

СИСТЕМНЫЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

В. Круглов, доктор медицинских наук, профессор,
А. Атаманчук, кандидат медицинских наук
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
E-mail: zoroastr123@mail.ru

Представлен клинический пример криоглобулинемического васкулита. Описаны его диагностика и лечение как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах.

Ключевые слова: ревматология, криоглобулинемический васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, криоглобулины, цитостатики, нефробиопсия.

Васкулиты – группа сосудистых заболеваний воспалительного характера с поражением сосудов разного анатомического строения и калибра и вторичными патологическими изменениями различных органов и тканей. Наряду с термином «васкулит» (но реже) используют термин «ангиит».

Васкулиты подразделяют на первичные, или системные, и вторичные. Первичные васкулиты являются самостоятельными нозологическими единицами, вторичные возникают при других заболеваниях, таких как инфекции, паразитарные инвазии, опухоли, интоксикации и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВАСКУЛИТОВ

В клинической практике распространена классификация системных васкулитов, предложенная Институтом ревматологии РАМН [1], адаптированная к отечественным классификациям и соотнесенная с кодами МКБ-10.

Системные васкулиты (M30–M31):

M30 – узелковый полиартериит и родственные состояния.
M30.1 – полиартериит с поражением легких (синдром Черджа–Стросс).

M30.2 – ювенильный полиартериит.

M30.3 – слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром (Кавасаки).

M30.8 – другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом: микроскопический полиангиит (полиартериит).

M31 – другие некротизирующие васкулиты.

M31.3 – гранулематоз Вегенера, некротизирующий респираторный гранулематоз.

M31.4 – артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит, синдром дуги аорты).

M31.4 – гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.

M31.6 – другие гигантоклеточные артерииты.

M31.8 – другие уточненные некротизирующие васкулиты:
• геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха);

- эссенциальная криоглобулинемическая пурпура; облитерирующий тромбангиит; болезнь Бехчета.

M31.9 – некротизирующие васкулиты неуточненные: полиангиит перекрестный (*overlap*-синдром); кожный лейкоцитокластический васкулит.

Клинико-морфологическая классификация выделяет системные васкулиты 4 градаций:

I. С преимущественным поражением аорты и ее крупных ветвей и гигантоклеточной гранулематозной реакцией: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу) и височный артериит (болезнь Хортона).

II. С преимущественным поражением артерий мелкого и среднего калибра и деструктивно-продуктивной реакцией: узелковый периартериит, аллергический гранулематоз, системный некротизирующий васкулит, гранулематоз Вегенера, слизисто-кожно-лимфнодулярный синдром.

III. С преимущественным поражением артерий мелкого калибра: сосудов микроциркуляторного русла и вен: облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера).

IV. С поражением артерий разного калибра – смешанная (неклассифицируемая) форма.

Морфологическая классификация системных васкулитов основана на следующих критериях: типе воспалительной реакции, глубине поражения сосудистой стенки, анатомической принадлежности и калибре сосуда. Выделяют:

1. В зависимости от типа воспалительной реакции – некротические (деструктивные), деструктивно-продуктивные, продуктивные (в том числе гранулематозные) васкулиты.

2. В зависимости от глубины поражения сосудистой стенки – эндovasкулиты, мезоваскулиты, периваскулиты, панваскулиты.

3. В зависимости от анатомической принадлежности и калибра пораженных сосудов – аортиты (аорта и отходящие от нее крупные ветви), артерииты (артерии мышечного типа и мышечно-эластического типа), артериолиты и капилляриты (мелкие артерии и сосуды микроциркуляторного русла), флебиты (вены). Клиническая картина большинства наиболее часто встречающихся васкулитов достаточно хорошо представлена в медицинской литературе [2, 3]. Но некоторые формы васкулитов в связи с редкой встречаемостью описаны меньше. «*Errare humanum est*» («человеку свойственно ошибаться»), но, пожалуй, ни в одной области человеческой деятельности ошибки не влекут за собой столь частые и тяжелые последствия, как в области клинической медицины.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит – заболевание, проявляющееся геморрагическими высыпаниями на коже, суставным синдромом и разнообразными системными воспалительными изменениями, развивающимися в результате поражения криоглобулинемическими комплексами сосудов мелкого и среднего калибра. Чаще заболевание развивается у женщин среднего возраста. Установлена связь эссенциального криоглобулинемического васкулита с вирусной инфекцией, поскольку в криопреципитатах часто выявляют поверхностный антиген вируса гепатита В и соответствующие ему антитела; в других случаях в крови обнаруживают РНК вируса гепатита С. В основе патогенеза заболевания лежит образование в сосудистом русле криоглобулинов, которые представляют собой циркулирующие иммунные комплексы, состоящие главным образом из IgM-ревматоидного фактора и поликлонального IgG. Особенность криоглобулинов заключается в их способности к криопреципитации, т.е. к аномальному осаждению при тем-

пературе <37°C. Определенное место в патогенезе заболевания занимают гиперкоагуляция крови и внутрисосудистая холодовая преципитация с образованием микротромбов и нарушением микроциркуляции [4].

Заболевание начинается остро. У больного появляются кожные геморрагии петехиального типа, иногда – на фоне папулонодозных высыпаний. Они сопровождаются кожным зудом и располагаются главным образом на стопах, голенях, реже – на бедрах, а в выраженных случаях могут распространяться на мошонку, ягодицы, поясницу, живот, руки. Геморрагии могут сливаться и оставлять после себя гиперпигментацию. При значительной концентрации криоглобулинов, обуславливающей артериальный тромбоз, возможно развитие язв голеней, дистального некроза пальцев кистей и стоп. Геморрагические высыпания, как правило, характеризуются повторными обострениями, особенно под влиянием таких провоцирующих факторов, как охлаждение организма, длительное стояние, сдавление участков кожи. Суставной синдром чаще всего проявляется артралгией, реже – острым артритом, возникновение которого провоцируется охлаждением конечностей. Поражены преимущественно суставы кистей и стоп. Иногда артрит носит мигрирующий характер, как при острой ревматической лихорадке и реактивных артритах. Он длится несколько дней, однако может рецидивировать. Вместе с тем даже после повторных атак артрита рентгенологические изменения в суставах отсутствуют.

Помимо геморрагической сыпи и артрита, у больных эссенциальной смешанной криоглобулинемией могут возникать синдром Рейно, поражение внутренних органов и нервной системы. Развитие гломерулонефрита осложняется нефритическим синдромом и почечной недостаточностью. Пневмонит (легочный васкулит) проявляется кровохарканьем, одышкой и рентгенологически выявляемыми интерстициальными изменениями в легких. Поражение периферических нервов характеризуется преимущественно сенсорной полинейропатией в виде парестезий и гипестезий, реже – двигательными нарушениями. При цереброваскулите могут возникнуть транзиторные нарушения зрения, гемипарезы, острый психоз и т.п. Лабораторные исследования крови выявляют выраженную вариабельность уровней СОЭ и γ -глобулинов в течение небольшого промежутка времени. Более значительное повышение СОЭ наблюдается при окружающей температуре 4°C, чем при комнатной температуре. Кроме того, определяются феномены криопреципитации сыворотки и аутоагглютинации эритроцитов на предметном стекле [5]. Необходимо иметь в виду, что смешанная криоглобулинемия вторичного характера может наблюдаться при инфекционных болезнях, висцеральном лейшманиозе, лимфопролиферативных заболеваниях, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, болезни Шегрена, хронических вирусных гепатитах. Лечение симптоматическое. При развитии гломерулонефрита применяют глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты, включая пульс-терапию. Однако наиболее эффективна криосорбция [6].

Представляем собственное клиническое наблюдение эссенциального криоглобулинемического васкулита.

Пациент Б., 48 лет, 19.04.10 поступил во 2-е терапевтическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на отеки под глазами, головную боль, незначительные отеки голеней.

Считает себя больным около 1,5 года (с января 2009 г.), когда появились боли в поясничной области,

артралгии в суставах кистей, высыпания на ногах по типу узелков и мелкоочечной геморрагической сыпи.

Консультирован гематологом: диагноз — геморрагический васкулит, почечная форма. При обследовании у ангиохирурга исключена патология сосудов ног. С 2009 г. также стал плохо переносить холод: очень быстро замерзали ноги, а на их коже появился мраморный рисунок. Кроме того, отмечал цианоз мочек ушей и закладывание ушей.

В апреле 2009 г. впервые были выявлены изменения в анализах мочи: протеинурия — до 0,66 г/л, небольшие эритроцитурия и лейкоцитурия — до 6–10 в поле зрения. В январе 2010 г. — нормальный уровень суточного креатинина — 109 мкмоль/л, однако отмечалось нарастание суточной протеинурии до 6,6 г/л со снижением уровня общего белка в крови до 48 г/л. В дальнейшем уровень креатинина в крови нарастал до 209 мкмоль/л.

При поступлении: состояние удовлетворительное; температура тела — 36,7°C; рост — 176 см, масса тела — 86 кг. Положение активное. Телосложение правильное. Кожные покровы нормальной окраски, на коже ног — сетчатое ливедо (см. рисунок).

Костно-мышечный аппарат без видимых изменений. Объем активных и пассивных движений в суставах сохранен. Лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Перкуторно над легкими — легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. Частота дыхательных движений — 17 в минуту; I тон сердца приглушен на верхушке; II тон — без особенностей. Шумы не выслушиваются. Пульс и частота сердечных сокращений — 74 в минуту, ритм правильный. АД — 170/100 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Печень не пальпируется. Стул нормальный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отечность стоп.

Через 1 нед после госпитализации появились геморрагическая сыпь на правой стопе и голени, боли и припухлость в правом голеностопном суставе.



Сетчатое ливедо (лат. *livedo* — синяк)

При лабораторном исследовании от 20.04.10 в общем анализе крови: Hb — 120,0 г/л, эр. — $4,23 \cdot 10^{12}/л$, Ht — 0,34, тр. — $308,0 \cdot 10^9/л$, лимф. — $1,4 \cdot 10^9/л$; гранулоциты — 60,6%, мон. — $0,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 14 мм/ч.

В последующих анализах отмечалось нарастание анемии до 103,0 г/л и увеличение СОЭ до 48 мм/ч, в биохимическом анализе крови — гипопроteinемия (общий белок — 48 г/л, альбумины — 29 г/л) и увеличение уровня креатинина до 195 мкмоль/л.

С-реактивный белок и ревматоидный фактор не выявлялись. Циркулирующие низкомолекулярные и высокомолекулярные иммунные комплексы — в пределах нормальных значений. Антинуклеарный фактор — отрицательный. По данным иммунологического исследования, криоглобулины 4⁺. В анализах мочи — протеинурия (белок — 10,0 г/л).

Ввиду неясности диагноза и наличия высокой суточной протеинурии выполнена нефробиопсия. Морфологическая картина биоптата почки соответствовала мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту. Следует отметить частую вовлеченность почек в патологический процесс при васкулитах, в том числе — при криоглобулинемическом [7].

Выполнена также биопсия малой слюнной железы для исключения синдрома Шегрена.

На основании данных клинико-лабораторного и иммунологического исследования пациенту Б., 48 лет, был поставлен диагноз: криоглобулинемический васкулит (экссудативный полисерозит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит); хроническая почечная недостаточность (консервативно-курабельная стадия); нефротический синдром.

Принято решение о проведении пульс-терапии метипредом и циклофосфаном. Метипред назначали по 250 мг внутривенно в суммарной дозе 1000 мг, а циклофосфан — по 800 мг 1 раз в день в суммарной дозе 2400 мг. Проведен также гравитационный обменный плазмаферез, при котором суммарно удалено 2300 мл плазмы с замещением 300 мл 10% альбумина. Выполнялась плановая терапия мочегонными препаратами, антиагрегантами, β-блокаторами в принятых терапевтических дозах.

На фоне терапии состояние улучшилось: явления нефротического синдрома были купированы, показатели почечной функции улучшились.

В дальнейшем пациент повторно ежегодно госпитализировался для обследования и лечения. После выписки амбулаторно наблюдался ревматологом, в консультационно-диагностическом отделении МОНКИ. Проводилась терапия цитостатиками: циклофосфаном (суммарная доза — 24 г), лейкокераном; больной постоянно принимал метилпреднизолон в разных дозах (от 40 мг с последующим снижением до 2 мг). На фоне терапии была достигнута полная ремиссия криоглобулинемического васкулита с полным восстановлением почечной функции (скорость клубочковой фильтрации — 112 мл/мин), редукцией явлений полисерозита. При этом сохранялась криоглобулинемия 2–3⁺.

Приведенное клиническое наблюдение показывает, что своевременное и адекватное лечение тяжелых форм системных васкулитов позволяет не только предотвратить прогрес-

сивное поражение органов-мишеней и инвалидизацию, но и способствует редукции органных повреждений и восстановлению частично утраченных функций.

Литература

1. Рогаткина Т.Ф., Зборовская И.А. Пособие для последипломного обучения врачей / Волгоград, 2008; 56 с.
2. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.А. Насонова, В.А. Насоновой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные проблемы // Тер. арх. – 2015; 87 (5): 100–5.
4. Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит // Научно-практ. ревматол. – 2010; 4: 59–66.
5. Пальшина С.Г. Клинико-лабораторная характеристика криоглобулинемического васкулита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: НИИ ревматологии РАН, 2013.
6. Васильев В.И., Логвиненко О.И., Пальшина С.Г. и др. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С // Тер. арх. – 2012; 84: 81–8.
7. Бевзенко Т.Б. Поражение почек при криоглобулинемическом васкулите // Почки. – 2012; 2 (16): 14–8.

SYSTEMIC CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS IN THE PRACTICE OF A THERAPIST

*Professor V. Kruglov, MD; A. Atamanchuk, Candidate of Medical Sciences
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow*

The paper gives a clinical example of cryoglobulinemic vasculitis. It describes its diagnosis and treatment in both inpatient and outpatient stages.

Key words: rheumatology, cryoglobulinemic vasculitis, membranoproliferative glomerulonephritis, cryoglobulins, cytostatics, kidney biopsy.