

*Н. И. Артишевская¹, Т. Г. Раевнева¹, М. А. Савченко¹,
С. Е. Алексейчик¹, Т. Г. Головкин², Н. А. Кручина², О. П. Дашковская²*

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «11-я городская клиническая больница»²*

Клинические проявления васкулитов мелких сосудов во многом схожи. Однако криоглобулинемический васкулит имеет свои причины, особые проявления и прогноз. Пациент с криоглобулинемическим васкулитом редко обращается к ревматологу. А информированность врачей других специальностей о данной патологии невелика. В статье изложены современные данные об известных этиологических факторах, типах и вариантах течения криоглобулинемического васкулита. Приведены классификационные критерии криоглобулинемического васкулита, обладающие высокой информативностью и доступные практическим врачам. Описание собственного наблюдения пациентки с криоглобулинемическим васкулитом иллюстрирует сложности диагностики и возможности лечения таких пациентов.

Ключевые слова: криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, тип.

***N. I. Artishevskaja, T. G. Rayeuneva, M. A. Savtshenco,
S. E. Aliakseitshik, T. G. Golovko, N. A. Krutshina,
O. P. Dashcoyskaja***

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS IN CLINIC OF INTERNAL DISEASE

Clinical manifestations of small vessel vasculitis are similar in many aspects. However, cryoglobulinemic vasculitis has its own causes, specific manifestations and prognosis. A rheumatologist consults patient with cryoglobulinemic vasculitis rarely. General practitioners are poorly informed about this pathology. This article presents modern data on etiological factors, types and variants of cryoglobulinemic vasculitis course.

Classification criteria of cryoglobulinemic vasculitis, which are highly informative and accessible to physicians, are given in this article. The case of a patient with cryoglobulinemic vasculitis illustrates difficulties in diagnosis and treatment of these patients.

Key words: cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, type.

Большие достижения в изучении патофизиологии, стандартизации диагностических подходов, разработке лечебных стратегий на основе доказательной медицины системных васкулитов напрямую коснулись и криоглобулинемического васкулита (КГВ). Фундаментальные знания, полученные в начале текущего столетия, явились результатом работы нескольких поколений исследователей и представителей многих клинических и теоретических дисциплин. КГВ – яркий пример междисциплинарной задачи. В изучении, диагностике и лечении данной патологии принимают участие ревматологи, инфекционисты, нефрологи, гематологи, онкологи, дерматологи, сосудистые хирурги и другие специалисты.

Клинические проявления васкулитов мелких сосудов на первый взгляд могут быть схожими: вовлечение кожи, суставной синдром, нефропатия и др. Между тем, каждый из васкулитов мелких сосудов имеет свои особенности. Чтобы избежать потенциально опасных для жизни осложнений необходим целенаправленный дифференциальный диагноз и эффективная современная терапия.

Сегодня стало очевидно, что КГВ является вторичным по отношению к целому ряду заболеваний. А идиопатический вариант заболевания – не что иное, как первый симптом еще не проявившегося у данного пациента основного заболевания. Самостоятельное существование идиопатического КГВ в настоящее время у большинства специалистов вызывает сомнения [1]. Эффективная причинная, а не симптоматическая терапия КГВ позволяет существенно улучшить прогноз таких пациентов и с умеренным оптимизмом смотреть в будущее.

Из истории. В 1933 году Wintrobe M. и Buell M. был описан случай множественной миеломы у пациентки 56 лет в сочетании с рецидивирующей пурпурой, синдромом Рейно, тромбозом вен сетчатки на фоне особенностей сыворотки крови. Сыворотка этой пациентки сворачивалась сразу после забора крови [2]. Причина этой особенности была неизвестна до 1962 года, когда A. Lerner и C. Watson связали кожную пурпуру с высокой концентрацией протеинов, способных к холодной преципитации – криоглобулинов [3]. Дальнейшие исследования феномена

криоглобулинемии позволили уточнить структуру белков, их разнородность, основные клинические проявления и отсутствие единого этиологического фактора [4, 5].

Патофизиология. Механизмы криопреципитации до сегодняшнего дня не до конца изучены. Но известно, что растворимость частично связана со структурой составляющего иммуноглобулина. В зависимости от строения криоглобулинов Vouet J. и коллеги выделили три типа криоглобулинемий [6]:

- Тип 1: моноклональный иммуноглобулин M (IgM), реже иммуноглобулин G (IgG) или иммуноглобулин A (IgA). Встречается при лимфопролиферативных и миелолипролиферативных заболеваниях.

- Типы II и III: смешанные криоглобулинемии. В сыровотке определяется ревматоидный фактор (IgM, реже IgG или IgA) в виде моноклональной (II тип) и поликлональной (III тип) гаммапатии. Типы II и III представляют 80% всех криоглобулинов. Встречаются при хронических воспалительных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани, вирусные (особенно HCV), бактериальные и паразитарные инфекции.

По этиологии различают:

- первичный (идиопатический) криоглобулинемический васкулит (менее 10% случаев);
- вторичный криоглобулинемический васкулит:
- ассоциированный с вирусом гепатита C (80–90%);
- ассоциированный с другими состояниями.

Криоглобулинемию II или III типа часто называют смешанной криоглобулинемией из-за присутствия нескольких видов иммуноглобулинов.

При обнаружении олигоклональных IgM и поликлональных IgG, криоглобулинемию обозначают как криоглобулинемию II–III типа.

При I типе криоглобулинемии концентрация моноклонального криоглобулина может достигать высоких цифр (до 8 г/л). Циркуляция белковых комплексов большой молекулярной массы, какими являются криоглобулины, закономерно сопровождается гиперкоагуляцией [7]. Описан и другой механизм преципитации *in vivo* и тромбоза мелких артерий и капилляров конечностей, приводящий к гангрене, острому повреждению почек и др. фатальным осложнениям. Основной концепцией считается повышение синтеза печенью белков-ингибиторов фибринолитической системы – альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина, что в свою очередь приводит к снижению активности фибринолиза. Альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин – одни из классических «острофазовых показателей» воспаления, в связи с чем, неудивительно, что феномен гиперкоагуляции часто встречается при инфекционной, опухолевой и системной ревматической патологии [8].

Кроме того, в результате отложения иммунных комплексов и последующего воспаления интимы могут возникать неокклюзирующие стенозы мелких сосудов. Данный патофизиологический механизм объясняет определенные наиболее характерные клинические проявления при криоглобулинемии I типа: акроцианоз, кровоизлияния в сетчатку, феномен Рейно, язвы и некрозы кончиков пальцев, сетчатое ливедо, пурпура, артериальные тромбозы [7]. Нефропатия у таких пациентов развивается в 30% случаев, а невропатия у 47%. I тип криоглобули-

немии наблюдается при лимфопролиферативных нарушениях (например, множественная миелома).

При смешанной криоглобулинемии в результате накопления олигоклональной фракции IgM (тип II) или поликлональной фракции IgG со свойствами ревматоидного фактора (тип III) и снижения активности ретикулоэндотелиальной системы наступает повреждение тканей и дополнительная активация В-клеточного звена. Наиболее изучены механизмы формирования васкулита при HCV-инфекции. Иницирующим моментом является взаимодействие между вирусом и иммунной системой, преимущественно В-лимфоцитами. Поли/олиго/моноклональная активация В-лимфоцитов приводит к гиперпродукции иммуноглобулинов и образованию криопреципитирующих иммунных комплексов. В результате нарушения печеночного клиренса иммунных комплексов происходит их отложение в поврежденной коже, кровеносных сосудах и почках, активация системы комплемента и обусловленное комплементом накопление лейкоцитов в сосудах малого калибра [9]. Смешанная криоглобулинемия проявляется клинически рядом характерных симптомов: артралгии с вовлечением проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, коленных и голеностопных суставов; слабость; миалгии; гломерулонефрит; кожный васкулит; периферическая невропатия с преимущественно сенсорными нарушениями [10]. Сочетание таких симптомов, как пурпура, артралгия и слабость называют триадой Мельцера в честь автора впервые ее описавшего [5].

Типы II и III наблюдаются при хронических воспалительных заболеваниях. Из инфекционных заболеваний наиболее частым патогеном является HCV-инфекция. Отмечается так же связь с вирусными гепатитами A и B; цитомегаловирусной инфекцией; ВИЧ; Эпштейн-Барр-вирусной инфекцией; бактериальным эндокардитом; сифилисом; болезнью Лайма; лепрой; бруцеллезом; туберкулезом; кокцидиомикозом; малярией; токсоплазмозом и др. Воспаление аутоиммунной природы так же может быть причиной смешанной криоглобулинемии: системная красная волчанка; ревматоидный артрит; болезнь Шегрена, узелковый полиартериит, геморрагический васкулит; CREST-синдром и др.

Клиника. Кожные проявления при КГВ встречаются практически у 100% пациентов. Наиболее часто (более 90% случаев) отмечается пальпируемая пурпура, которая одинаково часто встречается при всех типах криоглобулинемии. Пурпура обычно располагается на нижних конечностях, особенно на голенях. Пурпура имеет рецидивирующее течение, после разрешения остаются участки гиперпигментации (у 40%), обусловленные отложением гемосидерина. Нередко высыпаниям предшествуют парестезии. Пурпура на коже головы и слизистых оболочках характерна для криоглобулинемии I типа, так же как и инфаркты ногтевого ложа, геморрагические буллы, корки и язвы [11]. Реже наблюдаются холодовая крапивница (15% в типе I, 10% в типе III), рубчики на кончике носа, ушных раковинах, кончиках пальцев ладоней и стоп.

Костно-суставная система. Характерным признаком криоглобулинемии служит развитие симметричных, мигрирующих полиартралгий с преимущественным вовлечением пястно-фаланговых, межфаланговых, коленных, голеностопных, тазобедренных суставов. Боль в суставах и миалгии усиливаются при охлаждении. В некоторых случаях

возможно развитие незрозивного артрита и/или миозита. Скелетно-мышечные симптомы описаны больше чем у 70% пациентов со смешанной криоглобулинемией [12].

Поражение почек при криоглобулинемии может развиться в результате тромбоза мелких сосудов (артериол, капилляров, венул) почек при криоглобулинемии I типа или иммуннокомплексного гломерулонефрита при смешанной криоглобулинемии [13].

В первом случае в зависимости от локализации тромбоза в сосудистом русле почек, протяженности и темпа развития тромботической окклюзии клиническая картина варьирует от острой почечной недостаточности с тяжелой артериальной гипертензией до минимального мочевого синдрома с мягкой артериальной гипертензией и медленно прогрессирующего снижения функции почек. Острое повреждение почек с олигурией у 50% пациентов требует проведения гемодиализа. В редких случаях нарушение функции почек выражено незначительно. Продолжительность анурии в среднем составляет 7–10 дней, длительная анурия прогностически неблагоприятна. Мочевой синдром характеризуется умеренной протеинурией (1–2 г/сутки) и микрогематурией, однако возможно развитие макрогематурии и массивной протеинурии с формированием нефротического синдрома [14].

Клинические признаки гломерулонефрита в рамках *смешанной криоглобулинемии* развиваются примерно у трети пациентов с HCV – инфекцией в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет после возникновения признаков васкулита. КГВ называют внепеченочными проявлениями HCV –инфекции. У отдельных больных признаки поражения почек могут возникать одновременно и даже предшествовать симптомам васкулита. Клиническими вариантами криоглобулинемического гломерулонефрита могут быть: минимальный мочевой синдром, нефротический синдром, острый нефритический синдром. Даже при отсутствии клинических признаков поражения почек у пациентов со смешанной криоглобулинемией могут отмечаться кратковременные периоды анурии. Триггерами в таких случаях являются обезвоживание, воздействие холода, лекарств и др. Особенностью всех форм поражения почек при смешанной криоглобулинемии является раннее развитие артериальной гипертензии, нередко трудно контролируемой, с тяжелыми изменениями на глазном дне и сердечно-сосудистыми осложнениями. Течение криоглобулинемического нефрита чаще волнообразное. Периоды обострения (усиление мочевого синдрома, рецидив остроснефритического или нефротического синдромов) обычно совпадают с обострением васкулита.

У больных с минимальным мочевым синдромом клиническое течение болезни может быть медленным с длительным (многие годы) сохранением функции почек. Прогрессирование почечной недостаточности чаще отмечается у больных с нарастающей или сохраняющейся высокой криоглобулинемией. И напротив, при уменьшении криоглобулинемии (спонтанно или в результате лечения) наблюдается клиническое улучшение, снижение или нормализация уровня креатинина крови. Определены угрожающие жизни проявления: острая почечная недостаточность, желудочно-кишечный васкулит, легочное кровотечение, вовлечение центральной нервной системы и миокарда [15].

Периферическая нервная система вовлекается в патологический процесс при смешанной криоглобулинемии по данным электромиографии у 70–80% пациентов. Симп-

томы же развиваются у 40% пациентов. Причем чаще затрагиваются сенсорные нейроны, чем моторные [14].

Симптомы *поражения легких* выражены незначительно. Крайне редко встречаются диффузные альвеолярные геморрагии и респираторный дисстресс-синдром. Обычно больные предъявляют жалобы на сухой кашель, экспираторную одышку при физической нагрузке, боли в грудной клетке [14]. На рентгенограммах отмечаются признаки интерстициального фиброза, легочные инфильтраты, утолщение плевры. Функциональные тесты свидетельствуют о снижении диффузионной способности легких и патологии мелких бронхов. Морфологические изменения характеризуются васкулитом мелкого и среднего калибра. Данные бронхоальвеолярного лаважа, полученные от пациентов, не имеющих клинических признаков легочной патологии, свидетельствуют о субклиническом лимфоцитарном альвеолите: снижение числа альвеолярных макрофагов и увеличение CD3+ T-лимфоцитов.

Редким органическим проявлением (4% из исследованной когорты, n = 165) криоглобулинемического HCV-ассоциированного васкулита, как указывают Terrier B и коллеги, является *кардиомиопатия* (дилатационная или гипертрофическая). Клинически у пациентов наблюдались кардиалгия и застойная сердечная недостаточность. Между тем, вовлечение сердца существенно ухудшает прогноз, несмотря на ранний ответ на иммуносупрессивную терапию [15].

Пищеварительная система, как правило, не рассматривается в качестве органа мишени при системных васкулитах. Между тем, КГВ нередко затрагивает различные отделы пищеварительной трубки. Так, в результате сосудистых повреждений могут развиваться многочисленные, в том числе и фатальные осложнения: желудочно-кишечное кровотечение, непроходимость кишечника, тромбоз сосудов брыжейки, синдром избыточного бактериального роста, деструктивный холецистит, острый панкреатит, тромбоз воротной и нижней полой вен, ишемический некроз двенадцатиперстной кишки и др. Вовлечение пищеварительной системы наблюдают у 37% пациентов с КГВ [16].

Лимфопролиферативные заболевания более распространены у пациентов со смешанной криоглобулинемией. При этом криоглобулинемический васкулит может предшествовать развитию лимфо- и миелолифолиферативных заболеваний на 5–10 лет [17].

Принимая во внимание малую информированность врачей о криоглобулинемии, больные с данной патологией наблюдаются у различных специалистов под маской других заболеваний. Так, например, нередко пациенты с пурпурой кожи голеней наблюдаются у дерматологов и ревматологов с диагнозом геморрагического васкулита. При обширных и рефрактерных формах пурпуры, в особенности с изъязвлением кожи, больные часто обращаются к сосудистым хирургам с диагнозом хроническая венозная недостаточность. Также в хирургических отделениях можно обнаружить такие тяжелые формы криоглобулинемии как рефрактерные трофические язвы нижних конечностей, гангрены пальцев рук и/или ног, последние иногда расцениваются как серонегативные формы антифосфолипидного синдрома или наследственные тромбофилии. Учитывая вышесказанное и серьезность прогноза при данном заболевании чрезвычайно актуальна своевременная его диагностика. Требования клинической практики к диагностическим критериям данного заболе-

вания предполагают доступность и высокую информативность [18].

Группа экспертов разработала протокол клинко-лабораторной диагностики КГВ. Специфичность и чувствительность отдельных признаков и их комбинаций была изучена на больших когортах пациентов. Протокол согласован и рекомендован для практического применения [19, 20]. Он включает три блока: анкета, клинические синдромы, лабораторные данные (см. таблицу). Обязательным условием является наличие криоглобулинов в сыворотке крови.

Таблица. Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита [19, 20]

| Анкета |
|---|
| Вы помните один или несколько эпизодов маленьких красных пятен на Вашей коже, особенно включающей нижние конечности? |
| У Вас когда-либо были красные пятна на Ваших нижних конечностях, которые оставляют коричневатый цвет после их исчезновения? |
| Доктор когда-либо говорил Вам, что у Вас есть вирусный гепатит? |
| Клинические признаки |
| Конституциональные симптомы |
| Вовлечение суставов |
| Вовлечение сосудов |
| Вовлечение нервной системы |
| Лабораторные данные |
| Снижение уровня С4 сыворотки |
| Положительный ревматоидный фактор |
| Повышение сывороточного Ig M |

Диагноз КГВ признан определенным при наличии любых двух пунктов анкеты, двух клинических синдромов и двух пунктов лабораторного исследования. Если у пациента с криоглобулинемией нет сочетания двух пунктов из каждого блока, то КГВ может быть исключен.

Эти критерии не могут быть применены при отсутствии криоглобулинемии. Однако, если документировано ее наличие в анамнезе (например до этиотропной терапии HCV-инфекции), эксперты рекомендуют считать факт криоглобулинемии доказанным.

При наличии обоснованных клинических подозрений на наличие КГВ и отрицательном первичном анализе на криоглобулины пациентам необходимо обеспечить тщательное наблюдение и повторное исследование на криоглобулины. Одновременно у таких пациентов выполняется дифференциально-диагностический поиск.

Дифференциальный диагноз проводится с рядом заболеваний: острый гломерулонефрит; антифосфолипидный синдром; хронический лимфолейкоз; эозинофильный грануломатоз с полиангиитом; гигантоклеточный артериит; синдром Гудпасчера; тромботическая микроангиопатия; множественная миелома; неходжкинская лимфома; узелковый полиартериит; саркоидоз; вирусные гепатиты; системная красная волчанка; макроглобулинемия Вальденстрема и др.

Диагностический план должен включать следующие лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ мочи; общий анализ крови; креатинин и мочевины в сыворотке крови; трансаминазы, маркеры вирусных

гепатитов, ревматоидный фактор, антинулеарные антитела; протеинограмма сыворотки и мочи; коагулограмма.

Инструментальные исследования включают рентгенографию органов грудной клетки; эхокардиографию, электромиографию при подозрении на нейропатию.

Заключительным этапом диагностики является морфологическое исследование биоптата почки и (или) кожи.

Дальнейшая диагностическая тактика определяется уточненной этиологией КГВ.

Лечебная стратегия при криоглобулинемическом васкулите планируется исходя из его этиологии, тяжести органных поражений. Цель терапии: достижение ремиссии основного заболевания и ограничение воспалительных эффектов криоглобулинемии [21]. Бессимптомная криоглобулинемия не требует лечения. В случае эссенциального КГВ рассматривается назначение НПВС, иммуносупрессивной терапии. Вторичный КГВ разрешается самостоятельно при успешном лечении основного заболевания [22, 23].

Собственные данные. Проанализированы 25 историй болезни, где исследовались криоглобулины и ревматоидный фактор в сыворотке крови. Показаниями для выполнения исследования были у 15 пациентов геморрагические высыпания, у 10 – суставной синдром. У всех пациентов исключены вирусные гепатиты В и С. После выполнения общепринятых лабораторных и инструментальных исследований выделено 10 пациентов, которым дополнительно проводилась компьютерная томография органов брюшной полости или грудной клетки, инструментальное исследование пищеварительной системы для исключения паранеопластического синдрома.

У всех пациентов с суставным синдромом был исключен ревматоидный артрит. Из 25 историй болезни КГВ констатирован у 4 пациентов в сочетании с лимфаденопатией. Эти пациенты выделены в группу тщательного дальнейшего наблюдения.

В качестве иллюстрации сложного и продолжительного дифференциально-диагностического поиска приводим выписку из истории болезни пациентки Т., 45 лет.

Впервые пациентка поступила в отделение ревматологии УЗ «11 городская клиническая больница» (УЗ «11 ГКБ») в октябре 2012 года с направительным диагнозом поликлиники: Узловатая эритема? Геморрагический васкулит? Ревматоидный артрит?

Жалобы при поступлении: зудящие высыпания на нижних конечностях, боли в коленных суставах, суставах кистей. Впервые высыпания появились летом 2011 года, сохранялись в течение 2–3 недель, рецидивировали. Обследовалась в УЗ «Минский городской клинический диагностический центр» (УЗ «МГКДЦ») у ревматолога, гематолога. Данных за системные заболевания соединительной ткани и гемобластозы выявлено не было.

При осмотре в отделении: на коже голеней высыпания папулезного характера с элементами геморрагической сыпи. Пигментация кожи на голенях отсутствует. Со стороны сердца, легких патологии не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются.

При лабораторном исследовании выявлено: в общем анализе крови лимфоцитоз 51% при нормальном общем количестве лимфоцитов: $2 \times 10^9/\text{л}$, высокий уровень ревматоидного фактора 344,9. Маркеры вирусных гепатитов отрицательны.

Изменений со стороны сердца при ультразвуковом исследовании обнаружено не было. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение селезенки (128 мм – 59 мм).

Клинический диагноз: геморрагический васкулит, суставная форма. Проведено лечение: дексаметазон 12 мг внутривенно №3, нестероидные противовоспалительные препараты.

В течение последующих 2-х лет больная лечилась амбулаторно, периодически консультирована ревматологом в УЗ «11 ГКБ» и «МГКДЦ». В 2015 году сыпь на голенях сохранялась в течение 6 месяцев в связи с чем вновь была госпитализирована в отделение ревматологии УЗ «11 ГКБ». В текущую госпитализацию впервые выявлена периферическая лимфаденопатия (подчелюстные, шейные, подмышечные лимфоузлы) при нормальном состоянии ЛОР-органов и щитовидной железы.

В общем анализе крови в текущую госпитализацию лимфоцитоз составил 58%, при абсолютном количестве $2,5 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови определен ревматоидный фактор 149, криоглобулины ++++. При ультразвуковом исследовании констатирована выраженная спленомегалия (256 мм – 90 мм).

КТ органов грудной клетки: в S4 справа определяется 2 рядом расположенных кальцината до 3 мм в диаметре. Субплеврально в S9 справа – единичное очаговое образование до 5,5 мм в диаметре. Трахея, главные долевые бронхи и сегментарные 1–3 порядка проходимы, диффузно деформированы, стенки их неравномерно утолщены. Средостение не смещено. Медиастинальные лимфоузлы: верхние паратрахеальные до 7,5 мм, нижние паратрахеальные до 8 мм, парааортальные до 7,5 мм, субкардиальные до 12,5 мм, подключичные справа до 7,5 мм, слева до 10,5 мм, подмышечные справа до 10 мм, подмышечные слева до 13 мм. Плевральные полости – без особенностей. Селезенка выходит за рамки исследования. Заключение: КТ-признаки единичного очага в S9 справа (пневмофиброз? Тumor?). Кальцинаты в S4 справа. Увеличение подмышечных, подключичных слева, субкардиальных лимфоузлов. Спленомегалия.

Клинический диагноз: криоглобулинемический васкулит.

Сопутствующий: очаговое образование в S9 правого легкого. Медиастинальная лимфаденопатия.

После консультации онколога пациентка переведена для дальнейшего лечения в УЗ «Минский городской клинический онкодиспансер» с диагнозом: системное лимфопролиферативное заболевание.

Приведенный случай иллюстрирует длительную персистенцию криоглобулинемического васкулита, предшествующую формированию развернутой клинической картины системного лимфопролиферативного заболевания с поражением периферических и внутригрудных лимфоузлов.

Длительный срок (4 года) нозологическая принадлежность васкулита не была определена в связи с отсутствием лимфаденопатии. Пациентка велась как криоглобулинемический васкулит: смешанная криоглобулинемия, артралгии, пурпура. При присоединении лимфаденопатии, выраженной спленомегалии пациентка переведена для лечения в городской онкодиспансер с диагнозом: системное лимфопролиферативное заболевание.

Таким образом, анализ литературных и собственных клинических данных свидетельствует о необходимости

определения криоглобулинов сыворотки крови и ревматоидного фактора в случаях рецидивирующей пурпуры. Разработанный экспертами протокол диагностики криоглобулинемического васкулита позволяет констатировать заболевание с высокой чувствительностью и специфичностью при невысоких затратах на лабораторные исследования: anti-HCV, ревматоидный фактор, C₄, IgM. В свою очередь, информированность врачей разных специальностей о криоглобулинемическом васкулите сократит сроки диагностики, что существенно улучшит прогноз и предотвратит угрожающие жизни осложнения.

Литература

1. Шипкина, Н. П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы // Тер. архив. – 2015. – № 5. – С. 100–105.
2. Wintrobe, M., Buell M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma // Johns Hopkins Hosp. – 1933. – Vol. 52. – P. 156.
3. Lerner, A. B., Watson C. J. Studies of cryoglobulins: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) // Am J. Med. Sci. – 1947. – Vol. 214, № 4. – P. 410–415.
4. Lospalluto, J., Dorward B, Miller W. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin // Am J. Med. – 1962. – Vol. 32. – P. 142–147.
5. Meltzer, M., Franklin E., Elias K. Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity // Am J. Med. – 1966. – Vol. 40, № 6. – P. 837–856.
6. Brouet, J. C., Clauvel J. P., Danon F. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases // Am J. Med. – 1974. – № 57(5). – P. 775–88 [Medline].
7. Néel, A., Perrin F., Decaux O. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia // Am J. Hematol. – 2014. – № 89(2). – P. 156–61 [Medline].
8. Michaud, M., Moulis G., Puissant B. Cryofibrinogenemia: a marker of severity of cryoglobulinemic vasculitis // Am J. Med. – 2015. – Vol. 128(8). – P. 916–21.
9. Sansonno, D., Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations // Lancet Infect Dis. – 2005. – Apr. 5(4):227–36 [Medline].
10. Польшина, С. Г., Васильев В. И. Криоглобулинемический васкулит // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 4. – С. 59–66.
11. Cohen, S. J., Pittelkow M. R., Su W. P. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients // Am J. Acad. Dermatol. – 1991. – Jul. 25(1 Pt 1):21–7 [Medline].
12. Ramos-Casals, M., Trejo O., Garcia-Carrasco M. et al. Mixed cryoglobulinemia: new concepts // Lupus. – 2000. – № 9(2). – P. 83–91 [Medline].
13. Нефрология Национальное руководство; под ред. Н. А. Мухина; Краткое издание. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – С. 326–336.
14. Kirkpatrick, G., Winstone T., Wilcox P. Pulmonary hemorrhage in cryoglobulinemia // Can Respir J. – 2015. – Vol. 22(1). – P. 13–15.
15. Terrier, B, Karras A., Cluzel P. et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis // Am J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111(2). – P. 265–72.
16. Calle Toro, J. S., Davalos D. M., Charry J. D. et al. Hepatic and Mesenteric Vasculitis as Presenting Manifestation of Mixed Cryoglobulinemia. Related to Chronic Hepatitis C Virus Infection in a Female Patient // J. Clin. Rheumatol. – 2016. – Vol. 22(4). – P. 212.
17. Saadoun, D., Sellam J, Ghillani-Dalbin P. et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // Arch Intern Med. – 2006. – Oct 23. 166(19):2101–8. [Medline].
18. Хаким, А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 555 с.

19. *De Vita, S., Soldano F., Isola M. et al.* Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1183–90.

20. *Quartuccio, L., Isola M., Corazza L. et al.* Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53(12). – P. 2209–13.

21. *Iannuzzella, F., Vaglio A., Garini G.* Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Am J. Med.* – 2010. – May. 123(5):400–8 [Medline].

22. *Enomoto, M., Nakanishi T., Ishii M. et al.* Entecavir to treat hepatitis B-associated cryoglobulinemic vasculitis // *Ann Intern Med.* – 2008. – Dec 16. 149(12):912–3. [Medline]

23. *Roccatello, D., Sciascia S., Baldovino S. et al.* Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study // *Am J. Nephrol.* – 2016. – № 43 (4):251–60 [Medline].

Поступила 06.04.2018 г.