

*Н. А. Мацегора, О. Р. Ковалёва*

### КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Одесский государственный медицинский университет

**Реферат.** Н. А. Мацегора, О. Р. Ковалева **КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ.** Данный материал представляет собой лекцию, обобщающую данные современных отечественных и зарубежных авторов о криоглобулинемическом васкулите (полном криоглобулинемическом синдроме)- его распространенности, этиологии, клинике, лечении и профилактике.

**Ключевые слова:** криоглобулинемический васкулит, криоглобулин, РНК-вирус.

**Реферат.** Н. А. Мацегора, О. Р. Ковалева **КРИОГЛОБУЛИНЕМІЧНИЙ ВАСКУЛІТ.** Наведений матеріал - це лекція, що узагальнює дані сучасних відчизняних та іноземних вчених про криоглобулінемічний васкуліт (повний криоглобулінемічний синдром), його поширеності, етіології, клініці, лікуванню та профілактиці.

**Ключові слова:** криоглобулінемічний васкуліт, криоглобулін, РНК-вірус.

**Summary.** N. A. Matsegora, O. R. Kovaleva. **CRYOGLOBULENEMIC VASCULITIS.** The material presented is a lecture, summarizing the numerous data of foreign and domestic modern scientists about the pathology under discussion- its symptoms, prevalence, methods of treatment and prophylaxis

**Key words:** cryoglobulemic vasculitis, cryoglobulin, RNA-virus.

Криоглобулинемический васкулит (полный криоглобулинемический синдром) — васкулит, развивающийся в результате отложения в сосудах малого диаметра криоглобулинов и характеризующийся наличием их в сыворотке крови.

Криоглобулины — иммуноглобулины или их лёгкие цепи, преципитирующие при температуре ниже 37 °С и, как правило, растворяющиеся при нагревании.

Термин «неполный криоглобулинемический синдром» может также употребляться при яркой клинической картине криоглобулинемического васкулита в отсутствие криоглобулинемии. И наоборот, криоглобулинемия не всегда приводит к криоглобулинемическому васкулиту.

#### **Эпидемиология**

Данные о заболеваемости криоглобулинемическим васкулитом и его распространённости в общей популяции отсутствуют. Установлено, что у 40% населения имеются криоглобулины в сыворотке крови (в концентрации до 0,8 мг/л). При таком количестве криоглобулинов криокрит, как правило, не определяется.

Заболевание может развиваться в любом возрасте (чаще от 20 до 70 лет). Предполагается, что вероятность развития криоглобулинемического васкулита увеличивается по мере старения. Женщины заболевают в 1,3–1,5 раза чаще.

#### **Этиология**

По этиологии различают:

1. первичный (эссенциальный) криоглобулинемический васкулит (менее 10% случаев);

2. вторичный криоглобулинемический васкулит:
  - a. ассоциированный с вирусом гепатита С (80–90%);
  - b. ассоциированный с другими состояниями (см. ниже).

Причины первичного криоглобулинемического васкулита неизвестны.

Среди всех этиологических факторов вторичного криоглобулинемического васкулита лидирующее место отводится инфекции вирусом гепатита С. У пациентов со смешанной криоглобулинемией антитела к вирусу гепатита С и РНК вируса встречается в 90% случаев. О ведущей роли инфекции вирусом гепатита С в развитии криоглобулинемического васкулита свидетельствуют:

- Концентрация РНК вируса в криопреципитате в 10–1000 раз выше, чем в сыворотке, при этом концентрация антивирусных антител не различается.
- IgG, к которым образуются IgM РФ, направлены против белков вируса, как оболочечных, так и входящих в состав ядра (Е1, Е2, NS3, NS4, NS5).
- Вирусные белки обнаруживают в поражённых тканях (коже и почках).  
Необходимо отметить, что только у 40–55% инфицированных вирусом гепатита С определяются криоглобулины. Частота развития криоглобулинемического васкулита при этом точно не установлена.

Многие этиологические агенты, могут вызвать криоглобулинемию, однако они редко приводят к развитию криоглобулинемического васкулита.

- Вирусы:
  - вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
  - вирус гепатита А;
  - вирус гепатита В;
  - вирус Эпштейна–Барр;
  - цитомегаловирус;
  - парвовирус В19.
- Бактерии:
  - *Treponema pallidum*;
  - *Mycobacterium tuberculosis*.
- Грибы:
  - *Coccidioides immitis*.
- Простейшие:
  - *Toxoplasma gondii*;
  - *Echinococcus* spp.;
  - *Leishmania* spp.;
  - *Plasmodium* spp.
- Ревматические заболевания:
  - ревматоидный артрит;
  - системная красная волчанка;
  - идиопатические воспалительные миопатии (поли- и дерматомиозит);
  - болезнь Шегрена.
- Миело- и лимфопролиферативные заболевания:
  - болезнь Вальденстрёма;
  - множественная миелома;
  - хронический лимфолейкоз;
  - В-клеточная неходжкинская лимфома;
  - плазмоцитома.

#### **Патогенез**

Патогенез криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С, в общих чертах можно представить в виде следующей последовательности: взаимодействие между вирусом гепатита С и иммунной системой (в особенности В-лимфоцитами) → поли/олиго/моноклональная активация В-лимфоцитов → гиперпродукция иммуноглобулинов → образование криопреципитирующих иммунных комплексов + нарушение печеночного клиренса иммунных комплексов → отложение иммунных комплексов в тканях → активация системы комплемента → обусловленное комплементом

накопление лейкоцитов в местах скопления иммуннокомплексных депозитов → повреждение ткани.

Существует множество гипотез, объясняющих образование криопреципитирующих иммунных комплексов:

- взаимодействие РФ и его мишени;
- уменьшения количества сиаловых кислот иммуноглобулинов;
- уменьшения количества галактозы Fc-фрагмента иммуноглобулинов;
- неспецифическое взаимодействие Fc-фрагментов иммуноглобулинов;
- наличие N-гликозилированного участка в области C-доменов константных участков тяжёлых цепей (C<sub>H</sub>3), образующегося в результате соматической мутации во время иммунного ответа;
- структурные модификации переменных участков лёгких и тяжёлых цепей иммуноглобулинов.

#### **Классификация**

В зависимости от вида криоглобулинов выделяют три типа криоглобулинемий (табл. 1).

Таблица 1

Классификация криоглобулинемий по J.-C. Brouet

<b>Тип криоглобулинемии (доля среди всех случаев)</b>	<b>I (5–25%)</b>	<b>II (40–60%)</b>	<b>III (40–50%)</b>
<b>Вид криоглобулинов</b>	Моноклональные IgM, IgG2, IgG3, реже IgA или легкие цепи иммуноглобулинов	Моноклональные IgMκ, реже IgG, IgA и поликлональные IgG	Поликлональные иммуноглобулины всех видов
<b>Характеристика криоглобулинов</b>	Самоагрегация через Fc-фрагмент иммуноглобулинов	Моноклональный компонент определяется как РФ	Как РФ определяется поликлональный компонент, обычно IgM
<b>Патогенез</b>	Повреждение в результате основного заболевания	Кожный лейкоцитокластический ангиит, инфильтрация тканей В-лимфоцитами	Кожный лейкоцитокластический ангиит, инфильтрация тканей В-лимфоцитами
<b>Клинические ассоциации</b>	Множественная миелома, болезнь Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома	Вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные заболевания	Вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные заболевания

Криоглобулинемию I типа называют моноклональной.

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

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

Тип I сочетается со злокачественными гематологическими заболеваниями. Наблюдают тяжёлую протеинурию, гематурию и иногда анурию. Гистологически: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

Тип II сочетается с синдромом иммунокомплексного васкулита; примерно у 50% больных имеется поражение почек. Широкий спектр клинических проявлений. Плохими прогностическими признаками считают артериальную гипертензию, азотемию и анурию. Гистологически: эндокапиллярная пролиферация и мезангиальный отёк.

Тип III может быть связан с различными заболеваниями с наличием или отсутствием поражения почек, включая СКВ, гепатит В и системные инфекции.

#### ***Клиническая картина***

Клиническая картина криоглобулинемического васкулита может быть очень разнообразной, специфические симптомы отсутствуют. Чаще всего встречаются пурпура (более 90%), общая слабость (80–90%), артралгии (более 70%) (триада Мельцера, встречается у трети пациентов).

*К характерным проявлениям относятся синдром Рейно, акроцианоз, сухая гангрена пальцев, геморрагическая сыпь. Она обычно локализуется на ногах, особенно в области голеностопных суставов, где иногда появляются язвы. При переохлаждении наблюдаются артралгия и ограничение подвижности в суставах. Если криоглобулины обладают свойствами холодовых агглютининов, возможен внутрисосудистый гемолиз. К поздним осложнениям относится XPN. При биопсии почек выявляются отложения иммуноглобулинов и комплемента под базальной мембраной почечных клубочков.*

**Поражение кожи** в той или иной форме встречается практически у всех больных криоглобулинемическим васкулитом. Наиболее часто (более 90% случаев) отмечается двухсторонняя пальпируемая пурпура, патоморфологическую основу которой составляет венулит (васкулит венул). Пурпура обычно располагается на нижних конечностях (особенно на голенях). Пурпура имеет рецидивирующее течение, после разрешения остаются участки гиперпигментации, обусловленные отложением гемосидерина. Нередко высыпаниям предшествуют парестезии.

Значительно реже встречаются язвы нижних конечностей (10–30% пациентов), а также экхимозы, эритемные папулы и дермальные узелки (20% случаев); крайне редко образуются буллы.

**Феномен Рейно** отмечается у 20–50% больных криоглобулинемическим васкулитом. Как правило, в подобных случаях клинически заболевание сходно с системной красной волчанкой или ревматоидным артритом. В патологический процесс могут вовлекаться пальцы рук и ног, губы, кончик носа, уши.

**Поражение суставов** (артралгии) — один из самых частых симптомов заболевания (более 70% пациентов). Как правило, боли возникают в области пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, бедренных, коленных и голеностопных суставов. Охлаждение нередко усиливает артралгии. Неэрозивный артрит развивается приблизительно в 10% случаев.

**Поражение скелетной мускулатуры** (миалгии) при криоглобулинемическом васкулите описываются достаточно часто, однако точные сведения отсутствуют. Миозит развивается крайне редко.

Из различных вариантов **поражения нервной системы** чаще всего отмечается дистальная сенсорная полинейропатия. Клинически она определяется у 5–45% пациентов, а при использовании электромиографического исследования и определения скорости проведения возбуждения по нерву — у 70–80% больных. Как правило, поражение симметрично.

Комбинированная сенсомоторная невропатия, множественный мононеврит — редкие проявления криоглобулинемического васкулита. Также возможно (однако крайне редко) развитие церебрального ангиита с явлениями транзиторной дизартрии, гемоплегии.

**Поражение лёгких** (до 40–50% больных) в большинстве случаев клинически не выражено. Чаще отмечается одышка, реже — кашель и плеврит. Описаны казуистические случаи развития лёгочного кровотечения.

При смешанной криоглобулинемии *почки* вовлекаются в патологический процесс приблизительно в 20–25% случаев, однако, при II типе криоглобулинемии частота их поражения возрастает до 35–60%. Криоглобулинемический гломерулонефрит обнаруживают почти исключительно при криоглобулинемии II типа. Клинически поражение почек обычно манифестирует артериальной гипертензией, как правило развивающейся уже при наличии пальпируемой пурпуры. Наиболее часто встречается мочеволевой синдром (субнефротическая протеинурия и/или гематурия), гораздо реже — нефритический и нефротический синдромы, острая почечная недостаточность.

**Поражение ЖКТ** чаще выражается в абдоминалгиях (до 20% случаев), связанных с васкулитом сосудов брыжейки. Нередко отмечается поражение печени: синдром цитолиза (25–40% случаев) и/или гепатомегалия (20–30% случаев), обычно связанные с инфекцией вирусом гепатита С. В 30–40% случаев поражаются слюнные железы и развивается синдром Шегрена, особенностью которого служит отсутствие анти-SSA и анти-SSB антител.

У 30% больных отмечается спленомегалия, у 20% — лимфаденопатия; предполагается, что подобные изменения связаны с персистенцией вируса гепатита С.

Крайне редко при вовлечении в патологический процесс сосудов среднего калибра развивается вторичный височный артериит, а также синдром, подобный узелковому полиартерииту.

#### **Диагностика**

- Скрининг не проводят.

Диагностика криоглобулинемического васкулита основывается на оценке клинической картины болезни и подтверждается определением криоглобулинов в сыворотке крови и при морфологическом исследовании биопсийных материалов.

#### **Анамнез и физикальное обследование**

При сборе анамнеза и физикальном обследовании особое внимание следует уделить клиническим симптомам описанным выше в разделе «Клиническая картина».

Важно установить наличие факторов риска инфицирования вирусом гепатита С:

- внутривенное введение наркотических веществ;
- контакт с кровью и/или её препаратами (доноры и реципиенты, больные и медицинский персонал в отделениях хирургии, гематологии и центрах гемодиализа).

#### **Лабораторные исследования**

Для обнаружения криоглобулинов кровь забирают предварительно нагретым шприцем и инкубируют при 37°C до образования сгустка. Отделившуюся сыворотку охлаждают до 4°C и через 3 сут определяют преципитаты. В норме сыворотка содержит не более 80 мкг/мл криоглобулинов, при криоглобулинемии их концентрация достигает 500–5000 мкг/мл.

В общем анализе крови у многих больных с длительно текущим криоглобулинемическим васкулитом отмечается нормоцитарная нормохромная анемия. Нередко при использовании автоматических устройств для подсчёта форменных элементов крови встречается вседозлейкоцитоз и псевдотромбоцитоз. Это связано с тем, что криоглобулины образуют крупные преципитаты, ложно регистрируемые как лейкоциты и тромбоциты. При микроскопии мазка крови иногда в нейтрофилах обнаруживают множественные включения, состоящие из криоглобулинов.

Чаще всего диагноз криоглобулинемического васкулита подтверждается или опровергается результатами биохимического и иммунологических исследований крови. Возможны следующие изменения:

- криоглобулины — почти 100%;
- РФ — почти 100%;
- антитела к вирусу гепатита С — 90%;
- снижение активности комплемента (СН50, С4) — 90%
- РНК вируса гепатита С — 85%;
- анти-НВ<sub>s</sub> антитела — 40%;
- повышение активности АЛТ, АСТ — 25–40%;
- антитела к гладкой мускулатуре — 20–25%;
- АНФ — 20%;

- антифосфолипдные антитела — 5–20%;
- антитела к антигенам щитовидной железы — 10%;
- антимиохондриальные антитела — 0–10%;
- антитела к печеночно-почечным микросомам 1 типа — 5%;
- антитела к цитоплазме нейтрофилов — менее 5%.

Изменения в анализе мочи как правило подтверждают вовлечение в патологический процесс почек. Чаще отмечаются субнефротическая протеинурия и эритроцитурия, однако возможна и протеинурия нефротического уровня.

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 криофибриногемиию.

#### ***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.

#### ***Дифференциальная диагностика***

- Всем больным с фебрильной лихорадкой и симптомами криоглобулинемии необходимо исключить инфекционный эндокардит.
- У пациентов с АНФ 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.

#### ***МКБ-10 D89.1 Криоглобулинемия***

#### ***Пример формулировки диагноза***

Криоглобулинемический васкулит, умеренно тяжёлого течения, с поражением кожи (пальпируемая пурпура), суставов (артралгии), почек (гематурический гломерулонефрит).

#### ***Клинический подход к больному с подозрением на криоглобулинемический васкулит***

Подтверждение или исключение криоглобулинемического васкулита требует обязательного проведения следующих исследований:

- определение криоглобулинов в сыворотке;
- 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 криопреципitate; нормальные значения активности АСТ и АЛТ не исключают инфекции вирусом гепатита С);
- определение активности комплемента С4 и СН50;
- исследование РФ позволяет дифференцировать криоглобулинемию I типа от криоглобулинемии II и III типов (смешанной криоглобулинемии).

#### ***Показания к консультации других специалистов***

- Ревматолог — наличие любых клинических проявлений, позволяющих заподозрить системный васкулит.
- Дерматолог — поражение кожи.
- Невропатолог — неврологические симптомы.
- Нефролог — поражение почек.
- Инфекционист — носительство вирусов гепатита В и С.

#### ***Лечение***

#### ***Цели лечения***

- Увеличение продолжительности жизни.

- Повышение качества жизни.
- Достижение ремиссии.
- Снижение риска обострений.
- Предотвращение необратимого повреждения жизненно важных органов.

#### ***Показания к госпитализации***

- Уточнение диагноза, оценка прогноза и подбор лечения.
- Обострение заболевания.
- Развитие осложнений.

#### ***Немедикаментозное лечение***

**Плазмаферез** — необходимый элемент при лечении криоглобулинемического васкулита очень высокой степени активности. Наиболее распространённая схема предусматривает замещение до 3 л плазмы три раза в неделю в течение 2–3 нед. В качестве замещающего раствора используется 5% раствор подогретого альбумина. До сих пор отсутствует оптимальный метод оценки эффективности плазмафереза. Уменьшение криокрита на фоне плазмафереза не всегда коррелирует с уменьшением клинической картины, поэтому необходимо учитывать изменение клинических симптомов. Быстрее всего на фоне плазмафереза проходят кожные поражения, полинейропатия обычно устойчива к такой терапии.

Альтернативой плазмаферезу могут быть **двойная фильтрация, криофильтрация.**

#### ***Медикаментозное лечение***

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.

#### ***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 нед.

#### ***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/м<sup>3</sup> 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.

#### ***Поддерживающая антивирусная терапия***

После достижения ремиссии всем больным необходимо проводить комбинированную противовирусную терапию интерфероном альфа-2 и рибавирином. При отсутствии почечной недостаточности предпочтение отдаётся пэгинтерферону альфа-2а или пэгинтерферону альфа-2b. При СКФ менее 50мл/мин рибавирин назначать не следует.

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.

#### ***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.

#### ***Оценка эффективности лечения***

Об эффективности терапии свидетельствуют:

- улучшение общего состояния больного;
- уменьшение выраженности клинических проявлений болезни;
- нормализация острофазовых показателей (в первую очередь СОЭ, СРБ);
- нормализация или стабилизация функции почек (концентрация креатинина, СКФ).

Вирусологическая ремиссия оценивается по исчезновению из сыворотки крови ДНК вируса гепатита С.

#### ***Осложнения и побочные эффекты лечения***

- Глюкокортикоиды и циклофосфамид способствуют усилению репликации вируса гепатита С, могут быть причиной хронизации инфекции с развитием прогрессирующего поражения печени.
- Высокие дозы глюкокортикоидов оказывают тромбогенное действие, провоцирующее развитие острых сосудистых катастроф. Этому же способствует неадекватный контроль объёма циркулирующей крови с развитием гиповолемии и гемоконцентрации при проведении сеансов плазмафереза.
- Многократные трансфузии донорской плазмы после сеансов плазмафереза повышают угрозу коинфицирования другими вирусами, в том числе вирусом гепатита В.

#### ***Хирургическое лечение***

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

#### ***Показания к консультации других специалистов***

- Ревматолог — проведение интенсивной терапии, любое изменение лечения.
- Дерматолог — появление или усугубление кожных проявлений.
- Невропатолог — отсутствие эффекта лечения неврологических проявлений или развитие новых.
- Нефролог — отсутствие динамики почечного синдрома, ухудшение почечной функции.
- Инфекционист и фтизиатр — носительство вирусов гепатита В и С, согласование режима противовирусной терапии, развитие оппортунистических инфекций, туберкулёза.

#### ***Примерные сроки временной нетрудоспособности***

30–90 дней (в зависимости от тяжести состояния).

#### ***Дальнейшее ведение***

Агрессивность лечения обуславливает необходимость регулярных плановых госпитализаций в соответствии с индивидуальной программой лечения. В перерывах между госпитализациями следует осуществлять клиничко-лабораторный контроль, включающий клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (в том числе, определение активности АЛТ, АСТ, концентрации креатинина). Ухудшение состояния больного (клиническое или по лабораторно-инструментальным данным) — возможное основание для внеплановой госпитализации.

### **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.

### **Прогноз**

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

### **Основные причины смерти**

- Инфекционные заболевания.
- Сердечно-сосудистые осложнения - отсутствуют.

### **Профилактика**

Методы профилактики не разработаны. Предполагается, что значительное снижение заболеваемости может быть достигнуто благодаря профилактики вирусного гепатита С.

### **Литература**

1. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. — М.: Русский врач, 2001. — № 4.- С. 96 -106.
2. Cacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O., Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. // Current opinion in rheumatology. — 2002. — Vol. 14. — № 1. — P. 29–35.
3. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins // Journal of clinical Pathology. — 2002. — Vol. 55. — № 1. — P. 4–13.
4. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis // Arthritis and rheumatism. — 1999. — Vol. 42. — № 12. — P. 2507–2516.

УДК 61:378

*А. М. Игнатъев, Н. А. Мацегора, К. А. Ярмула*

## **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА И ЕЕ РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ВРАЧА**

**(Учебные материалы к семинару по актуальным вопросам дидактики  
последипломного обучения)**

Одесский государственный медицинский университет

Самостоятельная работа, включаемая в процесс обучения - это работа, которая выполняется без непосредственного участия преподавателя, но по его заданию в специально предоставленное для этого время (в сетке или вне сетки учебного расписания);