

Криоглобулинемический и васкулит

Выполнил: интерн Бешимов А.Б
Руководитель: асс., к.м.н Григорьева Ю.Г



Криоглобулины

- **Криоглобулины** - Это сывороточные иммуноглобулины, обладающие способностью образовывать преципитаты при температуре ниже 37 °C и которые могут преципитировать в сосуды кожи, и вызывать образование пальпируемой геморрагической пурпуры

а) Криопреципитат при холодной температуре. (б) исчезновение криопреципитата на согревание



Криоглобулинемический васкулит

- Криоглобулинемический васкулит – системный васкулит, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), характеризующийся отложением в них криглобулинемических иммунных комплексов и сочетающийся с сывороточной криглобулинемией. Часто поражаются кожа и клубочки почек.

Установлено, что у 40% населения имеются криоглобулины в сыворотке крови (в концентрации до 0,8 мг/л). При таком количестве криглобулинов криокрит, как правило, не определяется.

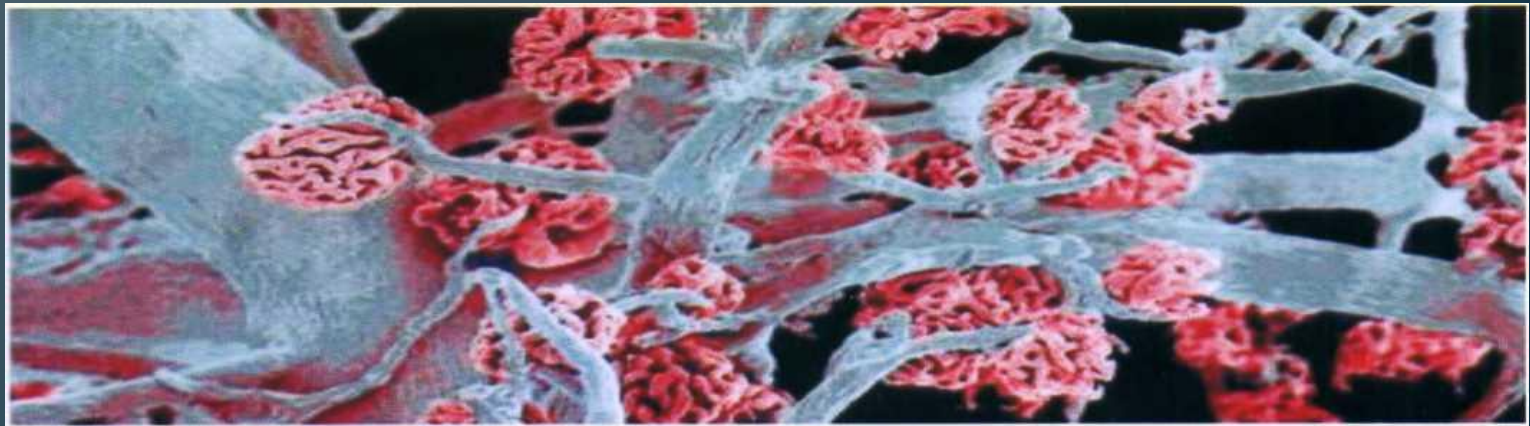


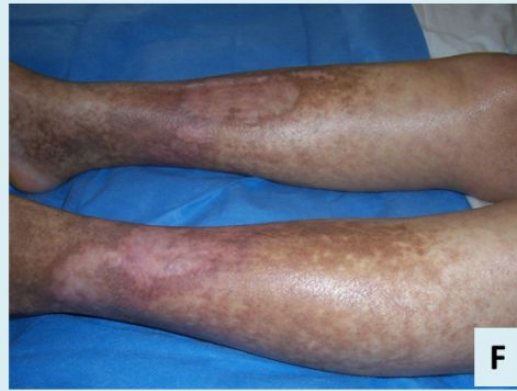
Этиология

- Этиология кригглобулинемического васкулита окончательно не установлена. Наибольшее внимание как к этиологическому фактору уделяется вирусу гепатита С.
- Инфицирование вирусом гепатита С установлено у 41% пациентов с эссенциальным кригглобулинемическим васкулитом (Cascoub 1994).
- И у 86% больных со смешанной кригглобулинемией (Ferri и соавт. (1994), использовали метод полимеразной цепной реакции для выявления РНК вируса гепатита С).
- Определенную роль в этиологии эссенциального кригглобулинемического васкулита играет вирус гепатита В.

Патогенез

- Патогенез заболевания заключается в отложении криоглобулинсодержащих иммунных комплексов в мелких сосудах. В составе криопреципитатов нередко присутствуют моноклональный ревматоидный фактор и липопротеины очень низкой и низкой плотности.





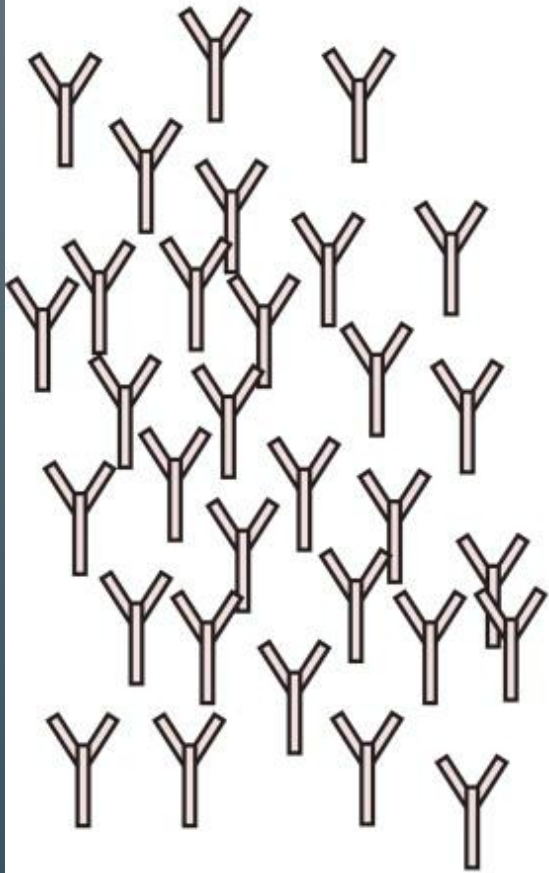
Виды криоглобулин

- **Тип I** (простые криоглобулины) включают **моноклональные** иммуноглобулины одного класса (А, G или M). Чаще всего встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях.

Тип II (смешанные криоглобулины) состоит из одного моноклонального иммуноглобулина в роли антитела (обычно IgM, реже IgA или G), соединенного с поликлональным IgG. Криоглобулины данного типа часто обнаруживаются при хроническом гломерулонефрите, при хронических вирусных инфекциях.

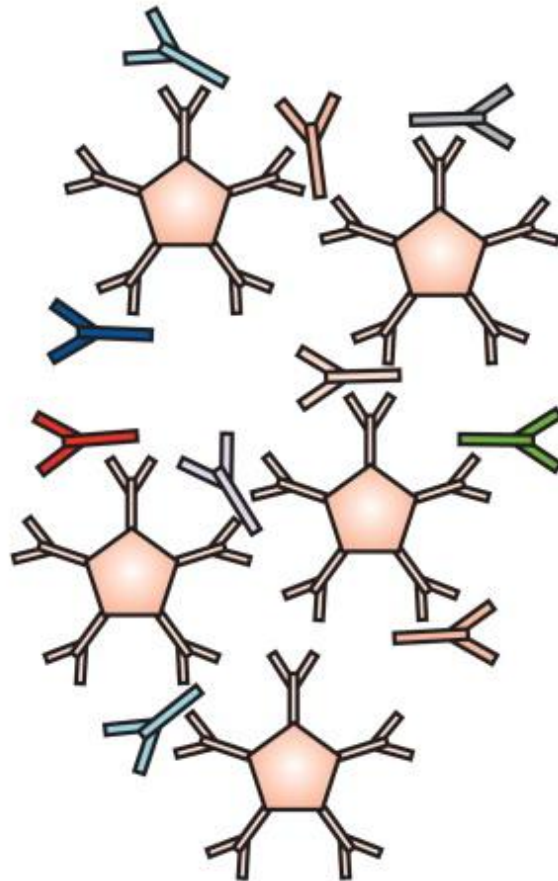
Тип III (смешанные криоглобулины) состоит из нескольких классов **поликлональных** иммуноглобулинов. Данный тип криоглобулинов часто встречается при системных заболеваниях соединительной ткани, неспецифическом язвенном колите, болезнях печени невирусной этиологии.

Type I



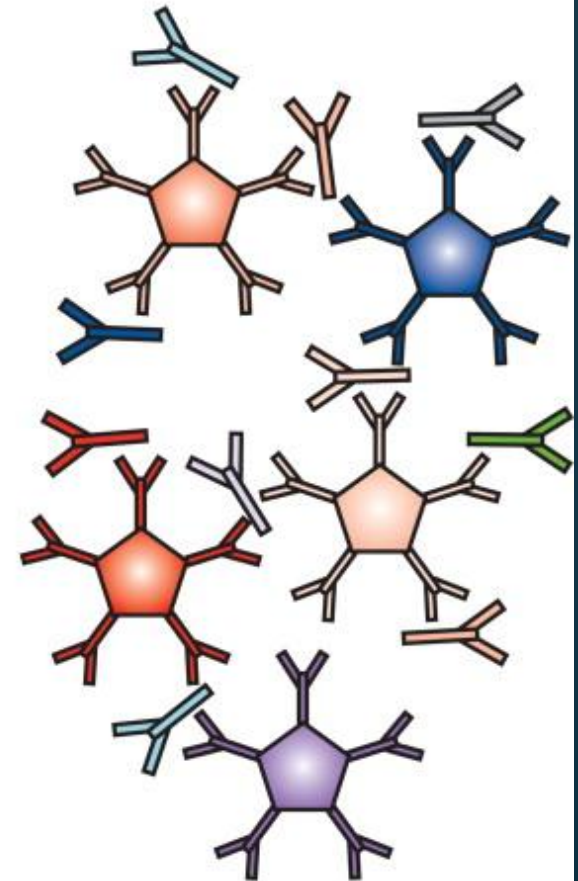
Monoclonal Ig

Type II



Monoclonal IgM+polyclonal IgG

Type III



Polyclonal IgM+polyclonal IgG

Основные клинические проявления

- Наиболее частый и характерный признак заболеваний – геморрагическая пурпура. Она наблюдается у 88 – 100% больных. Геморрагическая пурпура представляет собой пальпируемую (возвышающуюся над кожей) петехиальную или мелкопятнистую незудящую сыпь, появляющуюся симметрично, чаще всего в области голеней, реже – в области живота, ягодиц. У 30% больных развиваются некрозы кожи. По мере угасания сыпи появляется пигментация кожи, которая сохраняется долгое время. У многих больных отмечается сетчатое ливедо.

Клинические проявления

- Характерны также симметричные, мигрирующие **полиартралгии**, при этом чаще поражаются проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые и коленные суставы, значительно реже – голеностопные и локтевые суставы. Часто наблюдается синдром Рейно.

У большинства больных имеется **полинейропатия**, которая проявляется выраженными парестезиями, ощущением онемения в области нижних конечностей, гипестезией, может наблюдаться снижение сухожильных рефлексов.

Приблизительно у 14-40% больных развивается **сухой синдром Шегрена**, а на поздних стадиях присоединяется поражение печени (увеличение ее размеров, повышение уровня аминотрансфераз в крови) и почек (микрогематурия, протеинурия, повышение артериального давления).

Клинические проявления

- Поражение **почек** встречается в виде изолированной протеинурии, микрогематурии, нефротического синдрома, острого гломерулонефрита, осложнившегося острой почечной недостаточностью (25-50% случаев: **Tarantino И соавт.** 1995).
- Поражение скелетной мускулатуры (**миалгии**) при криоглобулинемическом васкулите описываются достаточно часто. Миозит развивается крайне редко. У многих больных бывают боли в животе различного характера без строгой локализации. В редких случаях наблюдается кровохарканье, описаны отдельные случаи развития инфаркта легких. У 30% больных отмечается спленомегалия, у 20% - лимфоаденопатия; предполагается, что подобные изменения связаны с персистенцией вируса гепатита С.

Лабораторные данные

- **Наиболее характерными лабораторными изменениями являются** увеличение СОЭ, повышение содержания в крови гамма-глобулинов, IgM, обнаружение ревматоидного фактора и криоглобулинов.

Обнаружить криоглобулины можно простым способом. Кровь больного берут в подогретую пробирку и оставляют ее в термостате при температуре 37 °C до образования сгустка, затем центрифугируют и полученную сыворотку инкубируют в холодильнике в течение 72 часов. При наличии в ней криоглобулинов происходит помутнение сыворотки и образование в ней геля, выпадение осадка. При помещении сыворотки в термостат при 37 °C осадок растворяется, сыворотка вновь становится прозрачной.

Идентификация иммуноглобулинов, входящих в состав криопреципитата, производится с помощью иммуноэлектрофореза.

Строго соблюдать условия забора крови

- При определении наличия и содержания криоглобулинов необходимо строго соблюдать условия забора крови (не менее 10 мл венозной крови в нагретую до 37 °С пробирку) и постановки (сыворотка должна находиться при 4 °С в течение 7 дней) теста, иначе его диагностическая ценность значительно снижается

Отсутствие криоглобулинов при типичной клинической картине требует проведения их повторного определения (не менее 3 раз), в том случае, если криоглобулины не определяются необходимо исключить криофибриногеномию.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование и КТ грудной клетки используют при подозрении на лёгочное кровотечение.

УЗИ часто используется для оценки структурных изменений печени при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с инфекцией вирусом гепатита С.

Биопсия кожи и почки нередко позволяют подтвердить диагноз.

Диагноз

- **ДИАГНОСТИКА ЭССЕНЦИАЛЬНОГО КРИГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА ОСНОВЫВАЕТСЯ НА СЛЕДУЮЩИХ ПОЛОЖЕНИЯХ:**
- (1) наличие клинической симптоматики, описанной выше; (2) связь появления клинических признаков болезни, в том числе геморрагической пурпуры, с охлаждением, озноблением;
- (3) использование критериев диагностики криоглобулинемии Monti и соавт. 1995;
- (4) исследование крови на маркеры вируса гепатита В и С; (5) исключение причин вторичной криоглобулинемии.

Диагностические критерии криоглобулиномического синдрома (Monti 1995)

- 1. наличие не менее двух признаков из триады Мельтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия);
- 2. поражение почек, печени и наличие периферической нейропатии (позволяет оценить степень прогрессирования васкулита);
- 3. уровень криокрита (отношение криопреципитата к объему плазмы) более 1%, что выявляется в течение не менее 6 месяцев;
- 4. положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови;
- 5. низкий уровень С4-компонента комплемента в сыворотке крови (менее 8 мг/мл).

Вторичные криоглобулинемии (Foerster, 1999)

- **1. Простой моноклональный тип криоглобулинемии (тип I)** – заболевания, вызывающие данный тип криоглобулинемии: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз, неходжкинская лимфома, болезнь тяжелых цепей.
- 2. Смешанный моноклональный тип криоглобулинемии (тип II)** - заболевания, вызывающие данный тип криоглобулинемии: инфицирование вирусом гепатита С, лимфопролиферативные заболевания, аутоиммунные заболевания, кожные болезни (лейкокластический некротизирующий васкулит, кожная порфирия), узелковый периартериит.
- 3. Смешанный поликлональный тип криоглобулинемии (тип III)** - заболевания, вызывающие данный тип криоглобулинемии: вирусные инфекции (вирус гепатита В, С, А; инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, болезнь Лайма); бактериальные инфекции (бактериальный эндокардит, проказа, острый постстрептококковый гломерулонефрит, венерическая лимфогранулема, сифилис, Q-лихорадка); грибковые инфекции (кокцидиомикоз); паразитарные инвазии (кала-азар, токсоплазмоз, тропическая спленомегалия, эхинококкоз, малярия, шистозомиаз); аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, полимиозит, фиброзирующий альвеолит, эндомиокардиальный фиброз, пузырчатка); геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха; билиарный цирроз печени (первичный); заболевание почек (пролиферативный гломерулонефрит).

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИЛИ ИСКЛЮЧЕНИЕ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА ТРЕБУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ПРОВЕДЕНИЯ СЛЕДУЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- (1) определение криоглобулинов в сыворотке;
- (2) определение антител к вирусу гепатита С и РНК вируса установить этиологию смешанной криоглобулинемии в 90% случаев (наиболее чувствительный метод определения вируса гепатита С у больного криоглобулинемическим васкулитом - ПЦР на РНК вируса в криопреципитате; нормальные значения активности АСТ и АЛТ не исключают инфекции вирусом гепатита С);
- (3) определение активности компонента С4 и СН50;
- (4) исследование РФ позволяет дифференцировать криоглобулинемию I типа от криоглобулинемии II и III типов (смешанной криоглобулинемии).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Всем больным с фебрильной лихорадкой и симптомами криоглобулинемии необходимо исключить инфекционный эндокардит.
- У пациентов с антинуклеарным фактором и криоглобулинами исключают системную красную волчанку.
- При вовлечении в патологический процесс сосудов среднего калибра клиническая картина заболевания и даже лабораторные изменения могут быть похожими с узелковым полиартериитом, что требует его исключения.

Лечение (немедикаментозное)

- **Плазмаферез** - необходимый элемент при лечении криоглобулинемического васкулита очень высокой степени активности. Наиболее распространенная схема предусматривает замещение до 3 л плазмы три раза в неделю в течение 2-3 недели. В качестве замещающего раствора используется 5% раствор подогретого альбумина. Быстрее всего на фоне плазмафереза проходят кожные поражения, полинейропатия обычно устойчива к такой терапии. Альтернативой плазмаферезу могут быть двойная фильтрация, криофильтрация.

Лечение (медикаментозное)

- Подход к терапии криоглобулинемического васкулита зависит от активности заболевания и наличия у больного угрожающих жизни или значительно ухудшающих её качество осложнений. К сожалению, общепринятой системы оценки тяжести заболевания у больных криоглобулинемическим васкулитом не разработано.

Лечение (медикаментозное)

- **Угрожающее жизни течение.** В эту группу входят больные с быстро прогрессирующим гломерулонефритом; васкулитом ЦНС, мезетериальных сосудов; большими язвами, резистентными к терапии; некрозами кончиков пальцев. Рекомендуемый режим терапии: 1. Циклофосфамид внутрь 2 мг/кг×сут. 2. Метилпреднизолон внутривенно 500-1000 мг/сут в течение 3 дней с переходом на приём внутрь. 3. Плазмаферез - 3 л плазмы три раза в неделю на протяжении 2–3 недель.

Тяжёлое течение. В эту группу входят больные с нефротическим синдромом, тяжёлой полинейропатией и поражениями кожи неязвенного характера. Рекомендуемый режим терапии: 1. Циклофосфамид внутривенно 0,5–1,0 г/м³ каждые 3 недели. 2. Метилпреднизолон внутривенно 500–1000 мг/сут в течение 3 дней с переходом на приём внутрь.

Течение умеренной степени тяжести. В эту группу входят больные с мочевым синдромом, пальпируемой пурпурой, субклиническая или слабой степени выраженности полинейропатия, артралгии, миалгии. Рекомендуемый режим терапии: 1. Интерферон альфа-2 по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. 2. Метилпреднизолон по 5–7,5 мг в дни, когда нет приёма интерферона альфа-2.

Лечение (медикаментозное)

Поддерживающая противовирусная терапия. После достижения ремиссии всем больным необходимо проводить комбинированную противовирусную терапию интерфероном альфа-2 и рибавирином.

Продолжительность противовирусной терапии, как правило, составляет от 2 до 4 мес. Необходимо помнить о том, что интерферон альфа-2 может вызывать обострение как невропатии, так и гломерулонефрита, поэтому при наличии соответствующих симптомов его следует назначать с особой осторожностью.

Лечение (медикаментозное)

- **Резистентное течение.** В последнее время в терапии устойчивых к стандартному лечению случаев криоглобулинемического васкулита начали использоваться моноклональные антитела к CD20-рецепторам (препарат получил название «ритуксимаб»). Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной области иммуноглобулина мыши с антигенной специфичностью к CD20-рецептору В-лимфоцитов и константной области человеческого иммуноглобулина. Механизм иммуносупрессивного действия препарата связан с его способностью связываться с CD20-антигеном В-лимфоцитов, экспрессируемым ими на разных стадиях дифференцировки. В результате происходит разрушение В-клеток, участвующих в индукции аутоиммунного ответа. Однако для окончательного определения эффективности и безопасности ритуксимаба необходимы дальнейшие исследования.

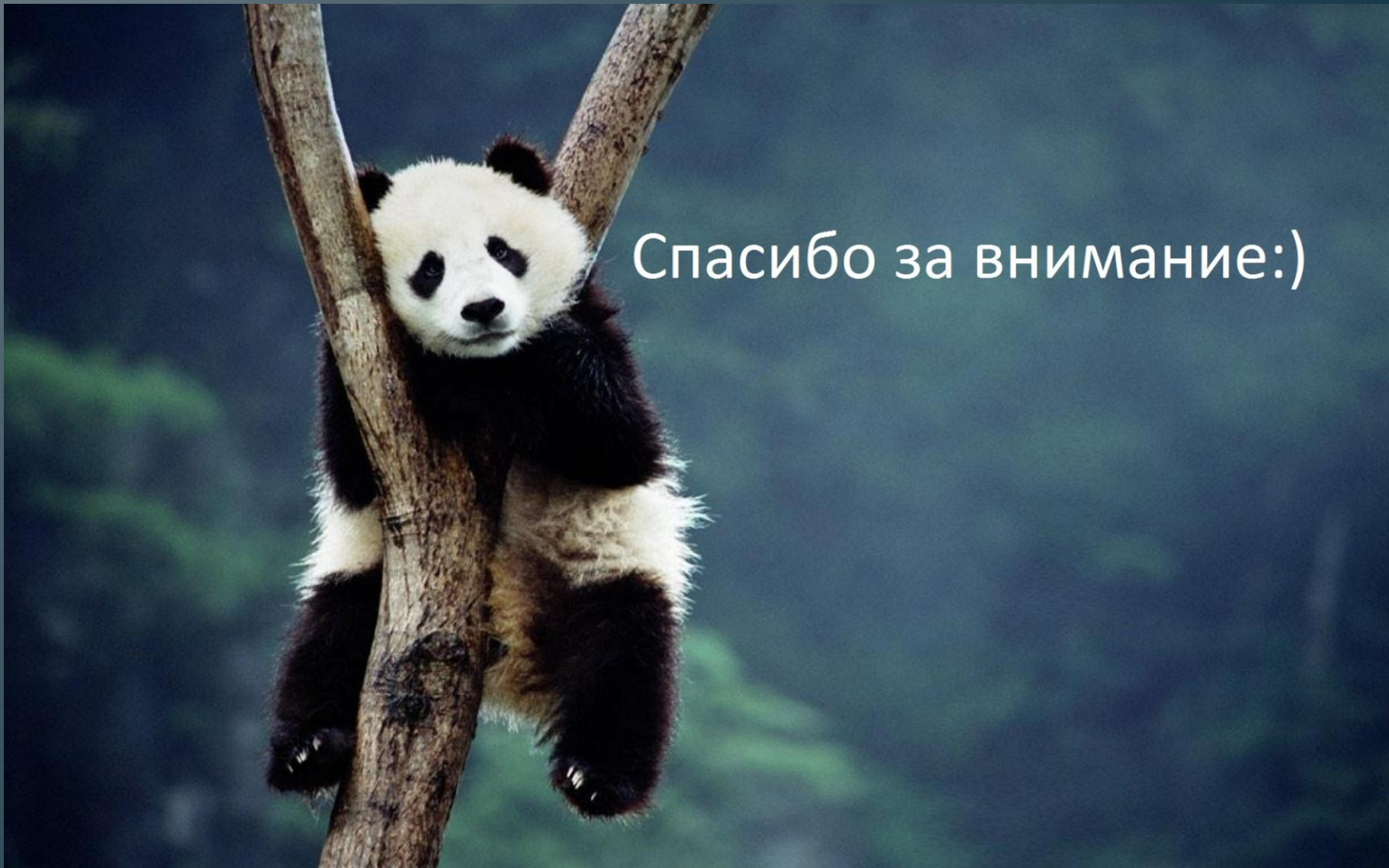
Лечение (медикаментозное)

- Хирургическое вмешательство необходимо при развитии осложнений васкулита (периферической гангрены, тяжёлых язвенных поражений и др.).

Прогноз

При отсутствии лечения прогноз неблагоприятный. При проведении комбинированной терапии 10-тилетняя выживаемость с момента появления первых симптомов составляет 70%.

Причинами смерти у больных с криоглобулинемией с поражением почек могут быть тяжелые интеркуррентные инфекции, цереброваскулярные и сердечнососудистые кризы на фоне тяжелой артериальной гипертензии.



Спасибо за внимание:)