

Смешанная криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ или ВИЧ/ВГС и признаками хронической болезни почек

Н.В. Дунаева¹, М.А. Гезей¹, А.В. Мазинг², Е.А. Суркова², О.А. Воробьева³,
С.В. Лапин², Д.А. Гусев^{1,2}

¹ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала 179, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6/8, Россия

³ Национальный центр клинической морфологической диагностики,
192283, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2, Россия

Mixed cryoglobulinemia in patients with HIV or HIV/HCV and chronic kidney disease

N.V. Dunaeva¹, M.A. Gezej¹, A.V. Mazing², E.A. Surkova², O.A. Vorobyeva³, S.V. Lapin², D.A. Gusev^{1,2}

¹ Centers for AIDS and Other Infectious Diseases,
190103, Saint-Petersburg, Naberezhnaya Obvodny channel 179, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, L. Tolstogo str., Russia

³ National Center of Clinical Morphological Diagnostics,
192283, Saint Petersburg, 8 Oleko Dundich Street, Build 2, Russia

Ключевые слова: криоглобулинемия, вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, вирус гепатита С, хронический гепатит С, хроническая болезнь почек, нефропатия, гломерулопатия

Резюме

Введение: смешанная криоглобулинемия (КГМ) может развиваться при ряде инфекционных заболеваний, наиболее часто встречаясь у больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). Криоглобулины, оседая в микроциркулярном русле, запускают альтеративные и пролиферативные реакции в микрососудах органов и тканей организма, вызывая повреждения различной выраженности. Наиболее прогностически неблагоприятным является вовлечение в патологический процесс почек.

Цель исследования: определить встречаемость и установить факторы риска развития смешанной КГМ у больных с признаками хронической болезни почек (ХБП) на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ко-инфицированных ВИЧ/ВГС.

Методы: в исследование было включено 76 пациентов с ВИЧ-инфекцией без признаков наличия хронических вирусных гепатитов (20 человек) и с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (56 человек) – жителей г. Санкт-Петербурга. Все пациенты страдали ХБП.

Результаты: лабораторно КГМ была выявлена у 39,5% пациентов. Среди пациентов с моно ВИЧ-инфекцией КГМ встречалась достоверно реже, чем среди ВИЧ/ВГС ко-инфицированных: 5,0% (1/20) человек против 51,8% (29/56) человек ($p < 0,001$). При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров с развитием криоглобулинемии значимо и независимо было связано только ко-инфицирование ВГС – $\text{Exp}(B) = 0,046$, 95% ДИ 0,006-0,379, $p = 0,004$. У пациентов с наличием криоглобулинов значимо чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии встречалось гломерулярное повреждение почек, проявлявшееся в виде нефротического синдрома (в том числе не полного, т.е. без отеков или с минимальными отеками) и/или нефритического

Адрес для переписки: Дунаева Наталья Викторовна
e-mail: nvch@mail.ru

Corresponding author: Dr. Natalia Dunaeva
e-mail: nvch@mail.ru

синдрома – 70% (21/30) против 22% (10/46) человек, ($p < 0,001$). За период наблюдения (от 1 до 25 месяцев) умерло 11 человек (14%). В группе пациентов с криоглобулинемией умерло 6 человек (20%), без криоглобулинемии – 5 человек (10,9%), различие недостоверно.

Выводы: встречаемость криоглобулинемии среди популяции ВИЧ-инфицированных с ХБП высока и ассоциирована с ко-инфицированием ХГС.

Abstract

Introduction: the mixed cryoglobulinemia (MC) can develop at a number of infectious diseases, most often in patients with the persistent infection caused by the hepatitis C virus (HCV). Cryoglobulin proteins precipitate in microvascular bed and induce inflammatory and proliferative responses. Glomerular injury is the most serious complication of MC. The frequency of kidney involvement in patients co-infected with HIV and HCV remains to be studied.

The aim of the research was to determine the incidence of MC associated chronic kidney disease (CKD) in patients co-infected with HIV and HCV.

Methods: 76 HIV infected adult patients suffering from CKD with HIV/HCV coinfection (56 patients) and without signs of chronic viral hepatitis (20 patients) participated in the study.

Results: the frequency of laboratory diagnosed MC was 39.5%. Among patients infected only with HIV, MC was found statistically less frequent than in HIV/HCV co-infected ones: 5.0% (1/20) vs. 51.8% (29/56), $p < 0,001$. Logistic regression analysis has shown that the HCV co-infection was the only significant and independent factor for the development of MC – Exp(B)=0.046, 95% DI: 0.006-0.379, $p=0.004$.

In patients with MC, glomerular damage was significantly more frequent manifested. Nephrotic and/or nephritic syndrome was found in 70% (21/30) of HIV infected patients vs. 22% (10/46) patients without MC ($p < 0,001$). During follow up (1 to 25 months), 11 of HIV-infected (14%) died. There was no statistically significant association between MC and mortality in our cohort.

Conclusions: frequency of mixed cryoglobulinemia is high in population of HIV-positive people. It is associated with symptoms of kidneys damage and co-infection with HCV.

Key words: cryoglobulinemia, human immunodeficiency virus, HIV, hepatitis C virus, HCV, chronic hepatitis C, chronic kidney disease, nephropathy, glomerulopathy

Введение

"Необычная" гиперпротеинемия у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлениями синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора, впервые была описана в 1933 году M. Wintrobe и M. Buell [1]. Термин "криоглобулин" был введен V. Lerner и G. Watson в 1947 году [2] для обозначения протеинов, способных к холодовой преципитации. В настоящее время под термином "криоглобулинемия" понимают патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода.

В зависимости от состава криопреципитата выделяют три типа криоглобулинемии: I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами одного класса – IgM, IgG, реже IgA; II и III типы – иммуноглобулинами разных классов. В случае криоглобулинемии II типа всегда имеются моноклональный и поликлональный компоненты. Обычно это моноклональный IgM, который обладает свойствами ревматоидного фактора и в составе криопреципитата преципитирует вместе с поликлональным компонентом класса IgG. В случае III типа криоглобулинемии

моноклонального компонента нет, а криопреципитат представлен различными сочетаниями поликлональных иммуноглобулинов: IgG + IgM, IgG + IgA + IgM и т.д.) [3, 4].

Смешанная криоглобулинемия (II или III типов) наиболее часто встречается у больных с хроническим гепатитом C (ХГС), но может встречаться и при других инфекционных заболеваниях: инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [5-10], хроническом гепатите B [11, 12], гепатите E [13], лейшманиозе [14], эрлихиозе [15].

Впервые единичные упоминания сочетаний ХГС с гломерулонефритом в контексте криоглобулинемии [16, 17] стали появляться в литературе сразу от открытия вируса гепатита C (ВГС) [18], однако являются ли эти случаи элементами закономерности или представляют собой случайные совпадения оставалось не ясным. В 1993 году R. J. Johnson et al. на основании клинико-морфологического обследования 8 пациентов выявили ассоциацию ХГС с мембрано-пролиферативным гломерулонефритом (МБПН), при этом у большинства пациентов в сыворотке крови были обнаружены криоглобулины [19].

Имунокомплексный мембрано-пролиферативный гломерулонефрит является наиболее частой гистологической формой повреждения ткани почки у пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобу-

линемией [19, 20, 21, 22] и характеризуется резким увеличением клубочков, их дольчатым видом, выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, диффузным удвоением контура гломерулярной базальной мембраны. Возможны и другие варианты повреждения, такие как мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, постинфекционный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз, фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидная гломерулопатия, тромботические микроангиопатии [23]. Характерным, но непостоянным признаком ВГС-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита является большое количество моноцитов в просветах капилляров клубочков [24, 25, 26], а также наличие там так называемых "псевдотромбов", формирующихся путем протрузии массивных субэндотелиально расположенных депозитов в просвет капилляра. В пространстве между наружным и внутренним контурами гломерулярной базальной мембраны в большей степени представлены именно пришедшие с током крови моноциты, нежели мигрировавшие туда из мезангиального пространства мезангиоциты [24, 26]. Вовлечение сосудов может проявляться криоглобулинемической васкулопатией в виде вышеописанных "псевдотромбов", а также лейкоцитокластным васкулитом сосудов мелкого калибра, вовлекающим наряду с тканью почек и другие органы, например, кожу, желудочно-кишечный тракт, легкие. Иммунофлюоресцентное исследование выявляет выраженную гранулярную сливную экспрессию IgG, IgM и C3 в субэндотелиальном, мезангиальном и, иногда, субэпителиальном пространствах клубочков, а также в "псевдотромбах". Легкие цепи карра и lambda чаще представлены примерно с равной интенсивностью. Однако возможен и моноклональный состав депозитов, где представлена только одна из двух легких цепей с полной рестрикцией второй цепи. Иммуноглобулин A и C1q могут быть представлены, но с меньшей степенью выраженности [19]. Электронно-микроскопическое исследование позволяет определить их микротубулярную, цилиндрическую и кристаллоидную организацию [24, 27]. Этот вид исследования также помогает уточнить макрофагальную природу клеток в просветах капилляров.

В зарубежной литературе имеются единичные публикации о встречаемости и клинических проявлениях криоглобулинемии у ВИЧ-инфицированных, в основном в контексте ко-инфекции с ВГС без акцента на наличие/отсутствие хронической болезни почек [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Отечественный опыт изучения криоглобулинемии у больных ВИЧ-инфекцией или ВИЧ/ВГС в литературе, имеющейся в научной электронной библиотеке России не представлен.

Целью работы было определение встречаемости и факторов риска развития смешанной криоглобулинемии у больных ВИЧ-инфекцией

и ко-инфицированных ВИЧ/ВГС с признаками хронической болезни почек (ХБП) в Санкт-Петербурге, а также изучение связи развившейся криоглобулинемии с клиническими признаками патологии почек.

Пациенты и методы

В исследование было включено 76 пациентов с ВИЧ-инфекцией без признаков наличия хронических вирусных гепатитов (20 человек) и с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (56 человек) – жителей г. Санкт-Петербурга, наблюдаемых в СПбГБУЗ "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями". Все пациенты страдали ХБП.

Критериями исключения являлось наличие клинико-лабораторных признаков системных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит и т.д.), сахарного диабета, текущего на момент включения в исследование микобактериального процесса или иных оппортунистических инфекций (требующих приема специфической терапии), гепатита В или В+Д; проведение в настоящем или прошлом противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС); появление признаков повреждения почек на фоне начала терапии с использованием тенофовира.

Анализировали следующие клинические данные: пол, возраст в момент включения больного в исследование, длительность течения ХГС, ВИЧ-инфекции (от момента постановки диагноза), наличие/отсутствие признаков цирроза печени, приём антиретровирусной терапии (АРТ), концентрацию общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови, признаки повреждения почек (оценивали по показателям общего анализа мочи, расчётной скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле CKD-EPI 2009 [28], данным ультрасонографического исследования почек, данным нефробиопсии в случаях её выполнения).

Диагноз "хроническая болезнь почек" и стадии ХБП устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [29] и рекомендациями KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease [30]. Гломерулярное повреждение предполагали при наличии нефротического синдрома (в том числе неполного нефротического синдрома, под которыми понималось клиническое течение без отёков или с минимальными отёками), нефритического синдрома или их сочетания. Все остальные случаи (с протеинурией менее 1,0 г/л или отсутствием протеинурии в разовых анализах мочи $\pm$ изменениями мочевого осадка без системной симптоматики $\pm$ изолированное сни-

жение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² ± признаки пиелонефрита и/или мочекаменной болезни, в том числе микролитиаза и/или кист почек по данным ультразвукографического исследования почек) условно относили к повреждениям почек не гломерулярного характера.

Суммарные антитела к HCV (HCVAb), антитела к вирусам гепатитов В, Д (HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HDVAb) определяли с использованием серологической методики твёрдофазного иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы "Вектор" (г. Новосибирск, Россия). Для оценки активности вирусного процесса, вызванного ВГС, проводили молекулярно-биологическое исследование РНК вируса гепатита С в плазме крови методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с последующей верификацией генотипа вируса. Качественное определение РНК вируса и генотипа ВГС проводили на тест-системах "АмплиСенс" ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия). Количественное определение РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, применяли набор реагентов "АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT"

Уровень CD4⁺Т-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.

Наличие криоглобулинов определяли по описанной нами ранее методике [31]. Для обнаружения ревматоидного фактора (РФ) с использовали количественный турбидиметрический тест (Biosystems S.A., Испания).

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 20.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы и [25;75] процентилей (%). Для анализа качественных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лилефорса, а также тест Шапиро-Уилка. В последующем, в случаях нормального распределения для сравнения двух выборок использовался t тест Стьюдента для независимых выборок, в случаях ненормального распределения U тест Манна-Уитни. При анализе зависимых выборок с ненормальным распределением применяли тест Уилкоксона. Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена или двухсторонний корреляционный анализ Пирсона. Для выявления факторов, связанных с развитием криоглобулинемии и клинических признаков гломерулярной патологии почек, применяли логистический регрессионный анализ с обратным включением параметров.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

В изученной группе пациентов преобладали лица, в основном предположительно инфицированные парентеральным путём (61,8% – когда-либо употребляли парентеральные активные вещества), молодого и среднего возраста, мужского пола. Медиана срока от момента выявления ВИЧ до обследования – 9 лет (Таблица 1). Тридцать шесть человек (47,3%) начали диспансерное наблюдение в год выявления ВИЧ-инфекции, остальные в интервале между 1 и 18 годами. Большинство больных получали АРТ (62 из 76 человек (82%)). Пациенты имели следующие показатели иммунного статуса по данным уровня CD4⁺Т-лимфоцитов: <350 кл/мкл – 29 чел (38,2%), 350-499 кл/мкл – 14 чел (18,4%), 500 и более кл/мкл – 33 чел (43,4%). Вирусная нагрузка была подавлена (количество РНК ВИЧ в сыворотке крови ниже порога чувствительности тест системы) у 48 человек (63%). Все пациенты находились в 3 или 4 стадии ВИЧ-инфекции без текущих на момент обследования оппортунистических инфекций, требующих специфического лечения. В фазе прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ или на фоне АРТ при её недостаточной эффективности) было 19 человек (25%), в фазе ремиссии (после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ) – 57 человек (75%) (Таблица 1).

Распределение пациентов по стадиям ХБП на основании данных о СКФ было следующим: 1 стадия – 26 человек (34%), 2 стадия – 19 человек (25%), 3 стадия – 21 человек (28%), 4 стадия – 6 человек (8%), 5 стадия – 4 человека (5%).

В обследованной группе пациентов криоглобулинемия была выявлена в 30 случаях, встречаемость составила 39,5% (95% доверительный интервал (ДИ) – 28-51%). Среди пациентов с моно ВИЧ-инфекцией криоглобулинемия встречалась достоверно реже, чем среди ВИЧ/ВГС ко-инфицированных: 5,0% (1/20 человек) против 51,8% (29/56 человек), $\chi^2=13,5$, $p<0,001$.

Криокрит колебался в диапазоне от 1 до 66%. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией без ВГС криоглобулинемия была выявлена в 1 случае, криокрит составил 2%. В группе ко-инфицированных основным наблюдались низкие уровни криокрита (1-4%) или высокие (более 10%) (Таблица 2). В случае отсутствия противовирусной терапии ВГС, уровни криокрита у одних и тех же пациентов колебались в динамике, и, при наличии клинических проявлений (кожных высыпаний, артралгий и т.д.), увеличение криокрита соответствовало клиническому ухудшению состояния пациентов. В случае назначения противовирусной терапии (пятеро больных ВГС получили терапию препаратами прямого противовирусного действия), криоглобулинемия была купирована к моменту завершения курса терапии ВГС или к 12 недели последующего наблюдения.

Таблица 1 | Table 1

Основные клинические показатели в группе обследованных (n=76) Selected clinical indicators in patients under study (n=76)	
Параметр	Все пациенты, n=76
Пол (мужчины/женщины), абс. знач. (%)	42/34 (55/45)
Возраст (годы), медиана (МКР)	42 (36–50)
Срок от момента выявления ВИЧ (годы) до включения в данное исследование, медиана (МКР)	9 (3–16) мин – 0 / макс – 21
Срок от момента выявления ВИЧ до начала диспансерного наблюдения (годы) в общей группе, медиана (МКР)	1 (0/6) мин – 0 / макс – 18
Уровень CD4+Т-лимфоцитов (кл/мкл), абс. знач., медиана (МКР)	432 (188–663) мин – 4 / макс – 1623
Выявление в сыворотке крови РНК ВИЧ, абс. знач. (%)	28 (37)
Количество копий ВИЧ в сыворотке крови в общей группе (копий/мл), абс. знач.	≤40 (24–359) мин – 0 / макс – 987728
Приём ВААРТ на момент обследования, абс. знач. (%)	62 (82)
Длительность приёма ВААРТ (годы) в общей группе, медиана (МКР)	2 (1–5) мин – 0 / макс – 17
Срок от момента установления выявления ХГС в группе пациентов с ХГС (годы), медиана (МКР)	12 (6–19) мин – 1 / макс – 21 год
Генотип ВГС в группе обследованных пациентов с ХГС (n=36), абс. знач. (%):	
1	16 из 36 (44,4)
2	3 из 36 (8,3)
3	17 из 36 (47,2)
Выявление в сыворотке крови РНК ВГС в группе обследованных пациентов с ХГС (n=52), абс. знач. (%)	48 из 52 (92)
Наличие цирротической трансформации печени в общей группе, абс. знач. (%)	16 (21) все страдали ХГС
Наличие наркотизации в анамнезе, абс. знач. (%)	47 (61,8%)
АЛАТ (МЕ/л), медиана (МКР)	31(15–50) мин – 6 / макс – 190
Билирубин (мкмоль/л), медиана (МКР)	10 (5–15) мин – 2 / макс – 82
Щелочная фосфатаза (МЕ/л), медиана (МКР)	93 (68–124) мин – 54 / макс – 254
γ-глутамилтранспептидаза (МЕ/л), медиана (МКР)	88 (69–202) мин – 24 / макс – 745
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), медиана (МКР)	93 (78–143) мин – 56 / макс – 712
СКФ СКД-EPI (мл/мин/1,73 м²), медиана (МКР)	71 (41–99) мин – 8 / макс – 124
СКФ СКД-EPI менее 60 (мл/мин/1,73 м²), абс. знач. (%)	31 (40,7)
Мочевина сыворотки (ммоль/л), медиана (МКР)	6,5 (5–9,8) мин – 3,3 / макс – 38,6
Гломерулярное повреждение почек (наличие клинически нефротического (в том числе не полного (без отёков или с минимальными отёками)) и/или нефритического синдрома), абс. знач. (%)	31 (41)

МКР – межквартильный размах, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГС – вирус гепатита С, ХГС – хронический гепатит С, РНК – рибонуклеиновая кислота, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, СКФ СКД-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI (2009).

Таблица 2 | Table 2

Распределение пациентов по уровням криокрита (n=76) Cryocrit levels in MC positive patients (n=76)			
Криокрит (%)	Все пациенты, абс. знач. (%) n=30/76	ВИЧ-инфекция, абс. знач. (%) n=1/20	ВИЧ/ВГС ко-инфекция, абс. знач. (%) n=29/56
1–4	14 (46,7%)	1 (100%)	13 (44,8%)
5–10	4 (13,3%)	0	4 (13,8%)
Более 10	12 (40%)	0	12 (41,4%)

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГС – вирус гепатита С, MC – mixed cryoglobulinemia

У пациентов с криоглобулинемией достоверно чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии находили ревматоидный фактор как при 37 °C (56,7% – 17/30 человек) против 28,3% – 13/46, $\chi^2=6,12$, $p=0,013$, так и при 4 °C (56,7% – 17/30 человек против 26,1% – 12/46, $\chi^2=7,1$, $p=0,007$). Криокрит был положительно связан с количеством РФ (при 37 °C: r Спирмена=0,274, $p=0,016$; при 4 °C: r Спирмена=0,287, $p=0,012$). В большинстве случаев у пациентов количество ревматоидного фактора значительно снижалось при охлаждении сывороток с 37 °C до 4 °C (p критерия Уилкоксона для зависимых выборок 0,006).

Типирование криоглобулинемии было выполнено в 24 случаях. В двух случаях (у пациентов с высокими цифрами криокрита) выявлен II тип криоглобулинемии, в остальных – III тип.

Факторы риска развития криоглобулинемии

При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включенных в исследование ($n=76$), с развитием криоглобулинемии значимо и независимо было связано только ко-инфицирование вирусом гепатита С ($\text{Exp}(B)=0,046$, 95% ДИ 0,006–0,379, $p=0,004$), при коррекции модели по полу, возрасту, сроку от момента выявления ВИЧ, наличию/отсутствию цирроза, уровню АЛАТ, уровню билирубина, приему АРВТ, количеству CD4+Т-лимфоцитов в мкл. Данная регрессионная модель включает также константу 0,904 ($p=0,070$) и показатель абсолютного содержания CD4+Т-лимфоцитов ($\text{Exp}(B)=0,998$, 95% ДИ 0,997–1, $p=0,058$). Модель объяснила 33,7% (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии криоглобулинемии и корректно классифицировала 68,5% случаев.

Взаимосвязь криоглобулинемии и патологии почек

У пациентов с наличием криоглобулинов значительно чаще чем у пациентов без криоглобулинемии встречалось оцениваемое по клиническим данным гломерулярное повреждение – 70% (21/30) против 22% (10/46), $\chi^2=17,551$, $p<0,001$. Пациентам с криоглобулинемией нефробиопсия не выполнялась. Пациентам без криоглобулинемии в 3 из 10 случаев на базе нефрологических стационаров города была выполнена нефробиопсия, которая показала в 2 случаях наличие IgA нефропатии и в одном – мембранозной нефропатии.

Факторы риска развития клинических проявлений гломерулопатии

При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включенных в исследование ($n=76$), с развитием клинических проявлений гломерулопатии значимо и независимо были связаны наличие и степень повышения криоглобулинов (нет, 1-4, 5-10, более 10%) ($\text{Exp}(B)=0,133$, 95% ДИ 0,045-0,398, $p<0,001$), наличие сформированной цирротической трансформации печени ($\text{Exp}(B)=8,482$, 95% ДИ 1,002-71,789, $p=0,050$), наличие наркотизации когда-либо ($\text{Exp}(B)=9,007$, 95% ДИ 1,340-60,550, $p=0,024$), наличие кожных проявлений васкулита ($\text{Exp}(B)=0,042$, 95% ДИ 0,002-0,783, $p=0,034$), обратно связано количество CD4+T-лимфоцитов в мкл сыворотки ($\text{Exp}(B)=0,996$, 95% ДИ 0,992-0,999, $p=0,019$), при коррекции модели по возрасту, полу, сроку от момента выявления ВИЧ, наличию ХГС, уровню АЛАТ, уровню билирубина, приему АРТ, длительности приёма АРТ, количеству копий ВИЧ в мл сыворотки. Константа уравнения регрессии 4,499 ($p=0,015$). Модель объяснила 62,6% (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии клинических проявлений гломерулопатии и корректно классифицировала 82,5% случаев.

Перспективное наблюдение

За период наблюдения (от 1 до 25 месяцев) умерло 11 человек (14%). Все умершие пациенты были длительно инфицированы ВИЧ, ко-инфицированы ХГС, имели длительный стаж приёма ПАВ, не принимали АРТ в течение нескольких лет после выявления ВИЧ, имели стадию ВИЧ-инфекции 4А и более. В группе пациентов с криоглобулинемией умерло 6 человек (20%), без криоглобулинемии – 5 человек (10,9%), различие было недостоверно ($\chi^2=1,223$, $p=0,269$). Среди погибших пациентов с криоглобулинемией пятеро имели нефротический или нефритический синдромы. Четверо из них (67%) умерли от сердечно-сосудистых причин, в одном случае –

сведения о причине смерти в Центре отсутствуют. Лишь один человек из пяти не имел нефротического и/или нефритического синдрома (умер от полиорганной недостаточности на фоне декомпенсации цирроза). Среди пациентов без криоглобулинемии, наоборот, лишь у одного из пяти были признаки гломерулярной патологии в виде рецидивирующего нефротического синдрома (умер от прогрессирующей почечной недостаточности). В общей группе (76 человек) чаще погибали больные с клиническими признаками гломерулярного повреждения почек, чем без таковых: 26% (8/31) против 7% (3/45), $\chi^2=5,432$, $p=0,020$.

Два пациента переведены на заместительную почечную терапию методом хронического гемодиализа. Клинически у одного пациента имел место нефротический синдром, у другого нефритический, нефробиопсия не выполнялась (т.к. к моменту начала диспансерного наблюдения в Центре СКФ была на уровне ХБП С5 без положительной динамики на фоне начала АРТ), криоглобулины у обоих больных не выявлены.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой встречаемости криоглобулинемии среди ВИЧ/ВГС ко-инфицированных (51,8%) и низкой (5%) среди моно ВИЧ-инфицированных жителей г. Санкт-Петербург. Наши результаты согласуются с данными исследований зарубежных авторов, которые наблюдали криоглобулинемию у 6-17% [5, 7, 8, 10] инфицированных ВИЧ без ВГС и у 14,2-59% ко-инфицированных [5, 8, 10]. Однако следует отметить, что в нашем исследовании все пациенты имели ХБП, а в вышеуказанных зарубежных исследованиях больные ХБП имелись, но четко не выделены. Соответственно встречаемость криоглобулинемии у больных ВИЧ-инфекцией с ХБП или у больных ВИЧ-инфекцией без ХБП в доступной литературе не показана.

Предиктором наличия криоглобулинемии у наших пациентов было только ко-инфицирование больных ВГС. Литературные данные по вопросу выявления предикторов наличия криоглобулинемии противоречивы, поскольку многие авторы не проводят регрессионный анализ (ограничиваясь корреляционным анализом, сопоставлением групп критерием χ^2), включают в анализ клинико-лабораторные показатели в различном сочетании, в состав исследуемой группы включают больных исходно разнородных по клиническим проявлениям (а также по количеству ВИЧ/ВГС инфицированных, получению терапии от ВИЧ и ХГС до включения в исследование). Наличие связи криоглобулинемии у ВИЧ-инфицированных с ко-инфицированием ВГС отмечено всеми авторами [5, 10]. В некоторых исследованиях были также отмечены корреляции

или более высокая частота встречаемости и/или выраженность следующих признаков среди больных криоглобулинемией: более высокие значения АЛАТ [10], более высокую вирусную нагрузку ВИЧ [10, 32], более высокие значения АСАТ [6, 33], наличие репликативной активности ВГС [6], более низкий уровень CD4+Т-лимфоцитов [33], отсутствие антиретровирусной терапии в группе моно ВИЧ-инфицированных [10]. N. Kosmas et al. показали, что у моно ВИЧ-инфицированных пациентов криоглобулинемия может купироваться после назначения высокоактивной антиретровирусной терапии [7].

В настоящем исследовании все пациенты имели какие-либо признаки повреждения почек. В группе больных с криоглобулинемией клинико-лабораторные признаки гломерулопатий имели место у 70% (против 22% у пациентов без криоглобулинемии, $p < 0,001$). Исследований с подобным дизайном нам в литературе найти не удалось. С развитием клинических проявлений гломерулопатии у наших больных значимо и независимо были связаны наличие и степень повышения криоглобулинов, наличие сформированной цирротической трансформации печени, наличие кожных проявлений васкулита, наличие наркотизации в прошлом или настоящем, обратно связано количество CD4+Т-лимфоцитов в мкл сыворотки. Полученные нами данные с учётом ранее проведённых исследований объяснимы — каждый из изученных параметров вносит свой вклад в патогенез повреждения почек. Так, криоглобулинемические комплексы способны связываться с C1q рецепторами на эндотелиоцитах сосудов за счёт содержащегося в них *сop* протеина ВГС [34] или связанного с ревматоидным фактором класса IgM C1q комплексом, как было показано проф. D. Sansonno et al. [35, p.575, fig1]. Заякоривание криоглобулинемических комплексов в сосудах клубочков влечёт за собой активацию системы комплемента и в конечном итоге приводит к повреждению гломерул. Повышение криокрита логически ускоряет и усиливает процессы повреждения ткани почек. Элиминация криоглобулинов зависит от функции ретикулоэндотелиальной системы печени, за счёт которой происходит удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов, в том числе криоглобулинсодержащих [4]. В случае формирования цирротической трансформации ретикулоэндотелиальная система печени в значительной степени повреждается, что является одним из факторов роста криокрита. С ростом криокрита усиливается осаждение криоглобулинов в микроциркуляторном русле, кожные проявления васкулита косвенно свидетельствуют о системности васкулита. Наркотизация является независимым фактором, приводящим к повреждению почек той или иной выраженности. В нашем исследовании мы не можем детально конкретизировать вклад наркотизации в развитие клинических проявлений гломерулопатий, поскольку

в большинстве случаев не было детального динамического наблюдения до периода забора крови на криоглобулины, не выполнялась нефробиопсия. Низкое количество CD4+Т-лимфоцитов — это проявление длительности течения ВИЧ-инфекции в отсутствие антиретровирусной терапии (или поздно начатой/иммунологически неэффективной), что косвенно свидетельствует и о длительном стимулирующем воздействии на В-лимфоциты ВИЧ (и ВГС в случаях ко-инфицирования).

Обращает на себя высокая смертность включённых в исследование ВИЧ-инфицированных пациентов в течение двух лет наблюдения — 14% в общей группе и 26% среди пациентов с гломерулярным повреждением почек. Работ, оценивающих смертность среди пациентов с криоглобулинемией, ВИЧ и повреждением почек, нам не встретилось. Однако T.Kordossis et al. в проспективном 34-месячном исследовании показали, что криоглобулинемия является независимым предиктором риска смерти (relative risk 4.97; 95% ДИ 1.26-19.63) ВИЧ-1 инфицированных пациентов [32]. Популяционные исследования показывают зависимость смертности ВИЧ-инфицированных от наличия у них хронической болезни почек. Так, в проспективном мультицентровом исследовании M. Hentzien et al. в 2016 г. было показано увеличение 5-летней смертности в 2,25 раз (95% ДИ 1,58-2,21) у ВИЧ-инфицированных с ХБП старше 60 лет в сравнении с лицами без ХБП [36].

Заключение

Полученные нами данные указывают на:

- высокую, ассоциированную с ко-инфицированием ХГС, встречаемость криоглобулинемии среди популяции ВИЧ-инфицированных с признаками патологии почек;
- корреляцию развившейся криоглобулинемии с признаками гломерулярного повреждения почек, для появления которых наличие и степень повышения криоглобулинов (наряду с наличием сформированной цирротической трансформации печени, кожных проявлений васкулита, наркотизации когда-либо и низкими цифрами CD4+Т-лимфоцитов в мкл сыворотки) является фактором риска;
- высокую смертность среди пациентов с гломерулярным повреждением почек в течение двух лет наблюдения (26%)

Таким образом, представляется необходимым проведение скрининга на наличие циркулирующих криоглобулинов в популяции больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ/ВГС ко-инфекцией с признаками патологии почек, особенно предположительно гломерулярного характера, активная лечебно-профилактическая поддержка данной группы пациентов с участием инфекционистов, нефрологов, психиатров-наркологов.

Авторы не имеют конфликта интересов**The authors declare no conflict of interests****Список литературы**

1. *Wintrobe M., Buell M.* Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bulletin of the John Hopkins Hospital.* 1933. 52: 156-165.
2. *Lerner V., Watson G.* Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am. J. Med. Sci.* 1947. 314: 410-415.
3. *Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al.* Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974. 57: 775-788.
4. *Константинова Н. А.* Криоглобулины и патология. М.: Медицина, 1999. 176 с.
Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. Moscow: Medicina. 1999. 176 s.
5. *Bonnet F., Pineau J.J., Taupin J.L. et al.* Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol.* 2003. 30(9): 2005-2010.
6. *Fabrizi P., Tositti G., Giordani M.T. et al.* Prevalence and clinical significance of circulating cryoglobulins in HIV-positive patients with and without co-infection with hepatitis C virus. *J Med Virol.* 2003. 69(3): 339-343.
7. *Kosmas N., Kontos A., Panayiotakopoulos G. et al.* Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. *J Med Virol.* 2006. 78(10): 1257-1261.
8. *Scotto G., Cibelli D.C., Saracino A. et al.* Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect.* 2006. 52(4): 294-299.
9. *Genet P., Courdavault L., Wifaq B., Gerbe J.* Symptomatic Mixed Cryoglobulinemia during HIV Primary Infection: A Case Report. *Case Rep Infect Dis.* 2011; 2011:525841. doi: 10.1155/2011/525841.
10. *Rogalska-Płońska M., Lapinski T.W., Grzeszczuk A. et al.* Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia. *Viral Immunol.* 2015. 28(3): 145-152.
11. *D'Amico E., Pace-Palitti V., Di Lembo E., Palazzi C.* Successful treatment of hepatitis B virus infection and related cryoglobulinaemic purpura with nucleoside/nucleotide analogues. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013. 31(1): 155.
12. *Дунаева Н.В., Никитина О.Е., Стуков Б.В. и др.* Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хроническим гепатитом В: клинические наблюдения и обзор литературы. *Инфекция и иммунитет.* 2014. 4(3): 284-292.
Dunaeva N.V., Nikitina O.E., Stukov B.V. et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with HBV infection: clinical observations and literature review. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2014. 4(3): 284-292.
13. *Bazerbachi F., Leise M.D., Watt K.D. et al.* Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017. 5(3):178-184.
14. *Rizos E., Dimos G., Liberopoulos E.N. et al.* Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis. *Rheumatol. Int.* 2005. 25(6): 469-471.
15. *Caster D.J., Summersgill J.T., Paueksakon P. et al.* Mixed cryoglobulinemia and secondary membranoproliferative glomerulonephritis associated with ehrlichiosis. *CEN Case Rep.* 2014. 3(2): 178-182.
16. *Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J.* Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II. *J. Infect. Dis.* 1990. 162 (2): 569-570.
17. *De Bandt M., Ribard P., Meyer O. et al.* Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991. 9(6): 659-660.
18. *Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989. 244 (4902): 359-362.
19. *Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1993. 328 (7): 465-470.
20. *Hiramatsu R., Hoshino J., Suwabe N. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis and circulating cryoglobulins. *Clin Exp Nephrol.* 2014. 18(1): 88-94.
21. *Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P.* The evidence-based epidemiology of HCV-associated kidney disease. *Int J Artif Organs.* 2012. 35(9): 621-628.
22. *Morales J.M., Kamar N., Rostaing L.* Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol.* 2012. 176: 10-23.
23. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008. 73(Suppl 109): S69-S77.
24. *D'Amico G.* Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998. 54(2): 650-671.
25. *Soma J., Saito T., Sato H. et al.* Intraglomerular immune cell infiltration and complement 3 deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type I: a serial-biopsy study of 25 cases. *Am J Kidney Dis.* 1994. 23 (3): 365-373.
26. *D'Amico G., Ferrario F.* Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1992. 2(Suppl 10): S159-166.
27. *Szymanski I.O., Pullman J.M., Underwood J.M.* Electron microscopic and immunochemical studies in a patient with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia type II. *Am J Clin Pathol.* 1994. 102(3): 278-283.
28. *Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009. 150(9): 604-612.
29. *Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др.* Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология.* 2012. 16(1): 89-115.
Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of

screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology (Saint-Petersburg). 2012. 16(1): 89-115. (Transl. from Russian).

30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2011). 2018. 8(3): 91-165.

31. *Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В. и др.* Оптимизация полуквантитативного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории. Клин.лаб.диагностика. 2007. 1: 37-41.

Neustroyeva Yu.A., Tikhomirova T.A., Dunaeva N.V. Optimization of semiquantitative method for detection of cryoglobulins under the conditions of a clinical diagnostic laboratory. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2007. 1: 37-41. (Transl. from Russian).

32. *Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A. et al.* Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death, or neoplasia in HIV-1 infection. Eur J Clin Invest. 2001. 31(12): 1078-1082.

33. *Dezzutti C.S., Astemborski J., Thomas D.L. et al.* Prevalence of cryoglobulinemia in hepatitis C virus (HCV) positive patients with and without human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. J Clin Virol. 2004. 31(3): 210-214.

34. *Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehivet B. et al.* Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. J Immunol. 2009. 183(9): 6013-6020.

35. *Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammaco F.* Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. Rheumatology (Oxford). 2007. 46(4): 572-578.

36. *Hentzen M., Dramé M., Allavena C. et al.* Dat'AIDS Study Group. Impact of Age-related Comorbidities on Five-year Overall Mortality among Elderly HIV-Infected Patients in the Late HAART Era--Role of Chronic Renal Disease. J Nutr Health Aging. 2016. 20(4): 408-414.

Дата получения статьи: 27.01.2019

Дата принятия к печати: 01.03.2019

Submitted: 27.01.2019

Accepted: 01.03.2019