

СУДАЛГАА

ХЕПАТИТ С ВИРУСИЙН ХАЛДВАРЫН ҮЕД СИЙВЭНГИЙН КРИОГЛОБУЛИНЕМИ БА ЭЛЭГНИЙ ФИБРОЗЫН ЗЭРГИЙН ХАМААРЛЫГ СУДЛАХ НЬ

Г.Амин-Эрдэнэ¹, Д.Гантогтох¹, Ч.Төрмандуул², Ц.Юмчинсүрэн¹, Д.Долгион¹, Х.Энхмэнд¹, Ө.Болор¹,
Н.Отгонгэрэл¹, Д.Ганчимэг¹, Б.Тэгшжаргал¹, Л.Тулгаа¹, Б.Батболд¹

¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэн, АШУУИС

²Улаанбаатар Төмөр Замын Төв эмнэлэг, Эмнэлзүйн лаборатори
email: aminerdene.ims@mnums.edu.mn +976 99169617

Үндэслэл: Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын мэдээлснээр дэлхий дахинд ойролцоогоор 71 сая хүн хепатит С вирусийн (ХСВ) халдвар авсан бөгөөд үүний улмаас 2019 онд 299,000 гаруй хүн элэгний хатуурал, элэгний эсийн хорт хавдар өвчнөөр нас барсан байна.¹ Монгол улсын харьцангуй эрүүл хүн амын дунд хийсэн судалгаагаар ХСВ-ийн халдварын тархалт 8.5% байгаа нь халдварын өндөр тархалттай улсад тооцогддог.² ХСВ-ийн халдварын үед дан ганц элэгний үрэвсэл үүсэхээс гадна бусад эрхтэн тогтолцооны талаас эмгэг өөрчлөлт илэрдэг талаар судалгаануудад дурдаж байна.³ Вирусийн шалтгаант хепатитийн үеийн элэгний бус шинжүүдийн тархалтыг нарийвчлан тогтоогоогүй байгаа хэдий ч уг өвчний эмнэлзүйн хамаарал нь бусад орны судлаачдын анхаарлыг татаж буй асуудал хэвээр байгаа юм.

Элэгний бус шинж тэмдгүүдээс хамгийн түгээмэл тохиолддог нь криоглобулинеми юм. Криоглобулинеми хэмээх ойлголт нь цусанд нэг болон хэд хэдэн төрлийн иммуноглобулинуудын нэгдэл 37°C-аас доош температурт тунадасжиж эмнэлзүйд гурвал шинж тэмдгээр илэрдэг эмгэгийг хэлнэ.⁴ Энэ зүй тогтол нь in vitro (хүний биеэс гадна) бөгөөд тунадсыг эргэн халаахад тунадас

арилдаг жамтай. Манай оронд ХСВ-ийн архаг халдварын үед бусад эрхтэн тогтолцооны талаас илрэх эмгэгүүдийн талаар судалгааны ажил хомс байгаа бөгөөд гадаадын эрдэмтэд уг эмгэгийн шалтгаан, эмгэг жамын талаарх судалгаанд ихээхэн анхаарал хандуулж байгаа энэ үед бид өөрийн орондоо энэхүү судалгааны ажлыг хийх нь дэлхий дахинтай хөл нийлүүлэн алхахад дөхөм болно. Монгол Улсын Засгийн газрын шийдвэрээр хэрэгжиж буй “Элэг бүтэн Монгол” хөтөлбөрийн хүрээнд 2017 оны байдлаар 363 500 хүн элэгний В, С вирус илрүүлэх шинжилгээнд хамрагдсанаас 58 545 иргэн С вирусийн, 31 088 иргэн В вирусийн халдвартай болох нь тогтоогдож зөвхөн нэг жилийн хугацаанд 34.6% эмчилгээнд хамрагджээ. 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 зайлшгүй шаардлагатай байна.

Зорилго: Хепатит С вирусийн халдварын үед криоглобулинемийг элэгний фиброзын үе шаттай уялдуулан судалж,

эмнэлзүйн хамаарлыг тогтоох

Арга аргачлал: Судалгааг 2023 оны 03 сарын 20-оос 2024 оны 07 сарын 01-ний өдөр хүртэл дескриптив судалгааны нэг агшингийн загвараар гүйцэтгэсэн. Судалгаанд оролцогчдыг ШУГТЭ-ийн Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасаг, Төмөр замын төв эмнэлгийн эмнэлзүйн лаборатори, Хаппи-веритас эмнэлгээр үйлчлүүлсэн ХСВ-ийн идэвхтэй халдвартай 200 хүнийг сонгож асуумж авч, цусны сорьц цуглуулсан. Асуумжаар тухайн хүний 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 индексээр таргалалтын зэргийг тодорхойлов. Криоглобулинемийн арьсны үзлэг хийж, хөлийн шилбэ, шагай хэсгийн тууралт, шарх шархлаа, сорвижилтын байдлыг үнэлсэн. Судалгаанд оролцогчдоос цуглуулсан сорьцод цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, биохимийн шинжилгээ (элэг, бөөрний үйл ажиллагаа) хийсэн. Элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус (APRI, FIB-4) аргаар элэгний үнэлж, чихрийн шижин, артерийн гипертензи, бөөрний архаг өвчин, элэгний архаг эмгэг, гиперлипидемиг стандарт асуумжаар тодорхойлов. Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг MDRD GFR Equation цахим аргаар тооцлоо. Судалгаанд хамруулах шалгуурт HCV RNA тоолох шинжилгээнд идэвхжилтэй гарсан оролцогчдыг хамруулсан. Харин HBV, HDV хавсарсан

халдвартай, элэгний болон бусад эрхтэн тогтолцооны төгсгөлийн шатанд байгаа, мансууруулах бодис хэрэглэдэг, жирэмсэн хүмүүсийг судалгааны хасах шалгуурт оруулсан.

Криоглобулинемиг тодорхойлох: Үл бүлэгнүүлэгч агуулаагүй хуруу шилэнд стандартын дагуу, 8 мл цус авсан. Авсан дээжийг бүлэгнэж дуустал 1 цаг хөдөлгөөнгүй, тасалгааны хэмд байлгана. Дээжийг центрифугт эргүүлж ийлдсийг ялгасны дараа +4C хэмийн хөргөгчид 7 хоногийн турш хадгалж улмаар тасалгааны температурт 30 минут байлгасны дараа тунадас үүссэн байдлаар криоглобулинемиг илрүүлсэн. Үр дүнгийн боловсруулалтыг SPSS-26 программаар гүйцэтгэсэн. Бүлгийн хооронд статистикийн үнэн магадтай ялгаа байгаа үгүйг шалгаж, регрессийн анализ, Хи квадратын аргуудаар шалган статистик магадлалыг гаргасан. P утга 0.05-аас бага байвал таамаглал үнэн магадлалтай байх шалгуурыг хангаж байна гэж үзсэн.

Үр дүн:

Судалгаанд нийт 200 хүн хамрагдсан ба үүнээс эрэгтэй 71 (35.5%), эмэгтэй 129, дундаж нас 53.39 ± 13.0 байв. Криоглобулинемийн уургийн тунадсыг нийт 148 хүнд тодорхойлсон ба үүнээс эрэгтэй 50 (33.7%) эмэгтэй 98 (66.2%) хүн байсан. Криоглобулинемийн уургийн тунадас 89 хүнд буюу судалгаанд оролцогчдын 60.1% илэрсэн. Харин 59 хүнд буюу 39.9% илрээгүй байна.

Table 1. Study characteristics in groups with and without cryoglobulinemia are compared

Characteristics	All	Cryoglobulinemia (+)	Cryoglobulinemia (-)	p value
Gender, %				
Male	50 (33.7%)	28 (56.0%)	22 (44.0%)	0.463
Woman	98 (66.2%)	61 (62.2%)	37 (36.2%)	
Age, (mean/SD)	53.39±13.0	54.62±12.4	50.44±13.57	0.056
BMI, (mean/SD)	27.06±4.8	27.33±5.4	26.42±4.0	0.276
DM, %				
+	13 (8.8%)	10 (76.9%)	3 (23.0%)	0.189
-	134 (91.1%)	78 (58.2%)	56 (41.7%)	
CHC, %				
+	126 (91.3%)	78 (61.9%)	48 (38.0%)	
-	12 (8.6%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	0.450
GOT, (mmol/L)	60.56±61.5	50.92±32.9	59.28±53.0	0.239
GPT, (mmol/L)	79.66±94.9	76.77±109.8	85.67±95.4	0.612
ALP, (mmol/L)	118.55±69.9	139.16±102.0	119.41±66.6	0.536
PLT,	215.66±66.6	210.90±61.2	228.39±70.9	0.113
FIB4,	2.13±1.9	2.01±1.6	1.76±1.4	0.354
APRI,	0.83±0.9	0.70±0.6	0.77±0.7	0.553
eGFR, ml/min per 1.73m ²	92.13±34.8	90.68±33.7	94.02±40.5	0.587

BMI-биеийн жингийн индекс, DM-чихрийн шижин өвчин, CHC-элэгний архаг эмгэг, GOT-аспартам аминотрансфераза, GPT-аланин аминотрансфераза, ALP-шүлтлэг фосфатаза, PLT-ялтас эс, FIB4- four index of fibrosis, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, eGFR-мүүдгэнцрийн шүүлтийн хурд

Хүснэгт 1-ээс харахад криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн дундаж нас 54.62±12.4, криоглобулинеми илрээгүй бүлгийн дундаж нас 50.44±13.57 байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p<0.01$). Хавсарсан эмгэгийг авч үзэхэд криоглобулинеми илэрсэн бүлгээс 10 (76.9%) хүн, криоглобулинеми илрээгүй бүлгээс 3 (23.0%) оролцогч чихрийн шижинтэй байна ($p<0.189$). Элэгний архаг эмгэг криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн 78 (61.9%), криоглобулинеми илрээгүй бүлгийн 48 (38.0%) оролцогчид илэрсэн ч статистикийн хувьд ялгаа илрээгүй ($p<0.450$). Биеийн жингийн индекс (БЖИ)-ээр таргалалтын зэргийг тогтооход криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн БЖИ дундаж 27.33±5.4, криоглобулинеми илрээгүй бүлгийн БЖИ дундаж 26.42±4.0

байгаа нь бүлэг хооронд ялгаагүй байсан. Лаборатори үзүүлэлтийг харьцуулахад криоглобулинемитэй бүлэгт аспартат аминотрансфераза (Асат), аланин аминотрансфераза (Алат)-ийн хэмжээ бага, шүлтлэг фосфатазын хэмжээ их, ялтас эс буюу тромбоцитын хэмжээ бага байгаа нь ажиглагдлаа. Элэгний фиброзын зэрэг бүлэг хооронд ялгаагүй гарсан. Бөөрний үйл ажиллагааг түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдаар үнэлсэн. Ингэхэд криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн дундаж түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд криоглобулинеми илрээгүй бүлгээс бага гарсан (90.68±33.7 vs 94.02±40.5) боловч статистик ялгаа илрээгүй ($p<0.587$) (Хүснэгт 1).

Table 2. Evaluation of liver fibrosis severity in groups with and without cryoglobulinemia

Parameter	FIB4>3.25			FIB4<3.25		
	Cryoglobulinemia (+)	Cryoglobulinemia (-)	p value	Cryoglobulinemia (+)	Cryoglobulinemia (-)	p value
Cryoglobulinemia, %	16 (10.8%)	7 (4.7%)	0.001	73 (49.3%)	52 (35.1%)	0.001
Gender, %						
Male	5	3	0.591	23	19	0.557
Woman	11	4		50	33	
Age, (mean/SD)	61.06±10.4	61.43±9.4	0.937	53.21±12.5	48.96±13.4	0.072
BMI, (mean/SD)	26.49±4.2	28.05±3.4	0.370	27.52±5.6	26.21±4.1	0.158
CHC, %						
+	13	6	0.794	65	42	0.302
-	2	1		4	5	
GOT, (mmol/L)	83.00±35.8	75.85±29.1	0.648	43.89±27.9	57.05±55.3	0.083
GPT, (mmol/L)	69.17±35.5	79.77±51.6	0.573	78.43±120.28	86.46±100.1	0.694
PLT	151.69±56.2	122.43±44.4	0.238	223.88±54.6	242.65±61.2	0.074
APRI	1.54±1.0	1.76±1.0	0.640	0.52±0.3	0.64±0.6	0.190
eGFR	90.07±44.5	92.14±55.2	0.925	90.81±31.2	94.27±38.8	0.852

BMI-биеийн жингийн индекс, CHC-элэгний архаг эмгэг, GOT-аспартат аминотрансфераза, GPT-аланин аминотрансфераза, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, ТШХ-түүдэгэнцрийн шүүлтийн хурд

Элэгний фиброзын оноо (F3-F4) 3.25 дээш буюу илэрхий фиброзтой бүлэгт криоглобулинеми илэрсэн 16 (10.8%), илрээгүй 7 (4.7%) хүн байна. Насны хувьд илэрхий фиброзтой (F3-F4) бүлгийн дундаж нас илүү өндөр байгаа нь ажиглагдлаа. Харин элэгний фиброзын оноо (F0-F2) 3.25 доош бүлгийн криоглобулинеми илэрсэн

оролцогчдын дундаж нас 53.21±12.5, криоглобулинеми илрээгүй оролцогчдын дундаж нас 48.96±13.4 байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.01$). Ялтас эс буюу тромбоцит нь элэгний фиброзын оноо (F3-F4) 3.25 дээш бүлэгт багассан байна (Хүснэгт 2).

Table 3. Compared groups with and without cryoglobulinemia by gender

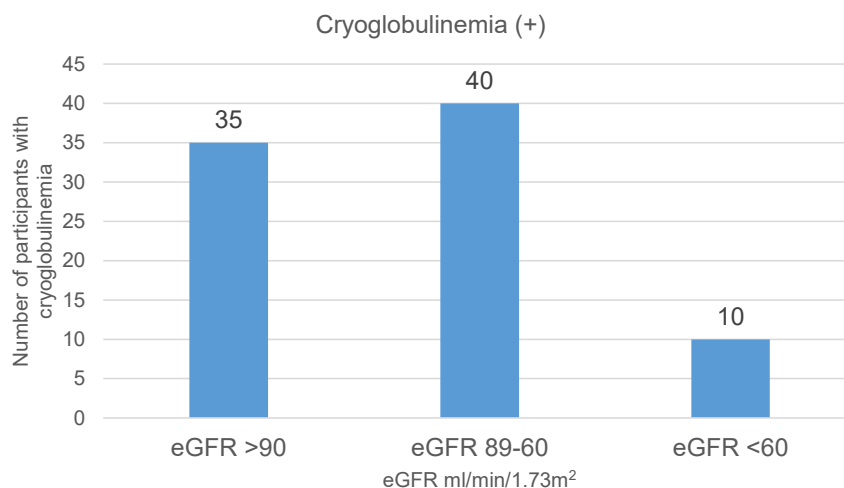
Parameter	Male			Woman		
	Cryoglobulinemia (+)	Cryoglobulinemia (-)	p value	Cryoglobulinemia (+)	Cryoglobulinemia (-)	p value
Gender, %	28 (56.0%)	22 (44.0%)	0.125	61 (62.2%)	37 (36.2%)	0.142
Age, (mean/SD)	55.21±15.7	47.18±14.5	0.070	54.34±10.8	52.38±12.7	0.417
BMI, (mean/SD)	27.24±3.9	26.42±3.6	0.456	27.38±6.0	26.42±4.3	0.407
GOT, (mmol/L)	51.46±35.7	86.74±69.5	0.024	50.67±31.8	42.96±31.3	0.246
GPT, (mmol/L)	75.14±53.7	136.38±132.3	0.030	77.52±128.0	55.51±44.2	0.316
ALP	195.99±75.9	106.37±64.4	0.057	122.92±104.8	136.79±71.3	0.772
PLT	192.64±45.6	228.23±71.3	0.037	219.28±65.8	228.49±71.7	0.518
APRI	0.79±0.9	1.08±0.8	0.264	0.66±0.5	0.59±0.7	0.589
eGFR	95.11±33.0	96.08±37.4	0.923	88.64±34.1	92.79±42.7	0.597

BMI-биеийн жингийн индекс, GOT-аспартат аминотрансфераза, GPT-аланин аминотрансфераза, ALP-шүлтлэг фосфотаз, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, eGFR-түүдэгэнцрийн шүүлтийн хурд

Эрэгтэй, эмэгтэй хүйсэд криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн хувь илүү өндөр байна. Хүйсийг харьцуулахад эрэгтэйчүүдээс эмэгтэйчүүдэд криоглобулинеми өндөр илэрсэн байна (28/56.0% vs 61/62.2%). Эрэгтэйчүүдийн криоглобулинеми илэрсэн ба илрээгүй оролцогчдын дундаж

нас 55.21 ± 15.7 vs 47.18 ± 14.5 ялгаатай байлаа ($p < 0.01$). Харин криоглобулинеми илэрсэн эрэгтэйчүүдийн аспартат аминотрансферазын хэмжээ (Асат) (51.46 ± 35.7 vs 86.74 ± 69.5) криоглобулинеми илрээгүй бүлгээс бага байв.

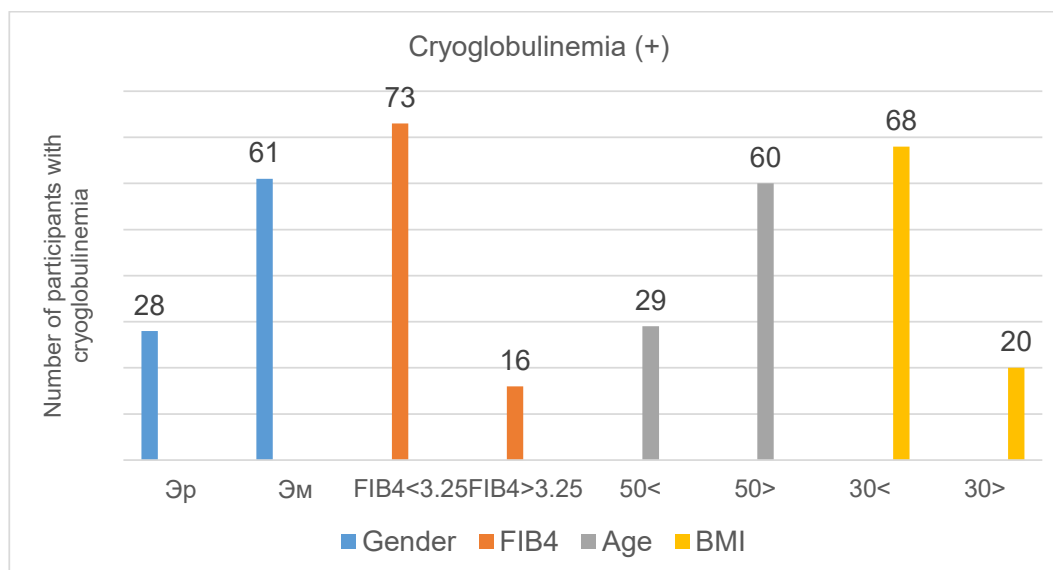
Figure 1. Cryoglobulinemia manifestation in the chronic kidney disease stage



Судалгаанд оролцогчдын түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг тооцоолж, бөөрний архаг өвчний I-III үе шатанд хуваасан. Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 90 мл/мин/1.73м² дээш, криоглобулинеми

илэрсэн 35 оролцогч, түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 89-60 мл/мин/1.73м² хооронд 40 оролцогч, түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 60 мл/мин/1.73м² доош 10 оролцогч байна (Зураг 1).

Figure 2. Assessment of cryoglobulinemia prevalence by age, body mass index, fibrosis grade, and gender



Криоглобулинеми нь эмэгтэйчүүд, элэгний фиброзын зэргийн оноо (F0-F2) 3.25 доош, 50 дээш настай, БЖИ-30 доош бүлэгт илүү өндөр байгаа нь ажиглагдлаа.

Ялангуяа элэгний фиброзын зэргийн оноо (3.25), насны хооронд ялгаатай байдлаар илэрсэн байна (Зураг 2).

Table 4. Cryoglobulinemia-related factors using univariate and multivariate logistic regression analysis

Characteristics	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	P value
Age	1.02	0.99-1.05	0.059	1.03	0.99-1.06	0.074
Gender	1.05	0.37-2.99	0.917	1.34	0.62-2.87	0.444
CKD	1.57	0.43-5.68	0.487	1.50	0.67-3.37	0.323
DM	3.68	0.40-33.3	0.245	0.45	0.11-1.82	0.267
FIB4 >1.45	0.38	0.38-1.03	0.069	1.04	0.42-2.56	0.922
APRI	1.15	0.54-2.41	0.712	0.70	0.35-1.39	0.313
eGFR <60	0.99	0.97-1.00	0.293	0.63	0.22-1.75	0.379

CKD-бөөрний архаг өвчин, DM-чихрийн шижин өвчин, FIB4- four index of fibrosis, APRI-aspartate aminotransferase to platelet ratio index, eGFR-мүүдгэнцрийн шүүлтийн хурд

Нэг хүчин зүйлийн логистик регрессийн шинжилгээгээр криоглобулинеми илрэхэд нас (OR 1.02, 95% CI 0.99-1.05, $p=0.059$), элэгний фиброзын зэргийн оноо 1.45 дээш (F0-F2) (OR 0.38, 95% CI 0.38-1.03, $p=0.069$) байх нь хамааралтай байна (Хүснэгт 4).

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаагаар бид манай оронд тархалт өндөр ХСВ-ийн халдвартай, эмчилгээ хийлгээгүй нийт 200 оролцогчдод криоглобулинеми тархалтыг үнэлж, элэгний фиброзын зэргийн хамаарлыг судаллаа. Судалгаанд оролцогчдоос цуглуулсан сорьцод лабораторийн шинжилгээ хийж, криоглобулинеми уургийн тунадсыг үнэлсэн. Судалгаанд хамрагдсан ХСВ-ийн халдвартай 200 оролцогчоос 148 хүний ийлдэст криоглобулинеми уургийн тунадсыг тодорхойлсон. Үүнээс эрэгтэй 50, эмэгтэй 98 оролцогч байлаа. Криоглобулинеми уургийн тунадас тодорхойлсон 148 оролцогчоос 89 (60.1%) хүний ийлдэст криоглобулинеми уургийн тунадас илэрсэн бол 59 (39.8%) хүний ийлдэст илрээгүй байна. Криоглобулинеми илэрсэн 89 оролцогчийн дундаж нас 54.62 ± 12.4 , эмэгтэйчүүд дийлэнх буюу 61 (62.2%)

эзэлж байгаа нь бидний судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн эзлэх хувь өндөр байгаатай холбоотой байж болох юм.

Манай судалгаанд хамрагдсан ХСВ-ийн халдвартай хүн амын дунд криоглобулинеми тархалт 60.1% байна. F.A.Mariana нар (2019)⁵-ын Бразил улсын ХСВ-ийн халдвартай хүн амд хийсэн судалгаанд криоглобулинеми тархалт 48.5% байгаа нь бидний судалгааны криоглобулинеми тархалтаас бага хувьтай байна. Бразилын судалгаанд криоглобулинеми илэрсэн 33, илрээгүй 35 оролцогч байсан. Криоглобулинеми илэрсэн оролцогч нарын дундаж нас 56.4, эмэгтэйчүүд 66.7% эзэлж байна. Энэ нь манай судалгааны криоглобулинеми илэрсэн оролцогч нарын дундаж нас, эмэгтэйчүүдийн эзлэх хувьтай ойролцоо байлаа.

Бидний судалгаагаар нэг хүчин зүйлийн шинжилгээгээр нас, элэгний хөнгөн зэргийн фиброз (F0-F2) нь криоглобулинемитэй хамааралтай байсан. С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед өндөр нас нь ихэвчлэн криоглобулинемитэй холбоотой байдаг. ХСВ-ийн архаг

халдварын үед криоглобулинеми болон элэг өөхлөлтийн хоорондын хамаарлыг тодорхойлсон байдаг⁶. S.David нарын Франц улсад хийгдсэн судалгаанд криоглобулинемитай өвчтөнүүдийн 48%-д элэг өөхлөлт (>10%) илэрсэн бол криоглобулинемигүй өвчтөнүүдийн 32%-д элэг өөхлөлт илэрсэн байна. Манай судалгаанд элэг өөхжилтэйг үнэлээгүй учраас тус судалгаатай харьцуулалт хийх боломжгүй байлаа. ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнд элэг өөхжилд 2 замаар үүсдэг: бодисын солилцооны эсвэл вирусийн шалтгаант. ХСВ-ийн халдварын үед липидийн солилцоо болон криоглобулинеми хоёрын хооронд хамаарал бий гэсэн судалгааны ажлууд байдаг⁷. Бага нягтралттай липопротейн (БНЛП) нь холимог криоглобулинеми дэх ХСВ-тэй холбоотой. Криоглобулинеми үүсэхэд нөлөөлдөг нэг механизм нь аполипопротейн-Е2 агуулсан С вирус бага нягтралттай липопротейны нэгдлүүд цусны эргэлтэнд тогтвортой байх явдал юм⁷. Цаашилбал, ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд үүсэх васкулитийн үед БНЛП-ны рецепторууд нь эрүүл хүний арьстай харьцуулахад кератиноцит эсэд илүү идэвхэждэг байна. ХСВ-ийн халдвартай, криоглобулинеми илэрсэн өвчтөнүүдийн захын цус, элгэнд үрэвслийн эсрэг цитокины нийлэгжил (жишээлбэл, хавдар үхжүүлэгч хүчин зүйл-TNF) криоглобулинеми-сөрөг өвчтөнүүдтэй харьцуулахад илүү явагддаг нь ажиглагдсан⁸. Иймээс үрэвсэлтэй холбоотой БНЛП-ны рецепторын нийлэгжил нэмэгдэх нь ХСВ-ийн халдвартай, криоглобулинемитэй өвчтөнүүдийн элгэнд липидийн хуримтлалыг үүсгэдэг.

SM.Weiner нарын Герман улсад хийсэн судалгаанд криоглобулинемитай өвчтөнүүдийн дунд элэгний фиброзын хүнд зэрэгтэй (F3-F4) өвчтөнүүд криоглобулинемигүй өвчтөнүүдээс илүү олон байсан (32% ,12%)⁹. Манай

судалгаанд криоглобулинемитэй оролцогч нарт элэгний фиброзын хүнд зэрэг (F3-F4) 16/10.8% хүнд, криоглобулинемигүй оролцогч нарт 7/4.7% хүнд илэрсэн нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна. ХСВ-ийн архаг хүндрэл ба криоглобулинеми хоорондын эерэг хамаарал нь маргаантай асуудал хэвээр байна. ХСВ-ийн халдвартай криоглобулинемитай өвчтөнүүдэд газарзүйн байрлалын хүчин зүйлүүд өөр өөрөөр нөлөөлдөг байж болзошгүй. Манай орны эрс тэс уур амьсгалтай холбоотойгоор криоглобулинемиийн тунадас үүсэхгүй байх, криоглобулинемиийн үеийн эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд бүдэг илрэх эсвэл илрэхгүй байх магадлалтай юм.

Криоглобулинеми нь хөлийн шагайн хэсэгт жижиг, цэгчилсэн, улаан тууралт илрэх, ядарч сульдах, үе мөч өвдөх зэрэг шинж тэмдгүүд элэгний архаг өвчний суурин дээр илэрч зарим тохиолдолд арьсны шархлаа, судасны үрэвсэл (доод мөчдийн жижиг судасны васкулит) зэргээр хүндэрдэг¹⁰. Гэвч цусанд криоглобулинемиийн тунадас үүссэн боловч эмнэлзүйн шинж тэмдэг илрэхгүй байж болно. Манай судалгаанд хамрагдсан зарим ХСВ-ийн халдвартай оролцогч нарт хийсэн эмнэлзүйн үзлэгээр хөлийн шилбэ, шагайн хэсгээр васкулитийн үеийн арьсны эмгэгшилтэй төстэй шархлаат тууралт, хуучин сорви зэрэг өөрчлөлтүүд илэрсэн.

Криоглобулинемитай өвчтөнүүдийн өвчлөлийн үргэлжлэх хугацаа уртассанаар элэгний цирроз-д хүргэх чухал эрсдэлт хүчин зүйл болдог боловч S.David нарын судалгаагаар нотлогдоогүй байна¹¹. Z.Kayali нар (2002)-ын мета анализ судалгаагаар судалгаанд оролцогчдын нас, хүйс, халдвар авсан хугацаа зэргийг ижилсүүлсний дараа элэгний цирроз болон криоглобулинемиийн хамаарлыг судлахад ач холбогдол бүхий хамааралтай байв¹².

Гэсэн хэдий ч түүврийн хэмжээ бага (100-с бага), криоглобулинеми шинж чанарыг (өөрөөр хэлбэл төрөл, түвшин, холбогдох шинж чанарууд) нарийн тодорхойлоогүй байсан. Энэхүү том судалгаанд криоглобулинеми нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой холбоотой бие даасан хүчин зүйл болох нь батлагдав.

Криоглобулинеми ба элэгний фиброзын хоорондын холбоог тайлбарласан эмгэг жамын механизмууд одоог хүртэл тогтоогдоогүй байна. Элэгний үрэвсэлд эсийн дархлааны урвал нөлөөлдөг гэж үздэг¹³. Үрэвслийн эсүүд болон гепатоцит эсүүд элэгний стеллат (stellate cells) эсийн идэвхжилийг өдөөж фиброгенез-д хүргэдэг. Шинээр гарч ирж буй нотолгоонууд нь ХСВ-тэй холбоотой холимог криоглобулинемитай өвчтөнүүдэд ХСВ-ийн халдварын эсрэг тодорхой дархлааны хариу урвал үзүүлдэг болохыг харуулж байна⁸. Хавдар үхжүүлэгч хүчин зүйл (TNF- α) нь ХСВ-тэй криоглобулинемитай өвчтөнүүдийн элгэнд их хэмжээгээр нийлэгжиж¹⁴, элэгний эсэд исэлдэлтийн стрессийг үүсгэж¹⁵, үрэвслийн эсүүдийг өдөөж архаг хүндрэлд хүргэдэг.

Сүүлийн үеийн судалгаагаар В эсүүд элэгний фиброз үүсэхэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болох нь батлагдсан¹⁶. ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдийн элэгний доторх лимфоид зангилаа үүсэхэд В эс нь элэгний гаднах шинж тэмдгүүд түүний дотор криоглобулинемитай байнга холбоотой байдаг¹⁷. Манай судалгаа нь ХСВ-ийн архаг халдварын үеийн шинж тэмдэггүй эсвэл шинж тэмдэг илэрсэн криоглобулинемитай өвчтөнүүдийн элэгний фиброзын зэргийн хамаарлыг судалсан суурь судалгаа юм. ХСВ-ийн халдвартай криоглобулинемитэй өвчтөнүүдийн дийлэнх нь васкулитгүй болон шинж тэмдэггүй эсвэл өвөрмөц бус шинж тэмдэг илэрч байв (жишээлбэл, үений өвдөлт, ядрах). Тиймээс бид

цаашид холимог криоглобулинемийн васкулитийн хамгийн өвөрмөц илрэл болох пурпура, бөөр, мэдрэлийн гэмтэл зэрэг шинж тэмдгийн криоглобулинемиг судлах шаардлагатай. Бидний судалгаанд хамрагдсан зарим криоглобулинемитай өвчтөнүүдэд бөөрний биопси шинжилгээгээр мембранопротрофиератив гломерулонефрит болон мембранозний нефропати оношлогдсон хоёр хүн байсан.

Chia-Yen Dai нарын^{18,19} (2018, 2022, 2024) Тайвань улсад хийсэн судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд криоглобулинемийн тархалт 32.0%, 34.5%, 15.9% байна. Энэ манай ХСВ-ийн халдвартай Монгол өвчтөнүүдийн криоглобулинемийн тархалтаас (60.1%) бага хувьтай илэрчээ. Chia-Yen Dai нарын (2024) судалгаанд криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн дундаж нас 63.27 ± 11.9 , эмэгтэйчүүд 512 буюу 38.0% эзэлж байна. Монгол хүмүүсийн криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн үзүүлэлттэй харьцуулахад: Тайваний криоглобулинеми илэрсэн өвчтөнүүдийн дундаж нас илүү өндөр (54.62 ± 12.4 vs 63.27 ± 11.9), харин эмэгтэйчүүдийн эзлэх хувь бага байна ($61/62.2\%$ vs $512/38.0\%$). ХСВ-ийн халдвартай Монгол өвчтөнүүдэд криоглобулинеми илрэхэд нас, элэгний хөнгөн зэргийн фиброзтой (F0-F2) байх нь хамааралтай байсан. Харин Тайваний ХСВ-тай хүмүүст криоглобулинеми илрэхэд нас, элэгний хүнд зэргийн фиброз (F3-F4), түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд 60-аас доош буюу бөөрний архаг өвчтэй байх нь хамааралтай байлаа. Монгол, Тайваний ХСВ-ийн халдвартай хүмүүст криоглобулинемийн уургийн тунадас илрэхэд нас, элэгний фиброзт өөрчлөлт хамааралтай байгааг тогтоосон. Түүнчлэн Монгол-Тайваны криоглобулинеми илэрсэн бүлгийн дундаж нас, элэгний фиброзын зэрэг (FIB4, APRI) илрээгүй бүлгээс илүү өндөр байна.

Дүгнэлт:

1. Хепатит С вирусийн халдвартай өвчтөнд криоглобулинеми илрэхэд нас, элэгний фиброзын зэрэг (F0-F2) хамааралтай байна.
2. Хепатит С вирусийн идэвхтэй халдвартай хүмүүст нас ахих тусам элэгний үрэвсэл даамжирч байгаа тул элэгний фиброзын зэргийн оноо нэмэгдэж байна.

Ёс зүйн зөвшөөрөл: ЭМЯ-ны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын Хорооны 2023 оны 03 сарын 27-ны өдрийн 23/019 тоот тогтоолоор судалгааг хэрэгжүүлэх зөвшөөрөл авсан.

Ном зүй:

1. Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-176.
2. Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolian adults. *J Viral Hepat.* 2017;24(9):759-767.
3. Cacoub P, Gagnani 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. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep.* 2012;6(1):3-8.
5. Aguiar MF, Faria-Janes AL, Garcia-Brandes GI, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):685-692.
6. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204-2212.
7. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol.* 1997;19(1):111-129.
8. Loffreda S, Muratori P, Muratori L, Mele L, Bianchi FB, Lenzi M. Enhanced monocyte Th1 cytokine production in HCV-infected cryoglobulinemic patients. *J Hepatol.* 2003;38(2):230-236.
9. Weiner SM, Berg T, Berthold H, et al. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany. *J Hepatol.* 1998;29(3):375-384.
10. 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.
11. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2006;43(6):1337-1345.
12. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2002;36(4 Pt 1):978-985.
13. Liaw YF, Lee CS, Tsai SL, et al. T-cell-mediated autologous hepatocytotoxicity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1995;22(5):1368-1373.
14. Saadoun D, Boyer O, Trebeden-Negre H, et al. Predominance of type 1 (Th1) cytokine production in the liver of patients with HCV-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol.* 2004;41(6):1031-1037.
15. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209-218.
16. Novobrantseva TI, Majeau GR, Amatuucci A, et al. Attenuated liver fibrosis in the absence of B cells. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3072-3082.
17. Sansonno D, Lauletta G, De Re V, et al. Intrahepatic B cell clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Eur J Immunol.* 2004;34(1):126-136.
18. 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.
19. 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.

ABSTRACT

STUDYING THE RELATIONSHIP BETWEEN CRYOGLOBULINEMIA AND LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

G.Amin-Erdene¹, D.Gantogtokh¹, Ch.Turmanduul², Ts.Yumchinsuren¹, D.Dolgion¹, Kh.Enkhmend¹, U.Bolor¹, N.Otgongere¹, D.Ganchimeg¹, B.Tegshjargal¹, L.Tulgaa¹, B.Batbold¹

¹Institute of Medical Sciences named after T.Shagdarsuren, MNUMS

²Ulaanbaatar railway central hospital

email: aminerdene.ims@mnums.edu.mn

+97699169617

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection has both hepatic and extrahepatic manifestations, and it is one of the leading cause of liver transplantation. There's limited research on extrahepatic symptoms of chronic HCV in Mongolia, thus we aimed to investigate the relationship between cryoglobulinemia and it's related factors.

Methods: The study included 200 participants with active HCV, collecting blood samples for various tests (biochemical analysis, kidney function, and cryoglobulinemia detection). The degree of liver fibrosis was assessed using APRI and FIB4 scores, and the study evaluated other health conditions through a questionnaire. Statistical analysis was performed using SPSS-26.

Results: Out of 200 participants, 148 checked for cryoglobulin precipitation and 89 (60.1%) were positive. There was a statistically significant age difference between those with and without cryoglobulinemia (54.62 vs. 50.44 years). A higher percentage of participants with cryoglobulinemia had significant liver fibrosis (10.8% vs. 4.7% without). Liver fibrosis scores tended to increase with age, especially in men.

Conclusion: Liver fibrosis scores above 3.25 are associated with older age, lower platelet counts, elevated AST and ALT levels, and the presence of cryoglobulinemia. FIB4 scores were higher in men with active HCV and cryoglobulinemia.

Reviewer Altantuya.I MD., PhD