

Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С

Е.Е. Старостина¹, М.В. Соколова¹, Л.М. Самоходская¹, Т.П. Розина^{1,2}, Т.Н. Краснова^{1,2}, Е.Б. Яровая¹, Н.А. Мухин^{1,2}

¹ ГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C

Ye.Ye. Starostina¹, M. V. Sokolova¹, L.M. Samokhodskaya¹, T.P. Rozina^{1,2}, T.N. Krasnova^{1,2}, Ye.B. Yarova¹, N. A. Mukhin^{1,2}

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education

«Lomonosov Moscow State University», Moscow, the Russian Federation

² Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить клиническую и прогностическую значимость носительства различных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Aim of investigation. To estimate the clinical and prognostic value of carriage of various blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C (CHC).
Material and methods. Original study included overall 200 patients with CHCs and liver cirrhosis in its out-

Старостина Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, терапевт, Медицинский Научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова

Starostina Yekaterina Ye. — PhD, Medical Science Centre of Lomonosov Moscow State University.

Contact information: starostinaee@gmail.com

Соколова Мария Вячеславовна — студентка МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: maria_world@mail.ru

Самоходская Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, заместитель директора МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, доцент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: slm@fbm.msu.ru

Розина Тэона Павловна — кандидат медицинских наук, доцент факультета фундаментальной медицины МГУ им.

М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: alrozin@ya.ru

Краснова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент факультета фундаментальной медицины МГУ им.

М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; krasnovamgu@yandex.ru

Яровая Елена Борисовна — доктор физико-математических наук, доцент механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: yarova@mech.math.msu.ru

Мухин Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: moukhin-nephro@yandex.ru

Поступила: 28.04.2016 / Received: 28.04.2016

Материал и методы. В исследование включены 200 больных ХГС и циррозом печени в его исходе, разделенные на 3 группы: без криоглобулинемии (КГ, $n=123$), с бессимптомной криоглобулинемией (БСКГ, $n=40$) и с криоглобулинемическим васкулитом (КГВ, $n=37$). Определение полиморфизма исследуемых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом кривых плавления.

Результаты. У больных с КГВ по сравнению с больными с БСКГ достоверно чаще встречаются мутантная аллель 4G (отношение шансов — ОШ — $4G=2,008$) и генотипы 5G4G+4G4G (ОШ $5G4G+4G4G=4,950$) гена PAI -6755G/4G, а по сравнению с больными без КГ — мутантный генотип CC гена ITGB3 1565 T/C ($p=0,047$). В многофакторном анализе при сравнении групп больных с КГВ и без него независимыми факторами развития васкулита являются количество мутантных аллелей генов PAI -6755G/4G и ITGB3 1565 T/C и длительность инфицирования, а при сравнении групп больных с КГВ и БСКГ — только количество мутантных аллелей данных генов. У больных с КГВ аллель С и гомозиготность CC гена ITGB3 1565 T/C ассоциированы с поражением почек, аллель С и генотипы с ней (TC+CC) гена ITGB3 1565 T/C — с поражением мышц и нервной системы.

Заключение. Носительство мутантных генотипов генов PAI -6755G/4G и ITGB3 1565 T/C является фактором, который позволяет прогнозировать развитие КГВ у больных ХГС, и может определять клинические проявления последнего.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемический васкулит, полиморфизм генов, тромбофилия, гемостаз, тромбоцитарные рецепторы.

come, who were divided into 3 groups: patients without cryoglobulinemia (CG, $n=123$), those with asymptomatic cryoglobulinemia (ACG, $n=40$) and with cryoglobulinemic vasculitis (CGV, $n=37$). Assessment of polymorphism of the studied genes was carried out by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis.

Results. CGV patients in comparison to those with ACG had 4G mutant allele are significantly more frequent (odds ratio (OR): $4G=2,008$) as well as genotypes 5G4G+4G4G (OR: $5G4G+4G4G=4,950$) of the gene PAI-6755 G/4G, and in comparison to patients without CG — CC mutant genotype of the gene ITGB3 1565 T/C ($p=0,047$). The multifactor analysis at comparison of patients with CGV and without it revealed the quantity of mutant alleles of PAI-6755 G/4G and ITGB3 1565 T/C genes and infection duration as independent factors for vasculitis development, while at comparison of patients with CGV and ACG — only quantity of mutant alleles of these genes. Patients with CGV allele C and CC homozygosity of the gene ITGB3 1565 T/C is associated to presence of renal diseases, while allele C genotypes (TC+CC) of ITGB3 1565 T/C gene is associated with involvement of muscular and nervous system.

Conclusion. Carriage of mutant genotypes of PAI-6755 G/4G and ITGB3 1565 T/C genes is a factor which allows to predict CGV development in CHC patients, and can determine clinical manifestations of the latter.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinemic vasculitis, genetic polymorphism, thrombophilia, hemostasis, platelet receptors.

Для цитирования: Старостина Е.Е., Соколова М.В., Самоходская Л.М., Розина Т.П., Краснова Т.Н., Яровая Е.Б., Мухин Н.А. Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(5):28-35

For citation: Starostina Ye.Ye., Sokolova M.V., Samokhodskaya L.M., Rozina T.P., Krasnova T.N., Yarovaia Ye.B., Mukhin N.A. The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):28-35

Введение

Среди причин возникновения внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции важную роль отводят смешанной криоглобулинемии (КГ), при этом характер патологии зависит от типа криоглобулинов. Так, с высокими концентрациями криоглобулинов I типа часто ассоциируется повышенная вязкость крови, в результате чего развиваются окклюзия сосудов и холодовой некроз конечностей. Иммунокомплексный механизм повреждения сосудов с развитием лейкокластического васкулита более характерен для смешанной КГ II типа. Появление криоглобулинемических комплексов 2-го и 3-го типов генетически детерминировано, однако у части больных их наличие не сопрово-

ждается развитием васкулита или он протекает с минимальными клиническими проявлениями [1]. Прикрепление криопреципитата к эндотелиальной клетке приводит к высвобождению вазоактивных пептидов из каскада комплемента, а также привлекает ряд клеток, участвующих в осуществлении механизмов воспаления, в том числе тромбоцитов [2]. Возможно, наличие мутаций в генах, регулирующих свойства эндотелия, тромбоцитов и каскад свертывания — тромбофилии, может оказывать влияние на развитие и особенности клинической картины криоглобулинемического васкулита (КГВ).

Ранее уже было показано влияние генов, ответственных за развитие наследственной формы тромбофилии, на спектр и тяжесть органических

поражений при других иммуновоспалительных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и др. [3–6]. Поиск генетических факторов, ассоциированных с КГВ, актуален в связи с тяжелым, а иногда и фатальным течением болезни.

Цель настоящего исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость носительства различных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов (FII 20210 G/A, FV 1691G/A, FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, FBG –455 G/A, PAI 675 5G/4G, MTHFR677 C/T, ITGB3 1565 T/C, ITGA2807 C/T) в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С.

Материал и методы исследования

Обследованы 200 больных ХГС и циррозом печени в его исходе, находившихся под наблюдением в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2009 по январь 2013 г. Критерии включения: наличие ХГС или цирроза печени в его исходе, а также подписанное больным информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения больных из исследования были: употребление алкоголя (более 20 мл/сут для женщин и более 40 мл/сут для мужчин); наличие дополнительных этиологических факторов поражения печени (коинфекция вирусом гепатита В и вирусом иммунодефицита, болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз); сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

Диагноз ХГС устанавливали на основании наличия антител к HCV и положительных тестов на HCV RNA в течение более 6 мес, диагноз КГВ — согласно общепринятым критериям.

Геномную ДНК выделяли из ЭДТА-стабилизированной периферической венозной крови согласно протоколу с помощью коммерческого набора «QIAmp DNA Blood Mini Kit» и автоматической станции «QIAcube™(QIAGEN)».

Полиморфизм генов MTHFR677 C/T, FII 20210 G/A, FV 1691G/A, FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, ITGA2807 C/T, ITGB3 1565 T/C, FBG –455 G/A, PAI –6755G/4G определяли с помощью коммерческих наборов «ДНК-технология», термоциклера DTrime и программного обеспечения для приборов ДТ («ДНК-технология»).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Excel 2007» и «Statistica 10.0». Использовали параметрические и непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера и критерий *отношения шансов* (ОШ). Достоверными считали раз-

личия при $p < 0,05$ и 95% *доверительном интервале* (ДИ) для ОШ, не включавшем единицу. Многофакторный анализ выполнен с помощью модели многофакторной логистической регрессии.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика больных

Из 200 обследованных пациентов у 77 (38,50%) выявлены криоглобулины. У 40 из них наличие криоглобулинов не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями (*бессимптомная КГ* — БСКГ), а у 37 (15,16%) был диагностирован КГВ (группа КГВ). Средний возраст больных в группе КГВ составил 57 лет по медиане (интерквартильный размах 50–63 лет) и был выше возраста больных с БСКГ (44 года с интерквартильным размахом 34–55 лет; $p = 0,000$) и без КГ (43 года с интерквартильным размахом 32–54 года; $p = 0,000$). В группе КГВ было больше женщин, чем в группах с БСКГ (86,49 и 60,00% соответственно; $p = 0,011$; ОШ=4,267; 95%ДИ 1,346–13,526) и без КГ (86,49 и 63,41%; $p = 0,008$; ОШ=3,692; 95%ДИ 1,332–10,231). В группе с КГВ по сравнению с группой без КГ достоверно чаще выявляли цирроз печени ($p = 0,000$). Для пациентов с КГВ характерна более высокая активность ревматоидного фактора по сравнению с таковой в группах с БСКГ и без КГ ($p = 0,000$).

Клинические проявления КГВ были разными. Так, у 23 пациентов с КГВ наблюдалось поражение кожи в виде характерной пурпуры или язвенных дефектов, у 19 — суставные проявления в рамках триады Мельтцера (арталгии). У 12 из 23 больных диагностировано поражение почек, у 8 — поражение периферической нервной системы в виде сенсорной полинейропатии. В рамках триады Мельтцера также выделяли мышечную слабость как состояние, оказывающее выраженное влияние на качество жизни и общее самочувствие больных. У 2 больных диагностирован легочный васкулит.

Анализ взаимосвязи развития КГВ и носительства вариантных аллелей исследованных генов у больных ХГС

При КГВ чаще встречались генотипы гена ITGB3 1565 T/C с минорной аллелью С, чем в отсутствие КГ ($p = 0,137$). При объединении генотипов с мажорной аллелью Т в одну группу различия стали более выраженными. Так, у больных КГВ по сравнению с группой без КГ чаще выявляли мутантный генотип СС (8,11 и 1,63% соответственно; $p = 0,047$). Для развития КГВ объединенный генотип ТТ+ТС являлся протективным и чаще встречался у пациентов без КГ, чем с КГВ (98,37 и 91,89%; $p = 0,047$) (рис. 1).

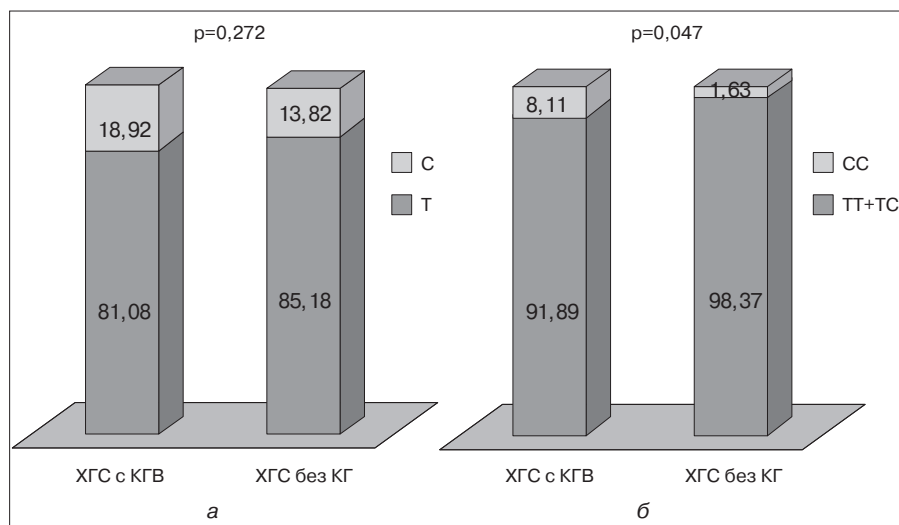


Рис. 1. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С в группах больных ХГС с КГВ и без КГ.

Fig. 1. Frequency of alleles (a) and genotypes (b) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism detection in groups of CHC patients with CGV and without CG.

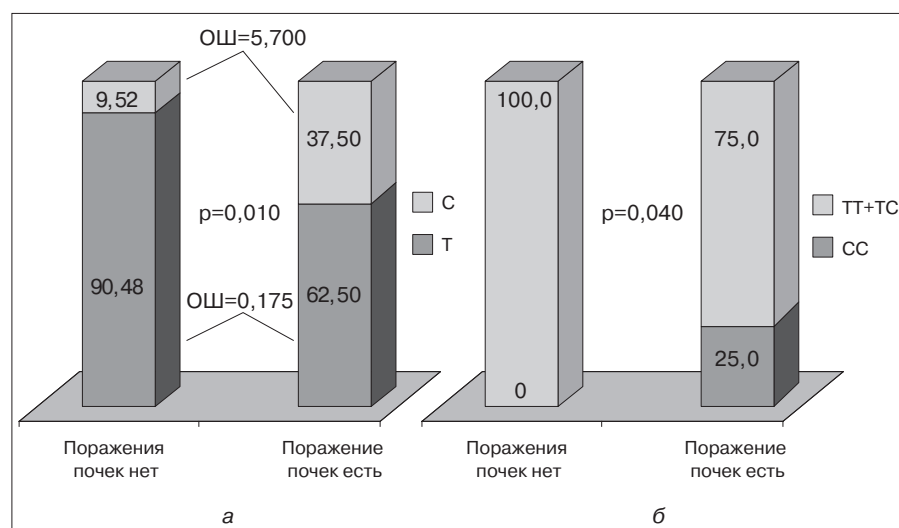


Рис. 2. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С у больных КГВ с поражением почек и без него.

Fig. 2. Frequency of alleles (a) and genotypes (b) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism in CGV patients with and without renal disease.

В группах с КГВ и БСКГ при сравнении встречаемости аллелей и генотипов гена ITGB3 1565 Т/С статистически значимых различий не установлено. Однако у больных КГВ на уровне тенденции к статистической значимости чаще встречался мутантный генотип СС по сравнению с группой БСКГ (8,11 и 0,00% соответственно; $p=0,066$).

В дальнейшем для гена ITGB3 1565 Т/С выполнен анализ с целью уточнения взаимосвязи полиморфизма и клинических проявлений КГВ (рис. 2–4). Среди пациентов с гломерулонефритом мутантный генотип СС гена ITGB3 1565 Т/С выявлен у 25%, в то время как в группе

без поражения почек данный маркер не обнаружен ($p=0,040$). В группе без вовлечения почек мажорную аллель Т гена ITGB3 1565 Т/С выявляли чаще, чем в группе с гломерулонефритом ($p=0,010$; ОШ 0,175; 95%ДИ 0,047–0,657; см. рис. 2). Относительный риск развития заболевания почек при наличии минорной аллели С равен 5,700 (95%ДИ 1,521–21,354), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии этой аллели на развитие данного органного проявления КГВ.

У больных КГВ с полинейропатией по сравнению с группой без вовлечения периферических нервов чаще встречались минорная аллель С гена ITGB3 1565 Т/С и генотипы с ней (43,75 и 13,04%; $p=0,028$ и 62,50 и 21,74%; $p=0,074$; см. рис. 3), однако различия в частоте выявления генотипов имели лишь тенденцию к статистической значимости. Относительный риск поражения нервной системы у больных КГВ с минорной аллелью С равен 5,185 (95%ДИ 1,401–19,187), а при наличии мажорной аллели Т — 0,193 (95%ДИ 0,052–0,714), что свидетельствует о существенно более низкой вероятности развития полинейропатии при носительстве последней.

В рамках триады Мельтцера у носителей минорной аллели С чаще регистрировали мышечную слабость, чем у носителей мажорной аллели Т (ОШ=4,556; 95%ДИ 1,277–16,255). Генотип ТТ гена ITGB3 1565 Т/С являлся протективным для развития мышечных проявлений, так как у пациентов с мышечной слабостью встречался реже, чем у больных, у которых она отсутствовала (25,00 и 79,19% соответственно; $p=0,012$; ОШ 0,086; 95%ДИ 0,012–0,604). Генотипы с мутантной аллелью С, наоборот, чаще обнаруживали в группе больных с мышечными проявлениями ($p=0,010$; ОШ 11,667; 95%ДИ 1,655–82,237; см. рис. 4).

Взаимосвязи других проявлений КГВ (сосудистая пурпура, артралгии) с различными поли-

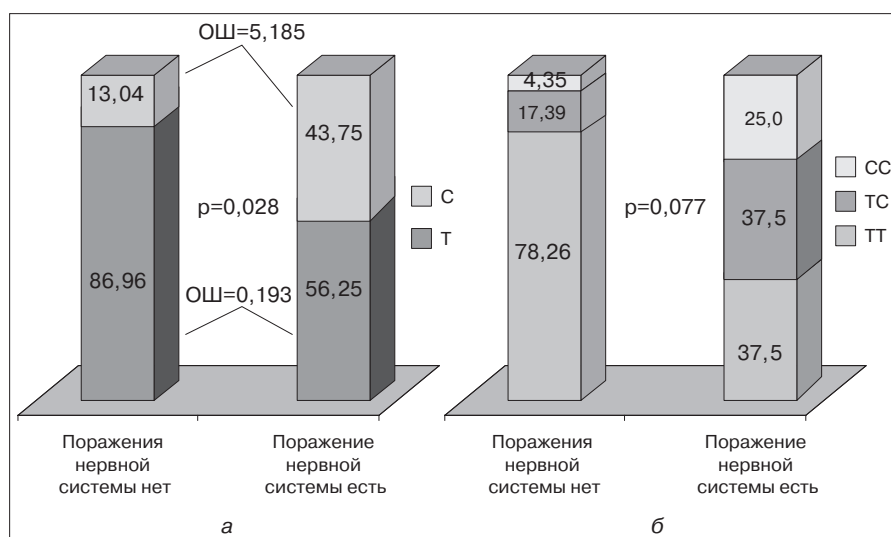


Рис. 3. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С в группах больных КГВ с поражением нервной системы и без него.

Fig. 3. Frequency of alleles (a) and genotypes (б) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism in groups CGV patients with and without nervous system involvement

морфными маркерами гена ITGB3 1565 Т/С не выявлено.

У больных КГВ минорная аллель 4G гена PAI –6755G/4G встречалась с частотой 62,16%, при БСКГ – 45,00% (рис. 5). Выявленные различия были статистически значимыми ($p=0,037$; ОШ=2,008; 95%ДИ 1,055–3,823). При анализе распространенности генотипов установлено, что в группе БСКГ дикий генотип 5G5G выявляли чаще, чем у пациентов с КГВ ($p=0,007$; ОШ=0,202; 95%ДИ 0,059–0,698), в то время как

4G в одну группу различия становились более выраженными. Так, в группе пациентов с КГВ частота носительства дикого генотипа 5G5G была ниже, чем в группе больных без КГ (10,81 и 25,20%; $p=0,063$).

Взаимосвязи клинических проявлений и аллельных вариантов гена PAI –6755G/4G не установлено.

Ассоциации между развитием КГВ и другими полиморфными маркерами изучаемых генов также не выявлено.

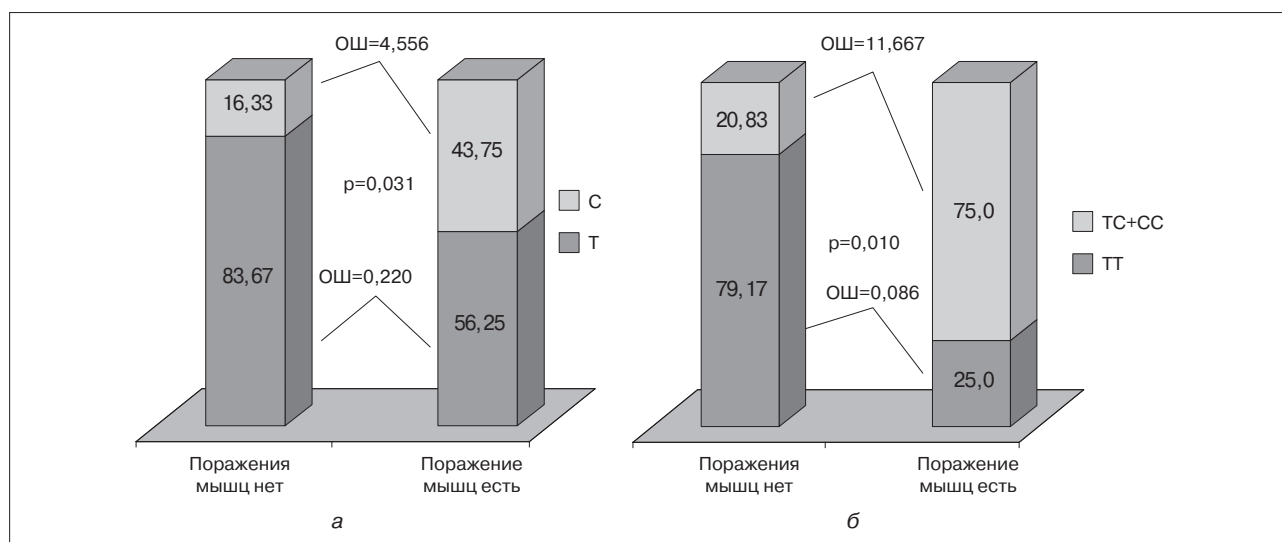


Рис. 4. Частота встречаемости (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С в группах больных КГВ с поражением мышц и без него.

Fig. 4. Frequency of alleles (a) and genotypes (б) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism in groups of CGV patients with and without muscular involvement

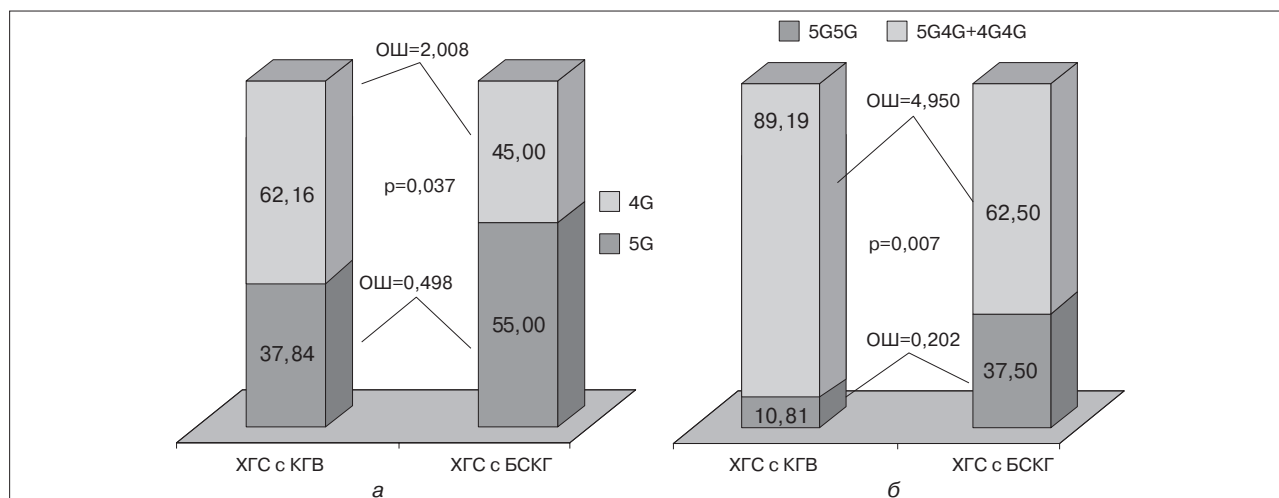


Рис. 5. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена PAI –675 5G/4G в группах больных ХГС с КГВ и БСКГ

Fig. 5. Frequency of alleles (a) and genotypes (b) of PAI-675 5G/4G gene polymorphism in groups of CHC patients with CGV and ACG

Анализ совместного влияния полиморфизма исследуемых генов и клинических проявлений на развитие КГВ

Для прогностической оценки характера развития КГВ в зависимости от сочетания генотипов пациентов по генам ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G был введен суммарный балл, зависящий от количества мутантных аллелей в генетическом профиле пациента: 0 – пациент имеет две гомозиготные мажорные аллели по обоим генам (ITGB3 1565 ТТ и PAI –675 5G5G); 1 – гетерозиготен хотя бы по одному из этих генов (ТС/5G5G; ТТ/5G4G); 2 – гетерозиготен по обоим генам (ТС/5G4G); 3 – по одному гену гетерозиготен, а по другому имеет обе мутантные аллели (ТС/4G4G; СС/5G4G); 4 – имеет две минорные аллели по обоим генам (СС/4G4G).

В группе с КГВ по сравнению с группой без него чаще выявляли пациентов с высоким суммарным баллом, учитывающим сочетанное влияние полиморфизма генов ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G ($p=0,047$). При сравнении групп с КГВ и БСКГ отмечена тенденция к более частому выявлению высокого суммарного балла у паци-

ентов с КГВ ($p=0,092$). Различий в распределении пациентов в группах с БСКГ и без КГ по суммарному баллу не выявлено ($p=0,895$) (табл. 1).

В дальнейшем проводили однофакторный и многофакторный анализы методом логистической регрессии с включением следующих переменных: возраст и пол пациента, длительность заболевания и суммарный балл, учитывающий полиморфизм генов ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G (табл. 2).

Однофакторный анализ выявил различия между группами с КГВ и без него по возрасту и полу больных, а также длительности заболевания, однако влияние суммарного балла имело пограничный характер. Согласно результатам многофакторного анализа, независимыми факторами развития КГВ оказались суммарный балл (ОШ 1,62; 95%ДИ 1,01–2,61) и длительность заболевания (ОШ 1,05; 95%ДИ 1,00–1,09), на фоне которых влияние пола и возраста больного нивелировалось.

При сравнении групп больных с КГВ и БСКГ в процессе многофакторного анализа установлено, что независимым фактором развития КГВ является суммарный балл (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,02–

Таблица 1
Формирование групп больных по суммарному баллу, учитывающему полиморфизм генов ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G

Группа	Сумма баллов					p		
	0	1	2	3	4	IvsIII	IvsII	IIvsIII
КГВ (I), абс. число (%)	2 (5,71)	15 (42,86)	11 (31,43)	7 (20,00)	0 (0,00)			
БСКГ (II), абс. число (%)	8 (23,53)	(14) 41,18	10 (29,41)	(2) 5,88	0 (0,00)	0,047	0,092	0,895
Без КГ (III), абс. число (%)	20 (18,35)	(45) 41,28	36 (33,03)	6 (5,50)	2 (1,83)			

Примечание. p вычисляли для критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализы при сравнении групп с КГВ и без КГ, ОШ (95%ДИ)

Показатель	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Возраст пациента	1,05 (1,03–1,09)	1,03 (0,99–1,07)
Пол пациента	3,76 (1,34–10,55)	2,7 (0,88–8,34)
Длительность заболевания	1,07 (1,03–1,11)	1,05 (1,00–1,09)
Суммарный балл	1,53 (0,99–2,35)	1,62 (1,01–2,61)

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализы при сравнении групп с КГВ и БСКГ, ОШ (95%ДИ)

Показатель	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Возраст пациента	1,09 (1,04–01,15)	1,06 (0,99–1,15)
Пол пациента	3,71 (1,13–12,26)	1,28 (0,27–6,00)
Длительность заболевания	1,08 (1,02–1,13)	1,03 (0,97–1,10)
Суммарный балл	1,90 (1,05–3,43)	2,04 (1,02–4,09)

4,09), на фоне которого влияние других клинических показателей несущественно (табл. 3).

Согласно результатам многофакторного анализа, при сравнении групп с БСКГ и без нее независимых факторов развития БСКГ не выявлено.

Обсуждение результатов

Феномен КГ при ХГС не до конца понятен. По данным различных источников, смешанную КГ выявляют у 27–60% инфицированных HCV [7, 8], однако даже наличие криоглобулинов не всегда сопровождается развитием васкулита и остается лишь лабораторным феноменом, возможно, связанным с активностью самого вируса [9–11]. В проведенном нами исследовании КГ диагностирована у 77 (31,57%) пациентов, из которых у 37 (15,16%) развился КГВ. Согласно результатам многофакторного анализа, основными предикторами развития КГВ являлись длительность инфицирования, более старший возраст пациента, а также женский пол, что согласуется с данными большинства исследований [11, 12].

Поскольку КГВ представляет собой лейкоцитокластический васкулит, можно было бы предполагать участие системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов в развитии данного осложнения ХГС.

В доступной литературе нами найдено лишь одно исследование, посвященное изучению влияния аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение КГВ [13]. М. Casato и соавт. не выявили ассоциации между полиморфным состоянием генов FV 1691 G/A, FII 20210 G/A, MTHFR677 C/T и 1298 A/C и наличием у пациента смешанной КГ. Представляют интерес данные М. Casato и соавт. о более высоком

уровне гомоцистеинемии у пациентов с КГВ, ассоциированным с ТТ-генотипом MTHFR677 C/T и являющимся фактором риска развития выраженной системной сосудистой пурпуры и язвенных дефектов кожи ($p < 0,0001$).

Нами, так же как М. Casato и соавт., не обнаружено взаимосвязи генетических вариантов FV 1691 G/A, FII 20210 G/A, MTHFR677 C/T и развития КГВ. В отличие от исследования М. Casato и соавт. в нашей работе показано, что в группе с КГВ по сравнению с группой без КГ на уровне тенденции чаще встречаются генотипы с мутантной аллелью 4G гена PAI –6755G/4G ($p = 0,063$). Функциональная значимость данной мутации в развитии КГВ может быть объяснена тем, что в плазме крови при наличии полиморфизма PAI –6755G/4G, PAI-1 с повышенной активностью связывается с гликопротеином витронектином, опосредующим клеточную адгезию и взаимодействующим с белками системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза. Можно предположить, что связь с компонентом комплемента дополнительно усиливает взаимодействие HCV с сог-белком и способствует формированию криоглобулинов.

В нашей работе также показана связь между наличием мутаций в гене ITGB3 1565 T/C и развитием КГВ. Продукт данного гена – β_3 -интегрин – играет важную роль в миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к прогрессированию васкулопатий. При наличии мутации в гене ITGB3 повышается функциональная активность тромбоцитов, что, возможно, активирует В-клетки и лимфоциты, способствуя синтезу IgM и образованию криоглобулинов. К сожалению, сопоставить полученные нами данные с результатами других работ не представ-

ляется возможным, так как в литературе не было найдено исследований, посвященных данной проблеме.

Выявленная нами взаимосвязь развития заболеваний почек, мышц, нервной системы при наличии КГВ и мутации в гене ITGB3 1565 T/C, наиболее вероятно, связана с повышенной функциональной активностью тромбоцитов вследствие мутации гена β_3 -интегрин в органах-мишенях и образованием криоглобулинов. Подобных ассоциаций при носительстве мутаций в гене PAI-I не обнаружено. В изученной литературе данных о влиянии аллельных вариантов данных генов на особенности клинической картины КГВ не найдено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Retamozo S., Diaz-Lagares C., Bosch X., Bove A., Brito-Zeron P., Gomez M.E., Yague J., Forns X., Cid M.C., Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2013; № 1.
2. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2011; 379:348-60.
3. Von Feldt J.M., Scalzi L.V., Cucchiara A.J., Morthala S., Kealey C., Flagg S.D., Genin A., Van Dyke A.L., Nackos E., Chander A., Gehrie E., Cron R.Q., Whitehead A.S. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2006; 54:2220-7.
4. Иванюцкий Л.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Совершаева Е.П., Борисов Е.Н., Никифорова Н.В., Мухин Н.А. Влияние полиморфизма генов воспалительных цитокинов на активность и особенности клинической картины системной красной волчанки. *Клин фармакол и тер* 2013; 5:24-9. [Ivanitsky L.V., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Sovershayeva Ye.P., Borisov Ye.N., Nikiforova N.V., Mukhin N.A. The effect of genetic polymorphism of inflammatory cytokines on activity and clinical presentation of system lupus erythematosus. *Klin farmakol i ter* 2013; 5:24-9].
5. Борисов Е.Н., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Иванюцкий Л.В., Никифорова Н.В., Мухин Н.А. Прогностическое значение аллельных вариаций генов, влияющих на систему гомеостаза, в развитии антифосфолипидного синдрома и поражения почек у больных системной красной волчанкой. *Тер арх* 2014; 6:57-62. [Borisov Ye.N., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Ivanitsky L.V., Nikiforova N.V., Mukhin N.A. The prognostic role of allelic variants of homeostasis system genes in development of anti-phospholipid syndrome and renal disease in in systemic lupus erythematosus. *Ter arkh* 2014; 6:57-62].
6. Refai T.M., Al-Salem I.H., Nkansa-Dwamena D., Al-Salem M.H. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheum* 2002; 21:457-61.
7. Motyckova G., Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. *Am J Hematol* 2011; 86:500-2.
8. Okazaki T., Nagai T. The relationship between cryoglobulins and HCV-RNA in the serum of patients infected with different HCV genotypes. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1449-50.
9. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zeron P., Nardi N., Nicolas J.M., Forns X., Plaza J., Yague J., Sanchez-Tapias J.M., Font J. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthr Rheum* 2006; 36:189-96.
10. Lapinski T.W., Parfieniuk A., Rogalska-Plonska M., Czajkowska J., Flisiak R. Prevalence of cryoglobulinaemia in hepatitis C virus- and hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-infected individuals: implications for renal function. *Liv Int* 2009; 29:1158-61.
11. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клин мед* 2014; 30:46-51. [Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Almanakh klin med* 2014; 30:46-51].
12. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 2015; 128:950-5.
13. Casato M., Carlesimo M., Francia A., Timarco C., Antenucci A., Bove M., Martini H., Visentini M., Fiorilli M., Conti L. Influence of inherited and acquired thrombophilic defects on the clinical manifestations of mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1659-63.

Заключение

На основании результатов проведенного исследования можно предположить, что развитие криоглобулинемического васкулита и тяжести его клинических проявлений в большой степени обусловлены носительством мутантных генотипов генов PAI –6755G/4G и ITGB3 1565 T/C.

Исследование выполнено в рамках проекта №14-50-00029 Российского научного фонда (формирование выборки пациентов и анализ данных) и в рамках Государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова на 2016 г. (молекулярно-генетическое обследование пациентов).