Хепатитийн С вирусийн архаг халдварын үед илрэх сийвэнгийн криоглобулинеми ба эмнэлзүйн хамаарлын судалгаа

Г.Амин-Эрдэнэ[1,2], Д.Гантогтох[2], Ц.Юмчинсүрэн[2], Д.Долгион[2], Х.Энхмэнд[2], Ө.Болор[2], Н.Отгонгэрэл[2], Д.Ганчимэг[2], Л.Тулгаа[2], Ц.Сарнай[1], Б.Батболд[1,2]

[1]АШУҮИС, Эрдмийн сургууль Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхим
[2]Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэн
Цахим шуудан: aminerdene.ims@mnums.edu.mn, Утас: 99169617

Түлхүүр үг:
Хепатит С вирус
Элэгний бус шинж
Криоглобулинеми

Товч утга:

Үндэслэл: ХСВ-ийн халдварын үед эмнэлзүйд элэгний болон элэгний бус шинжүүд илэрдэг хамгийн түгээмэл илэрдэг шинж тэмдэгт холимог криоглобулинеми ордог ба энэ нь цусанд агуулагддаг тодорхой уургууд 37^0С-ээс доош хэмд (in vitro) тунадасжиж, бүлэгнэн жижиг болон дунд судаснуудын хананд хуримтлагдаж васкулитийг үүсгэснээр эмнэлзүйд үе мөч өвдөх, ядарч сульдах, хөлийн шилбээр тууралт гарах гэсэн гурвал шинж тэмдгээр илэрдэг. ХСВ-ийн халдвартай хүмүүст криоглобулинеми түгээмэл тодорхойлогддог бөгөөд тархалт 10-70%-ийн хооронд байна. Криоглобулинемийн илэрсэн үед үүссэн васкулит нь арьс, бөөр, захын мэдрэлийн жижиг судсуудад голчлон нөлөөлж бусад эрхтэн тогтолцоонд хүндрэлийг үүсгэдэг байна. Манай орны хувьд эдгээр өвчтөнүүдэд элэгний шинж тэмдгүүдэд чиглэсэн үзлэг, оношилгоо хийдэг бөгөөд тухайн өвчтөнүүдийн элэгний бус шинж тэмдгүүдэд чиглэсэн, ялангуяа криоглобулинемийн талаар хийсэн судалгаа, мэдээлэл нэн ховор байгаа юм. Тиймээс бид ХСВ-ийн архаг халдварын үеийн криоглобулинемийн эмнэлзүй судалгааг хийх шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** ХСВ-ийн халдвартай хүмүүст криоглобулинемийн тархалтыг тодохойлж, элэгний фиброзын үе шаттай уялдуулан судалж, эмнэлзүйн хамаарлыг тогтоох. **Арга, аргачлал:** судалгаанд оролцогчдыг хамруулах болон хасах шалгуурын дагуу дагуу ХСВ-ийн архаг халдвартай 200 хүнийг хамруулсан. Оролцогч тус бүрээс таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авсны дараа асуумжийн хуудсаар мэдээлэл авч, бие махбодийн хэмжилт хийж захын цусны сорьц цуглуулав. цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, биохимийн шинжилгээ (элэг, бөөрний үйл ажиллагаа) хийсэн. Элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус (APRI, FIB-4) аргаар үнэлсэн. Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг MDRD GFR Equation цахим аргаар тооцлоо. Арьсны үзлэг хийж криоглобулинемийн хөлийн шилбэ, шагай хэсгийн тууралт, шарх шархлаа, сорвижилтын байдлыг үнэлсэн. Криоглобулинемиг тодорхойлохдоо үл бүлэгнүүлэгч агуулаагүй хуруу шилэнд 8 мл цус авч, авсан дээжийг бүлэгнэж дуустал 1 цаг хөдөлгөөнгүй, тасалгааны хэмд байлгасан. Дээжийг центрифугт эргүүлж, ийлдсийг ялгасны дараа +4С хэмийн хөргөгчид 7 хоногийн турш хадгалж, улмаар тасалгааны температурт 30 минут байлгасны дараа тунадас арилсан байдлыг илрүүлсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд нийт 200 хүн хамрагдсан ба үүнээс эрэгтэй 71 (35.5%), дундаж нас 53.38±13.09 нэгж оруулах жил байв байв. Криоглобулинемийн уургийн тунадсыг нийт 148 хүнд тодорхойлсон ба үүнээс эрэгтэй 50 (33.8%), дундаж нас 52.95±13.0 жил байв. Криоглобулинемийн уургийн тунадас 89 хүнд буюу судалгаанд оролцогчдын 60.1% илэрсэн. Нийт судалгаанд оролцогчдоос элэгний архаг үрэвсэлтэй (ЭАУ) 176 (88.0%) байв. Үүнээс криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй нийт 57 хүн байсан. Лабораториийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг харьцуулахад криоглобулинемитэй бүлэгт элэгний үйл ажиллагаанаас ГГТ-ийн дундаж түвшин криоглобулинеми илэрсэн бүлэгт илрээгүй бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий их тодорхойлогдлоо ($p=0.039$). Харин лабораториийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг ихэссэх багассан байдлаар бүлэглэн үзэхэд АсАТ болон АлАТ түвшин нь Криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй бүлэгт мэдэгдэхүйц өндөр байсан нь элэгний эсийн гэмтэл илүү байгааг илтгэнэ ($p<0.000$). Креатининий хэмжээ нэмэгдсэн нь бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын эрсдэлтэй холбоотой байж болзошгүй. FIB-4 индекс болон APRI индекс нь фиброзын илүү хүнд шатлал Криоглобулинеми илэрсэн бүлэгт түгээмэл байгааг харуулж байна ($p<0.005$; $p<0.000$). Нэг хүчин зүйлийн логистик регрессийн шинжилгээгээр криоглобулинеми илрэхэд нас (OR = 2.48; 95% CI:1.31–4.70; $p=0.005$) хамааралтай байгаа нь тодоорхойлогдлоо. Тромбоцитын хэмжээ нэг олон хүчин зүйлийн шинжилгээнд статистикийн ач холбогдолтой эерэг нөлөө үзүүлсэн байв (OR=14.38; 95% CI: 1.26–163.89; $p=0.032$). **Дүгнэлт:** ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдийн дунд криоглобулинемийн тархалт 60.1%, халдвартай хүмүүсийн дунд нас ахих болон тромбоцитийн хэмжээ багасах нь криоглобулинемийн тунадас үүсэхтэй хамааралтай байна.

Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгуулла (ДЭМБ)-ын мэдээлснээр 2022 оны байдлаар дэлхий дахинд 50 сая орчим хүн Хепатит С Вирусийн (ХСВ) архаг халдвартай байгаа бөгөөд жилд 1 сая орчим шинэ халдвар оношлогдож байна. Дэлхий дахинд 2022 онд 242,000 орчим хүн ХСВ-ийн шалтгаантай элэгний хатуурал, элэгний эсийн хорт хавдар өвчнөөр нас баржээ.[1] Монгол улсад 2021 оны байдлаар ХСВ-ийн халдварын тархалт 9.3% байгаа нь тархалт өндөр улс оронд тооцогдсон хэвээр байна.[2]

ХСВ-ийн халдварын үед эмнэлзүйд элэгний болон элэгний бус шинжүүд илэрдэг.[3] ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдийн 40-74%-д дор хаяж нэг удаа элэгний бус шинж тэмдэг тохиолддог.[4] Элэгний бус шинжүүдэд холимог криоглобулнеми, В-эсийн лимфома, мембарны пролипиратив гломерулонефрит, атериосклероз, 2-р хэлбэрийн чихрийн шижин, миокардийн үйл айжиллагааны алдагдал зэрэг эмгэгүүд ордог.[5] Эдгээрээс хамгийн түгээмэл илэрдэг шинж тэмдэгт холимог криоглобулинеми ордог бөгөөд энэ нь цусанд агуулагддаг тодорхой уургууд 37^0С-аас доош хэмд (in vitro) тунадасжиж, бүлэгнэн жижиг болон дунд судаснуудын хананд хуримтлагдаж васкулитийг үүсгэснээр эмнэлзүйд үе мөч өвдөх, ядарч сульдах, хөлийн шилбээр тууралт гарах гэсэн гурвал шинж тэмдгээр илэрдэг.[6,7] Криоглобулинеми нь иммуноглобулины найрлагаас хамааран гурван төрөлд (I, II, III) ангилагддаг.[5] ХСВ-ийн халдвартай хүмүүсийн дунд II болон III хэлбэрийн холимог криоглобулинеми түгээмэл тодорхойлогддог бөгөөд тархалт 10-70%-ийн хооронд байна.[8] Криоглобулинемийн илэрсэн үед үүссэн васкулит нь арьс, бөөр, захын мэдрэлийн жижиг судсуудад голчлон нөлөөлж бусад эрхтэн тогтолцоонд хүндрэлийг үүсгэдэг. Манай орны хувьд эдгээр өвчтөнүүдэд элэгний шинж тэмдгүүдэд чиглэсэн үзлэг, оношилгоо хийдэг бөгөөд тухайн өвчтөнүүдийн элэгний бус шинж тэмдгүүдэд чиглэсэн, ялангуяа криоглобулинемийн талаар хийсэн судалгаа, мэдээлэл хомс байна. Тиймээс бид ХСВ-ийн архаг халдварын үеийн криоглобулинемийн эмнэлзүй судалгааг хийх зайлшгүй шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: ХСВ-ийн халдвартай хүмүүст криоглобулинемийн тархалтыг тодохойлж, элэгний фиброзын үе шаттай уялдуулан судалж, эмнэлзүйн хамаарлыг тогтоох.

Арга, аргачлал: Судалгааг 2025 оны 01 сарын 27-оос 2025 оны 04 сарын 20-ний өдөр хүртэл дескриптив судалгааны нэг агшингийн загвараар гүйцэтгэсэн. Судалгаанд Анагаах Ухааны Хүрээлэн, ШУГТЭ-ийн Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасаг, Төмөр замын төв эмнэлгийн эмнэлзүйн лаборатори, Хаппи-веритас эмнэлгийн үйлчлүүлэгчдээс HCV RNA тоолох шинжилгээнд идэвхжилтэй гарсан, эмчилгээ хийлгээгүй 200 хүнийг хамруулсан. Судалгаанд HBV, HDV хавсарсан халдвартай, цирроз, элэгний болон бусад эрхтэн тогтолцооны эмгэг төгсгөлийн шатанд орсон, мансууруулах бодис хэрэглэдэг, жирэмсэн хүмүүсийг судалгаанд хамруулаагүй.

Асуумжаар судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл, зовуурь, ХСВ-ийн халдварын байдал (халдвар оношлогдсон хугацаа, вирусийн идэвхжил, эмчилгээ), эрсдэлт хүчин зүйлс, эмийн бодисын хэрэглээний тухай мэдээллийг авсан. Үзлэгээр бие бялдрын ерөнхий үзүүлэлтүүд болох биеийн жин (кг), өндрийг (см) хэмжиж, биеийн жингийн индексийг тодорхойлов. Чихрийн шижин, артерийн гипертензи, бөөрний архаг өвчин, элэгний архаг эмгэг, гиперлипидемиг стандарт асуумжаар тодорхойлов.

Арьсны үзлэг хийж криоглобулинемийн хөлийн шилбэ, шагай хэсгийн тууралт, шарх шархлаа, сорвижилтын байдлыг үнэлсэн. Криоглобулинемиг тодорхойлохдоо үл бүлэгнүүлэгч агуулаагүй хуруу шилэнд 8 мл цус авч, авсан дээжийг бүлэгнэж дуустал 1 цаг хөдөлгөөнгүй, тасалгааны хэмд байлгасан. Дээжийг центрифугт эргүүлж, ийлдсийг ялгасны дараа +4С хэмийн хөргөгчид 7 хоногийн турш хадгалж, улмаар тасалгааны температурт 30 минут байлгасны дараа тунадас арилсан байдлыг илрүүлсэн.

Судалгаанд оролцогчдод цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, биохимийн шинжилгээ (элэг, бөөрний үйл ажиллагаа) хийсэн. Элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус (APRI, FIB-4) аргаар үнэлсэн. Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг MDRD GFR Equation цахим аргаар тооцлоо.

Үр дүнгийн боловсруулалтыг SPSS-26 программаар гүйцэтгэсэн. Категор үзүүлэлтийн бүлэг хоорондын ялгааг Хи квадрат тестээр шалган, регрессийн анализ хийсэн. Тоон үзүүлэлтийн ялгааг Mann-Whitney болон ANOVA тестээр шалгасан. Р утга 0.05-аас бага байвал таамаглал үнэн магадлалтай гэж үзсэн.

Судалгааны ажлын ёс зүй: Судалгааны ажлын арга аргачлалыг АШУҮИС-ийн Эрдмийн сургуулийн Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхимийн эрдэмтдийн өргөтгөсөн хурлаар 2024 оны 12 сарын 16-ны хурлаар хэлэлцүүлэн батлуулсан. АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2025 оны 01 сарын 24-ний өдрийн (№24-25/04-02) тоот шийдвэрээр судалгаа хийх зөвшөөрөл авсан.

Үр дүн: Судалгаанд нийт 200 хүн хамрагдсан ба үүнээс эрэгтэй 71 (35.5%), дундаж нас 53.38±13.09 жил байв. Криоглобулинемийн уургийн тунадсыг нийт 148 хүнд тодорхойлсон ба үүнээс эрэгтэй 50 (33.8%), дундаж нас 52.95±13.04 жил байв. Криоглобулинемийн уургийн тунадас 89 хүнд буюу судалгаанд оролцогчдын 60.1% илэрсэн. Нийт судалгаанд оролцогчдоос элэгний архаг үрэвсэлтэй (ЭАҮ) 176 (88.0%) байв. Үүнээс криоглобулинеми илэрсэн ЭАҮ-тэй нийт 57 хүн байсан.

Криоглобулинеми илэрсэн болон илрээгүй бүлэгт нас, хүйс, боловсролын түвшин, БЖИ, статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй ($p=0.466$, $p=0.095$, $p=0.466$, $p=0.400$). Хавсарсан эмгэгийг асуумжаар илрүүлэхэд БАӨ, ЧШӨ, АДИӨ, гиперлипидми зэрэг нь бүлэг хоорондстатистик ая холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа ($p=0.139$, $p<0.596$, $p<0.355$, $p<0.675$). (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл

Үзүүлэлт	Бүгд n=200	Криоглобулинеми (+) ЭАУ + n=57	Криоглобулинеми (-) ЭАУ- n=143	P утга
Хүйс, %				
Эрэгтэй	71 (35.5)	25 (43.9)	46 (32.2)	0.141
Эмэгтэй	129 (64.5)	32 (56.1)	97 (67.8)	
Нас, жил	53.39±13.0	54.46±13.3	52.96±13.02	0.466
Боловсрол				
Бага	3 (1.5)	1 (1.8)	2 (1.4)	
Дунд	140 (70.0)	52 (91.2)	88 (62.9)	0.095
Дээд	57 (28.5)	4 (7.0)	53 (37.1)	
БЖИ, (кг/м^2)	27.03±4.8	26.57±3.9	27.22±5.1	0.400
Хэвийн	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	
Илүүдэл жин	154 (77.0)	47 (82.5)	107 (74.8)	0.389
Таргалалт	45 (22.5)	10 (17.5)	35 (24.5)	
ЭАУ	176 (88.0)	57 (28.5)	143 (71.5)	0.939
БАӨ	47 (23.5)	9 (15.8)	38 (26.6)	0.139
ЧШӨ 2-р хэлбэр	18 (9.0)	6 (10.5)	12 (8.4)	0.596
АДИӨ	107 (53.8)	34 (60.7)	73 (51.0)	0.355
Гиперлипидеми	33 (16.6)	8 (14.3)	25 (17.5)	0.675

Тайлбар: *БЖИ-биеийн жингийн индекс, ЭАУ-элэгний архаг үрэвсэл, БАӨ-бөөрний архаг өвчин, ЧШӨ-чихрийн шижинингийн өвчин 2-р хэлбэр, АДИӨ-артертийн даралт ихсэх өвчин*

Криоглобулинемийн тунадас илэрсэн ЭАУ-тэй болон илрээгүй ЭАУ-гүй бүлгийн зовиур болон эмнэлзүйд илэрч шинж тэмдгийн үзүүлэлтийг харьцуулан харууллаа. Хоёр бүлэгт амархан ядарч сульдах 80%, бүсэлхий нуруугаар өвдөх 67.5%, үе мөч өвдөх 58.6%, гэдэс дүүрч цардайх 55.0%, зэрэг шинж тэмдгүүд түгээмэл илэрч байна. Эдгээр шинж тэмдгүүд болон бусад үзүүлэлтүүдийн хувьд криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй болон илрээгүй ЭАУ-гүй бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. Криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй болон илрээгүй ЭАУ-гүй бүлэгт эмнэлзүйн шинж тэмдэгийн илрэлийг судалсан дүн

Үзүүлэлт	Бүгд n=200	Криоглобулинеми (+) ЭАУ + n=57	Криоглобулинеми (-) ЭАУ- n=143	P утга
Хэвлийн баруунд талд хөндүүрлэх, тийм (%)	99 (49.5)	31 (54.4)	68 (47.6)	0.435
Арьс салст шарлах	41 (20.5)	14 (34.1)	27 (65.9)	0.438
Арьс загатнах	104 (52.0)	29 (27.9)	75 (72.1)	0.876
Гарын алга, хөлийн ул улайх	50 (25)	14 (28.0)	36 (72.0)	1.000
Нүүр биеийн арьс хүрэнтэх, харлах	56 (28.0)	15 (26.8)	41 (73.2)	0.862
Биеэр одлог тууралт гарах	70 (35.0)	16 (22.9)	54 (77.1)	0.250
Амархан ядарч сульдах	160 (80.0)	44 (27.5)	116 (72.5)	0.559
Үе мөч өвдөх	92 (58.6)	38 (41.3)	54 (58.7)	0.133
Тууралт гарах	11 (5.5)	3 (27.3)	8 (72.5)	1.000
Гэдэс дүүрч цардайх	110 (55.0)	33 (30.0)	77 (70.0)	0.639
Бүсэлхий нуруугаар өвдөх	135(67.5)	41 (30.4.6)	94 (69.6)	0.504
Ойр ойрхон шээх	97 (48.5)	30 (30.9)	67 (69.1)	0.531
Шээс хөөстэй гарах	57 (28.5)	14 (24.6)	43 (75.4)	0.491
Шөнө шээх	104 (50.0)	28 (26.9)	76 (73.1)	0.640
Шээс эвгүй үнэртэй гарах	63 (31.5)	22 (34.9)	41 (65.1)	0.181
Цустай шээх	24 (12.0)	6 (25.0)	18 (75.0)	0.812
Ам цангах	91 (45.5)	28 (30.8)	63 (69.2)	0.553
Их уух	85 (42.5)	28 (32.9)	57 (67.1)	0.268
Их шээх	86 (43.0)	25 (29.1)	61 (70.9)	0.876

Лабораториийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг харьцуулахад криоглобулинемитэй бүлэгт элэгний үйл ажиллагаанаас ГГТ-ийн дундаж түвшин криоглобулинеми илэрсэн бүлэгт илрээгүй бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий өндөр тодорхойлогдлоо (p=0.039). Харин АсАТ, Алат, ШФ, альбумин, триглицерид-ийн хэмжээ ихэссэн, ялтас эсийн дундаж түвшин бүлэг хооронд ялгаагүй байв. Мөн өөх тосны солилцооны үзүүлэлтүүдээс 2 бүлэгт ихэссэн байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна. Элэгний фиброзыг APRI болон FIB4 аргаар үнэлэхэд бүлэг хооронд ялгаагүй байлаа (p=0.568; p=0.333). Бөөрний үйл ажиллагааг түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдаар үнлэхэд криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй бүлгийн түүдгэнцрийн шүүлтийн дундаж хурд криоглобулинеми илрээгүй бүлгээс бага байсан боловч статистик ялгаа илрээгүй (p<0.455). (Хүснэгт 3)

Хүснэгт 3. Криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй болон илрээгүй ЭАУ-гүй бүлгийн лаборатори шинжилгээний үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Бүгд N=200	Криоглобулинеми (+) Элэгний АУ N=57	Элэгний үрэвсэлгүй Криоглобулинеми (-) N=143	p утга
АсАТ, (ммоль/л)	60.54±61.54	50 (10.1, 936.9)	40 (10, 611.9)	0.292
АлАТ, (ммоль/л)	79.64±94.94	50 (10.1, 947.0)	53 (8.6, 466.5)	0.116
ШФ, (ммоль/л)	118.6±69.9	128.64±49.8	116.0±74.38	0.581
ГГТ	74.77±100.7	112.0±149.7	54.6±52.6	0.039
Тромбоцит,	215.6±66.64	202.72±58.85	220.8±69.0	0.083
Глюкоз	5.35±1.50	5.54±1.44	5.27±1.53	0.431
Альбумин	42.6±12.9	43.42±13.14	42.27±12.9	0.725
Триглицерид	1.49±0.93	1.9±1.17	1.38±0.86	0.194
Нийт холестрол	4.64±1.08	4.4±0.9	4.7±1.1	0.365
Креатинин	1.13±1.6	1.01±0.4	1.17±1.9	0.516
FIB4,	2.13±2.01	2.26±1.35	2.08±2.23	0.568
APRI,	0.83±0.93	0.9±0.6	0.8±1.0	0.333
eGFR, ml/min per 1.73m^2	92.13±34.8	89.21±40.31	93.30±32.51	0.455

***Тайлбар**: АсАТ-аспартат аминотрансфераза, АлАТ-аланин аминотрансфераза, ШФ-шүлтлэг фосфотаза, ГГТ-гаммаглутаминтрансферза, Тромбоцит-ялтас эс, FIB4- four index of fibrosis, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, eGFR-түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд*

Лабораториийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг ихэссэх багассан байдлаар бүлэглэн үзэхэд АсАТ (p=0.000) болон АлАТ (p=0.000) түвшин нь Криоглобулинеми (+) / ЭАУ (+) бүлэгт мэдэгдэхүйц өндөр байсан нь элэгний эсийн гэмтэл илүү байгааг илтгэнэ. Креатинин (p=0.030) нэмэгдсэн нь бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын эрсдэлтэй холбоотой байж болзошгүй. FIB-4 индекс (p=0.005) болон APRI индекс (p=0.000) нь фиброзын илүү хүнд шатлал Криоглобулинеми (+) бүлэгт түгээмэл байгааг харуулж байна. (Хүснэгт 4)

Хүснэгт 4. Криоглобулинеми илэрсэн бүлэгт элэгний фиброзын хүндийн зэргийг үнэлэх

Үзүүлэлт	Бүгд N=200	Криоглобулинеми (+) ЭАУ (+), N=57	Криоглобулинеми (-) ЭАУ (-), N=143	p утга
Лабораторийн үзүүлэлт ихэссэн				
АсАТ, (ммоль/л)	140 (70.4)	57 (40.7)	57 (41.5)	0.000
АлАТ, (ммоль/л)	153 (76.5)	57 (37.3)	96 (62.7)	0.000
ШФ, (ммоль/л)	15 (25,0)	4 (26.7)	11 (22.9)	0.472
ГГТ	26 (48.1)	40 (50.0)	16 (47.1)	1.000
Глюкоз	24 (24.7)	9 (33.3)	15 (21.4)	0.294
Альбумин	8 (10.3)	2 (9.1)	6 (10.7)	0.961
Триглицерид	4 (10.8)	1 (14.3)	3 (10.00	1.000
Нийт холестрол	12 (20.7)	1 (10.0)	11 (22.9)	0.670
Креатинин	35 (17.5)	4 (11.4)	31 (88.6)	0.030
FIB4,				
<1.45	102 (51.0)	20 (19.6)	82 (80.4)	
>1.45	98 (49.0)	37 (37.8)	61 (62.2)	0.005
APRI,				
F0-F1	101 (50.5)	14 (24.6)	87 (86.1)	
F2	67 (33.5)	34 (59.6)	33 (23.1)	0.000
F3-F4	32 (16.0)	9 (15.8)	23 (16.1)	
Лабораторийн үзүүлэлт багассан				
Тромбоцит,	32 (16.0)	11 (34.4)	21 (65.6)	0.074
eGFR, ml/min per 1.73m^2				
eGFR>90	88 (44.0)	22 (38.6)	66 (46.2)	
eGFR 89-60	87 (43.5)	25 (43.9)	62 (43.4)	0.378
eGFR 30-60	20 (10.0)	7 (12.3)	13 (9.1)	
eGFR<30	5 (2.5)	3 (5.34)	2 (71.5)	

Тайлбар: *АсАТ-аспартат аминотрансфераза, АлАТ-аланин аминотрансфераза, ШФ-шүлтлэг фосфотаза, ГГТ-гаммаглутаминтрансферза, Тромбоцит-ялтас эс, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, eGFR-мүүдгэнцрийн шүүлтийн хурд*

Судалгаанд оролцогчдын түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг тооцоолж, бөөрний архаг өвчний I-IV үе шатанд хуваасан. Криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй бүлэгт түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 90 мл/мин/1.73м^2 дээш 22 оролцогч, түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 60-89 мл/мин/1.73м^2 хооронд 25 оролцогч, түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 30-60 мл/мин/1.73м^2 хооронд 7 оролцогч, түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 30 мл/мин/1.73м^2 доош оролцогч 3 байна (Зураг 1).



Зураг 1. Бөөрний дутагдлын зэрэг тус бүрд криоглобулинеми илэрсэн хүмүүсийн тоо (хувь)

Нийт судалгаанд оролцогчдыг элэгний фиброзын зэргийн оноогоор ангилахад криоглобулинеми илэрсэн ЭАУ-тэй бүлэгт F0-F1 үе шатанд 50.5% (101), F2-үе шатанд 33.5% (67), F3-F4 үе шатанд 16% (32) байна. (Зураг 2)



Зураг 2. Элэгний фиброзын зэргийн (FIB-4) оноогоор тус бүрд криоглобулинеми илэрсэн хүмүүсийн тоо (хувь)

Криоглобулинеми илэрсэн элэгний архаг үрэвсэлтэй хүмүүсийг FIB-4 ≥1.45; <1.45 оноотой бүлэгтэй харьцуулахад дараах статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Нас: ≥1.45 оноотой бүлгийн дундаж нас (59.92±10.95) нь <1.45 бүлгээс (44.35±11.34) илүү өндөр байлаа (p=0.000). Тромбоцитийн тоо: ≥1.45 бүлгийн тромбоцитын хэмжээ <1.45 бүлгээс бага байсан бөгөөд статистикийн хувьд ач холбогдол ялгаатай (p=0.000). APRI оноо: ≥1.45 бүлэгт APRI өндөр, <1.45 бүлгээс утга бүхий ялгаатай байв (p=0.001) (Хүснэгт 4)

Хүснэгт 4. Криоглобулинеми илэрсэн бүлэгт элэгний фиброзын хүндийн зэргийг үнэлэх

Үзүүлэлт	Бүгд N=57	FIB-4 <1.45 N=20	FIB-4 ≥1.45 N=37	p утга
Нас (жил)	54.46±13.3	44.35±11.34	59.92±10.95	0.000
БЖИ (кг/м^2)	26.57±3.98	25.77±3.77	27.01±4.07	0.263
АсАТ, (ммоль/л)	67.83±33.88	57.42±33.42	73.45±33.22	0.088
АлАТ, (ммоль/л)	96.39±74.92	95.87±93.22	96.68±64.38	0.970
ШФ, (ммоль/л)	128.63±49.79	116.59±24.88	131.04±54.06	0.727
ГГТ	112.07±149.69	34.89±15.41	145.15±169.50	0.135
Тромбоцит,	202.72±58.85	250.70±43.42	176.78±49.21	0.000
Глюкоз	±	5.5±1.9	5.5±0.9	0.981
Альбумин	43.42±13.14	43.22±3.91	43.51±15.89	0.963
Триглицерид	1.90±1.17	1.0±0.0	2.3±1.2	0.226
Нийт холестрол	4.36±0.87	4.76±0.5	4.09±1.01	0.264
Креатинин (мг/дл)	1.01±0.38	0.94±0.22	1.04±0.44	0.322
APRI,	0.93±0.62	0.58±0.36	1.12±0.66	0.001
eGFR, ml/min per 1.73m^2	89.21±40.31	85.6±37.9	91.1±41.9	0.629

Тайлбар: *БЖИ-биеийн жингийн индэкс, АсАТ-аспартат аминотрансфераза, АлАТ-аланин аминотрансфераза, ШФ-шүлтлэг фосфотаза, ГГТ-гаммаглутаминтрансферза, Тромбоцит-ялтас эс, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, eGFR-түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд*

Нэг хүчин зүйлийн логистик регрессийн шинжилгээгээр криоглобулинеми илрэхэд нас (OR=2.48; 95%CI:1.31–4.70; p=0.005) хамааралтай. Тромбоцитын хэмжээ нэг олон хүчин зүйлийн шинжилгээнд статистикийн ач холбогдолтой эерэг нөлөө үзүүлсэн (OR=14.38; 95% CI:1.26–163.89; p=0.032).

Хүснэгт 5. Нэг болон олон хүчин зүйлийн логистик регрессийн шинжилгээг ашиглан криоглобулинемитэй холбоотой хүчин зүйлүүд

	Нэг хүчин зүйлийн регресс			Олон хүчин зүйлийн регресс		
Үзүүлэлт	OR	95% CI	p утга	OR	95% CI	P утга
Нас жил	2.48	1.31-4.70	0.005	1.15	1.06-1.25	0.001
Тромбоцит	8.03	0.9-67.70	0.055	14.38	1.26-163.89	0.032

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаагаар бид ХСВ-ийн архаг халдвартай, эмчилгээ хийлгээгүй нийт 200 оролцогчдод криоглобулинемийн тархалтыг үнэлж, эмнэлзүйн илрэлийг судаллаа. Криоглобулинеми уургийн тунадас тодорхойлсон 148 оролцогчоос 89 (60.1%) хүний ийлдэст криоглобулинеми уургийн тунадас илэрсэн. Криоглобулинеми илэрсэн 89 оролцогчийн дундаж нас 53.34±13.27 жил, эмэгтэйчүүд дийлэнх буюу 61 (62.2%) байгаа нь бидний судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн эзлэх хувь өндөр байгаатай холбоотой байж болох юм. Нийт судалгаанд оролцогчдоос элэгний архаг үрэвсэлтэй (ЭАУ) 176 (88.0%) хүн байсан. Үүнээс криоглобулинеми илэрсэн, ЭАУ-тэй нийт 57 хүнийг сонгон үр дүнг боловсруулаа.

Batsaikhan B, Chia-Yen Dai нарын Тайвань улсад хийсэн судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд криоглобулинемийн тархалт 30.4, 34.5% байна.[9,10] Бидний судалгаагаар ХСВ-ийн халдвартай Монгол өвчтөнүүдийн криоглобулинемийн тархалт 60.1% буюу их байгаа нь Тайваний хүн амын дунд хийсэн судалгаатай харьцуулахад 20-25%-иар өндөр илэрчээ. Тайваний ХСВ-тай хүмүүст криоглобулинеми илрэхэд нас, элэгний хүнд зэргийн фиброз (F3-F4), түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 60 мл/мин 1,73м^2 -аас доош буюу бөөрний архаг өвчтэй байх нь хамааралтай гэж үзсэн.[10] Харин манай судалгаагаар ХСВ-ийн халдвартай Монгол өвчтөнүүдэд криоглобулинеми илрэхэд нас болон тромбоцитопени хамааралтай байв. Элэгний фиброзтой зэргийн онооноос үл хамааран хамааралгүй байсан ч түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд <60 мл/мин 1,73м^2 бага буюу бөөрний архаг өвчтэй хүмүүс 12.5% эзэлж байгааг тогтоосон нь ХСВ-ийн халдвартай холбоотой байх магадлалтайг харуулсан.

Криоглобулинеми нь хөлийн шагайн хэсэгт жижиг цэгчилсэн, улаан, тууралт илрэх, ядарч сульдах, үе мөч өвдөх зэрэг шинж тэмдгүүд элэгний архаг үрэвслийн суурин дээр илэрч зарим тохиолдолд арьсны шархлаа, судасны үрэвсэл (доод мөчний жижиг судасны васкулит) зэргээр хүндэрдэг.[11] Гэвч цусанд криоглобулинемийн тунадас цусанд тодорхойлогдсон ч эмнэлзүйн шинж тэмдэг илрэхгүй байж болно.

Diana V Stefanova-Petrova, нарын Болгар улсад хийгдсэн судалгаагаар ХСВ-ийн архаг халдвартай 136 өвчтөний элэгний бус шинжийг үнэлэхэд 76.5% дор хаяж нэг элэгний бус шинж тэмдэг илэрч, мөн тромбоцит багасах нь криоглобулинемитэй холбоотой бие даасан хүчин зүйл болох нь батлагдсан.[12] Манай судалгааны оролцогч нарын 60.6%-д дор хаяж нэг

элэгний бус шинж тэмдэг илэрч, мөн тромбоцитопени нь мөн бие даасан хүчин зүйл болов. Мөн судалгаанд криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн дундаж нас 50.16±16.08, эмэгтэйчүүдийн эзлэх хувь 54.4% (74) байсан бол Монгол хүмүүсийн криоглобулинеми илэрсэн өвчтөнүүдийн дундаж нас 53.34±13.27, харин эмэгтэйчүүдийн эзлэх хувь 62.9% (56) байгаа байна. Манай орны эрс тэс уур амьсгал, газарзүйн байршлаас хамааралтайгаар криоглобулинемийн үеийн эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд бүдэг илрэх магадлалтай юм.

ХСВ-ийн халдварыг дан ганц элэгний өвчин биш харин системийн өвчин гэж үзэх нь зүйтэй. Криоглобулинемийн үед илэрч байгаа хүндэрлүүд нь элэгний эмгэгийн хөнгөн болон хүнд зэрэгтэй хамааралгүйгээр илэрдэг учраас хепатит вирусын халдварын үед эрүүл мэнд, амьдралын чанар буурч болно.[11] Зарим судалгаагаар ХСВ-ийн архаг халдварын эмчилгээ нь элэгний гаднах өвчнийг арилгах эсвэл нөлөөлөлд өртсөн эрхтнүүдийн үйл ажиллагааг сайжруулж, өвчлөл, нас баралтын эрсдлийг бууруулж болохыг харуулсан.[13,14] ХСВ-ийн халдварын тогтолцооны шинж тэмдэг бүхий өвчтөнүүдэд IFN-гүй эмчилгээг нэн тэргүүнд тавих ёстой. ХСВ-ийн эмчилгээний эмчилгээний дэвшил нь ХСВ-ийн элэгний бус шинжүүдийг арилгах эсвэл сайжруулах боломжтой юм.[15] ном зүйш дахин тодруулах

Дүгнэлт: ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдийн дунд криоглобулинемийн тархалт 60.1%, халдвартай хүмүүсийн дунд нас ахих болон тромбоцитийн хэмжээ багасах нь криоглобулинемийн тунадас үүсэхтэй хамааралтай байна.

Ном зүй:

1. *WHO. Hepatitis C. 2023.*
2. *moh.gov.mn. Эрүүл мэндийн сайдын тушаал А/18. 2024.01.11.*
3. *Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2014;46 Suppl 5:S165-173.*
4. *Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16(1):65-73.*
5. *Takada S, Shimizu T, Hadano Y, et al. Cryoglobulinemia (review). Mol Med Rep. 2012;6(1):3-8.*
6. *Emmanuel B, Sidique N, Zhang X, Poonia B, Sneller MC, Kottilil S. Decline of cellular activation in non-B cells after rituximab treatment in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. J Viral Hepat. 2017;24(2):128-131.*
7. *Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment]. Clinical and experimental rheumatology. 1991;9(6):621-624.*
8. *Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. Kidney Int. 2009;76(8):818-824.*
9. *Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML, et al. Association between cryoglobulinemia and liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(11):1897-1903.*
10. *Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML, et al. Persistent cryoglobulinemia after antiviral treatment is associated with advanced fibrosis in chronic hepatitis C patients. PLoS One. 2022;17(5):e0268180.*
11. *Rajendran N, Rameli PM, Awad H. Risk factors for relapse in non-infectious cryoglobulinemic vasculitis, including type I cryoglobulinemia: a systematic review. Front Immunol. 2023;14:1215345.*
12. *Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. World J Gastroenterol. 2007;13(48):6518-6528.*
13. *Chang ML, Cheng JS, Chuang YH, et al. Evolution of Cryoglobulinemia in Direct-Acting Antiviral-Treated Asian Hepatitis C Patients With Sustained Virological Responses: A 4-Year Prospective Cohort Study. Front Immunol. 2022;13:823160.*
14. *Songtanin B, Nugent K. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis C Virus Infection. Biology. 2022;12(1).*
15. *Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. Journal of clinical and translational hepatology. 2019;7(2):172-182.*

Association between serum cryoglobulinemia and clinical manifestation in chronic hepatitis C patients

Amin-Erdene G[1,2], Gantogtokh D[2], Yumchinsuren Ts[2], Dolgion D[2], Bolor U[2], Otgongerel N[2], Enkhmend Kh[2], Ganchimeg D[2], Tulgaa L[2], Sarnai Ts[1], Batbold B[1,2]

[1]Department of Health Research, Graduate School, MNUMS
[2]Institute of Medical Sciences, Ministry of Economy and Development
E-mail: aminerdene.ims@mnums.edu.mn, Tel: +976-99169617

Background: The most common clinical manifestation of HCV infection, which includes both hepatic and extrahepatic manifestations, is mixed cryoglobulinemia, which is characterized by the precipitation of certain proteins in the blood at temperatures below 37°C (in vitro), aggregation, and deposition in the walls of small and medium-sized vessels, causing vasculitis, which is clinically manifested by a triad of joint pain, fatigue, and rash on the soles of the feet. Cryoglobulinemia is commonly diagnosed in people with HCV infection, with a prevalence ranging from 10% to 70%. Vasculitis that occurs when cryoglobulinemia is detected mainly affects the small vessels of the skin, kidneys, and peripheral nerves, causing complications in other organ systems.
Aim: To determine the prevalence of cryoglobulinemia in people with HCV infection, study it in relation to the stage of liver fibrosis, and determine its clinical relevance.
Materials and Methods: 200 chronic HCV infected individuals were included in the study according to the inclusion and exclusion criteria. After obtaining informed consent from each participant, a questionnaire was used to collect information, perform physical measurements, and collect peripheral blood samples. Complete blood count and biochemical tests (liver and kidney function) were performed. The degree of liver fibrosis was assessed non-invasively (APRI, FIB-4). The glomerular filtration rate was calculated electronically using the MDRD GFR Equation. Skin examination was performed to assess the presence of rash, ulcers, and scarring on the shins and ankles of cryoglobulinemia. To determine cryoglobulinemia, 8 ml of blood was collected in a tube without anticoagulant, and the sample was kept motionless for 1 hour at room temperature until clotting was complete. After centrifugation, the samples were separated and stored in a refrigerator at +4°C for 7 days, and then at room temperature for 30 minutes, the precipitate was detected.
Results: A total of 200 people participated in the study, of which 71 were men (35.5%), the average age was 53.39±13.0. Cryoglobulinemia protein precipitates were determined in a total of 148 people, of which 50 were men (33.8%), the average age was 52.95±13.0. Cryoglobulinemia protein precipitates were detected in 89 people, or 60.1% of the study participants. Of the total study participants, 176 (88.0%) had chronic hepatitis C (CHC). Of these, 57 people had CHC with cryoglobulinemia. Comparing laboratory parameters, the mean GGT level in the cryoglobulinemia group was statistically significantly higher than in the non-cryoglobulinemia group ($p=0.039$). However, when laboratory parameters were grouped by increasing or decreasing, AST and ALT levels were significantly higher in the cryoglobulinemia group, indicating more hepatocellular damage ($p<0.000$). Increased creatinine levels may be associated with the risk of renal dysfunction. The FIB-4 index and APRI index showed a more severe degree of fibrosis in the cryoglobulinemia group ($p<0.005$; $p<0.000$). Univariate logistic regression analysis showed that age was associated with the occurrence of cryoglobulinemia (OR=2.48; 95% CI:1.31–4.70; $p=0.005$). Platelet count had a statistically significant positive effect in multivariate analysis (OR=14.38; 95% CI:1.26–163.89; $p=0.032$).
Conclusion: The prevalence of cryoglobulinemia among HCV-infected patients was 60.1%, and older age and decreased platelet count among infected individuals were associated with the occurrence of cryoglobulinemia.

Keywords: Chronic Hepatitis C, Extrahepatic manifestation, Cryoglobulinemia