DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-87-95

# АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ И РИСКА НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ВГС– И ВГС/ВИЧ–ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕПЕЧЁНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Н.В. Дунаева[1], Ю.И. Улитина[2], Е.Ю. Колпащикова[3], С.Ю. Романова[3], Д.А. Гусев[4,5]

*[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*
*[2]Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия*
*[3]Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия*
*[4]Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия*
*[5]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

**Analysis of mortality and risk of death in HCV- and HCV/HIV-infected patients with extrahepatic manifestations**

N.V. Dunaeva[1], Yu.I. Ulitina[2], E.Yu. Kolpashchikova[3], S.Yu. Romanova[3], D.A. Gusev[4,5]

[1] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia
[2] Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia
[3] Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[4] Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia
[5] National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме**

*Цель: проанализировать смертность пациентов, инфицированных вирусом гепатита С и коинфицированных вирусом иммунодефицита человека с внепечёночными проявлениями, ассоциированными с криоглобулинемией, а также оценить зависимость риска наступления летального исхода от таких предикторов, как наличие ВИЧ-инфекции, цирротической трансформации печени, проведение противовирусной терапии, уровень криоглобулинов.*

*Материалы и методы: в проспективное исследование было включено 125 пациентов с вирусным гепатитом С (n=92) и ВГС/ВИЧ-инфекцией (n=33), у которых были выявлены внепечёночные проявления (артралгии и/или кожные геморрагические высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или хроническая болезнь почек), а также выявлены криоглобулины.*

*Результаты: в период наблюдения в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.) умерло 19 из 125 больных (15 % (95 % ДИ 10–23 %)), среди которых 12 человек не получали противовирусную терапию ВГС-инфекции в период наблюдения и 7 больным была проведена противовирусная терапия в период наблюдения. Нескорректированная смертность среди пациентов, получавших противовирусную терапию, составила 9 % (95 % ДИ 5–18 %) (n=7/77), не получавших – 25 % (95 % ДИ 15–39 %) (n=12/48), $\chi^2$=5,806, p=0,016. Регрессионный анализ Кокса показал, что увеличение риска летального исхода связано с наличием цирротической трансформации печени в 5,3 раза и отсутствием противовирусной терапии в 3,7 раза. Основными причинами смерти в*

**Abstract**

*The aim of the study was to analyze the mortality of patients infected with the hepatitis C virus (HCV) and co-infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with extrahepatic manifestations associated with cryoglobulinemia, and to assess the dependence of the risk of fatal outcome on such predictors as the presence of HIV infection, the presence of cirrhotic liver transformation, antiviral therapy (AVT) of chronic hepatitis C, cryoglobulin levels.*

*Materials and Methods. The prospective study included 125 patients with HCV (n=92) and HCV/HIV infection (n=33) who had extrahepatic manifestations (arthralgia and/or skin hemorrhagic rashes and/or polyneuropathy and/or or Raynaud's syndrome and/or xerophthalmia and/or chronic kidney disease), as well as cryoglobulins.*

*Results. 19 out of 125 patients (15 % (95 % CI 10-23 %)) died in the follow-up period from 1 to 170 months (median 57 months), among which 12 people did not receive AVT for HCV infection during the follow-up period and 7 patients underwent AVT during the observation period. Unadjusted mortality among patients treated with AVT was 9 % (95 % CI 5–18 %) (n=7/77), those who did not receive it was 25 % (95 % CI 15–39 %) (n=12/48), $\chi^2$ =5,806, p=0,016. Cox regression analysis showed that an increase in the risk of death is associated with the presence of cirrhotic liver transformation by 5,3 times and the absence of AVT by 3,7 times. The main causes of death in 69 % of cases were causes not associated with liver pathology, in 26 % were complications of liver cirrhosis (bleeding or progressive encephalopathy), in one case (5 %) the cause of death remained unknown.*

*Conclusions. Mortality among patients with HCV or HCV/HIV infection complicated by the development of ex-*

*69 % случаев были не ассоциированные с патологией печени причины, в 26 % — осложнения цирроза печени (кровотечение или прогрессирующая энцефалопатия), в одном случае (5 % ) причина смерти осталась неизвестной.*

*Выводы: смертность среди больных ВГС или ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием внепеченочных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией, в отсутствие противовирусной терапии выше, чем в случае проведения противовирусной терапии. Цирротическая трансформация печени и отсутствие противовирусной терапии значимо влияют на риск наступления летального исхода. Пациенты с внепеченочными проявлениями умирают в основном от не ассоциированных с патологией печени причин.*

**Ключевые слова:** *криоглобулинемия, внепеченочные проявления, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, противовирусная терапия, смертность.*

*trahepatic manifestations associated with cryoglobulinemia is higher in the absence of AVT than in the case of AVT. Cirrhotic liver transformation and the absence of AVT significantly affect the risk of death. Patients with extrahepatic manifestations die mainly from causes not associated with liver pathology.*

**Key words:** *cryoglobulinemia, extrahepatic manifestations, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, antiviral therapy, mortality.*

## Введение

Системные внепеченочные проявления можно выявить у 70—74% больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) [1, 2]. Значительная часть из них опосредована развитием смешанной криоглобулинемии, которая является значимым фактором риска для развития различных клинических внепеченочных проявлений [3].

Выживаемость больных хронической ВГС-инфекцией с внепеченочными проявлениями и криоглобулинемией мало исследована. В единичных исследованиях показана 89% 3-летняя выживаемость пациентов с криоглобулинемией [4], 84—87% 5-летняя выживаемость [5, 6], 74—82% — 10-летняя выживаемость [5—7], 70% — 15-летняя [5]; при этом выживаемость пациентов, получавших противовирусную терапию (ПВТ) от ВГС-инфекции, была значимо выше [5, 6, 8]. Выживаемость больных ВГС-инфекцией коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), осложненной развитием криоглобулинемии с клиническими проявлениями, до настоящего момента не исследована.

**Цель исследования** — проанализировать смертность пациентов, инфицированных ВГС и ко-инфицированных ВИЧ с внепечёночными проявлениями, ассоциированными с криоглобулинемией; а также оценить зависимость риска наступления летального исхода от таких предикторов, как наличие ВИЧ-инфекции, наличие цирротической трансформации печени, проведение ПВТ, уровень криоглобулинов.

## Материалы и методы исследования

В проспективное исследование на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга было включено 125 пациентов с ВГС (n = 92, 74%) и ВГС/ВИЧ-инфекцией (n = 33, 26%), у которых были выявлены внепечёночные проявления (артралгии и/или кожные геморрагические высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или хроническая болезнь почек (ХБП)), а также выявлены криоглобулины, был известен статус (жив/умер) в течение всего периода наблюдения.

Критериями исключения были: клинико-лабораторные признаки гепатитов B или D, верифицированные на момент включения в исследование аутоиммунные или онкологические процессы, сахарный диабет, текущий микобактериальный процесс или иные оппортунистические инфекции (требующие приёма специфической терапии), злоупотребление алкоголем, проведение ПВТ ВГС-инфекции до начала исследования.

При включении в исследование фиксировали возраст пациентов, пол, длительность течения ВГС-инфекции, генотип ВГС, стадию фиброза печени по Metavir (определенную методом чрескожной биопсии печени или фиброэластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция)), стадию и фазу ВИЧ-инфекции, прием пациентом с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии, наличие внепеченочных проявлений (артралгий, кожных геморрагических высыпаний, полиневропатии, синдрома Рейно, ксерофтальмии, хронической болезни почек (ХБП)), наличие и количество криоглобулинов в сыворотке крови.

Наличие артралгий определяли на основании опроса пациента, наличие васкулита кожных покровов — при осмотре больного, наличие периферической полиневропатии — на основании жалоб и осмотра невролога (при подозрении на наличие полиневропатии пациентам рекомендовалось выполнение стимуляционной электронейромиографии). Ксероофтальмию диагностировали на основании пробы Ширмера, синдром Рейно — на ос-

нование холодовой пробы. Диагноз «Хроническая болезнь почек» устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [9,10]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI 2009 [11].

Наличие криоглобулинов в сыворотке крови определяли полуколичественным визуальным методом, опитимизированным для условий клинико-диагностических лабораторий, на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова [12]. Противовирусная терапия после включения в исследование была проведена 77 пациентам в разных режимах, назначение ПВТ зависело от доступности терапии для конкретного пациента в том или ином режиме на момент назначения терапии.

Изучали нескорректированную смертность — отношение умерших к общему количеству пациентов в выборке, а также зависимость риска наступления летального исхода во времени от таких предикторов, как ВИЧ-инфекция, цирротическая трансформация печени, проведение ПВТ, количество криоглобулинов.

Обработка первичных данных произведена с использованием программы SPSS 26.0. Проверку закона распределения проводили при помощи теста Колмогорова — Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро — Уилка. В связи с тем, что распределения отличались от нормальных, характеристики выборок представлены в виде медианы и квартилей — Me [Q25; Q75]. Анализ качественных переменных проводили с использованием критерия $\chi^2$. Анализ количественных переменных проводили U-критерием Манна — Уитни для независимых выборок. Доверительные интервалы для пропорций рассчитаны по методу Вилсона. Для выявления зависимости риска наступления летального исхода от наличия ВИЧ-инфекции, сформированной цирротической трансформацией печени, проведения ПВТ, уровня криоглобулинов применялся регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров; проверка условий проведения регрессионного анализа Кокса показала отсутствие тесной корреляции предикторов модели между собой, риск наступления события в любой интервал времени был пропорциональным, все переменные линейно влияли на логарифм функции наступления события. Применяли правостороннее цензурирование — стартовой точкой была дата обследования на наличие криоглобулинов, конечной точкой — дата летального исхода (в случае его наступления), временной интервал выражен в месяцах. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

**Результаты исследования**

Включенные в исследование пациенты были, в основном, молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ, женского пола, длительно страдающие хроническим гепатитом С, треть пациентов достигли стадии цирроза печени. Группы пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией по ключевым изучаемым параметрам, за исключением возраста, статистически значимо не различались (табл. 1).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией на момент включения в исследование, в основном, получали антиретровирусную терапию (91%, n = 30), находились в фазе ремиссии (76%, n = 25) и были классифицированы по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии

*Таблица 1*

**Социально-демографические показатели и сравнение групп с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией (n=125)**

| Параметр | Общая группа (n = 125) | ВГС (n = 92) | ВГС/ВИЧ (n = 33) | Данные статистики |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, Me [Q25; Q75],<br>Min — max | 48 [40;57]<br>20 — 78 | 53 [43;59]<br>20 — 78 | 42 [38;48]<br>33 — 63 | U = 992,000<br>z = −3,340<br>p = 0,001 |
| Пол:<br>мужской, % (абс.)<br>женский, % (абс.) | <br>37 (46)<br>63 (79) | <br>34 (31)<br>66 (61) | <br>46 (15)<br>54 (18) | $\chi^2$ = 1,444<br>p = 0,229 |
| Количество умерших, % (абс.) | 15 (19) | 13 (12) | 21 (7) | $\chi^2$ = 1,257<br>p = 0,262 |
| Генотип ВГС,% (абс.), n = 99<br>1<br>2<br>3 | <br>48 (60)<br>10 (12)<br>22 (27) | <br>63 (46)<br>14 (10)<br>23 (17) | <br>54 (14)<br>8 (2)<br>39 (10) | $\chi^2$ = 2,455<br>p = 0,293 |
| Длительность течения ВГС-инфекции, Me [Q25; Q75], годы<br>Min — max | 12 [6;19]<br>1 — 44 | 12 [5;19]<br>1 — 44 | 12 [7;17]<br>2 — 23 | U = 1556,500<br>z = 0,216<br>p = 0,829 |
| Проведена ПВТ в период наблюдения, % (абс.) | 62 (77) | 64 (59) | 55 (18) | $\chi^2$ = 0,943<br>p = 0,331 |

*Окончание таблицы 1*

| Параметр | Общая группа (n=125) | ВГС (n=92) | ВГС/ВИЧ (n=33) | Данные статистики |
|---|---|---|---|---|
| Наличие цирротической трансформации печени, % (абс.) | 35 (44) | 36 (33) | 33 (11) | $\chi^2=0,068$ p=0,794 |
| Криокрит, Me [Q25; Q75], % | 7 [3;11] | 6 [2;10] | 8 [4;15] | U=1747,000 |
| Min – max | 1–97 | 1–97 | 2–46 | z=1,285 p=0,199 |
| Градация криокрита по уровням, % (абс.) | | | | $\chi^2=0,890$ |
| 1-4% | 41 (51) | 43 (39) | 37 (12) | p=0,641 |
| 5-9% | 26 (33) | 27 (25) | 24 (8) | |
| 10% и более | 33 (41) | 30 (28) | 39 (13) | |

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПВТ – противовирусная терапия хронического гепатита С, Me [Q25; Q75] – медиана [25; 75 квартили].

с классификацией В.И. Покровского следующим образом: 3 стадия – 6% (2 человека), 4а стадия – 49% (16 человек), 4б стадия – 21% (7 человек), 4в стадия – 24% (8 человек).

В ходе исследования ПВТ получили 77 человек (62%), из них 18 страдали ко-инфекцией ВГС/ВИЧ. Пролеченные пациенты чаще на момент включения в исследование имели криоглобулинемию с более высокими цифрами криокрита, бóльшую длительность течения ВГС-инфекции, были старше по возрасту, чем не получившие ПВТ пациенты (табл. 2).

В исследуемой выборке пациентов с ВГС- или ВГС/ВИЧ-инфекцией (n=125) и наличием опосредованных криоглобулинемией внепеченочных проявлений (артралгии и/или кожные геморрагические высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или ХБП), в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.) умерло 19 больных, нескорректированная смертность составила 15% (95% ДИ 10–23%).

Среди 19 умерших пациентов 12 человек не получали ПВТ ВГС-инфекции в период наблюдения и 7 больным была проведена ПВТ в период наблюдения. Нескорректированная смертность среди пациентов, получавших ПВТ, составила 9% (95%

*Таблица 2*

**Социально-демографические показатели и сравнение групп, получавших и не получавших противовирусную терапию (n=125)**

| Параметр | Противовирусная терапия | | Данные статистики |
|---|---|---|---|
| | Проведена (n=77) | Не проведена (n=48) | |
| Возраст, Me [Q25; Q75], | 49 [42;60] | 46 [36;55] | U=2286,000 |
| Min – max | 26–78 | 20–66 | z=2,224 p=0,026 |
| Пол: мужской, % (абс.) | 33 (25) | 44 (21) | $\chi^2=1,618$ |
| женский, % (абс.) | 67 (52) | 56 (27) | p=0,203 |
| Генотип ВГС, % (абс.), n=99 | | | $\chi^2=0,252$ |
| 1 | 62 (44) | 57 (16) | p=0,881 |
| 2 | 11 (8) | 14 (4) | |
| 3 | 27 (19) | 29 (8) | |
| Длительность течения ВГС-инфекции, Me [Q25; Q75], годы | 16 [8;20] | 9 [3;12] | U=2644,000 |
| Min – max | 1–44 | 1–34 | z=4,044 p<0,001 |
| Наличие цирротической трансформации печени, % (абс.) | 31 (24) | 42 (20) | $\chi^2=1,429$ p=0,232 |
| Криокрит, Me [Q25; Q75],% | 8 [4;20] | 3 [1;9] | U=2728,000 |
| Min – max | 2–97 | 1–58 | z=4,477 p<0,001 |
| Градация криокрита по уровням, % (абс.) | | | $\chi^2=18,289$ |
| 1–4% | | | p<0,001 |
| 5–9% | 26 (20) | 64 (31) | |
| 10% и более | 32 (25) | 17 (8) | |
| | 42 (32) | 19 (9) | |

ВГС – вирус гепатита С, Me [Q25; Q75] – медиана [25;75 квартили].

ДИ 5 — 18%) (n = 7/77), не получавших — 25% (95% ДИ 15 — 39%) (n = 12/48), $\chi^2 = 5{,}806$, p = 0,016.

Для выявления зависимости риска наступления летального исхода от наличия ВИЧ, наличия сформированной цирротической трансформации печени, проведения ПВТ, исходного уровня криокрита (1 — 4%, 5 — 9%, ≥10%) применялся регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров ($\chi^2 = 24{,}272$, p<0,001). Результаты анализа представлены в таблице 3, на рисунках 1 — 3. Значимо и независимо с наступлением летального исхода было связано наличие сформированной цирротической трансформации печени (отношение рисков (ОР) = 5,336, 95% ДИ 1,888 — 15,083, p = 0,002) и отсутствие ПВТ (ОР = 3,710, 95% ДИ 1,326 — 10,383, p = 0,013). Таким образом, риск летального исхода увеличивается в 5,3 раза при наличии цирротической трансформации печени и в 3,7 раза при отсутствии ПВТ.

Летальный исход среди 12 погибших пациентов, которым ПВТ не проводилась, наступил в интервале от 1 до 24 месяцев, а среди 7 получивших ПВТ — в интервале от 16 до 54 месяцев (табл. 4).

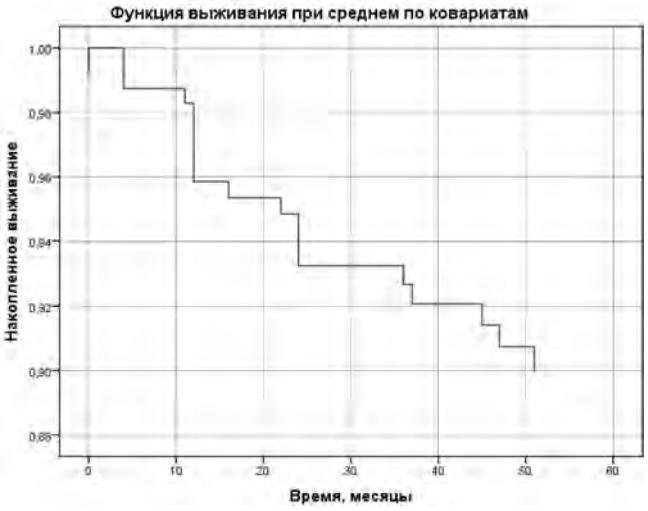


**Рис. 1.** График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения. Регрессионный анализ Кокса

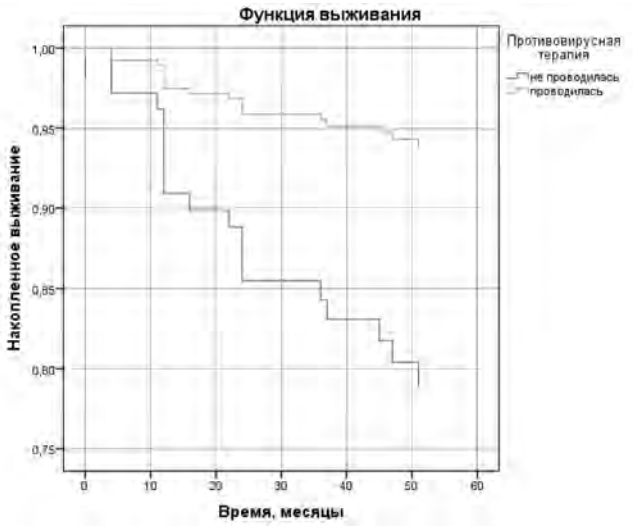


**Рис. 2.** График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения в зависимости от наличия противовирусной терапии. Регрессионный анализ Кокса

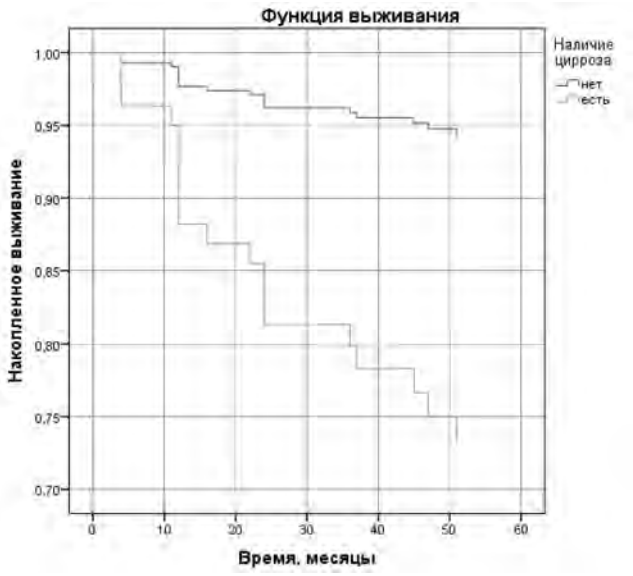


**Рис. 3.** График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения в зависимости от наличия цирротической трансформации печени. Регрессионный анализ Кокса

*Таблица 3*

**Результаты регрессионного анализа Кокса для выявления зависимости времени наступления летального исхода от предикторных переменных**

| Переменная | Коэффициент B | Статистическая ошибка | Статистика Вальда | p | ОР | 5% ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Отсутствие ПВТ | 1,311 | 0,525 | 6,234 | 0,013 | 3,710 | 1,326 — 10,383 |
| Наличие цирроза | 1,674 | 0,530 | 9,974 | 0,002 | 5,336 | 1,888 — 15,083 |
| Криокрит 1 — 4% | -0,979 | 0,555 | 3,106 | 0,078 | 0,376 | 0,126 — 1,116 |
| Криокрит 5 — 9% | -1,235 | 0,673 | 3,365 | 0,067 | 0,291 | 0,078 — 1,088 |

ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

*Таблица 4*

**Таблица дожития пациентов во времени и причина смерти (n=19)**

| № события | Криокрит на момент включения, % | Возраст на момент включения, годы | Причина смерти | Время до летального исхода, месяцы |
|---|---|---|---|---|
| *Пациенты, не получавшие противовирусную терапию* | | | | |
| 1 | 3 | 48 | Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 1 |
| 2 | 46 | 35 | Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 1 |
| 3 | 30 | 33 | Почечная недостаточность | 4 |
| 4 | 9 | 35 | Сепсис, полиорганная недостаточность | 12 |
| 5 | 58 | 62 | Сепсис, полиорганная недостаточность | 12 |
| 6 | 10 | 53 | Прогрессия лимфомы | 12 |
| 7 | 2 | 20 | Цирроз, кровотечение | 12 |
| 8 | 5 | 49 | Цирроз, кровотечение | 12 |
| 9 | 4 | 43 | Причина не известна | 13 |
| 10 | 1 | 44 | Цирроз, кровотечение | 22 |
| 11 | 2 | 57 | Цирроз, кровотечение | 24 |
| 12 | 5 | 33 | Почечная недостаточность | 24 |
| *Пациенты, получавшие противовирусную терапию* | | | | |
| 1* | 2 | 39 | Почечная недостаточность | 16 |
| 2 | 35 | 61 | Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 24 |
| 3 | 20 | 62 | Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 36 |
| 4 | 35 | 56 | Цирроз, прогрессирующая энцефалопатия | 37 |
| 5 | 3 | 43 | Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 46 |
| 6 | 97 | 55 | Почечная недостаточность | 48 |
| 7* | 21 | 48 | Новая коронавирусная инфекция COVID-19, полиорганная недостаточность | 54 |

* — достигшие устойчивого вирусологического ответа пациенты.

Основными причинами смерти были осложнения цирроза печени (кровотечение или прогрессирующая энцефалопатия) — 5 человек (26%), почечная недостаточность — 4 человека (21%), острая сердечно-сосудистая недостаточность — 5 человек (26%), септическое состояние с полиорганной недостаточностью на фоне язвенно-некротического васкулита — 2 человека (11%), прогрессия лимфомы — 1 человек (5%), новая коронавирусная инфекция COVID-19 с полиорганной недостаточностью — 1 человек (5%), причина не известна — 1 человек (5%). Таким образом, не ассоциированные с патологией печени причины смерти составили 69%.

Среди 7 умерших пациентов с внепечёночными проявлениями и криоглобулинемией, получавших ПВТ, 2 пациента получили терапию препаратами прямого противовирусного действия (ППВП), 5 — схемами на основе интерферонов и рибавирина. Среди пациентов, получивших ППВП: первый пациент (с ВГС/ВИЧ инфекцией) получал ППВП и получил устойчивый вирусологический ответ к 12-й неделе наблюдения, однако он имел тяжелую патологию почек, клинического ответа не достиг и умер от прогрессирующей почечной недостаточности; вторая пациентка (с ВГС/ВИЧ-инфекцией) достигла и устойчивого вирусологического ответа, и частичных иммунологического (снижение уровня криокрита и количества РФ) и клинического ответов, умерла от новой коронавирусной инфекции. Остальные 5 пациентов получали интерферонсодержащие схемы с модификацией доз (4 были сняты с терапии досрочно, 1 терапию завершил), устойчивый вирусологический ответ к 12-й неделе наблюдения ни у кого достигнут не был.

**Обсуждение**

В изученной нами выборке больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепечёночными проявлениями, ассоциированными с криоглобулинемией в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.), нескорректированная смертность составила 15% (95% ДИ 10—23%). Исследований с идентичным дизайном мы не встретили. Однако зарубежными авторами было опубликовано несколько достаточно репрезентативных работ, посвященных изучению смертности среди больных

с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией. Так, S. Retamozo et al. изучили данные от 279 пациентов (30 из департаментов авторов за 1995—2010 гг. и 249 из ранее опубликованных исследований) с жизнеугрожающими проявлениями криоглобулинемии, среди которых в течение 14 месяцев (диапазон от 3 до 120 месяцев) умерли 22% пациентов [8]. C. Mazzaro et al. с 1999 по 2013 г. наблюдали 246 пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, в большинстве случаев с клиническими проявлениями разной степени выраженности, среди которых в течение 9,2 лет умерло 29% (5-летняя выживаемость составила 84% (95% ДИ 78—88%), 10-летняя — 74% (95% ДИ 67—79%)) [6]. M.Viganò et al. изучили данные от 163 больных с диагностированной в 1994—1995 гг. ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, 18% которых умерло в течение 116 месяцев (17—130 месяцев). Таким образом, 10-летняя выживаемость составила 82% [7]. G. Lauletta et al. в 1990—2010 гг. наблюдали 141 больного с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим синдромом разной степени выраженности, смертность — в течение 5 лет составила 11,3%, 10 лет — 20,5%, 15 лет — 29,7% [5]. В ходе вышеуказанных исследований была также установлена зависимость выживаемости пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией от типа криоглобулинемии — выживаемость пациентов со II типом была хуже, чем с III [6]; от вовлеченности конкретных органов и систем в патологический процесс — например, выживаемость в случае вовлечения почек, кишечника, лёгких или нескольких органов сразу была значимо хуже, чем если вышеуказанные органы не повреждались [8]; от наличия цирротической трансформации печени на момент включения в исследование [7]; от проведения ПВТ — в отсутствие ПВТ выживаемость значимо хуже [5, 6, 8]. Таким образом, неоднородность данных обусловлена разным подходом авторов к формированию выборок: включением в анализ пациентов с криоглобулинемией II—III типов в разных пропорциях; больных без клинических проявлений криоглобулинемии или с клиническими проявлениями разной степени выраженности, в ряде случаев с жизнеугрожающими проявлениями; разным количеством пациентов с циррозом печени; разной пропорцией получивших ПВТ пациентов, а также разным количеством пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа в результате ПВТ; различным количеством пациентов и разными режимами патогенетической терапии; иными факторами риска смерти. Следует еще раз отметить, что в нашем исследовании фигурировали пациенты с ВГС/ВИЧ-инфекцией (26% от общей выборки), пациентов с гепатитом В не было. В выборку S. Retamozo et al. также были включены ВИЧ-инфицированные, но в меньшей пропорции [8], C. Mazzaro [6], M. Viganò [7] и G. Lauletta [5] ВИЧ-инфицированных не включали. В нашем исследовании на терапию были взяты более возрастные пациенты, имеющие более длительные сроки инфицирование ВГС, более высокие уровни криокрита (см. табл. 2). Ситуация связана с особенностями доступа к ПВТ в г. Санкт-Петербурге — бесплатно терапию могут получить только ВГС-инфицированные, имеющие инвалидность; в случаях ВГС/ВИЧ ко-инфекции бесплатно терапию могут получить пациенты за счет федерального обеспечения лекарственными препаратами Центра — в данном случае в первую очередь терапию получают пациенты с выраженным фиброзом/циррозом печени или клинически значимыми внепеченочными проявлениями.

Среди наших пациентов значимо и независимо с наступлением летального исхода были связаны только наличие сформированной цирротической трансформации печени (ОР = 5,336, 95% ДИ 1,888—15,083, p = 0,002) и отсутствие ПВТ (ОР = 3,710, 95% ДИ 1,326—10,383, p = 0,013). Коллеги также отмечают значимое положительное влияние проведения ПВТ на выживаемость пациентов [5, 6, 8]. При этом G. Lauletta [5] и S. Retamozo [8] выявили связь назначенной ПВТ с выживаемостью пациентов без указаний на наличие/отсутствие устойчивого вирусологического ответа. В одном исследовании указано, что даже в случае отсутствия вирусологического ответа (не ответившие пациенты и пациенты с рецидивом) после ПВТ содержащими интерферон режимами выживаемость пациентов значимо выше, чем пациентов, получавших только иммуносупрессивную терапию [6].

Развитие и прогрессирование внепеченочных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией, у больных ВГС-инфекцией существенно меняет паттерн причин смерти. В проведенном нами исследовании осложнения цирроза печени послужили основной причиной смерти лишь у 26% больных, у 69% были зафиксированы не ассоциированные с патологией печени причины смерти. Литературные данные по этому вопросу противоречивы: в исследовании C. Mazzaro с незначительным перевесом преобладала печеночно-ассоциированная смертность — 53% [6], в остальных исследованиях с явным перевесом доминировали внепеченочные причины смерти — 77—94% [5, 7, 8, 13, 14]. Так же, как и мы, коллеги фиксировали высокую частоту смертей от повреждения почек — 11—33% [5, 6, 14], сепсиса — 14,3—41,3% [5, 6, 8], сердечно-сосудистых причин — 14,3—16% [5, 6], несколько реже основной причиной выступают респираторные и иные причины [5, 6, 8, 14]. Преобладание не ассоциированной с патологией печени смертности связано с тем, что в ряде случаев прогрессирующие внепеченочные проявления, особенно в от-

сутствие адекватной ПВТ, начинают доминировать в клинической картине и определять ближайший прогноз [8]. Полученные сведения становятся особенно интересными в контексте проведенных экономических рассчетов, показывающих, что в развитых странах от 79% (у не получавших ПВТ пациентов) до 87% (у пролеченных пациентов) медицинских расходов связаны с лечением внепечёночных проявлений [15]. В Европейском регионе в 2018 г. общая ежегодная прямая медицинская стоимость, связанная с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, оценивалась в 2,17 млрд евро (€), причем стоимость на одного больного составляла от 899€ до 1647€ ежегодно. Согласно прогнозам, лечение препаратами прямого противовирусного действия приведет к экономии средств в размере 316 млн евро в год [16].

**Выводы**

1. В когорте пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, ассоциированными с криоглобулинемией в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.) нескорректированная смертность составила 15% (95% ДИ 10—23%).

2. Смертность среди больных ВГС- или ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием внепеченочных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией в отсутствие ПВТ, значимо выше, чем в случае проведения ПВТ (25% (95% ДИ 15—39%)) против 9% (95% ДИ 5—18%).

3. Риск летального исхода увеличивается в 5,3 раза при наличии цирротической трансформации печени и в 3,7 раз при отсутствии ПВТ.

4. В 69% случаев причины смерти не были ассоциированы с патологией печени.

**Литература**

1. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C / P. Cacoub, T. Poynard, P. Ghillani [et al.] // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42, N 10. — P. 2204-12.

2. Mazzaro, C. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy / C. Mazzaro, L. Quartuccio, L.E. Adinolfi [et al.] // Viruses. — 2021. — Vol. 13, N 11. — P. 2249.

3. Дунаева, Н.В. Частота встречаемости и факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией / Н.В. Дунаева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2021. — Т. 13, № 4. — С. 53—63.

4. Han, H.X. Clinical characteristics and outcome of patients with type  cryoglobulinemia / H.X. Han, X.X. Cao, W. Su [et al.] // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. — 2021. — Vol. 42, N 6. — P. 447-451.

5. Lauletta, G. Impact of Cryoglobulinemic Syndrome on the Outcome of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A 15-Year Prospective Study / G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca [et al] // Medicine (Baltimore). — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 245-256.

6. Mazzaro, C. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases / C. Mazzaro, L.D. Maso, E. Mauro [et al.] // Diseases. — 2018. — Vol. 6, N 2. — P. 35.

7. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M. Viganò, P. Lampertico, M.G. Rumi [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133, N 3. — P. 835-42.

8. Retamozo, S. Life-Threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients / S. Retamozo, C. Díaz-Lagares, X. Bosch [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 273-284.

9. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов [и др.] // *Нефрология*. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 89—115.

10. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. — 2021. — Т.25, № 5. — С. 10-82.

11. Levey, A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al] // Ann Intern Med. — 2009. — Vol. 150, N 9. — P. 604-12.

12. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А. Неустроева [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 1. — С. 37—41.

13. Della Rossa, A. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus / A. Della Rossa, A. Tavoni, A. D'Ascanio [et al.] // Scand J Rheumatol. — 2010. — Vol. 39, N 2. — P. 167-70.

14. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli [et al] // Semin Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 33, N 6. — P. 355-74.

15. Yamazaki, K. Clinical and economic burden of patients with chronic hepatitis C with versus without antiviral treatment in Japan: An observational cohort study using hospital claims data / K. Yamazaki, D. Macaulay, Y. Song [et al] // Infect Dis Ther. — 2019. — Vol. 8, N 2. — P. 285-299.

16. Cacoub, P. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe / P. Cacoub, P. Buggisch, J.A. Carrión [et al] // J Viral Hepat. — 2018. — Vol. 25, N 7. — P. 811-817.

**References**

1. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C / P. Cacoub, T. Poynard, P. Ghillani [et al.] // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42, N 10. — P. 2204-12.

2. Mazzaro, C. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy / C. Mazzaro, L. Quartuccio, L.E. Adinolfi [et al.] // Viruses. — 2021. — Vol. 13, N 11. — P. 2249.

3. Dunaeva, N.V. Incidence and risk factors of extrahepatic manifestations in patients with chronic HCV and HCV/HIV infection / N.V. Dunaeva, M.Yu. Pervakova, A.S. Mazing [et al] // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2021. — Vol. 13, N 4. — P. 53—63.

4. Han, H.X. Clinical characteristics and outcome of patients with type  cryoglobulinemia / H.X. Han, X.X. Cao, W. Su [et al.] // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. — 2021. — Vol. 42, N 6. — P. 447-451.

5. Lauletta, G. Impact of Cryoglobulinemic Syndrome on the Outcome of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A 15-Year Prospective Study / G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca [et al] // Medicine (Baltimore). — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 245-256.

6. Mazzaro, C. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases / C. Mazzaro, L.D. Maso, E. Mauro [et al.] // Diseases. — 2018. — Vol. 6, N 2. — P. 35.

7. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M. Viganò, P. Lampertico, M.G. Rumi [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133, N 3. — P. 835-42.

8. Retamozo, S. Life-Threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients / S. Retamozo, C. Díaz-Lagares, X. Bosch [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 273-284.

9. Smirnov, A.V. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches / A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravov [et al] // Nephrology (Saint-Petersburg). — 2012. — Vol. 16, N 1. — P. 89-115.

10. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.)

11. Levey, A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al] // Ann Intern Med. — 2009. — Vol. 150, N 9. — P. 604-12.

12. Neustroeva, Iu.A. Optimization of semiquantitative method for detection of cryoglobulins in a clinical diagnostic laboratory / Yu.A. Neustroeva, T.A. Tikhomirova, N.V. Dunaeva [et al.] // Klin Lab Diagn. — 2007. — N 1. — P. 37-41.

13. Della Rossa, A. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus / A. Della Rossa, A. Tavoni, A. D'Ascanio [et al.] // Scand J Rheumatol. — 2010. — Vol. 39, N 2. — P. 167-70.

14. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli [et al] // Semin Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 33, N 6. — P. 355-74.

15. Yamazaki, K. Clinical and economic burden of patients with chronic hepatitis C with versus without antiviral treatment in Japan: An observational cohort study using hospital claims data / K. Yamazaki, D. Macaulay, Y. Song [et al] // Infect Dis Ther. — 2019. — Vol. 8, N 2. — P. 285-299.

16. Cacoub, P. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe / P. Cacoub, P. Buggisch, J.A. Carrión [et al] // J Viral Hepat. — 2018. — Vol. 25, N 7. — P. 811-817.

*Авторский коллектив:*

*Дунаева Наталья Викторовна* — старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-741-88-20, e-mail: nvch@mail.ru

*Улитина Юлия Ивановна* — статистик отдела доклинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-951-679-37-29, e-mail: shevchik.u@gmail.com

*Колпащикова Елена Юрьевна* — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-906-251-09-63, e-mail: polet_orla@mail.ru

*Романова Светлана Юрьевна* — заведующая отделением хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. +7-921-919-82-57, e-mail: romanova_su@mail.ru

*Гусев Денис Александрович* — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)710-31-13, e-mail: gusevden-70@mail.ru