

УДК 616.36-002.2-008.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-21>

## Полиморфизм проявлений смешанной криоглобулинемии при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С

© С. П. Лукашик<sup>1</sup>, И. А. Карпов<sup>1</sup>, О. В. Красько<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать особенности хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии, оценить частоту встречаемости внепеченочных заболеваний в исследуемой популяции белорусских пациентов.

**Материал и методы.** Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование с включением пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция) и криоглобулинемией (КГЕ).

**Результаты.** Установлены основные характеристики ВГС-инфекции у пациентов с КГЕ, частота встречаемости и широкий спектр внепеченочных заболеваний (ВПЗ), а также ее отличительные признаки по сравнению с ВГС-инфекцией без ВПЗ.

**Заключение.** Выявленное разнообразие ВПЗ, встречающихся при ВГС-инфекции, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс многих органов и систем и должно учитываться в определении прогноза и тактики лечения пациентов.

**Ключевые слова:** гепатит С, цирроз печени, криоглобулинемия, внепеченочные проявления.

**Вклад авторов:** Лукашик С.П., Карпов И.А., Красько О.В.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, статистическая обработка данных, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Лукашик СП, Карпов ИА, Красько ОВ. Полиморфизм проявлений смешанной криоглобулинемии при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):160–169. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-21>

## Polymorphism of mixed cryoglobulinemia manifestations in hepatitis C virus chronic infection

© Svetlana P. Lukashyk<sup>1</sup>, Igor A. Karpov<sup>1</sup>, Olga V. Krasko<sup>2</sup><sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>United Institute of Informatics Problems of the NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the characteristics of hepatitis C virus chronic infection with concurrent cryoglobulinemia, to assess the prevalence of extrahepatic diseases in the population of Belarusian patients under study.

**Material and methods.** An open, non-randomized observational study with the inclusion of patients with hepatitis C virus (HCV) chronic infection and cryoglobulinemia (CG) was conducted.

**Results.** The study has determined the core characteristics of HCV infection in CG patients, incidence rates and a wide array of extrahepatic diseases (EHDs), as well as HCV infection distinctive features compared to those without extrahepatic diseases.

**Conclusion.** The revealed variety of common EHDs in HCV infection indicates that many organs and systems are involved in the pathological process and this variety should be taken into account when considering prognosis and treatment tactics.

**Key words:** hepatitis C, liver cirrhosis, cryoglobulinemia, extrahepatic manifestations.

**Author contributions:** research concept and design, data collection and processing, writing article, statistical processing of materials for the article, approval manuscripts for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Lukashyk SP, Karpov IA, Krasko OV. Polymorphism of mixed cryoglobulinemia manifestations in hepatitis C virus chronic infection. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):160–169. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-21>

## Введение

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), широко распространена в мире, что наряду с прогрессирующим течением заболевания, ведущим к формированию цирроза печени (ВГС-ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, а также разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию (КГЕ), делает ее одной из наиболее важных и в инфектологии, и во внутренней медицине в целом [1, 2].

В настоящее время установлено, что ВГС может проявлять не только гепатотропность, но и лимфотропные свойства с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Это свойство вируса в ряде случаев способствует формированию КГЕ [3]. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (КГ) [4, 5]. У части (8–10 %) пациентов длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [6–9]. Кроме того, в литературных источниках сообщается о многочисленных внепеченочных заболеваниях (ВПЗ) и синдромах, связанных с ВГС и протекающих с вовлечением одного или нескольких органов и систем [10, 11].

Несмотря на большой интерес к проблеме КГЕ у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, некоторые ее аспекты, включая демографические, клинические, лабораторные, эпидемиологические, у белорусских пациентов описывались во многом спорадически и остаются недостаточно изученными.

## Цель исследования

Проанализировать особенности хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ, оценить частоту встречаемости внепеченочных заболеваний в исследуемой популяции белорусских пациентов.

## Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. На-

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

В исследование включались пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, женского и мужского пола в возрасте от 19 до 88 лет с хроническим гепатитом С (ХГС) и ВГС-ЦП, в крови у которых были выявлены антитела к ВГС (анти-ВГС) и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). Все пациенты должны были пройти тестирование крови на наличие в ней КГ.

Критериями невключения были следующие: сопутствующая ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит В, аутоиммунный гепатит. В исследование не включались пациенты после трансплантации печени и почек, а также пациенты, не проходившие тестирование на наличие КГ, и пациенты, получающие противовирусное лечение.

Включение в исследование было последовательным, при визитах пациентов.

У всех проводилось определение наличия анти-ВГС с использованием набора «Бест антиВГС» (комплект 3) («Вектор Бест», Россия) и уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС», чувствительность — 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС определялся с помощью метода ПЦР («РеалБест РНК ВГС — 1/ 2/ 3», чувствительность — не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия)).

Собирались демографические и эпидемиологические данные. Уточнялся возраст, пол, предполагаемая продолжительность инфекции (< 20 лет или ≥ 20 лет), способ заражения: переливание крови или ее компонентов, внутривенное введение наркотиков, хирургические операции, стоматологические манипуляции, татуировки, пирсинг, диализ, уточнялся профессиональный анамнез у медицинских работников. Предполагаемая продолжительность ВГС-инфекции оценивалась с даты переливания крови или даты первоначального контакта с другими парентеральными источниками и не оценивалась у пациентов с ВГС-инфекцией с неустановленным эпидемиологическим анамнезом.

Диагностические тесты включали биохимический анализ крови (анализировались уровни общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, альфа-фетопротеина (АФП), ревмофактора (РФ)), общий анализ крови и мочи.

Для исследования КГ натощак забиралась 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 мин. После центрифугирования в отдельные градуированные пробирки отбирали сыворотку в объеме 2 мл и помещали в холодильник на 5 суток при температурном режиме 2–8 °С. Спустя 5 дней сыворотку центрифугировали повторно в аналогичном режиме и определяли наличие криоглобулинов, а также процент криокрита, используя градуировку пробирки. В случае выпадения криоглобулинов для контроля исследования пробирки с криопреципитатом помещались повторно в термостат (37 °С) с экспозицией 1 час (криоглобулины растворялись).

У всех пациентов проводилась рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Стадия фиброза печени устанавливалась с помощью ультразвуковой эластографии. Диагноз цирроза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследований. У пациентов с ВГС-ЦП рассчитывались баллы по шкале MELD-Na (model for end-stage liver disease) [12] и Чайлд-Пью [13, 14] для определения тяжести ЦП.

Амбулаторные карты пациентов с ВГС-инфекцией анализировались для оценки наличия проявлений, классифицирующихся в литературных источниках как внепеченочные [15]. Если при осмотре пациентов внепеченочные заболевания были выявлены впервые, в последующем проводились консультации и дополнительные исследования пациентов у профильных узких специалистов с целью установления окончательного клинического диагноза. Увеличение периферических лимфатических узлов устанавливалось при пальпации. Увеличение лимфатических узлов средостения уста-

навливалось при рентгенологическом исследовании, увеличение лимфатических узлов брюшной полости — при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. У части пациентов увеличение лимфатических узлов подтверждалось методом компьютерной томографии. Диагноз лимфомы устанавливался врачом-онкологом после проведения дополнительных исследований. Гистологический анализ увеличенных лимфатических узлов средостения и/или брюшной полости проводился на базе Минского городского клинического онкологического диспансера при подозрении у пациента лимфопролиферативного заболевания.

Все установленные внепеченочные проявления ВГС-инфекции в виде диагнозов классифицировались согласно международной классификации болезней (МКБ-10) и в последующем именовались как «внепеченочные заболевания» (ВПЗ).

На всех пациентов заполнялась электронная база данных.

В исследование включались пациенты с ХГС и ВГСЦП, которые были направлены для стационарного или амбулаторного консультирования и лечения, прошли весь объем запланированных процедур, в том числе обследование на наличие КГ (имели положительный или отрицательный результат).

Исследование было одобрено комиссией по этике научных исследований 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. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

Описательные статистики исследуемой популяции для количественных переменных представлены медианой и квартилями, для категорий — частотой и долей в процентах. Сравнение групп для количественных переменных выполнялось по критерию Манна — Уитни, для категорий — по критерию хи-квадрат или точному критерию Фишера в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат.

Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6.

**Результаты и обсуждение**

Всего в исследование включено 282 пациента с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ, из них у 56 % (n = 158) отсутствовали внепеченочные заболевания, а у 44 % (n = 124) было выявлено хотя бы одно внепеченочное заболевание.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (p = 0,784), индексу массы тела (p = 0,367) и длительности инфицирования — 20 лет и более (p > 0,99). В группе с хронической ВГС-инфекцией с КГЕ и ВПЗ было больше женщин (58,9 %) (p = 0,046).

Таблица 1. Демографические данные и длительность инфицирования пациентов с хронической ВГС-инфекцией, включенных в исследование

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Возраст, лет, медиана (Q25; Q75)	55 (43; 65)	54,5 (47; 62)	0,784
Пол			0,046
женщины	73 (46,2)	73 (58,9)	
мужчины	85 (53,8)	51 (41,1)	
ИМТ	27 (23,5; 31,4)	27,5 (23,6; 33,6)	0,367
Длительность ≥ 20 лет (не у всех установлена)	85/114(74,6)	73/98 (74,5)	> 0,99

При анализе эпидемиологических данных при хронической ВГС-инфекции и КГЕ в группах с ВПЗ и без ВПЗ (таблица 2) было установлено, что наиболее часто встречающимся путем возможного инфицирования пациентов были хирургические операции (69,4 и 68,4 % соответственно) и гемотрансфузии (более 25 и 21,5 % соответственно), реже встречались указания на посещение

стоматолога (5,6 и 6,3 % соответственно), выполнение татуировок и пирсинга (4 и 5,7 % соответственно), указывался профессиональный риск инфицирования (3,2 и 1,9 % соответственно), парентеральное введение психотропных веществ (1,6 и 5,7 % соответственно), диализ (менее 1 % в обеих группах). Однако статистически значимых различий в группах выявлено не было (p > 0,05).

Таблица 2. Возможные факторы риска инфицирования пациентов с ВГС-инфекцией и КГЕ (согласно опросу пациентов)

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Парентерально вводимые психотропные вещества	9 (5,7)	2 (1,6)	0,148
Хирургические операции	108 (68,4)	86 (69,4)	0,960
Гемотрансфузии	34 (21,5)	31 (25)	0,585
Диализ	0	1 (0,8)	0,903
Татуировки, пирсинг	9 (5,7)	5 (4)	0,717
Посещение стоматолога	10 (6,3)	7 (5,6)	> 0,99
Профессиональное инфицирование	3 (1,9)	4 (3,2)	0,745

Проведенный анализ клинических и лабораторных данных показал, что при хро-

нической ВГС-инфекции с наличием КГЕ между группами с ВПЗ и без ВПЗ не было

статистически значимых различий в частоте встречаемости стадий фиброза ( $p = 0,216$ ) и ВГС-ЦП ( $p = 0,108$ ), а также синдромов гепатомегалии (50,8 и 51,4 % соответственно) ( $p > 0,99$ ), спленомегалии (46 и 55,1 % соответственно) ( $p = 0,163$ ), асцита (22,6 и 25,9 % соответственно) ( $p = 0,608$ ), варикозного расширения вен пищевода (85,5 и 84,2 % соответственно) ( $p = 0,892$ )

и в значениях лабораторных показателей: АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, СРБ, РФ, билирубина, альбумина, тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ ( $p > 0,05$ ).

В то же время в группе с наличием ВПЗ чаще встречались пациенты, у которых наблюдался более высокий уровень криокрита ( $p = 0,003$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Клинические и лабораторные данные пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ, включенных в исследование

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Клинический диагноз			0,108
ХГС	69 (43,7)	67 (54)	
цирроз печени	89 (56,3)	57 (46)	
Стадия фиброза			0,216
F0–1	34 (21,8)	31 (25,2)	
F2	7 (4,5)	11 (9)	
F3–4	115 (73,2)	81 (66,4)	
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд–Пью			0,924
класс А	46 (51,7)	29 (50,9)	
класс В и С	43 (48,3)	28 (49,1)	
MELDNa, медиана (Q25; Q75)	11 (8; 13)	9 (7; 11)	0,014
Гепатомегалия	75 (51,4)	61 (50,8)	> 0,99
Спленомегалия	87 (55,1)	57 (46)	0,163
Асцит	41 (25,9)	28 (22,6)	0,608
Варикозное расширение вен пищевода	133 (84,2)	106 (85,5)	0,892
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ , медиана (Q25; Q75)	4,5 (4,2; 4,9)	4,6 (4,1; 4,9)	0,855
Гемоглобин, г/л, медиана (Q25; Q75)	138 (125; 150)	136 (128; 152)	0,907
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , медиана (Q25; Q75)	140 (100; 188)	136 (87,5; 185)	0,310
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , медиана (Q25; Q75)	5,2 (4,1; 6,3)	4,8 (3,9; 5,9)	0,185
СОЭ, мм/ч, медиана (Q25; Q75)	13 (6; 20)	10 (5; 22)	0,401
Билирубин, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	18,8 (13,2; 28,1)	16,3 (12,7; 22,2)	0,142
АЛТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	69,7 (44,3; 110)	66,9 (36,5; 133,4)	0,994
АСТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	76,8 (46; 119,9)	63,5 (37,4; 125,6)	0,283
ЩФ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	105 (75,7; 156,4)	99 (74,9; 152)	0,644
ГГТП, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	58,1 (30,1; 116)	58,3 (32; 106)	0,800

## Окончание таблицы 3

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
СРБ, мг/л	1,1 (0,2; 3,4)	0,85 (0,16; 2,4)	0,383
Общий белок, г/л	72,4 (67,4; 77)	71 (66; 76)	0,033
Альбумины, г/л	40 (35,4; 43,4)	38,9 (35,1; 43,5)	0,438
РФ, МЕ/мл (n = 78/75)	55,6 (32,1; 88,7)	65 (36,7; 120,6)	0,128
Криокрит, %	1 (1; 5)	3 (1; 5)	0,005
С3, мг/дл (n = 10/20)	98,6 (74,6; 114,7)	91,85 (73; 128)	0,741
С4, мг/дл (n = 10/20)	9,8 (6,6; 14,5)	9,7 (6,7; 16,6)	0,912

В обеих группах была выявлена высокая частота встречаемости астеновегетативного и диспепсического синдромов, однако статистически значимых различий не наблю-

далось ( $p > 0,05$ ). В то же время артралгический синдром достоверно чаще (68,5 %) наблюдался в группе с хронической ВГС-инфекцией с КГЕ и ВПЗ ( $p < 0,001$ ) (таблица 4).

Таблица 4. Частота встречаемости основных клинических синдромов у пациентов с ВГС-инфекцией и КГЕ (согласно опросу пациентов)

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Астеновегетативный синдром	138 (87,3)	115 (92,7)	0,199
Артралгический синдром	49 (31)	85 (68,5)	< 0,001
Диспепсический синдром	114 (72,2)	97 (78,2)	0,304

При анализе частоты встречаемости различных ВПЗ у 28 % пациентов были выявлены заболевания костно-мышечной системы, соединительной ткани и другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, у 11,3 % — болезни кожи, подкожной клетчатки и отдельные нарушения,

вовлекающие иммунный механизм, у 11,7 % — болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит), у 4 % — злокачественные новообразования лимфоидной ткани (неходжкинская В-клеточная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрема (менее 1 %)) (таблица 5).

Таблица 5. Частота встречаемости внепеченочных заболеваний у пациентов с хронической ВГС-инфекцией с наличием КГЕ

Внепеченочные заболевания	n(%)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также другие нарушения с вовлечением иммунного механизма (D50-89), (M00-M99)	79 (28)
Криоглобулинемический васкулит (D89.1)	76 (27)
Ревматоидный артрит (M05, M06)	2 (< 1)

Окончание таблицы 5

Внепеченочные заболевания	n(%)
Системная красная волчанка (M32)	1 (< 1)
Антифосфолипидный синдром (M30-36)	1 (< 1)
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99), а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D86)	32 (11,3)
Псориаз (L40)	16 (5,7)
Ветилиго (L80)	4 (1,4)
Эритема узловатая (L52)	2 (< 1)
Сетчатое ливедо	4 (1,4)
Красный плоский лишай (L43)	2 (< 1)
Дерматит Шамберга (L20-L30)	1 (< 1)
Саркоидоз (D86)	5 (1,8)
Болезни эндокринной системы (E00-E90)	
Аутоиммунный тиреодит (E06.3)	33 (11,7)
Злокачественные новообразования лимфоидной, кровяной и родственной им ткани (C81-C96)	4 (1,4)
Неходжкинская В-клеточная лимфома (C82-88)	2 (< 1)
Макроглобулинемия Вальденстрема	2 (< 1)

В исследуемой группе встречались пациенты с одним заболеванием (n = 100/35,5 %), а также с двумя (n = 21/7,4 %) и тремя (n = 3/1 %) ВПЗ. Наиболее часто встречающимся ВПЗ при хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ был криоглобулинемический васкулит (27 %).

Частота встречаемости криоглобулинемического васкулита как единственного

ВПЗ составила 19,1 % (у 54 из 282 пациентов), аутоиммунного тиреодита — 8,5 %, псориаза — 3,5 %, ветилиго, саркоидоза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, красного плоского лишая, сетчатого ливедо, неходжкинской В-клеточной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема — 1 % и менее (таблица 6).

Таблица 6. Частота встречаемости одного внепеченочного заболевания у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ

Внепеченочные заболевания	n	%
Криоглобулинемический васкулит	54	19,1
Аутоиммунный тиреодит	24	8,5
Псориаз	10	3,5
Ветилиго	3	1,1
Саркоидоз, ревматоидный артрит	по 2	< 1
Системная красная волчанка, красный плоский лишай, сетчатое ливедо, неходжкинская В-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема	по 1	< 1

В группе с двумя ВПЗ криоглобулинемический васкулит встречался у 7,2 % и соче-

тался с болезнями кожи и саркоидозом у 4,3 % (n = 12), а также с аутоиммунным тиреоди-

том — у 2,1 %. Крайне редко (< 1 %) наблюдалось сочетание криоглобулинемического васкулита с неходжкинской В-клеточной

лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема. У одного (< 1 %) пациента выявлено сочетание псориаза и саркоидоза (таблица 7).

Таблица 7. Частота встречаемости двух внепеченочных заболеваний у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ

Сочетания двух внепеченочных заболеваний	n	%
Криоглобулинемический васкулит в сочетании с другими ВПЗ	20	7,2
с аутоиммунным тиреоидитом	6	2,1
с псориазом	4	1,4
с узловатой эритемой, саркоидозом	по 2	<с1
с сетчатым ливедо, дерматитом Шамберга, красным плоским лишаем, ветилиго, неходжкинской В-клеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема	по 1	<с1
Псориаз в сочетании с саркоидозом	1	<с1

В группе с тремя ВПЗ криоглобулинемический васкулит сочетался с аутоиммунным тиреоидитом и сетчатым ливедо (n = 1), а также с аутоиммунным тиреоидитом и антифосфолипидным синдромом (n = 1). У одного пациента наблюдалось сочетание аутоиммунного тиреоидита с псориазом и сетчатым ливедо (n = 1).

В развитии внепеченочных заболеваний 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 в возникновении системных поражений имеет значение прямое цитопатическое действие ВГС, при этом часто ВПЗ служит единственным проявлением инфекции [16]. Для ХГС характерно развитие ВПЗ преимущественно иммунокомплексного генеза, в первую очередь обусловленных формированием КГЕ. Частота встречаемости КГЕ у пациентов с хронической ВГС-инфекцией широко варьирует и по разным литературным данным составляет от 19 до 66 % [17]. Смешанная КГЕ при хронической ВГС-инфекции может иметь бессимптомное течение (встречается у 30,1 %), а также сопровождается формированием ВПЗ (40–74 % случаев) [5]. Результаты нашего исследования сравнимы с данными других работ. Мы показали, что частота встречаемости ВПЗ в популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ составляет 44 %. Последние характеризуются разнообразием, что свидетельствует о вовлечении в пато-

логический процесс многих органов и систем и должно учитываться в определении прогноза и тактики лечения пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Кроме того, следует обратить внимание на высокую частоту встречаемости артралгического синдрома и высокие значения криокрита среди пациентов с КГЕ в связи с тем, что данные показатели могут быть маркерами уже существующих ВПЗ.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Частота встречаемости ВПЗ при хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ составляет 44 % (у 124 из 282 пациентов). Основными ВПЗ являются болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также другие нарушения с вовлечением иммунного механизма (28 %), болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит) (11,7 %), болезни кожи и подкожной клетчатки, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (11,3 %), и злокачественные новообразования лимфоидной, кровяной и родственной им ткани (1,4 %), которые чаще представлены одним заболеванием (35,3 %), реже — сочетанием двух (7,4 %) или трех (1 %) заболеваний. Наиболее частым из ВПЗ является криоглобулинемический васкулит (27 %) как в виде одного ВПЗ (19,1 %), так и в сочетании с другими ВПЗ (7,2 %).

2. Исследуемая популяция хронической ВГС-инфекции с КГЕ и ВПЗ не имеет стати-

стически значимых различий по сравнению с популяцией без ВПЗ по частоте астеновегетативного ( $p = 0,199$ ), диспепсического ( $p = 0,304$ ) синдромов, спленомегалии ( $p = 0,163$ ), гепатомегалии ( $p > 0,99$ ), асциты ( $p = 0,608$ ), по значениям лабораторных показателей (РФ ( $p = 0,128$ ), СРБ ( $p = 0,383$ ), АсАТ ( $p = 0,283$ ), билирубина ( $p = 0,142$ ), ГГТП ( $p = 0,800$ ), тромбоцитов ( $p = 0,310$ )) и характеризуется более высокой частотой встречаемости артралгического синдрома (68,5 %) ( $p < 0,001$ ), а также более высокими уровнями крио-

криты ( $p = 0,003$ ) по сравнению с популяцией без ВПЗ, что позволяет считать артралгический синдром и показатели криокрита 3 % и более маркерами наличия ВПЗ.

3. Хроническая ВГС-инфекция с КГЕ и ВПЗ при сопоставимых у пациентов возраста, ИМТ и длительности инфицирования не отличается от ВГС-инфекции с КГЕ, но без ВПЗ по показателям стадии фиброза ( $p = 0,216$ ) и ВГС-ЦП ( $p = 0,108$ ); это позволяет считать, что формирование фиброза печени не связано с наличием ВПЗ.

### Список литературы

1. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E. et al. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis.* 2018;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2988-x>
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
3. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Contribution of Hepatitis C Infection to a Large Cohort of Cryoglobulin-Positive Patients: Detection and Characteristics. *Front Immunol.* 2020 Jun 30;11:1183. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01183>
4. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Jun 28;7(2):172-182. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049>
5. Игнатова ТМ, Козловская АВ, Гордовская НБ, и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):46-52. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789546-52>
6. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2007 May 7;13(17):2467-2478. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2467>
7. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994 Oct;88(2):392-394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x>
8. 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 Mar;98(11):e14755. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014755>
9. Pelletier K, Royal V, Mongeau F, Meunier RS, Dion D, Jao K, Troyanov S. Persistent Mixed Cryoglobulinemia

Despite Successful Treatment of Hepatitis C, Aggressive B-Cell-Directed Therapies, and Long-term Plasma Exchanges. *Kidney Int Rep.* 2019 May 7;4(8):1194-1198. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.022>

10. 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 Feb;30(4):515-517. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1010-8>

11. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997 Nov 24;157(21):2497-500. PMID: 9385302

12. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797-805. <https://doi.org/10.1002/hep.21563>

13. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-469. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

14. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. *BJS.* 1964;51(11):879-879.

15. Милованова СЮ, Козловская АВ, Гордовская НБ. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины.* 2014;(30):46-51. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-46-51>

16. Байкова ТА, Лопаткина ТН. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив.* 2013.85(4):106-110.

17. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Mar;16(1):65-73. PMID: 17410291

### References

1. Falla AM, Hofstraat SHI., Duffell E. et al. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis.* 2018;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2988-x>

2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>

3. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Contribution of Hepatitis C Infection to a Large Cohort of Cryoglobulin-Positive Patients: Detection and Characteristics. *Front Immunol.* 2020 Jun 30;11:1183. [https://doi: 10.3389/fimmu.2020.01183](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01183)
4. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Jun 28;7(2):172-182. [https://doi: 10.14218/JCTH.2018.00049](https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049)
5. Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(5):46-52. (in Russ.). [https://doi: 10.17116/terarkh201789546-52](https://doi.org/10.17116/terarkh201789546-52)
6. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2007 May 7;13(17):2467-78. [https://doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2467](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2467)
7. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994 Oct;88(2):392-4. [https://doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x)
8. 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 Mar;98(11):e14755. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000014755](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014755)
9. Pelletier K, Royal V, Mongeau F, Meunier RS, Dion D, Jao K, Troyanov S. Persistent Mixed Cryoglobulinemia Despite Successful Treatment of Hepatitis C, Aggressive B-Cell-Directed Therapies, and Long-term Plasma Exchanges. *Kidney Int Rep.* 2019 May 7;4(8):1194-1198. [https://doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.022](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.022)
10. 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 Feb;30(4):515-7. [https://doi: 10.1007/s00296-009-1010-8](https://doi.org/10.1007/s00296-009-1010-8)
11. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997 Nov 24;157(21):2497-500. PMID: 9385302
12. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797-805. [https://doi: 10.1002/hep.21563](https://doi.org/10.1002/hep.21563)
13. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-469. [https://doi: 10.1002/bjs.1800600817](https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817)
14. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. *BJS.* 1964;51(11):879-879.
15. Milovanova SYu, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(30):46-51. (In Russ.). [https://doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-46-51)
16. Baïkova TA, Lopatkina TN. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2013;85(4):106-110. (In Russ.).
17. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Mar;16(1):65-73. PMID: 17410291

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Лукашик Светлана Петровна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>; e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

**Карпов Игорь Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5816-2166>; e-mail: [vip.kia1957@mail.ru](mailto:vip.kia1957@mail.ru)

**Красько Ольга Владимировна**, к.т.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>; e-mail: [olga.krasko.ok@gmail.com](mailto:olga.krasko.ok@gmail.com)

**Svetlana P. Lukashyk**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases of the EI «Belarusian State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>; e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

**Igor A. Karpov**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of the EI «Belarusian State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5816-2166>; e-mail: [vip.kia1957@mail.ru](mailto:vip.kia1957@mail.ru)

**Olga V. Krasko**, Cand. Sc. (Technology), Associate Professor, Leading researcher at the Bioinformatics Laboratory of the SSI «United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>; e-mail: [olga.krasko.ok@gmail.com](mailto:olga.krasko.ok@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лукашик Светлана Петровна**  
e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

**Svetlana P. Lukashyk**  
e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 18.03.2021*  
*Revised / Поступила после рецензирования 19.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*