать, что ложноположительные результаты могут наблюдаться при дислипидемии и повышении уровня фибриногена крови.

Необходимо определять РФ, который часто присутствует в крови пациентов со смешанной криоглобулинемией и редко выявляется при криоглобулинемии I типа. Целесообразно также оценить уровень комплементов, т.к. в сыворотке крови пациентов с КВ обычно определяется низкий уровень комплемента C4 и нормальный уровень комплемента C3. Для дифференциальной диагностики с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, системный склероз или синдром Шегрена) важно исследовать уровень антинуклеарных антител (ANA), анти-SSA, анти-SSB, анти-Sm, антител к двуспиральной ДНК и других аутоантител [4].

Кроме того, должен проводиться скрининг на наличие вирусного гепатита, включающий определение антител к вирусу гепатита С, ПЦР РНК вируса гепатита С, HBs- и HBe-антигенов, антител к HBe-антигену. Обследование на предмет другой потенциальной инфекционной этиологии может рассматриваться в индивидуальном порядке [4].

Исключение онкогематологических заболеваний осуществляется путем биопсии лимфатического узла и/или оценки стернального пунктата. В некоторых случаях может потребоваться электрофорез сывороточного белка и количественное определение иммуноглобулинов, чтобы диагностировать множественную миелому [4].

Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита

В связи с настоятельной необходимостью

использования четких критериев диагностики КВ группой экспертов из Италии разработаны предварительные классификационные критерии [16], которые прошли предварительную оценку в многоцентровом исследовании. В части I исследования был разработан опросник для включения в часть II. Положительный результат определения криоглобулинов сыворотки был определен экспертами как необходимое условие для диагностики КВ. В части исследования II основной набор пунктов классификационных критериев (опросник, клинические и лабораторные признаки) был протестирован на трех группах пациентов: группе А (новые пациенты с КВ), группе В (контрольная группа с наличием криоглобулинов в сыворотке, но без КВ) и группе С (контрольная группа без криоглобулинов сыворотки, но с клиническими признаками КВ). Окончательные классификационные критерии КВ, включающие все три категории (опросник, клинические и лабораторные показатели), при сравнении группы А и В показали достаточно высокую чувствительность, которая составила 88,5% и специфичность, равную 93,6%. При сравнении данных

в группе А и С чувствительность была 88,5%, а специфичность – 97,0%.

Классификационные критерии [16] с адаптацией представлены в таблице.

Диагноз пациента соответствует КВ, если хотя бы два из трех пунктов (ответы на опросник, клинические признаки и лабораторные показатели) положительные, при этом у пациента должны быть обнаружены криоглобулины в сыворотке крови, по крайней мере, при двух исследованиях с интервалом ≥ 12 недель [16].

Классификационные критерии КВ были валидизированы в многоцентровом исследовании, которое было проведено в разных странах Европы и за ее пределами с участием более 600 пациентов из 23 центров. Чувствительность и специфичность классификационных критериев составили 89,9% и 93,5% соответственно [17].

Лечение криоглобулинемического васкулита

Лечение КВ может потребовать совместного участия разных специалистов, таких как

Таблица – Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита Итальянской группы изучения криоглобулинемии (2011 г.)

I. Пункт анкеты (должно быть не менее двух из следующих):	
<ul style="list-style-type: none"> • Вы помните один или несколько эпизодов небольших красных пятен на коже, особенно на нижних конечностях? • Были ли у Вас когда-нибудь красные пятна на нижних конечностях, которые после исчезновения приобретали коричневатый цвет? • Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у вас вирусный гепатит? 	
II. Клинический пункт (должно быть не менее трех из следующих четырех (имеющихся в настоящем или отмеченных в прошлом):	
• Конституциональные симптомы	Усталость Субфебрильная температура (37-37,9°C, более 10 дней без причины) Лихорадка (>38°C, без причины) Фибромиялгия
• Вовлечение суставов	Артралгии Артрит
• Вовлечение сосудов	Пурпура Язвы на коже Некротический васкулит Синдром повышенной вязкости Феномен Рейно
• Неврологические нарушения	Периферическая нейропатия Поражение черепно-мозговых нервов Поражение сосудов центральной нервной системы
III. Лабораторный пункт (требуется наличие не менее двух из следующих трех (присутствующих):	
<ul style="list-style-type: none"> • Сниженное содержание С4 в сыворотке крови • Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови • Положительный сывороточный компонент М 	

гепатологи, ревматологи, гематологи или инфекционисты в зависимости от присутствующего основного заболевания и его тяжести [4].

Принципы лечения пациентов с криоглобулинемическим васкулитом определяются этиопатогенетическими механизмами и тяжестью клинических проявлений заболевания [2].

Терапия должна быть направлена на подавление пролиферации В-клеток, уничтожение вирусной инфекции гепатита С, если она присутствует, и уменьшение повреждений, опосредованных циркулирующими иммунными комплексами [4].

Лечение пациентов с легкой и умеренной тяжестью болезни может включать отдых, предотвращение воздействия холодных температур, применение нестероидных противовоспалительных средств и колхицина [2].

У пациентов с опасными для жизни или тяжелыми проявлениями, такими как мезентериальный васкулит, легочное кровотечение и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, первой линией терапии является использование высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и плазмафереза (ПФ). Иммуносупрессия ритуксимабом (РТ) или циклофосфамидом (ЦФ) в сочетании с ПФ и высокими дозами ГКС снижает риск рецидива [4]. Этот подход является эмпирическим, поскольку ни в одном клиническом исследовании эти методы лечения ранее не изучались [2].

Метилпреднизолон назначается в течение 3 дней внутривенно в дозе 0,5-1,0 г в сутки, затем переходят на прием внутрь в дозе 1 мг/кг в день в пересчете на преднизолон. После достижения ремиссии доза ГКС снижается до полной отмены. Этого можно добиться при одновременном применении РТ. В этом случае дозу ГКС следует уменьшить в течение 2-4 недель до 40 мг с последующим быстрым снижением до 0 в течение 3 месяцев [2, 12].

При тяжелом течении заболевания применяют ЦФ внутрь (2 мг/кг ежедневно) или внутривенно в виде пульс-терапии (750 мг/м² ежемесячно). Для поддержания ремиссии может использоваться азатиоприн (2 мг/кг ежедневно) или микофенолата мофетил (по 1 г два раза в день) [2, 12].

Выбор иммунодепрессанта определяет выраженность клинических проявлений КВ. Для более легких проявлений можно применить метотрексат, а для рефрактерных случаев – микофенолата мофетил [4].

Наиболее востребованным препаратом биологической терапии является РТ. Применение РТ основано на том, что значительное уменьшение количества В-лимфоцитов приводит к снижению продукции криоглобулинов [2]. Для лечения таких проявлений КВ, как пурпура, кожные язвы, гломерулонефрит и периферическая нейропатия, могут назначаться ГКС и РТ. Рекомендуемые схемы назначения РТ – 375 мг/м² площади поверхности тела еженедельно в течение 4 недель или 1000 мг каждые 2 недели. Исчезновение симптомов наблюдается в течение 6 месяцев после начала применения РТ. Однако для поддержания ремиссии могут потребоваться повторные курсы РТ [4, 12].

Во Франции было проведено многоцентровое исследование [18], в которое было включено 242 пациента с неинфекционным смешанным КВ. Исходными проявлениями были пурпура (75%), периферическая нейропатия (52%), артралгия или артрит (44%), гломерулонефрит (35%), язвы кожи (16%) и некроз кожи (14%). Заболевания соединительной ткани были диагностированы в 30% случаев, В-клеточная неходжкинская лимфома – в 22%, эссенциальный КВ – у 48% пациентов. Результаты исследования показали, что схема лечения, включающая РТ в сочетании с ГКС, продемонстрировала большую терапевтическую эффективность по сравнению с одними только ГКС или сочетанной терапией алкилирующими агентами с ГКС. Кроме того, появилась возможность снизить дозу преднизолона до 10 мг/день менее чем через 6 месяцев лечения. В то же время, использование такой схемы лечения было ассоциировано с тяжелыми инфекциями, особенно при использовании высоких доз ГКС, в то время как показатели смертности не различались между различными терапевтическими режимами.

Применение ПФ может снизить уровень медиаторов воспаления в сыворотке крови, соотношение антиген-антитело, которое имеет решающее значение при криопреципитации, восстановить функцию моноцитов-макрофагов и улучшить микроциркуляцию. Рекомендации Американского общества афереза (ASFA) 2016 г. включают тяжелую/симптоматическую криоглобулинемию как одно из расстройств, при которых ПФ следует рассматривать как «терапию второй линии». Данные проведенных ранее исследований показали, что ПФ в отдельности или вместе с иммунодепрессантами, ГКС или высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов могут оказать положительное

влияние на выраженность патологии почек, периферической нейропатии и кожных язв. Ретроспективное когортное исследование с участием 159 пациентов из 22 итальянских центров установило, что ПФ является безопасной процедурой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на то, что его эффективность у пациентов с полиорганной недостаточностью ограничена, ПФ – единственный метод лечения, который позволяет быстро удалить циркулирующие криоглобулины, и его следует рассматривать как неотложную помощь [19].

Имеется особенность введения препаратов, замещающих плазму: они не должны быть холодными во избежание осаждения криоглобулинов.

При установленной связи с вирусным гепатитом С лечение проводится с использованием противовирусных препаратов [2, 4]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA) лечение гепатита С у взрослых пациентов может осуществляться с использованием схемы глекапревир/пибрентавир или комбинации софосбувир/велпатасвир. В том случае, если при последующем тестировании через 12 или более недель после завершения лечения РНК вируса гепатита С не определяется, это свидетельствует о вирусологическом излечении [20]. Применение РТ продемонстрировало более быстрый ответ на лечение и меньшую частоту рецидивов гломерулонефрита по сравнению с одной только противовирусной терапией [4].

Описаны немногочисленные случаи устойчивого васкулита, несмотря на уничтожение вируса, так как сохраняются клоны В-клеток. Также было замечено, что уровни В-клеточного активирующего фактора (BAFF) повышаются, несмотря на завершение противовирусного лечения у пациентов с вирусным гепатитом С, что приводит к рецидивам КВ [4].

В качестве иллюстрации к вышесказанному приводим клинический случай диагностированного криоглобулинемического васкулита у пациента, который наблюдался в ревматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Собственное наблюдение. Клинический случай

Пациент И., 1973 г.р., поступил в ревмато-

логическое отделение в ноябре 2015 г. с жалобами на периодические головные боли, «мелькание мушек перед глазами», «посинение» пальцев рук и ног при охлаждении.

Пациент отметил, что в 2012 г. и 2013 г. дважды появлялись симметричные высыпания на голенях в виде мелкоочечных геморрагических элементов, которые постепенно исчезли без применения лекарственных препаратов. В анамнезе у пациента имели место два эпизода нарушения мозгового кровообращения. В 2011 г. при выполнении компьютерной томографии головного мозга был установлен ишемический инфаркт мозга в вертебро-базиллярном бассейне, а в 2015 г. по данным магнитно-резонансной томографии выявлены участки постишемических изменений в мозжечке и подострый ишемический очаг в левом полушарии головного мозга.

В анализах крови, выполненных в феврале и сентябре 2015 г., определялся РФ в высоком титре (560 МЕ/мл, и 495 МЕ/мл соответственно). Кроме того, в сентябре 2015 г. было отмечено повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови (содержание аланиновой аминотрансферазы составило 353 Е/л, а аспарагиновой аминотрансферазы – 285 Е/л). Обращает на себя внимание факт того, что при однократном амбулаторном исследовании наличие криоглобулинов в крови пациента не было выявлено.

При ультразвуковом исследовании во время госпитализации в ревматологическом отделении (УЗИ) была обнаружена гепато- и спленомегалия. В связи с этим пациент неоднократно обследовался на наличие антител к вирусному гепатиту С. По результатам обследования вирусный гепатит был исключен.

При дальнейшем иммунологическом обследовании (10.11.2015, 22.12.2015) дважды были обнаружены криоглобулины в значительном количестве, антинуклеарные антитела (ANA +, анти-Ro52 +++), высокий уровень РФ, который составил 546 МЕ/мл. Анализ крови на наличие антител к цитоплазме нейтрофилов и циклическому цитруллинированному пептиду был отрицательным.

Принимая во внимание снижение скорости клубочковой фильтрации, которая составляла 80 мл/мин и соответствовала хронической болезни почек в стадии С2, была проведена нефробиопсия. Решение о необходимости выполнения такого исследования было также связано с тем, что у родной сестры пациента была ранее диагности-

рована системная красная волчанка.

Получены результаты гистоморфологического исследования почек от 20.03.2016:

Клубочки. Представлен один кусочек ткани с 28 клубочками, разновеликих, деформированных, полнокровных, с неравномерными, местами мелкими капиллярными петлями и наличием в них единичных фибриновых микротомбов. Мезангиальный матрикс умеренно расширен, очаговая мезангиальная пролиферация. В единичных клубочках определяется формирование склероза. Базальные мембраны выглядят тонкими.

Канальцы и интерстиций. Перигломерулярный и периваскулярный склероз стромы. Слабовыраженная дистрофия эпителия канальцев, щеточная кайма сохранена. В просвете измененные эритроциты.

Сосуды. Стенки междольковых артерий с неравномерным интимальным фиброзом и набуханием эндотелиальных клеток, без васкулита. Окраска на амилоид отрицательная.

Иммуноферментное исследование. В зонах мезангия и в базальных мембранах клубочков специфического свечения не выявлено. В просветах гломерулярных капиллярных петель свечение микротромбов с IgG, IgM и C3.

Заключение морфологического исследования: картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита.

В процессе обследования пациента осуществлялся скрининг на наличие патологических состояний, сопровождающихся наличием криоглобулинов в сыворотке крови (исключение причин вторичной криоглобулинемии).

На основании клинических проявлений заболевания (синдром Рейно, пурпура, поражение центральной нервной системы, печени и почек), а также результатов лабораторных исследований крови (наличие криоглобулинов, антинуклеарных антител и РФ в высоком титре) был установлен диагноз: криоглобулинемический васкулит с поражением сосудов головного мозга (нарушение мозгового кровообращения 2011 г., 2015 г.), вторичный мезангиопролиферативный гломерулонефрит, ХБП С2. Сосудистая пурпура (2012 г., 2013 г.). Гепатит. Спленомегалия. Синдром Рейно.

Пациенту был назначен метилпреднизолон 6 мг, азатиоприн 100 мг, гидроксихлорохин 200 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки. Проведены три процедуры плазмафереза. В связи с недостаточным клиническим эффектом прово-

димой терапии было решено добавить к лечению РТ по следующей схеме: 500 мг внутривенно дважды с промежутком в 2 недели. На этом фоне пациент почувствовал улучшение: перестала беспокоить слабость, значительно уменьшились проявления синдрома Рейно, исчезла неврологическая симптоматика. Размеры печени и селезенки по данным (13.05.2016) были в пределах нормальных значений.

При повторном лабораторном исследовании криоглобулины в крови не определялись, уровень РФ снизился до 70 МЕ/мл, нормализовалась активность аминотрансфераз.

В настоящее время пациент продолжает получать поддерживающую терапию: метилпреднизолон в суточной дозе – 6 мг, азатиоприн 100 мг в день. Повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения за период наблюдения не зафиксировано. Пациент продолжает работать, ведет активный образ жизни.

Приведенный случай демонстрирует сложность диагностики криоглобулинемического васкулита, что связано с наличием в дебюте заболевания только неврологической симптоматики. Не были своевременно проанализированы значимые клинические проявления – пурпура и синдром Рейно.

С учетом клинических проявлений заболевания, результатов инструментальных исследований и лабораторных тестов на разных этапах предварительного обследования пациента устанавливались следующие диагнозы: инфаркт головного мозга (в 2011 г.), демиелинизирующее заболевание головного мозга (в 2015 г.), церебральный васкулит с повторными эпизодами инфаркта мозга, острый гепатит, спленомегалия (в 2015 г.), а также аутоиммунный гепатит на основании наличия гепато- спленомегалии и антинуклеарных антител (ANA+, Ro 52+) (в 2015 г.)

Кроме того, диагностика васкулита не была своевременной из-за ложноотрицательного результата однократного определения криоглобулинов. Повторные исследования с соблюдением необходимых методических приемов позволили определить в крови пациента криоглобулины в значительном количестве, что в сочетании с типичной клинической картиной заболевания позволило диагностировать КВ.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы и собственный опыт свидетельствуют о не-

обходимости тщательного соблюдения методики определения криоглобулинов и проведении повторных исследований для исключения ложноотрицательных результатов.

Для своевременной диагностики васкулитов, которые остаются редкими нозологиями, необходимо знакомить врачей разных специальностей с ключевыми клиническими проявлениями этих заболеваний, что позволит обеспечить правильную тактику лечения и благоприятный прогноз.

Литература

1. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* / J. C. Jennette [et al.] // 2013 Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 1–11.
2. Perez-Alamino, R. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach / R. Perez-Alamino, L. R. Espinoza // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014 May. – Vol. 16, N 5. – P. 420.
3. Lerner, A. B. Studies of cryoglobulins I: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / A. B. Lerner, C. J. Watson // *Am. J. Med. Sci.* – 1947 Oct. – Vol. 214, N 4. – P. 410–415.
4. Davuluri, S. Cryoglobulinemic Vasculitis / S. Davuluri, P. Bansal // *StatPearls* [Electronic resource]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556045/?report=printable>. – Date of access: 08.02.2022.
5. Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015 Sep. – Vol. 128, N 9. – P. 950–955.
6. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases / J. C. Brouet [et al.] // *Am. J. Med.* – 1974 Nov. – Vol. 57, N 5. – P. 775–788.
7. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center / O. Trejo [et al.] // *Medicine* (Baltimore). – 2001 Jul. – Vol. 80, N 4. – P. 252–262.
8. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals [et al.] // *Lancet.*

References

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Perez-Alamino R, Espinoza LR. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 May;16(5):420. doi: 10.1007/s11926-014-0420-0
3. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins I: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci.* 1947 Oct;214(4):410-5. doi: 10.1097/00000441-

- 2012 Jan. – Vol. 379, N 9813. – P. 348–360.
9. Cryoglobulins: putative effectors of adaptive immune response / U. Basile [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2021 Mar-Apr. – Vol. 39, suppl. 129, N 2. – P. 171–179.
10. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis / L. Roncati [et al.] // *Clin. Immunol* – 2020 Aug. – Vol. 217. – 108487.
11. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection / M. Matignon [et al.] // *Medicine* (Baltimore). – 2009 Nov. – Vol. 88, N 6. – P. 341–348.
12. Ghetie, D. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances / D. Ghetie, N. Mehraban, C. H. Sibley // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 41, N 1. – P. 93–108.
13. Comparison between the traditional and a rapid screening test for cryoimmunoglobulins detection / F. Romitelli [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – 783063.
14. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins / P. Vermeersch [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008 Jan. – Vol. 54, N 1. – P. 39–43.
15. Sargur, R. Cryoglobulin evaluation: best practice? / R. Sargur, P. White, W. Egner // *Ann. Clin. Biochem.* – 2010 Jan. – Vol. 47, pt. 1. – P. 8–16.
16. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis / S. De Vita [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Jul. – Vol. 70, N 7. – P. 1183–1190.
17. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis / L. Quartuccio [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). – 2014 Dec. – Vol. 53, N 12. – P. 2209–2213.
18. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey / B. Terrier [et al.] // *Blood.* – 2012 Jun. – Vol. 119, N 25. – P. 5996–6004.
19. Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients / P. Marson [et al.] // *Transfus. Apher. Sci.* – 2018 Oct. – Vol. 57, N 5. – P. 639–645.
20. Ghany, M. G. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection / M. G. Ghany, T. R. Morgan // *Hepatology.* – 2020 Feb. – Vol. 71, N 2. – P. 686–721.

Поступила 08.11.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

194710000-00009

4. Davuluri S, Bansal P. Cryoglobulinemic Vasculitis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556045/?report=printable>. [Accessed 8th Feb 2022].
5. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savy L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):950-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017
6. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974 Nov;57(5):775-88. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3
7. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in

- 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jul;80(4):252-62. doi: 10.1097/00005792-200107000-00004
8. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*. 2012 Jan;379(9813):348-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
 9. Basile U, Napodano C, Marino M, Gulli F, Colantuono S, Casato M, et al. Cryoglobulins: putative effectors of adaptive immune response. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Mar-Apr;39 Suppl 129(2):171-179.
 10. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, Malagoli C, Gallo G, Lusenti B, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol*. 2020 Aug;217:108487. doi: 10.1016/j.clim.2020.108487
 11. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Nov;88(6):341-348. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c1750f
 12. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(1):93-108. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.008
 13. Romitelli F, Pucillo LP, Basile U, Di Stasio E. Comparison between the traditional and a rapid screening test for cryoimmunoglobulins detection. *Biomed Res Int*. 2015;2015:783063. doi: 10.1155/2015/783063
 14. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem*. 2008 Jan;54(1):39-43. doi: 10.1373/clinchem.2007.090134
 15. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem*. 2010 Jan;47(Pt 1):8-16. doi: 10.1258/acb.2009.009180
 16. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1183-90. doi: 10.1136/ard.2011.150755
 17. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (xford)*. 2014 Dec;53(12):2209-13. doi: 10.1093/rheumatology/keu271
 18. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012 Jun;119(25):5996-6004. doi: 10.1182/blood-2011-12-396028
 19. Marson P, Monti G, Montani F, Riva A, Mascia MT, Castelnovo L, et al. Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients. *Transfus Apher Sci*. 2018 Oct;57(5):639-645. doi: 10.1016/j.transci.2018.06.005
 20. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):686-721. doi: 10.1002/hep.31060

Submitted 08.11.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Пальгуева А.Ю. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Лагутчев В.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Palhuyeva H.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Lahutchau V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК. E-mail: ambrosanna@gmail.com – Пальгуева Анна Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: ambrosanna@gmail.com – Hanna Y. Palhuyeva.