

# Синдром смешанной криоглобулинемии у больных ХВГ С

## Клинические проявления и дифференциальный диагноз

Курманова Гаухар Медеубаевна  
д.м.н, зав. кафедрой клинических дисциплин Высшей школы  
медицины Факультета медицины и здравоохранения КазНУ им аль-  
Фараби

- У 40%-45% больных ХВГ наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные внепеченочные, нередко выходящие на первый план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания.
- В развитии внепеченочных поражений основное значение придается иммунным реакциям, возникающим в ответ на репликацию вируса в печени и вне ее

# Установление факта внепеченочной репликации HBV и HCV

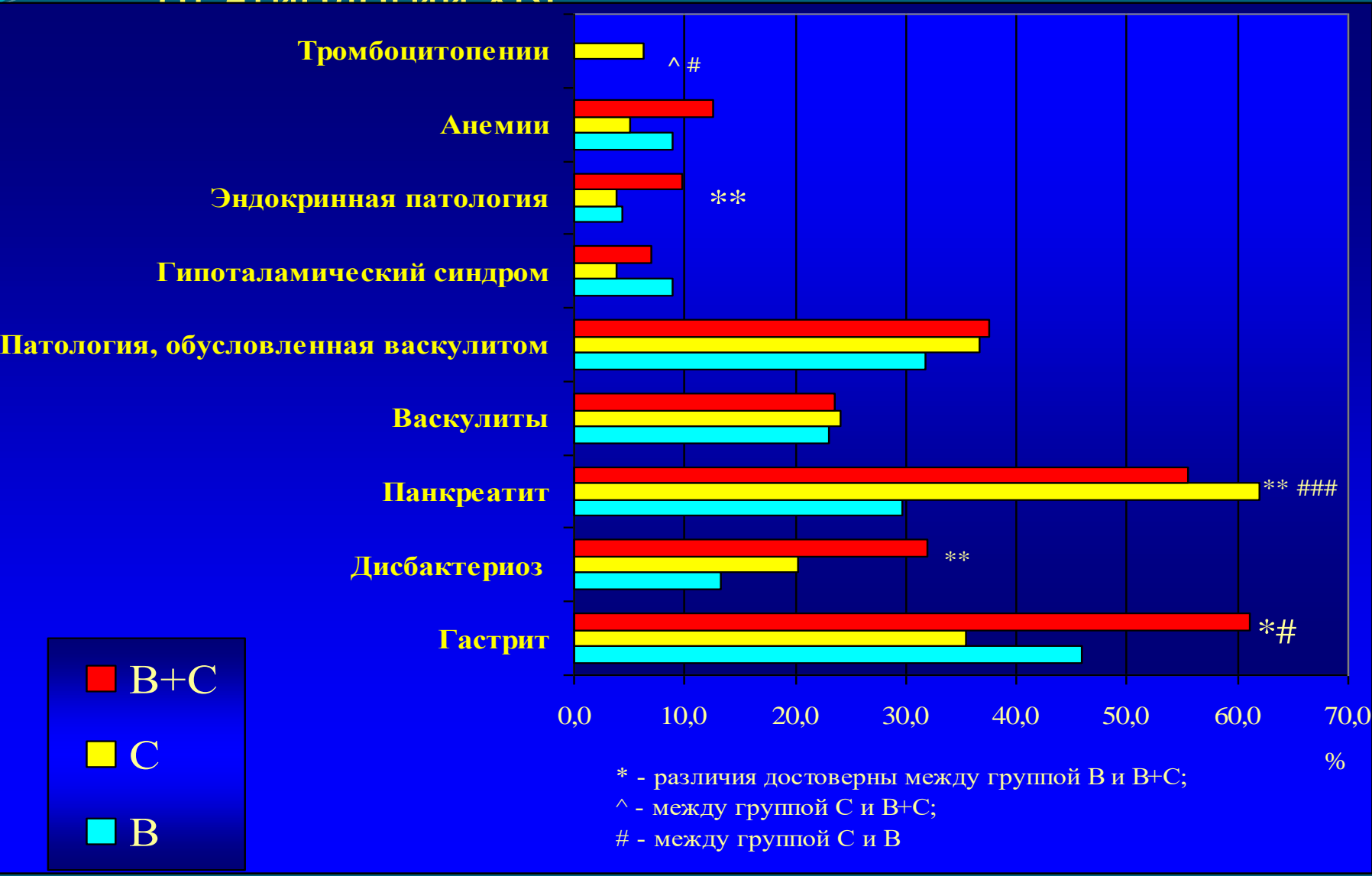
Доказана репликация вирусов в : лимфатических узлах, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, селезенке и костном мозге, в почках, сердце, эпителиальных клетках, слизистой полости рта, кишечнике

Не доказано только в ЦНС

## Частота внепеченочных проявлений HCV-инфекции (В.В. Серов, З.Г. Апросина, 2004)

Лихорадка	12,2
Суставной синдром	21,4
Поражение кожи - васкулит	14,8
Миалгии	8,7
Гломерулонефрит, нефрит	4,8
Поражение щитовидной железы	29,1
Иммунная цитопения	11,8
Другая гематологическая патология	4,8
Полинейропатия	3,1
Узелковый полиартериит	0,9
Синдром Шегрена	15,0
Синдром Рейно	3,5

# Частота внепеченочных проявлений в зависимости от этиологии ХВГ



## Доказана роль НСV как основного этиологического фактора

при смешанной криоглобулинемии

Эссенциальной – 80-96%

При ревматических заболеваниях – 40%

## Один из этиологических факторов

- В-клеточная неходжкинская лимфома
- Иммунная тромбоцитопения
- Синдром Шегрена
- Аутоиммунный тиреоидит
- Поздняя кожная порфирия (спорадическая форма)
- Красный плоский лишай

## Роль HCV возможна

Ревматоидный артрит

Синдром Черджа—Строусса

Синдром Бехчета

Гигантоклеточный (височный)  
артериит

Полимиозит, дерматомиозит

Системная склеродермия, CREST-  
синдром

Фиброзирующий альвеолит

Миокардит

Синдром Гийена—Барре

Миастения

Сахарный диабет

Увеит

витилиго

Узловатая эритема

Мультиформная эритема

Моноклональная  
иммуноглобулинопатия

Макроглобулинемия Вальденстрема

Множественная миелома

Аутоиммунная гемолитическая  
анемия

Апластическая анемия

## **Больная И. 33 лет**

Поступила 11 февраля 2009 года в Военный клинический госпиталь с жалобами на боли и припухание коленных суставов и мелких суставов кистей, утреннюю скованность более 1 часа,

общую слабость, повышение температуры тела по вечерам до 38\*С,

зудящиеся высыпания на коже верхних и нижних конечностях, туловище.



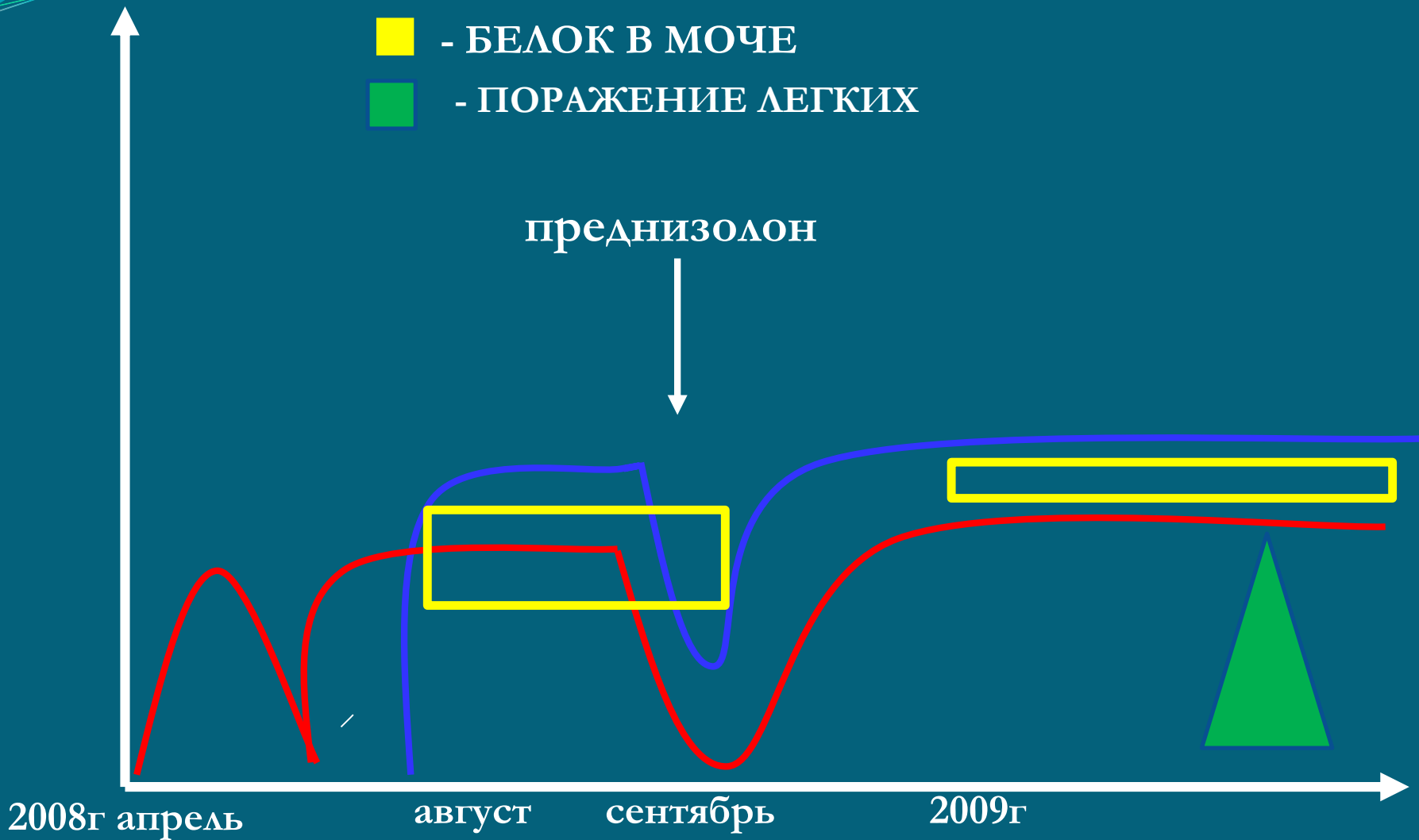
## Анамнез:

- Считает себя больной с апреля **2008 года** - появились красноватые пятна, иногда с небольшой зудом на поверхности на щеках, через несколько дней прошли, возобновились на предплечьях, бедрах, иногда на коже спины в течение 4-х месяцев.
- С августа 2008 года присоединились отечности и боли в лучезапястных, коленных суставах. Лечилась самостоятельно анальгетическими мазями, без особого эффекта.
- В течение 1,5 месяцев отмечает субфебрильную температуру. В сентябре была госпитализирована, лечилась с диагнозом: Реактивный артрит, острое течение, получала преднизолон
- При поступлении СОЭ -40, нейтрофильный лейкоцитоз
- Протеинурия (0,249 г/л), эритроцитурия
- **Кожный синдром; Суставной синдром; Почечный синдром**

## Объективно:

- **Кожные изменения**– На коже верхних и нижних конечностях, грудной клетки петехии, сетчатое ливедо, особенно на бедрах.
- увеличены подмышечные лимфоузлы -0,8см безболезненны  
Подключичные лимфоузлы -0,5-0,6 см, мягкие, б/болезненны.
- Отмечается феномен Рейно,
- **Суставные изменения** - Мелкие суставы кистей и коленные суставы деформированы за счет периартикулярного отека, движения ограничены за счет болевого синдрома.
- **Поражение почек**- протеинурия (0,249г/л)
- **Поражени ЩЖ**- Узловой зоб
- Анемия – гемоглобин 97 г/л, нормохромная
- **Остро фазовые показатели**- СОЭ 40мм/ч, СРБ ?
- РФ –сл.положительный

- - СЫПЬ
- - ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ
- - БЕЛОК В МОЧЕ
- - ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ









# Клинический диагноз, выставленный лечащим врачом:

- Серонегативный ревматоидный артрит, с системными проявлениями : полиартрит, васкулит, Синдром Рейно, аутоиммунная? анемия; медленно прогрессирующее течение, 2 степень активности, Р-стадия – 1, НФС 1

## **Диагноз:**

- СКВ-? системный васкулит-?

## Почему считаем, что это не РА, а СВ или СКВ:

- Динамика – появление симптомов кожного васкулита и Рейно раньше суставного синдрома, а не наоборот
- Почки – поражены сразу, тогда как при РА – много позже при развернутой клинике

## Системный васкулит:

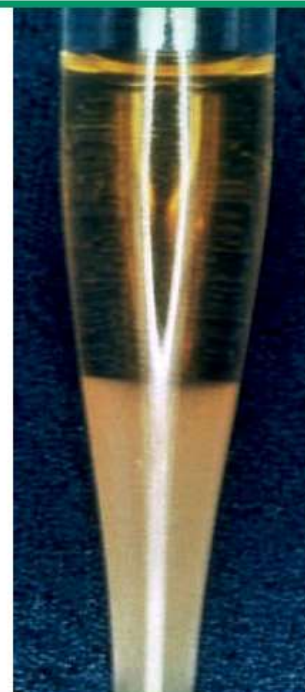
- Лихорадка без озноба
- Системность поражений
- Сыпь – крапивница, ливедо, петехии
- Наличие поражение периферической нервной системы
- Из СВ наиболее вероятен криоглобулинемический



# Смешанная криоглобулинемия

- Криоглобулины — это иммуноглобулины или иммуноглобулинсодержащие комплексы, которые при температурах ниже  $34-28^{\circ}\text{C}$  спонтанно преципитируют (выпадают в осадок), образуя гель. При повышении температуры они снова становятся растворимыми.
- Смешанные криоглобулины содержат моноклональный IgM (реже IgG, IgA, IgE), который выступает в роли антитела к поликлональному IgG – т.е. РФ

Cryoglobulins



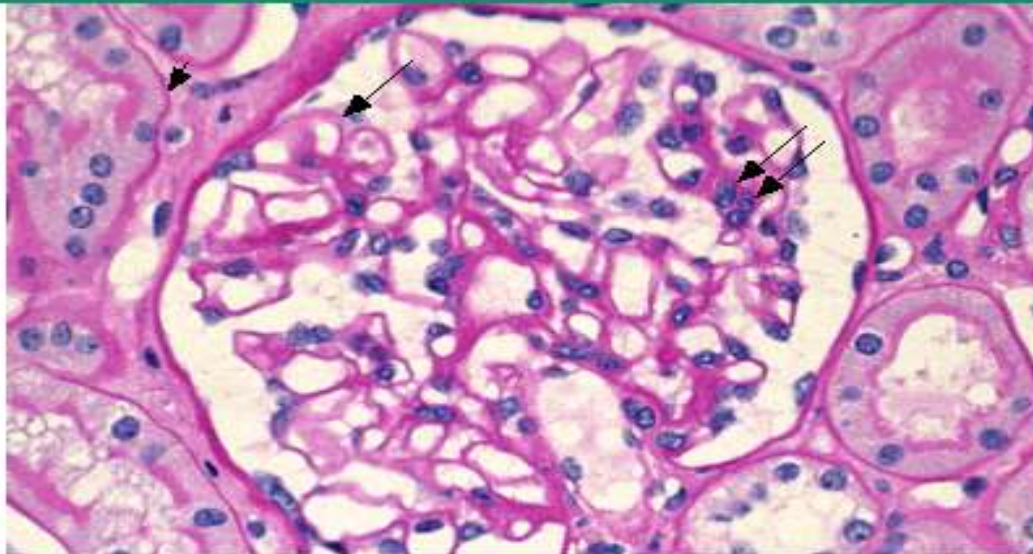
Refrigeration of serum results in the precipitation of immunoglobulins and complement (cryoglobulins).  
Reproduced from: *The American College of Rheumatology Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, Slide 3D22*. Copyright © 2010 American College of Rheumatology. Used with permission.

- У пациентов, инфицированных HCV, частота выявления криоглобулинемии варьирует от 34% до 54%.
- При смешанной криоглобулинемии маркёры инфекции HCV в крови обнаруживают в 63-76% случаев.
- В криопреципитатах — в 75-99% случаев.
- HCV-РНК найдена методом ПЦР не только в сыворотке больных криоглобулинемией, но и в высококонцентрированной форме в криопреципитатах.

# Основные клинические проявления криоглобулинемического васкулита

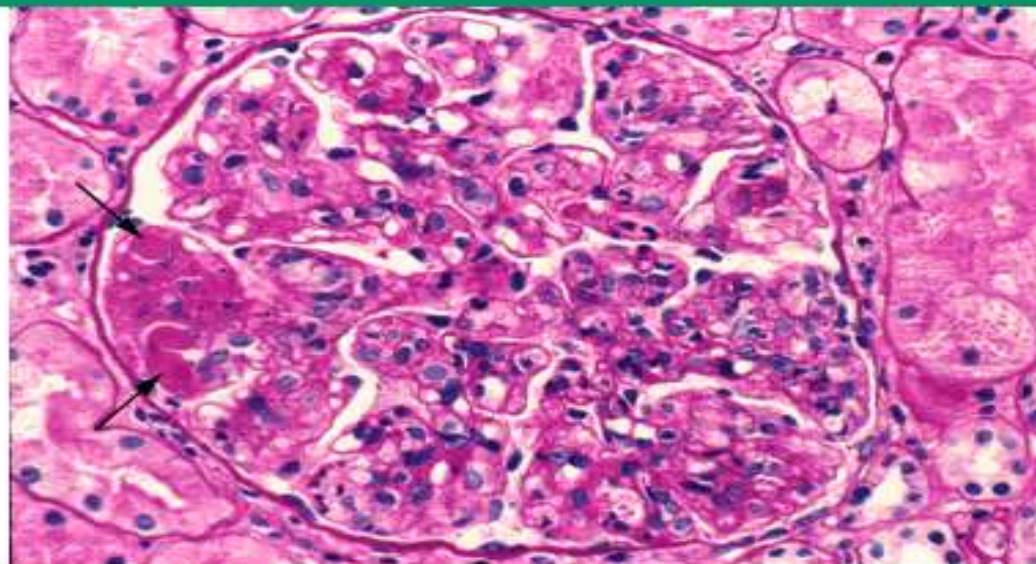
Слабость	100
Артралгии	75
Кожный васкулит	80-100
Поражение мышц	20
Поражение периферической нервной системы - сенсорная нейропатия	25-60
Синдром Рейно	10-50
<b>Поражение почек — мезангиокапиллярный криоглобулинемический гломерулонефрит</b>	25-30
Поражение слюнных желез – синдром Шегрена	15-70
Легочный васкулит – одышка, кашель, астма, плеврит, кровохарканье	4-39%
Поражение сосудов в желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов	редко

## Normal glomerulus



Light micrograph of a normal glomerulus showing approximately 2 cells per capillary tuft, the capillary thickness of the glomerular capillaries is similar to that of the tubular basement membrane, and the mesangial cells and mesangial matrix are located in the central or stalk regions of the glomerulus.  
*Courtesy of Helmut G Rennke.*

## Capillary microthrombi in mixed cryoglobulinemia



# Проявления кожного васкулита

Пальпируемая геморрагическая пурпура	60-90%
Пигментация кожи	40%
Петехии	31%
Дистальный некроз	14%
Телеангиоэктазии	11%
Крапивница	4-10%
Ливедо	10-19%
Язвы	10-25%

# Лабораторные показатели

гипергаммаглобулинемия	60%
РФ	<b>92%</b>
>1:640	45%
1:160 - 1:640	24%
<1:160	32%
Повышение СОЭ	70%
Снижение уровня компонента – $CH_{50}$	82%
Анемия	70%
Повышение АЛТ, АСТ	50%

Диагноз выставлялся согласно *клиническим критериям диагностики криоглобулинемии* (Monti и соавт. 1995):

- Наличие более 2-х признаков из триады Мельтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия);
- Системность поражения: кожные проявления, поражение почек, печени и наличие периферической нейропатии (позволяет оценить степень прогрессирования васкулита);
- Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови – характерны высокие значения
- Исследование крови на маркеры вируса гепатита В и С, ПЦР на HCV-РНК, при отрицательном результате – исследование на другие инфекции, способные вызвать синдром.

# Диф. диагностика. СКВ, системный васкулит.

<b>Признаки</b>	<b>Криоглобулинемический васкулит</b>	<b>СКВ</b>
Иммунолог. показатели	63-76% вирус HCV при смешанной криоглобулинемии ИФА – на 4 раз	LE-клетки, АНА-антинуклеарные антитела
Возраст пациента	Часто женщины в возрасте 50 лет	<b>Часто женщины в возрасте 20-30 лет</b>
Поражение кожи	Пальпируемая пурпура, пигментация кожи, <b>уртикарная сыпь, петехии, ливедо</b>	“Бабочка”, энантема, язвенный стоматит, диффузная алопеция, люпус-хейлит
Поражение опорно-двигательного аппарата	<b>Артралгия крупных и средних суставов, недеструктивный артрит</b>	<b>Кратковременные мигрирующие артриты мелких суставов кистей, преходящие сгибательные контрактуры, артропатия Жаку</b>



Признаки	Криоглобулинемический васкулит	СКВ
Поражение легких	<b>Пулмонит</b> , фиброзирующий альвеолит	Плеврит, острый <b>пулмонит</b> , легочные геморрагии
Поражение сердечно-сосудистой системы	Редко	Перикардит, миокардит, эндокардит Либмана-Сакса, АГ
Поражение ЖКТ	гепатомегалия, спленомегалия. <b>Повышение билирубина, ЩФ или АсАТ обнаруживаются у 77% больных</b>	Язвенный стоматит, диспептические нарушения, асцит, панкреатит, холецистит
Поражение почек	<b>Мезангиокапиллярный криоглобулинемический гломерулонефрит</b>	Волчаночный гломерулонефрит, геморрагический цистит
Поражение ЦНС	<b>Парестезии и онемение нижних конечностей, феномен Рейно</b>	Различные диффузные и очаговые формы поражения
Лабораторные данные	<b>Анемия, гипергаммаглобулинемия, повышение РФ и СОЭ, снижение С3, С4, СН50</b>	<b>Анемия</b> , лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения

# СКВ?

- Для диагноза СКВ недостаточно критериев – есть 2 из 11

LE-клетки отр

АНА отр

Ат к двуспиральной и нативной ДНК - отр

# Заключительный диагноз:

На основании **синдрома лихорадки** (в начале заболевания субфебрильная постоянная – 1,5 месяца, затем фебрильная – до 40°C), **суставного синдрома** (артрит коленных, л/з, г/с суставов), наличие **высыпаний** – крапивницы, петехий, ливедо **поражения почек** (протеинурия, гематурия), **пульмонита** (рентгенологическая картина соответствует легочному васкулиту), **лимфаденита** (указывает на системность заболевания), резко положительные результаты ИФА на наличие ЦМВ IgG и **ВЭБ** IgG, гипохромная анемия, повышение острофазовых показателей, РФ+

**Выставляется диагноз:** Синдром смешанной криоглобулинемии.

Криоглобулинемический васкулит, с проявлениями кожного васкулита, гломерулонефрита, полиартрита, пульмонита, лимфаденита, ВЭБ, HCV – ассоциированный

ИФА антитела к HCV – выявлены только при 4 обследовании

Сопутствующий диагноз: Узловой зоб 1 степени, эутиреоз.

# Лечение криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией

## Этиотропная терапия:

Интерферон, рибавирин

## Патогенетическая терапия:

Глюкокортикостероиды,

циклофосфамид,

Плазмаферез

Моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам — ритуксимаб (Мабтера)

## Другие препараты и методы лечения:

НПВС, пентоксифиллин (трентал)

Антигистаминные, периферические вазодилататоры, гипоаллергенная диета

## Выбор тактики лечения

Клинические проявления	Эффективность ПВТ	Тактика
Сосудистая пурпура, артралгии, слабость (триада Мельтцера)	Наиболее высокая эффективность, низкий риск обострения	Комбинированная Противовирусная терапия (ПВТ) – Пег-ИНФ и рибавирин
Синдром Рейно, артриты, язвенно-некротический ангиит, сенсорная полиневропатия, криоглобулинемический гломерулонефрит низкой активности	Эффективность ниже, риск обострения выше	Комбинированная ПВТ, как правило, длительная (до 18—24мес)
Генерализованный васкулит, активный прогрессирующий криоглобулинемический гломерулонефрит, сенсомоторная полиневропатия	Высокий риск отрицательной динамики	Иммуносупрессивная терапия, плазмаферезы. ПВТ возможна при снижении активности васкулита

# Прогноз

- При поражении почек - летальность 70% за 7 лет
- Без поражения почек - летальность 31% за 7 лет

Причина смерти: ХПН,  
прогрессирование ХВГ  
сердечная недостаточность  
злокачественная АГ (инсульт)  
инфекционные осложнения

Причем, летальность при синдроме смешанной криоглобулинемии не учитывается при оценке летальности при HCV-инфекции.

По частоте, синдром смешанной криоглобулинемии возможно является причиной развития ХПН и летальных исходов при HCV инфекции, не реже чем гепатокарцинома.

# Информация для пациента

- **Криоглобулинемический васкулит** — тяжёлое заболевание, требующее активной, длительной и настойчивой терапии, нередко с использованием глюкокортикоидов и цитостатиков.
- При отсутствии лечения прогноз **неблагоприятный**.
- Лечение значительно улучшает прогноз, однако сопряжено с риском развития побочных реакций.
- Тщательный и регулярный клинико-лабораторный мониторинг необходим для обеспечения контроля эффективности и безопасности лечения.
- При изменении самочувствия вследствие ухудшения имевшихся ранее симптомов или при возникновении новых признаков болезни необходимо **срочно обратиться к врачу**.



- Особое внимание следует обратить предъявляемым жалобам больного.
- А так же собрать анамнез, целенаправленно расспрашивая больного, задавая наводящие вопросы, касательно наличия тех или иных жалоб, которые, возможно сам больной наблюдал, но не обращал на это внимания.
- Начало и последовательности появления симптомов болезни. Как правило, криоглобулинемический синдром имеет начало с признаками, общими для многих системных васкулитов и других ревматических заболеваний, с последующим развитием системных проявлений.
- Возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими системными васкулитами, а именно с геморрагическим васкулитом.

# Лабораторное обследование при подозрении на криоглобулинемический синдром

<b>Этапы обследований</b>	<b>Виды проводимых обследований</b>
Общие исследования, которые можно проводить всем больным при подозрении данной патологии	ОАК, ОАМ, БАК, РФ, СРБ, коагулограмма, компоненты, криоглобулины
Диагностика для выяснения этиологии заболевания	Маркеры гепатитов В и С, ИФА на другие инфекции, при выявлении вирусов проверить РФ
Обследования органопатологии в зависимости от жалоб больного	ЭКГ, УЗИ ОБП, почек, РГ ОГК, суставов, КТ, определение специфических АТ, и.т.д.