



Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии: особенности и проявления

С.П. Лукашик¹, И.А. Карпов¹, О.В. Красько²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Беларусь, г. Минск

² ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту встречаемости криоглобулинемии (КГЕ) при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), и проанализировать особенности хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ в исследуемой популяции белорусских пациентов.

Дизайн: открытое нерандомизированное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 773 пациента с хронической ВГС-инфекцией (г. Минск). У пациентов определяли наличие антител к ВГС, уровень РНК ВГС и генотип вируса; устанавливали наличие в крови криоглобулинов; собирали демографические и эпидемиологические данные и изучали параметры общего и биохимического анализа крови.

Результаты. У 282 (36,5%) участников исследования тест на наличие криоглобулинов в крови был положительным, у 491 (63,5%) — отрицательным. Группы с КГЕ и без КГЕ были сопоставимы по полу, ИМТ и длительности инфицирования.

У пациентов с КГЕ статистически значимо чаще отмечались медицинские операции в анамнезе ($p < 0,001$), клинические синдромы (в том числе астеновегетативный, артралгический и диспепсический, во всех случаях $p < 0,001$), фиброз F3 ($p < 0,05$), цирроз печени ($p < 0,001$), а также внепеченочные заболевания (ВПЗ); чаще выявлялись 3-й генотип ВГС ($p < 0,05$) и низкая репликативная активность вируса ($p < 0,05$).

Заключение. Частота встречаемости КГЕ в исследуемой выборке составила 36,5%. Пациенты с КГЕ характеризовались более выраженной хронизацией печеночного процесса, более частыми ВПЗ, большей частотой 3-го генотипа ВГС и более низкой репликативной активностью вируса.

Ключевые слова: гепатит С, цирроз печени, криоглобулинемия, внепеченочные заболевания.

Вклад авторов: Лукашик С.П. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, интерпретация и обобщение полученных результатов, написание текста; Карпов И.А. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Красько О.В. — статистическая обработка данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лукашик С.П., Карпов И.А., Красько О.В. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии: особенности и проявления. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-26-32



Hepatitis C Infections with Cryoglobulinemia: Features and Symptoms

S.P. Lukashik¹, I.A. Karpov¹, O.V. Krasko²

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Prosp., Minsk, Belarus 220116

² Joint Institute of Information Science at the National Academy of Science of Belarus; 6 Sarganov Str., Minsk, Belarus 220012

ABSTRACT

Study Objective: To study the incidence of cryoglobulinemia (CGE) in chronic hepatitis C infection (hepatitis C infection) and to analyse the characteristics of chronic hepatitis C infection with CGE in Belarusian patients.

Study Design: Open non-randomised observational study.

Materials and Methods. The study included 773 patients with chronic hepatitis C infection (in Minsk). The patients had their anti-hepatitis C antibodies, chronic hepatitis C RNA and virus genotype measured; blood cryoglobulins identified; demographic and epidemiological data collected; and complete blood assay and biochemical blood assay performed.

Study Results. 282 (36.5%) subjects had positive blood cryoglobulins test, while 491 (63.5%) patients had negative result. CGE and non-CGE groups had comparable sex, BMI and infection duration parameters.

CGE patients had statistically more surgeries ($p < 0.001$), clinical syndromes (including asthenovegetative, arthralgic and dyspeptic syndromes, $p < 0.001$ in all cases), hepatic fibrosis F3 ($p < 0.05$), hepatic cirrhosis ($p < 0.001$), and extrahepatic diseases (EHDs); more often they had genotype 3 of hepatitis C infection ($p < 0.05$) and low replicative activity of the virus ($p < 0.05$).

Лукашик Светлана Петровна (**автор для переписки**) — доцент кафедры инфекционных болезней УО БГМУ, к. м. н., доцент. 220116, Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 8612-7654. <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>. E-mail: svetlanalukashik@mail.ru

Карпов Игорь Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО БГМУ. 220116, Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 6594-8929. <https://orcid.org/0000-0001-5816-2166>. E-mail: vip.kia1957@mail.ru

Красько Ольга Владимировна — к. т. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики ГНУ «ОИПИ НАН Беларуси». 220012, Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7464-8750. <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>. E-mail: olga.krasko.ok@gmail.com

Conclusion. The incidence of CGE in the study population made 36.5%. CGE patients had more pronounced hepatic process chronization, frequenter EHDs, more genotype 3 cases, and lower replicative activity of the virus.

Keywords: hepatitis C, hepatic cirrhosis, cryoglobulinemia, extrahepatic diseases.

Contributions: Lukashik, S.P. — study design; statistical data processing; interpretation and generalisation of results; text of the article; Karpov, I.A. — study concept and design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Krasko, O.V. — statistical data processing; approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Lukashik S.P., Karpov I.A., Krasko O.V. Hepatitis C Infections with Cryoglobulinemia: Features and Symptoms. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 26–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-26-32

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), широко распространена в мире, что наряду с прогрессирующим течением заболевания и разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию (КГЕ), делает ее одной из наиболее важных не только в инфектологии, но и во внутренней медицине в целом [1].

В настоящее время установлено, что ВГС может проявлять как гепатотропные, так и лимфотропные свойства с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли-, олиго- или моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (КГ), создающих субстрат иммунопатологических реакций [2, 3]. У части (8–10%) пациентов длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [4]. Сообщается о многочисленных внепеченочных проявлениях и синдромах, связанных с ВГС и КГЕ, протекающих с вовлечением одного или нескольких органов и систем [5].

Несмотря на большой интерес к проблеме КГЕ при хронической ВГС-инфекции, некоторые ее аспекты, включая демографические, клинические, лабораторные, эпидемиологические, у белорусских пациентов описаны во многом спорадически и остаются недостаточно изученными. В частности, до конца не ясна частота встречаемости КГЕ при хронической ВГС-инфекции, неоднозначны результаты исследований спектра внепеченочных заболеваний (ВПЗ) и синдромов.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости КГЕ при хронической ВГС-инфекции и проанализировать особенности хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ в исследуемой популяции белорусских пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование в выборке из 773 пациентов с хронической ВГС-инфекцией.

Набор пациентов в исследование проводился на базе Городской инфекционной клинической больницы и Городского центра инфекционной гепатологии г. Минска с 01.11.2015 (дата включения первого пациента) по 30.07.2020 (дата включения последнего пациента).

В исследование включались обратившиеся за медицинской помощью лица обоих полов в возрасте от 19 до 88 лет с хроническим гепатитом С и циррозом печени, в крови у которых имелись антитела к ВГС (анти-ВГС) и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). Все пациенты должны были пройти тестирование крови на наличие в ней КГ.

Критерии не включения: сопутствующие ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и аутоиммунный гепатит; транспланта-

ция печени и почек в анамнезе; отказ от тестирования на наличие КГ, а также получение противовирусного лечения.

Все включенные в исследование пациенты прошли полный объем запланированных процедур.

Наличие анти-ВГС определялось с использованием комплекта 3 набора «Бест анти-ВГС» («Вектор Бест», Россия), для определения уровня РНК ВГС проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС» чувствительностью 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС устанавливался посредством ПЦР с генотипспецифическими праймерами с применением набора «РеалБест РНК ВГС-1/2/3» чувствительностью не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия).

Собирались демографические и эпидемиологические данные: сведения о возрасте, поле, предполагаемой продолжительности инфекции (< 20 лет или ≥ 20 лет), способе заражения. Продолжительность ВГС-инфекции оценивалась только у пациентов с установленным эпидемиологическим анамнезом и исчислялась с даты переливания крови или даты первоначального контакта с другими парентеральными источниками.

Диагностические тесты включали в себя биохимический анализ крови с определением уровней общего билирубина, АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, ревматоидного фактора, общий анализ крови и мочи. Для исследования КГ забирали натощак кровь в объеме 10 мл в вакутайнеры без антикоагулянтов.

Полученный материал доставлялся в лабораторию при температуре 37 °С. Для исключения температурных погрешностей на преаналитическом этапе пробирку с кровью помещали в термостат на 1 час, затем центрифугировали при 2000 об/мин 15 минут. После центрифугирования в отдельные градуированные пробирки отбирали сыворотку в объеме 2 мл и помещали их в холодильник на 5 суток при температуре 2–8 °С. Спустя 5 дней сыворотку центрифугировали повторно в аналогичном режиме и определяли наличие КГ, а также процент криокрита, используя градуировку пробирки. В случае выпадения КГ для контроля исследования пробирки с криопреципитатом помещали повторно в термостат (37 °С) с часовой экспозицией (КГ растворялись).

У всех пациентов проводились рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и почек.

Стадию фиброза печени определяли с помощью ультразвуковой эластографии. Диагноз цирроза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследования, рассчитывали баллы по шкале MELD-Na (англ. Model for End-stage Liver Disease — Модель терминальной стадии заболевания печени) [6], шкале Чайлда — Пью [7, 8].

Наличие заболеваний, классифицируемых в литературе как внепеченочные, устанавливалось в ходе анализа амбулаторных карт [9]. Если при осмотре пациентов внепеченочные

проявления выявлялись впервые, проводили консультации и дополнительные обследования у профильных узких специалистов с целью установления окончательного клинического диагноза. Все внепеченочные проявления классифицировались согласно МКБ-10 и в последующем именовались ВПЗ.

Описательные статистики исследуемой популяции для количественных переменных представлены медианой (Me) и квартилями (Q_{25} ; Q_{75}), для качественных переменных — частотой и долей в процентах. Сравнение групп по количественным переменным выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни, по категориям — с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 . Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проводили в статистическом пакете R (версия 3.6).

Исследование одобрено комиссией по этике научных исследований у человека Городской инфекционной клинической больницы г. Минска и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также с принципами

Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 773 пациентов с хронической ВГС-инфекцией положительный тест на наличие в крови КГ был у 36,5% ($n = 282$), отрицательный — у 63,5% ($n = 491$).

Группы с наличием и отсутствием КГЕ были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), ИМТ ($p > 0,05$) и длительности инфицирования ($p > 0,05$). В группе с КГЕ чаще встречались пациенты в возрасте старше 60 лет ($p = 0,049$). Данные представлены в *таблице 1*.

Анализ факторов риска заражения (*табл. 2*) показал, что в группе с наличием КГЕ статистически значимо чаще встречались пациенты, в анамнезе которых были указания на проведенные ранее хирургические вмешательства ($p < 0,001$).

При изучении клинических данных в группе ВГС-инфекции с наличием КГЕ в сравнении с группой без КГЕ обнаружена статистически значимо бóльшая частота встречаемости пациентов с уже развившимся циррозом печени ($p < 0,001$),

Таблица 1 / Table 1

Демографические данные и длительность инфицирования пациентов с хронической ВГС-инфекцией (n = 773)
Demographics and duration of hepatitis C infection in patients (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)	КГ выявлены / CG (n = 282)	P
Возраст, лет / Age, years, Me (Q_{25} ; Q_{75})	52 (41; 62)	55 (44; 64)	0,021
Пол / Gender, n (%): • женщины / females • мужчины / males	285 (58,0) 206 (42,0)	146 (51,8) 136 (48,2)	0,106
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q_{25} ; Q_{75})	27,6 (23,8; 32,0)	27,2 (23,5; 32,5)	0,916
Длительность заболевания ≥ 20 лет (у пациентов с установленным эпиданамнезом) / Duration of disease ≥ 20 years (patients with known epidemiological anamnesis), n (%)	160/225 (71,1)	158/212 (74,5)	0,487

Примечание. Здесь и в последующих таблицах КГ — криоглобулины.
 Note. CG = cryoglobulins.

Таблица 2 / Table 2

Возможные факторы риска инфицирования пациентов с ВГС-инфекцией согласно опросу (n = 773)

Possible risk factors of infection of patients with hepatitis C infection (based on questionnaire) (n = 773)

Факторы риска инфицирования / Risk factors of infection	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Парентеральное введение психотропных веществ / Parenteral administration of psychotropic substances	13	2,6	11	3,9	0,452
Хирургические вмешательства / Surgeries	229	46,6	194	68,8	< 0,001
Гемотрансфузии / Blood transfusions	95	19,3	65	23,0	0,258
Диализ / Dialysis	10	2,0	1	0,4	0,113
Татуировки, пирсинг / Tattoo, piercing	28	5,7	14	5,0	0,786
Посещение стоматолога / Visiting a dentist	28	5,7	17	6,0	0,979
Медицинская деятельность, сопряженная с риском профессионального инфицирования / Medical care associated with the risk of professional infection	14	2,9	7	2,5	0,941

что косвенно может указывать на существующую взаимосвязь между КГЕ, и циррозом печени. Кроме того, в группе с КГЕ чаще встречались пациенты с синдромами спленомегалии ($p = 0,001$), гепатомегалии ($p < 0,001$), асцита ($p < 0,05$), а также отмечались более низкие показатели тромбоцитов ($p < 0,001$) и более высокие показатели СОЭ ($p = 0,001$), АсАТ ($p < 0,01$), ГГТП ($p < 0,01$), билирубина ($p < 0,05$) и ревматоидного фактора ($p < 0,001$), что свидетельствует о тяжести заболевания. Данные представлены в *таблице 3*.

Анализ жалоб пациентов при поступлении в стационар или в ходе амбулаторных консультаций позволил объединить их в три основных синдрома. Более 50% пациентов предъявляли жалобы, характерные для астеновегетативного и диспепсического синдромов, менее 50% имели проявления артралгического синдрома. При изучении частоты встречаемости синдромов в группах исследования установлено, что при хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ каждый из них встречался статистически значимо чаще ($p < 0,001$) (*табл. 4*).

Наряду с обнаруженными изменениями клинических и лабораторных показателей, которые характеризуют вовлечение в патологический процесс печени, обращало на себя внимание наличие у пациентов с ВГС-инфекцией различных ВПЗ, классифицируемых в литературе как внепеченочные проявления вирусного гепатита С [10–12]. Данные представлены в *таблице 5*.

Анализ ВПЗ (см. *табл. 5*) показал, что при ВГС-инфекции с различной частотой встречались болезни следующих групп: 1) болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; 2) болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреодит); 3) болезни кожи и подкожной клетчатки и саркоидоз кожи; 4) злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, — это характеризовало системность проявления заболевания. В ходе сравнительного анализа (*табл. 6*) выявлено, что при ВГС-инфекции с наличием КГЕ доля пациентов с ВПЗ первой,

Таблица 3 / Table 3

Клинические и лабораторные данные пациентов с хронической ВГС-инфекцией (n = 773)
Clinical and laboratory information of patients with chronic hepatitis C infection (n = 773)

Клинические и лабораторные данные / Clinical and laboratory information	КГ не выявлены / No CG (n = 491)	КГ выявлены / CG (n = 282)	P
Клинический диагноз / Clinical diagnosis, n (%): • хронический гепатит С / chronic hepatitis C • цирроз печени / hepatic cirrhosis	291 (59,3) 200 (40,7)	127 (45,0) 155 (55,0)	< 0,001
MELD-Na, баллы, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) (для пациентов с циррозом печени) / MELD-Na, points, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) (for patients with hepatic cirrhosis)	9 (7; 11)	10 (7; 12)	0,084
Гепатомегалия / Hepatomegalia, n (%)	80/470 (17,0)	136/266 (51,1)	< 0,001
Спленомегалия / Megalosplenia, n (%)	190 (38,7)	144 (51,1)	0,001
Асцит / Abdominal dropsy, n (%)	89 (18,1)	69 (24,5)	0,044
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л / Platelets, × 10 ⁹ /L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	168 (121; 216)	139 (94; 187)	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л / WBC, × 10 ⁹ /L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	5,3 (4,1; 6,6)	5,0 (4,0; 6,2)	0,080
СОЭ, мм/ч / ESD, mm/h, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	10 (5; 17)	12 (5; 20)	0,001
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, μmol/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	16,1 (11,5; 23,0)	17,6 (13,0; 25,4)	0,030
АлАТ, ЕД/л / ALT, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	64,1 (38,7; 116,0)	67,5 (41,3; 116,0)	0,443
АсАТ, ЕД/л / AST, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	60,6 (35,7; 100,3)	71,0 (40,5; 123,1)	0,003
Щелочная фосфатаза, ЕД/л / Alkaline phosphatase, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	101 (73; 154)	102 (75; 155)	0,736
ГГТП, ЕД/л / GGT, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	48,4 (28,2; 92,5)	58,3 (31,3; 114,0)	0,008
Ревматоидный фактор, МЕ/мл / Rheumatoid factor, IU/mL, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	33,4 (23,9; 50,9)	61,4 (35,6; 106,4)	< 0,001

Примечание. MELD-Na — Model for End-stage Liver Disease (Модель конечной стадии заболевания печени).
 Note. MELD-Na = Model for End-stage Liver Disease.

Таблица 4 / Table 4

Частота встречаемости основных клинических синдромов у пациентов с ВГС-инфекцией (n = 773)
Incidence of key clinical syndromes in patients with hepatitis C infection (n = 773)

Клинические синдромы / Clinical syndromes	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Астеновегетативный синдром / Asthenovegetative syndrome	370	75,4	253	89,7	< 0,001
Артралгический синдром / Arthralgic syndrome	100	20,4	134	47,5	< 0,001
Диспепсический синдром / Dyspeptic syndrome	269	54,8	211	74,8	< 0,001

Частота встречаемости внепеченочных заболеваний у пациентов с хронической ВГС-инфекцией (n = 773)
Incidence of extrahepatic diseases in patients with chronic hepatitis C infection (n = 773)

Внепеченочные заболевания и синдромы / Extrahepatic diseases and syndromes	Частота встречаемости / Incidence	
	n	%
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue and specific disorders involving the immune mechanism	101	13,1
Криоглобулинемический васкулит / Vasculitis in cryoglobulinemia (D89.1)	76	9,8
Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis (M05, M06)	12	1,6
Анкилозирующий спондилит / Ankylosing spondylitis (M45)	3	0,4
Системная красная волчанка / Systemic lupus erythematosus (M32)	4	0,5
Синдром Шегрена / Sjogren syndrome (M35.0)	3	0,4
Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome (D68.6)	2	0,3
Дерматомиозит / Acute disseminated myositis (M33.1)	2	0,3
Болезни эндокринной системы: аутоиммунный тиреоидит / Endocrine disorders: Hashimoto's thyroiditis (E06.3)	67	8,7
Болезни кожи и подкожной клетчатки, саркоидоз кожи / Skin and adipose layer diseases; skin sarcoidosis	55	7,1
Псориаз / Psoriasis (L40)	28	3,6
Витилиго / Vitiligo (L80)	7	0,9
Склеродермия / Systemic sclerosis (L94)	2	0,3
Эритема узловатая / Nodal fever (L52)	3	0,4
Сетчатое ливедо / Livedo reticularis (L95)	4	0,5
Красный плоский лишай / Lichen acuminatus (L43)	4	0,5
Болезнь Шамберга / Schamberg's disease (L81.7)	1	0,1
Саркоидоз кожи / Skin sarcoidosis (D86.3)	7	0,9
Поздняя кожная порфирия / Porphyria cutanea tarda (L30.8)	1	0,1
Почесуха узловатая / Prurigo nodularis (L28.1)	1	0,1
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей / Lymph, hematopoietic and related malignancies	19	2,5
Неходжкинская В-клеточная лимфома / Non-Hodgkin B-cell lymphoma (C82-C88)	13	1,7
Макроглобулинемия Вальденстрема / Waldenstrom's macroglobulinemia (C88.0)	2	0,3
Лимфома Ходжкина / Hodgkin lymphoma (C81)	4	0,5

Частота встречаемости внепеченочных заболеваний при хронической ВГС-инфекции (n = 773)
Incidence of extrahepatic diseases in chronic hepatitis C infection (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue and specific disorders involving the immune mechanism	22	4,5	79	28,0	< 0,001
Болезни эндокринной системы: аутоиммунный тиреоидит / Skin and adipose layer diseases; skin sarcoidosis	34	6,9	33	11,7	0,032
Болезни кожи и подкожной клетчатки, саркоидоз кожи / Endocrine disorders: Hashimoto's thyroiditis	23	4,7	32	11,3	< 0,001
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей / Lymph, hematopoietic and related malignancies	15	3,1	4	1,4	0,241

второй и третьей групп была статистически значимо выше, чем при отсутствии КГЕ ($p < 0,05$).

В исследуемой популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией ($n = 773$) ВПЗ выявлены у 27% ($n = 208$). Их них по 2 ВПЗ было у 30 пациентов, по 3 ВПЗ — у 4 пациентов. Следует отметить, что в группе с наличием КГЕ пациенты с ВПЗ встречались статистически значимо чаще ($p < 0,001$) (табл. 7).

Дополнительно при хронической ВГС-инфекции в группах с КГЕ и без КГЕ были изучены частота встречаемости генотипов ВГС и уровень вирусной нагрузки (табл. 8). В результате анализа установлено, что при наличии КГЕ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались пациенты с 3-м генотипом вируса и с более низкой вирусной нагрузкой ($< 800\ 000$ МЕ/мл) независимо от генотипа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии ВПЗ при ВГС-инфекции основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию вируса в печени, в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Помимо иммунных нарушений, для возникновения системных поражений имеет значение прямое цитопатическое действие ВГС, при этом часто ВПЗ служит единственным проявлением инфекции и может определять прогноз и тактику лечения [11].

Для хронической ВГС-инфекции характерно развитие внепеченочных проявлений преимущественно иммунокомплексного генеза, в первую очередь обусловленных формированием КГЕ. Частота КГЕ у лиц с хроническим вирусным гепатитом С в различных популяциях варьирует от 19%

до 66% [10, 12]. Частота ВПЗ при смешанной КГЕ составляет от 40% до 74% [3]. В качестве основных причин такой неоднородности обсуждаются методологические особенности исследований и географические различия выборок. Что касается первого фактора, то, поскольку методы выявления КГ одинаковы почти во всех исследованиях, маловероятно, что методологические особенности могут существенно влиять на полученные авторами результаты. Географические же различия представляются важными и требуют дополнительного изучения в каждой конкретной стране. Следует отметить, что отдельный статистический анализ встречаемости КГЕ и ВПЗ при хронической ВГС-инфекции в Республике Беларусь не проводился.

В одном из клинических исследований в результате многофакторного анализа установлено, что главными переменными, связанными с наличием ВПЗ или КГЕ у пациентов с ВГС-инфекцией, являются женский пол, более старший возраст и выраженный фиброз [10]. В других исследованиях определена связь КГЕ с женским полом, не первым генотипом вируса, низкой вирусной нагрузкой и низким уровнем тромбоцитов [13], длительностью ВГС-инфекции [14], более высокой стадией фиброза и циррозом печени [15]. В отдельных исследованиях не было обнаружено взаимосвязи между КГЕ, уровнем РНК ВГС и генотипом вируса [16].

Нами выявлена высокая частота встречаемости КГЕ (36,5%) в исследуемой популяции белорусских пациентов и показано, что хроническая ВГС-инфекция с наличием КГЕ отличается полиморфизмом и тяжестью клинических проявлений. Наши результаты согласуются с данными литературы.

Таблица 7 / Table 7

Частота встречаемости одного, двух и трех внепеченочных заболеваний при хронической ВГС-инфекции (n = 773)
Incidence of one, two and three extrahepatic diseases in chronic hepatitis C infection (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)	
	n	%	n	%
Нет внепеченочных заболеваний / No extrahepatic diseases	407	82,9	158	56,0
1/2/3 внепеченочных заболевания / 1/2/3 extrahepatic diseases	74/9/1	15,1/1,8/0,2	100/21/3	35,5/7,4/1,1

Примечание. $P < 0,001$.
 Note. $P < 0,001$.

Таблица 8 / Table 8

Частота встречаемости генотипов ВГС и значения вирусной нагрузки у пациентов с ВГС-инфекцией (n = 773)
Incidence of hepatitis C genotypes and viral load in patients with hepatitis C infection (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Генотип 1 / Genotype 1	372	75,8	195	69,1	0,055
Генотип 2 / Genotype 2	21	4,3	11	3,9	0,948
Генотип 3 / Genotype 3	89	18,1	71	25,2	0,025
Вирусная нагрузка $\geq 800\ 000$ МЕ/мл / Viral load $\geq 800\ 000$ IU/mL	248/465	53,3	124/278	44,6	0,026

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости криоглобулинемии (КГЕ) в исследуемой популяции белорусских пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), составила 36,5% (криоглобулины выявлены у 282 из 773 пациентов), что не выходит за рамки интервала значений, приводимых в литературе.

Проведенный анализ позволил установить, что хроническая ВГС-инфекция с наличием КГЕ по основным клиническим характеристикам статистически значимо отличается от хронической ВГС-инфекции без КГЕ и характеризуется:

- большой долей лиц в возрасте 60 лет и старше ($p < 0,05$);
- высокой частотой встречаемости пациентов с циррозом печени (55,0%, $p < 0,001$), что позволяет считать КГЕ иммунологическим маркером цирроза и свидетельствует о необходимости повышения диагностической настороженности в отношении КГЕ уже на ранних этапах заболевания;
- высокой частотой и разнообразием клинических проявлений: астеновегетативного (89,7%, $p < 0,001$), диспепсического (74,8%, $p < 0,001$), артралгического (47,5%, $p < 0,001$) синдромов, спленомегалии (51,1%, $p = 0,001$),

гепатомегалии (51,1%, $p < 0,001$), асцита (24,5%, $p < 0,05$), — а также изменений лабораторных показателей. К ним относятся повышение СОЭ ($p = 0,001$), активности ревматоидного фактора ($p < 0,001$), уровней АсАТ ($p < 0,01$), билирубина ($p < 0,05$), ГГТП ($p < 0,01$) и снижение уровня тромбоцитов ($p < 0,001$), которые в совокупности являются признаками более тяжелого течения заболевания;

- высокой частотой встречаемости пациентов с внепеченочными заболеваниями, среди которых следует выделить болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (28,0%, $p < 0,001$), болезни кожи и подкожной клетчатки, саркоидоз кожи (11,3%, $p < 0,001$), аутоиммунный тиреоидит (11,7%, $p < 0,05$) как в виде одного заболевания, так и в комбинации из двух или трех заболеваний ($p < 0,001$), что позволяет говорить о системном характере ВГС-инфекции;
- большой долей пациентов с 3-м генотипом ВГС ($p < 0,05$) и пациентов с низкой репликативной активностью вируса (вирусная нагрузка $< 800\ 000$ МЕ/мл) независимо от его генотипа ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Kolopp-Sarda M.N., Miossec P. Contribution of Hepatitis C Infection to a Large Cohort of Cryoglobulin-Positive Patients: Detection and Characteristics. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1183. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01183
3. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017; 89(5): 46–52. [Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B., Chernova O.A., Milovanova S.Y., Novikov P.I. et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 89(5): 46–52. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52
4. Zhu X., Jing L., Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(11): e14755. DOI: 10.1097/MD.00000000000014755
5. Aydeniz A., Namiduru M., Karaoglan I., Altindag O., Yagiz E., Gursoy S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol. Int.* 2010; 30(4): 515–7. DOI: 10.1007/s00296-009-1010-8
6. Kamath P.S., Kim W.R.; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007; 45(3): 797–805. DOI: 10.1002/hep.21563
7. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60(8): 646–9. DOI: 10.1002/bjs.1800600817
8. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. 1964; 1: 1–85.
9. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины.* 2014; 30: 46–51. [Milovanova S.Yu.,

- Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014; (30): 46–51. (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2014-30-46-51
10. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* 1999; 42(10): 2204–12. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D
11. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив.* 2013; 85(4): 106–10. [Bajkova T.A., Lopatkina T.N. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013; 85(4): 106–10. (in Russian)]
12. Galossi A., Guariso R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16(1): 65–73.
13. Batsaikhan B., Huang Ch.-I., Yeh M.-L., Huang C.-F., Liang P.-C., Hsieh M.-Y. et al. Association between cryoglobulinemia and liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(11): 1897–903. DOI: 10.1111/jgh.14275
14. Lunel F., Musset L., Cacoub P., Frangeul L., Cresta P., Perrin M. et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology.* 1994; 106(5): 1291–300. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90022-1
15. Saadoun D., Asselah T., Resche-Rigon M., Charlotte F., Bedossa P., Valla D. et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006; 43(6): 1337–45. DOI: 10.1002/hep.21190
16. Parise E.R., de Oliveira A.C., Ferraz M.L., Pereira A.B., Leite K.R. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2007; 49(2): 67–72. DOI: 10.1590/s0036-46652007000200001 

Поступила / Received: 22.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2021