



Частота регистрации смешанной криоглобулинемии и ее значение в развитии внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С и при коинфекции хронический гепатит С/ВИЧ-инфекция

Дунаева Н.В.^{1, 2},
Мазинг А.В.²,
Лапин С.В.²,
Гусев Д.А.^{3, 4}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 190103, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», 195067, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Криоглобулинемия (КГМ) – патологическое состояние, которое может развиваться у больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) и/или ВИЧ.

Цель исследования – изучение частоты выявления смешанной КГМ и ее значения в развитии клинических внепеченочных проявлений (артралгий, кожных проявлений васкулита, полиневропатии) у больных хроническим гепатитом С и при коинфекции хронический гепатит С/ВИЧ-инфекция.

Материал и методы. В выборочное нерандомизированное амбулаторное исследование включен 331 пациент (254 с ВГС-инфекцией и 77 с коинфекцией ВГС/ВИЧ). Пациенты обследованы на КГМ и ревматоидный фактор, у 74 человек изучена клональность криоглобулинов.

Результаты. КГМ была выявлена в 167 (51%) случаях [95% доверительный интервал (ДИ) 45–56]. Среди пациентов с ВГС и коинфекцией ВГС/ВИЧ не выявлено статистически значимых различий в частоте КГМ: 49% (95% ДИ 43–55) против 55% (95% ДИ 44–65), $\chi^2=0,672$, $p=0,412$. Наличие криоглобулинов коррелировало с выявлением ревматоидного фактора как при 37 °С ($\phi=0,435$, $p<0,001$), так и при 4 °С ($\phi=0,377$, $p<0,001$). В основном наблюдали низкие (1–4%) или умеренные (5–9%) уровни криокрита. В большинстве случаев выявлена КГМ III типа – 81% (95% ДИ 71–88), $n=60/74$; реже II типа – 19% (95% ДИ 12–29), $n=14/74$; I тип не зафиксирован. Среди пациентов со II типом КГМ IgM-к был определен в 86% случаев (95% ДИ 60–96) ($n=12/14$). У инфицированных ВГС с КГМ была статистически значимо выше, чем у больных без КГМ, частота артралгий (63 против 21%, $p<0,001$), кожных проявлений васкулита (38 против 2%, $p<0,001$), триады Мельцера (30 против 2%, $p<0,001$) и полиневропатии (25 против 2%, $p<0,001$).

Ключевые слова:
криоглобулины;
криоглобулинемия;
внепеченочные проявления;
вирус гепатита С;
ВИЧ

У инфицированных ВГС/ВИЧ с КГМ также была значимо выше, чем у больных без КГМ, частота встречаемости артралгий (62 против 26%, $p=0,001$), триады Мельтцера (19 против 3%, $p=0,028$) и полиневропатии (29 против 3%, $p=0,003$), а частота кожных проявлений васкулита статистически не различалась (29 против 20%, $p=0,385$). Анализ данных пациентов с КГМ не выявил статистически значимой разницы между группами ВГС и ВГС/ВИЧ-инфицированных по частоте встречаемости артралгий ($p=0,881$), кожных проявлений васкулита ($p=0,290$), в том числе в составе триады Мельтцера ($p=0,154$), полиневропатии ($p=0,629$).

Заключение. В половине случаев инфицирования ВГС и ВГС/ВИЧ можно выявить КГМ, носящую в основном поликлональный характер, моноклональный компонент в случаях его появления в 86% случаев представлен IgM-к. Развитие клинических внепеченочных проявлений (артралгий, кожных проявлений васкулита, полиневропатии) у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией чаще происходит в случае КГМ. Частота развития изученных клинических внепеченочных проявлений у больных с КГМ и ВГС-инфекцией не зависит от коинфицирования ВИЧ.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн – Дунаева Н.В., Гусев Д.А.; сбор данных – Дунаева Н.В., Мазинг А.В.; статистическая обработка – Дунаева Н.В.; написание текста, дизайн – Дунаева Н.В.; редактирование – Лапин С.В., Гусев Д.А.

Для цитирования: Дунаева Н.В., Мазинг А.В., Лапин С.В., Гусев Д.А. Частота регистрации смешанной криоглобулинемии и ее значение в развитии внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С и при коинфекции хронической гепатит С/ВИЧ-инфекция // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 2. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-2-69-76>

Статья поступила в редакцию 22.11.2021. Принята в печать 25.03.2022.

Incidence of mixed cryoglobulinemia and its significance in the development of extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C and co-infection chronic hepatitis C/HIV infection

Dunaeva N.V.^{1,2}, Mazing A.V.²,
Lapin S.V.², Gusev D.A.^{3,4}

¹ Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, 190103, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 195067, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, 197341, Saint Petersburg, Russian Federation

Cryoglobulinemia (CG) is pathological state that can be developed in patients with chronic infection caused by the hepatitis C virus (HCV) and also in patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).

Aim of the study was to investigate incidence of mixed CG and its clinical relationship to extrahepatic manifestations (EHM) like arthralgia, cutaneous vasculitis and polyneuropathy in patients with chronic hepatitis C and chronic hepatitis C/HIV co-infection.

Material and methods. 331 patients (254 with HCV infection and 77 with HCV/HIV co-infection) were included in a selective non-randomized outpatient study. Patients were examined for the presence of CG and rheumatoid factor. In 74 CG patients monoclonal immunoglobulin was also investigated.

Results. CG was detected in 51% [95% confidence interval (CI) 43–55] cases, $n=167$. Among patients with HCV infection and HCV/HIV co-infection, there were no statistically significant differences in the frequency of CG: 49% (95% CI 43–55) vs 55% (95% CI 44–65), $\chi^2=0.672$, $p=0.412$. The presence of cryoglobulins correlated with the detection of rheumatoid factor at both 37°C ($\phi=0.435$, $p<0.001$) and 4°C ($\phi=0.377$, $p<0.001$). Low (1–4%) and medium (5–9%) levels of cryocrit predominated among tested patients. In most cases type III CG was detected – 81% (95% CI 71–88), $n=60/74$. Detection of II type CG was less frequent – 19% (95% CI 12–29), $n=14/74$. Type I CG was not recorded. Among patients with type II CGM, IgM-к was detected in 86% (95% CI 60–96) of cases ($n=12/14$). The incidence of arthralgia (63 vs 21%, $p<0.001$), cutaneous vasculitis (38 vs 2%, $p<0.001$), Meltzer triad (30 vs 2%, $p<0.001$) and polyneuropathy (25 vs 2%, $p<0.001$) was statistically significantly higher in HCV infected with CG than in patients without CG. The incidence of arthralgia (62 vs 26%, $p=0.001$), Meltzer triad (19 vs 3%, $p=0.028$) and polyneuropathy (29 vs 3%, $p=0.003$) was also significantly higher in HCV/HIV infected with CG than in patients without CG, and the frequency of cutaneous vasculitis

Keywords:
cryoglobulins;
cryoglobulinemia;
extrahepatic
manifestations;
virus hepatitis C;
HIV

did not differ statistically (29 vs 20%, $p=0.385$). Analysis of the data of patients with CG did not reveal a statistically significant difference between the HCV and HCV/HIV-infected groups in the incidence of arthralgia ($p=0.881$), cutaneous vasculitis ($p=0.290$), Meltzer triad ($p=0.154$), polyneuropathy ($p=0.629$).

Conclusion. CG associated with HCV and HCV/HIV co-infection can be found in half of disease cases, and is mostly polyclonal. Type II CG in 86% is caused by monoclonal IgM- κ . Development of CG related EHM (arthralgia, cutaneous vasculitis and polyneuropathy) is not related to HIV co-infection.

Funding. The study had no sponsor support.

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

Contribution. Concept and design – Dunaeva N.V., Gusev D.A.; data collection – Dunaeva N.V., Mazing A.V.; statistical processing – Dunaeva N.V.; text writing, design – Dunaeva N.V.; editing – Lapin S.V., Gusev D.A.

For citation: Dunaeva N.V., Mazing A.V., Lapin S.V., Gusev D.A. Incidence of mixed cryoglobulinemia and its significance in the development of extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C and co-infection chronic hepatitis C/HIV infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (2): 69–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-2-69-76>

Received 22.11.2021. **Accepted** 25.03.2022.

Криоглобулинемия (КГМ) – это заболевание, при котором в крови содержится большое количество патологических чувствительных к холоду антител, называемых криоглобулинами – белками (в основном иммуноглобулинами), которые становятся нерастворимыми при пониженных температурах [1]. КГМ выделена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в самостоятельное заболевание и имеет шифр D89.1. Впервые ассоциация смешанной КГМ с хроническим гепатитом С (ХГС) была отмечена в 1990 г. [2]. Несколько позже появились работы, демонстрирующие связь инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) с КГМ [3, 4].

КГМ может быть самостоятельной, бессимптомной, лишь лабораторно выявляемой внепеченочной манифестацией вирусной инфекции [5–7]. В последующем у части пациентов КГМ становится патогенетическим звеном в развитии других внепеченочных проявлений ХГС, например артралгий, васкулита кожных покровов, полиневропатии. Данные по частоте встречаемости как КГМ, так и ассоциированных с развитием КГМ системных проявлений, у больных ХГС неоднородны, а у больных ХГС/ВИЧ-инфекция недостаточно изучены.

Цель исследования – изучение частоты выявления смешанной КГМ и ее значения в развитии клинических внепеченочных проявлений (артралгий, кожных проявлений васкулита, полиневропатии) у больных ХГС и при коинфекции ХГС/ВИЧ-инфекция.

Материал и методы

В выборочное нерандомизированное исследование был включен 331 пациент, направленный в специализированный гепатологический центр – подразделение Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Санкт-Петербурга для лечения ХГС или этого же гепатита у больных ВИЧ-инфекцией. Все пациенты дали информированное согласие на обследование с целью выявления КГМ: 254 человека с ХГС, 77 – с ХГС/ВИЧ-инфекцией.

Критерии исключения: наличие маркеров вирусных гепатитов В или D, верифицированных на момент включения в исследование, аутоиммунные или онкологические заболе-

вания, сахарный диабет, текущий микобактериоз или иные оппортунистические инфекции (требующие специфической терапии), злоупотребление алкоголем, проведение противовирусной терапии ХГС до включения в исследование.

В проведенный анализ были включены следующие параметры: возраст на момент включения в исследование, пол, длительность течения ХГС и ВИЧ-инфекции (от момента постановки диагноза), генотип ХГС, количество рибонуклеиновой кислоты (РНК) вирусного гепатита С (ВГС) и/или ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка), стадия патологического процесса в ткани печени по шкале METAVIR, стадия ВИЧ-инфекции по классификации, принятой в Российской Федерации [8], прием антиретровирусной терапии (АРВТ), количество CD4⁺-Т-лимфоцитов в сыворотке крови, концентрация общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличие криоглобулинов и уровень криокрита (отношение объема криопреципитата к общему объему сыворотки), уровень ревматоидного фактора, наличие васкулита кожных покровов, артралгий, полиневропатии.

Васкулит кожных покровов выявляли путем осмотра. Для выявления периферической полиневропатии пациентов осматривал невролог, при подозрении на ее наличие пациентам рекомендовали выполнение стимуляционной электромиографии.

У всех пациентов брали клинический анализ крови и мочи, определяли HBsAg, анти-HBcog IgM, IgG; анти-HCV, анти-HDV IgM, IgG; проводили исследование РНК вируса гепатита С в плазме крови; у больных ВИЧ-инфекцией дополнительно исследовали РНК ВИЧ в плазме крови и уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов. Стадию фиброза печени определяли по шкале METAVIR либо после изучения биоптатов печени, полученных при чрескожной биопсии печени, либо после фиброэластографии на аппарате «FibroScan® 502» (Echosens, Франция). Биопсия печени была выполнена 53 больным, фиброэластометрия – 268 больным, остальные 10 человек имели декомпенсированный цирроз и выполнить какое-либо из вышеуказанных исследований им не представлялось возможным. К цирротической стадии относили IV стадию фиброза. Криоглобулины определяли полуколичественным методом с визуальной оценкой результата,

оптимизированным для условий клинико-диагностических лабораторий [9] с расчетом криокрита (отношения объема криопреципитата к общему объему сыворотки). Определение ревматоидного фактора проводили с использованием количественного турбидиметрического теста (Biosystems S.A., Испания). Анализ состава криопреципитата осуществляли методом электрофореза с иммунофиксацией при использовании коммерческого набора «Hydrigel 4 IF» (Sebia, Франция) на полуавтоматическом электрофоретическом анализаторе Hydrasis (Sebia, Франция).

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрены локальным этическим комитетом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Санкт-Петербурга. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в действующих на момент подписания согласия редакциях.

Обработка первичных данных проведена с использованием программы SPSS 26.0. Проверку закона распределения количественных переменных проводили при помощи теста Колмогорова–Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро–Уилка. В связи с тем что распределение отличалось от нормального, характеристики выборок представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей [Q25; Q75]. Качественные переменные представлены в виде частоты 95% с расчетом доверительного интервала (ДИ). Под частотой понимали относительную величину, определяющую долю участников исследования, у которых встречался изучаемый признак, выраженную в процентах. Доверительный интервал рассчитывали по методу Вилсона. Анализ качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 . Анализ количественных переменных проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Для определения силы связи в зависимости от типа данных использовали двусторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена, коэффициент ϕ . Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов с ХГС и ХГС/ВИЧ-инфекцией значимо не различались по возрасту, частоте встречаемости генотипов ВГС (в обеих группах доминировал генотип 1), количеству РНК ВГС/мл плазмы крови на момент обследования, распределению по стадиям фиброза и доле пациентов с признаками цирроза печени. Пациенты с моноинфекцией ВГС имели более высокие уровни билирубина и АЛТ (табл. 1).

ВИЧ-инфицированные имели длительный анамнез болезни (*Me* 12 [6; 17] лет) и подавляющее большинство были на стадии вторичных заболеваний этой инфекции: III стадия – 3%, IVA – 54%, IVB – 14%, IVB – 29%. Уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов колебался от 4 до 1623 кл/мкл (*Me* 427

[195; 665] кл/мкл). На момент включения в исследование 83% больных принимали АРВТ, репликация ВИЧ у 61% пациентов была подавлена (*Me* 40 [0; 101] копий/мл). В наблюдаемой группе больных (*n*=331) КГМ была выявлена в 167 (51%) случаях (95% ДИ 45–56). Среди больных с коинфекцией ВГС/ВИЧ КГМ встречалась незначимо чаще, чем среди пациентов с ВГС: 55% (95% ДИ 44–65), *n*=42/77, против 49% (95% ДИ 43–55), *n*=125/254 ($\chi^2=0,672$, *p*=0,412).

Известно, что КГМ у пациентов с инфекционной патологией, в особенности с хронической ВГС-инфекцией, имеет смешанный характер и сопровождается выявлением ревматоидного фактора, поэтому сыворотку крови всех пациентов исследовали для его обнаружения при температуре 37 и 4 °С. В общей группе пациентов (*n*=331) ревматоидный фактор при 37 °С определен в 41% случаев (95% ДИ 36–47), *n*=136; при 4 °С – в 36% (95% ДИ 31–41), *n*=119. Наличие криоглобулинов коррелировало с выявлением ревматоидного фактора при 37 °С ($\phi=0,435$, *p*<0,001) и при 4 °С ($\phi=0,377$, *p*<0,001).

Исследование криокрита (отношения объема криопреципитата к общему объему сыворотки крови) показало его низкие (1–4%) или умеренные уровни (5–9%). Максимальный уровень криокрита (97%) зарегистрирован у 1 пациента. Минимальный уровень (1%) был выявлен у 25 пациентов, *Me* 5% [2; 10]. Количество криоглобулинов (криокрит), согласно двусторонней корреляции Спирмена, имело корреляционную связь с уровнем ревматоидного фактора как при 37 °С ($r=0,251$, *p*=0,008), так и при 4 °С ($r=0,236$, *p*=0,002).

Клональность криоглобулинов изучена у 74 человек. В большинстве случаев выявлена КГМ III типа – 81% (95% ДИ 71–88), *n*=60 (табл. 2).

Среди 14 пациентов со II типом КГМ у большинства (*n*=12) был определен IgM-κ [86% (95% ДИ 60–96)], также встречались IgG-λ – 7% (95% ДИ 1–32) (1 пациент с ХГС без ВИЧ) и IgM-λ – 7% (95% ДИ 1–32) (1 пациент с ХГС без ВИЧ). 2 пациента страдали КГМ IIb типа (с двумя моноклональными компонентами: один – IgM-κ/IgM-λ, другой – IgM-κ/IgG-λ). У всех пациентов со II типом КГМ отмечены высокие показатели криокрита (>10%) и различные клинические внепеченочные проявления.

Изучаемые клинические внепеченочные проявления значимо чаще встречались в группе пациентов с моноинфекцией ВГС при развившейся КГМ в сравнении с больными без КГМ. В группе коинфицированных ВГС/ВИЧ с КГМ достоверно чаще встречались артралгии, триада Мельтцера (слабость, артралгии, кожные проявления васкулита) и полиневропатия, разница в частоте встречаемости кожных проявлений васкулита статистической значимости не имела (табл. 3).

Статистически значимой разницы в группах больных с КГМ и ВГС- или ВГС/ВИЧ-инфекцией по частоте встречаемости артралгий ($\chi^2=0,023$, *p*=0,881), кожных проявлений васкулита ($\chi^2=1,122$, *p*=0,290), триады Мельтцера ($\chi^2=2,030$, *p*=0,154) или полиневропатии ($\chi^2=0,234$, *p*=0,629) выявлено не было.

В результате выполненного исследования выявлена высокая встречаемость КГМ как у больных хронической

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели в наблюдаемых группах пациентов (n=331)

Показатель	Группа пациентов		Критерии достоверности
	инфекция ХГС (n=254)	коинфекция ХГС/ВИЧ (n=77)	
Возраст, годы:			U=8952,5
Me [Q25; Q75]	45 [35; 55]	41 [37; 48]	z=-1,124
min-max	18-78	29-63	p=0,261
Количество женщин, абс. (%)	143 (56)	33 (43)	$\chi^2=4,288, p=0,038$
Количество мужчин, абс. (%)	111 (44)	44 (57)	
Длительность течения ХГС, годы:			U=12575,5
Me [Q25; Q75]	7 [2; 16]	13 [8; 17]	z=3,806
min-max	1-44	1-23	p<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л:			U=6874
Me [Q25; Q75]	14 [10; 20]	10 [9; 15]	z=-3,949
min-max	3-238	2-82	p<0,001
АЛТ, МЕ/л:			U=7502,5
Me [Q25; Q75]	51 [28; 101]	41 [18; 62]	z=-3,095
min-max	8-958	7-272	p=0,002
Генотип ВГС (n=228), абс. (%):			$\chi^2=3,509, p=0,173$
1	106 (62)	28 (49)	
2	18 (11)	6 (11)	
3	47 (28)	23 (40)	
РНК ВГС, МЕ/мл:			U=2226
Me [Q25; Q75]	$6,1 \times 10^5 [1,4 \times 10^5; 1,8 \times 10^6]$	$9,3 \times 10^5 [3,3 \times 10^5; 2,3 \times 10^6]$	z=1,300
min-max	$249-9,9 \times 10^6$	$1349-3,8 \times 10^7$	p=0,194
Наличие признаков цирроза печени, абс. (%)	64 (25)	22 (29)	$\chi^2=0,350, p=0,554$
Стадия фиброза, абс. (%):			$\chi^2=4,547, p=0,337$
F0	49 (19)	16 (22)	
F1	90 (35)	20 (27)	
F2	13 (5)	12 (12)	
F3	37 (14)	7 (10)	
F4	64 (25)	22 (29)	

Примечание. U – критерий Манна–Уитни; F – фиброз. Здесь и в табл. 2–3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

ВГС-инфекцией – 49% (95% ДИ 43–55), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией – 55% случаев (95% ДИ 44–65), без значимой статистической разницы между группами. Согласно данным проведенного Z. Kauli и соавт. метаанализа 19 исследований (2002), частота обнаружения КГМ у пациентов с ВГС составляет 44% [10], что вполне согласуется с полученными нами данными. Среди коинфицированных ВГС/ВИЧ КГМ была детектирована с частотой 14,2–81% [11–15]. Причины подобных колебаний, вероятно, связаны с разнородностью формирования выборок, в первую очередь по таким ключевым параметрам, как длительность течения ВГС-инфекции, количество пациентов с цирротической трансформацией печени, формирование выборки в специализированном (ревматологическом, нефрологическом и т.д.) медицинском учреждении. В проведенном исследовании выборка была сформирована на базе амбулаторного гепатологического отделения, в кото-

рое пациенты попадают из амбулаторной службы города с целью решения вопроса о назначении противовирусной терапии, что гипотетически могло повлиять на частоту встречаемости КГМ и ее клинических проявлений в сторону увеличения.

Не выявлена статистически значимая разница между встречаемостью КГМ у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией. Тем не менее у больных ВГС/ВИЧ частота КГМ была несколько выше. Возможно, объяснение кроется в более длительной инфицированности ВГС в группе коинфицированных (Me 13 [8; 17] лет против Me 7 [2; 16] лет у моноинфицированных, p<0,001). Проведенные ранее исследования показывают взаимосвязь наличия КГМ с длительностью инфицирования ВГС [16, 17].

Для смешанных типов КГМ характерна корреляция с наличием ревматоидного фактора, что было описано ранее

Таблица 2. Результаты типирования криоглобулинемии в наблюдаемых группах (n=74)

Группа пациентов	Тип криоглобулинемии, абс.		
	I	II	III
Инфекция ВГС	0	13	41
Коинфекция ВГС/ВИЧ	0	1	19

Таблица 3. Частота изучаемых внепеченочных проявлений в наблюдаемых группах (n=331)

Клинический признак	Группа пациентов					
	инфекция ВГС (n=254)			коинфекция ВГС/ВИЧ (n=77)		
	КГМ+ (n=125)	КГМ- (n=129)	критерии достоверности	КГМ+ (n=42)	КГМ- (n=35)	критерии достоверности
Артралгии, абс. (%)	79 (63)	27 (21)	$\chi^2=46,647, p<0,001$	26 (62)	9 (26)	$\chi^2=10,085, p=0,001$
Кожные проявления васкулита, абс. (%)	47 (38)	3 (2)	$\chi^2=49,964, p<0,001$	12 (29)	7 (20)	$\chi^2=0,755, p=0,385$
Триада Мельцера, абс. (%)	38 (30)	2 (2)	$\chi^2=39,824, p<0,001$	8 (19)	1 (3)	$\chi^2=4,848, p=0,028$
Полиневропатия, абс. (%)	31 (25)	3 (2)	$\chi^2=27,657, p<0,001$	12 (29)	1 (3)	$\chi^2=8,996, p=0,003$

[16–19]. В основе этого явления лежит хроническая стимуляция В-лимфоцитов с их поликлональной, а в ряде случаев и моноклональной активацией [20, 21].

У наблюдаемых пациентов, которым было выполнено исследование клональности криоглобулинов, преобладал III тип (81%), а II тип был выявлен в 19% наблюдений, причем в 2 случаях – IIb тип. В 1974 г. впервые было предложено выделять в зависимости от состава криопреципитата 3 типа КГМ [22]. Обнаружение только моноклональных иммуноглобулинов, принадлежащих к одному классу, – IgM, IgG, реже IgA, определили как КГМ I типа. Выявленные иммуноглобулины разных классов относили ко II и III типу. При этом ко II типу стали относить криоглобулины, состоящие из одного моноклонального иммуноглобулина (обычно IgM, который часто обладает свойствами ревматоидного фактора), соединенного с поликлональным иммуноглобулином другого класса (обычно IgG). III тип – это различные сочетания поликлональных иммуноглобулинов: IgG+IgM, IgG+IgA+IgM и т.д. Сочетание IgG+IgM наиболее распространено [1, 22].

В 1997 г. был описан иммунохимический профиль, состоящий из биклонального IgM-компонента и поликлонального IgG, и предложено разделить КГМ II типа на 2 подгруппы – тип IIa (характеризуется наличием только 1 моноклонального компонента) и тип IIb (характеризуется наличием нескольких моноклональных компонентов) [23]. Пациенты с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией в основном демонстрируют II или III тип, реже I тип, характерный для лимфопролиферативных заболеваний [5, 6].

Патогенетический эффект развившейся КГМ связывают со способностью криоглобулин-содержащих иммунных комплексов связываться с C1q рецепторами на эндотелиоцитах сосудов за счет содержащегося в них *сop* протеина ВГС или связанного с ревматоидным фактором класса IgM C1q комплексом системы комплемента [24]. В результате «заякоривания» иммунных комплексов происходит активация системы комплемента по классическому пути. Продукты каскада активации комплемента хемотаксически привлекают макрофаги и нейтрофилы из циркулирующей крови, которые, в свою очередь, за счет провоспалительных цитокинов вызывают формирование экссудативно-воспалительной реакции. В итоге формируется криоглобулинемический васкулит мелких сосудов кожи, сосудов, питающих суставной хрящ, периферические нервы и т.д., с характерными клиническими проявлениями в виде артралгий, кожных проявлений васкулита, полиневропатии.

Среди включенных в исследование пациентов в обеих группах (ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированных) с КГМ отмечена

высокая частота встречаемости клинических внепеченочных проявлений (артралгий, кожных проявлений васкулита, в том числе в составе триады Мельцера, полиневропатии), значимо превышающая таковую у пациентов без КГМ. Статистически значимых различий не выявлено лишь по частоте встречаемости кожных проявлений в группе ВГС/ВИЧ между пациентами с КГМ и без (29 против 20%, $p=0,385$), что свидетельствует о многофакторности причин воспалительных явлений в мелких сосудах у больных ВИЧ-инфекцией, не ограничивающихся одной КГМ [4]. Связь значимого повышения частоты обнаружения изучаемых клинических внепеченочных проявлений у больных с ВГС-ассоциированной КГМ обнаружена и другими исследователями [7, 17, 25, 26].

В проведенном исследовании частота выявления у пациентов с ВГС-инфекцией и КГМ артралгий составила 63%, кожных высыпаний – 38%, полиневропатии – 25%. Согласно данным научной литературы, у пациентов, инфицированных только ВГС с развившейся КГМ, частота кожных высыпаний колеблется от 10 до 82% [7, 17, 25, 26], суставного синдрома – от 43 до 46% [7, 17, 20, 25], периферической полиневропатии – от 26 до 86% [7, 17, 20, 25]. Что касается больных ВГС/ВИЧ-инфекцией и КГМ, то частота развития у них вышеописанных внепеченочных проявлений вплоть до настоящего момента фактически не исследована. Артралгии среди наших пациентов выявлены у 62%, кожные проявления васкулита – у 29%, полиневропатия – у 29%. Отечественных исследований, посвященных данному вопросу, в доступной литературе не обнаружено, зарубежные единичны. М. Ramos-Casals и соавт. выявили кожную пурпуру у 10% коинфицированных ВГС/ВИЧ с КГМ [26], А.Н. Dimitrakopoulos и соавт. в крайне малой выборке наблюдали кожную пурпуру у 3 (50%) из 6, артралгии – у 1 (17%) из 6, мононеврит – у 1 (17%) из 6 коинфицированных ВГС/ВИЧ и КГМ [27].

Следует отметить, что, согласно результатам опубликованных исследований зарубежных авторов, развившаяся КГМ служит независимым предиктором риска смерти как пациентов с ВГС-инфекцией [25], так и ВИЧ-инфицированных [28], что делает изучение КГМ и КГМ-опосредованных клинических проявлений крайне актуальным.

Заключение

В половине случаев инфицирования ВГС и ВГС/ВИЧ при проведении лабораторного обследования можно выявить криоглобулины, в основном в небольшом или умеренном количестве. КГМ чаще носит поликлональный характер (81%), моноклональный компонент в случаях его появления

в 86% представлен IgM-к. Развитие клинических внепеченочных проявлений (артралгий, кожных проявлений васкулита, полиневропатии) у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией чаще происходит в случае наличия КГМ, что

косвенно подтверждает патогенетическую роль КГМ в их развитии. Частота клинических внепеченочных проявлений у больных с КГМ и ВГС-инфекцией не зависит от коинфицирования ВИЧ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дунаева Наталья Викторовна (Natalia V. Dunaeva)* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением, врач-инфекционист СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: nvch@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9504-0827>

Мазинг Александра Васильевна (Alexandra V. Mazing) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: alex_mazing@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Лапин Сергей Владимирович (Sergey V. Lapin) – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: svlapin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Гусев Денис Александрович (Denis A. Gusev) – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПбГБУЗ «Больница Боткина», заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: gusevden-70@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9202-3231>

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология. Москва : Медицина, 1999. 175 с. ISBN 5-225-02773-3
2. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J.A. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II // J. Infect. Dis. 1990. Vol. 162, N 2. P. 569–570. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/162.2.569>
3. Stricker R.B., Sanders K.A., Owen W.F. et al. Mononeuritis multiplex associated with cryoglobulinemia in HIV infection // Neurology. 1992. Vol. 42, N 11. P. 2103–2105. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.42.11.2103>
4. Gherardi R., Belec L., Mihri C., Gray F., Lescs M.C., Sobel A. et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation // Arthritis Rheum. 1993. Vol. 36, N 8. P. 1164–1174. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780360818>
5. Viganò M., Lampertico P., Rumi M.G. et al. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients // Gastroenterology. 2007. Vol. 133, N 3. P. 835–842. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.064>
6. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M. et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile // Clin. Vaccine Immunol. 2013. Vol. 20, N 5. P. 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00720-12>
7. Aguiar M.F., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I. et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients // Ann. Hepatol. 2019. Vol. 18, N 5. P. 685–692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.010>
8. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». 2020 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1
9. Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В., Лапин С.В., Тотолян А.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 1. С. 37–41. PMID: 17385441.
10. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis // Hepatology. 2002. Vol. 36, N 4 Pt 1. P. 978–985. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35620>
11. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C // Medicine (Baltimore). 2000. Vol. 79, N 1. P. 47–56. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005792-200001000-00005>
12. Scotto G., Cibelli D.C., Saracino A. et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection // J. Infect. 2006. Vol. 52, N 4. P. 294–299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.025>
13. Lapinski T.W., Parfieniuk A., Rogalska-Plonska M. et al. Prevalence of cryoglobulinaemia in hepatitis C virus- and hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-infected individuals: implications for renal function // Liver Int. 2009. Vol. 29, N 8. P. 1158–1161. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02052.x>
14. Rogalska-Plonska M., Lapinski T.W., Grzeszczuk A. et al. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia // Viral Immunol. 2015. Vol. 28, N 3. P. 145–152. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2014.0114>
15. Дунаева Н.В., Гезей М.А., Мазинг А.В. и др. Смешанная криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ или ВИЧ/ВГС и признаками хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2019. Т. 21, № 1. С. 49–57. DOI: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2019-1-49-57>
16. Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А. и др. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9, № 6. С. 575–580.
17. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С // Альманах клинической медицины. 2014. № 30. С. 46–51.
18. Antonescu C., Mayerat C., Mantegani A. et al. Hepatitis C virus (HCV) infection: serum rheumatoid factor activity and HCV genotype correlate with cryoglobulin clonality // Blood. 1998. Vol. 92, N 9. P. 3486–3487. PMID: 9787197.
19. Pawlitsky J.M., Ben Yahia M., Andre C. et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study // Hepatology. 1994. Vol. 19, N 4. P. 841–848. PMID: 8138255.

* Автор для корреспонденции.

20. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection // Springer Semin. Immunopathol. 1997. Vol. 19, N 1. P. 111–129. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00945029>

21. Chang M.L., Chang S.W., Chen S.C. et al. Genetic association of hepatitis c-related mixed cryoglobulinemia: a 10-year prospective study of Asians treated with antivirals // Viruses. 2021. Vol. 13, N 3. P. 464. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13030464>

22. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases // Am. J. Med. 1974. Vol. 57, N 5. P. 775–788. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90852-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90852-3)

23. Pontet F., Halimi C., Brocard A., Delacour T. Biclinal immunoglobulin M dysglobulinaemia: evolving aspects in a case of primary Sjögren's syndrome // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1997. Vol. 35, N 4. P. 287–290. DOI: <https://doi.org/10.1515/eclm.1997.35.4.287>

24. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46, N 4. P. 572–578. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel425>

25. Della Rossa A., Tavoni A., D'Ascanio A. et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus // Scand. J. Rheumatol. 2010. Vol. 39, N 2. P. 167–170. DOI: <https://doi.org/10.3109/03009740903313639>

26. Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zerón P. et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection // J Viral Hepat. 2007. Vol. 14, N 10. P. 736–742. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x>

27. Dimitrakopoulos A.N., Kordossis T., Hatzakis A., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1 // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 130, N 3. P. 226–230. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-3-199902020-00027>

28. Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A. et al. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death, or neoplasia in HIV-1 infection // Eur. J. Clin. Invest. 2001. Vol. 31, N 12. P. 1078–1082. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00934.x>

REFERENCES

1. Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. Moscow: Meditsina, 1999: 175 p. ISBN 5-225-02773-3 (in Russian)

2. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J.A. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. J Infect Dis. 1990; 162 (2): 569–70. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/162.2.569>

3. Stricker R.B., Sanders K.A., Owen W.F., et al. Mononeuritis multiplex associated with cryoglobulinemia in HIV infection. Neurology. 1992; 42 (11): 2103–5. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.42.11.2103>

4. Gherardi R., Belec L., Mhiri C., et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation. Arthritis Rheum. 1993; 36 (8): 1164–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780360818>

5. Viganò M., Lampertico P., Rumi M.G., et al. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients. Gastroenterology. 2007; 133 (3): 835–42. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.064>

6. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. Clin Vaccine Immunol. 2013; 20 (5): 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00720-12>

7. Aguiar M.F., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I., et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. Ann Hepatol. 2019; 18 (5): 685–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.010>

8. Clinical recommendations "HIV infection in adults". 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1 (in Russian)

9. Neustroeva Iu.A., Tikhomirova T.A., Dunaeva N.V., et al. Optimization of semi-quantitative method for detection of cryoglobulins in a clinical diagnostic laboratory. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2007; (1): 37–41. PMID: 17385441. (in Russian)

10. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology. 2002; 36 (4 Pt 1): 978–85. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35620>

11. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. Medicine (Baltimore). 2000; 79 (1): 47–56. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005792-200001000-00005>

12. Scotto G., Cibelli D.C., Saracino A., et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. J Infect. 2006; 52 (4): 294–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.025>

13. Lapinski T.W., Parfieniuk A., Rogalska-Plonska M., et al. Prevalence of cryoglobulinemia in hepatitis C virus- and hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-infected individuals: implications for renal function. Liver Int. 2009; 29 (8): 1158–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02052.x>

14. Rogalska-Plonska M., Lapinski T.W., Grzeszczuk A., et al. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia. Viral Immunol. 2015; 28 (3): 145–52. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2014.0114>

15. Dunaeva N.V., Gezey M.A., Mazing A.V., et al. The mixed cryoglobulinemia among patients with HIV or HIV/HCV and a chronic kidney disease. Nefrologiya i dializ [Nephrology and Dialysis]. 2019; 21 (1): 49–57. DOI: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2019-1-49-57> (in Russian)

16. Dunaeva N.V., Neustroeva Yu.A., Tikhomirova T.A., et al. Prevalence and risk factors in development of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia. Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]. 2007; 9 (6): 575–80. (in Russian)

17. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemic hepatitis associated with chronic hepatitis C. Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]. 2014; (30): 46–51 (in Russian)

18. Antonescu C., Mayerat C., Mantegani A., et al. Hepatitis C virus (HCV) infection: serum rheumatoid factor activity and HCV genotype correlate with cryoglobulin clonality. Blood. 1998; 92 (9): 3486–7. PMID: 9787197.

19. Pawlitsky J.M., Ben Yahia M., Andre C., et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology. 1994; 19 (4): 841–8. PMID: 8138255.

20. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. Springer Semin Immunopathol. 1997; 19 (1): 111–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00945029> PMID: 9266635

21. Chang M.L., Chang S.W., Chen S.C., et al. Genetic association of hepatitis c-related mixed cryoglobulinemia: a 10-year prospective study of Asians treated with antivirals. Viruses. 2021; 13 (3): 464. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13030464>

22. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med. 1974; 57 (5): 775–88. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90852-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90852-3)

23. Pontet F., Halimi C., Brocard A., Delacour T. Biclinal immunoglobulin M dysglobulinaemia: evolving aspects in a case of primary Sjögren's syndrome. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997; 35 (4): 287–90. DOI: <https://doi.org/10.1515/eclm.1997.35.4.287>

24. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (4): 572–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel425>

25. Della Rossa A., Tavoni A., D'Ascanio A., et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus. Scand J Rheumatol. 2010; 39 (2): 167–70. DOI: <https://doi.org/10.3109/03009740903313639>

26. Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zerón P., et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. J Viral Hepat. 2007; 14 (10): 736–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x>

27. Dimitrakopoulos A.N., Kordossis T., Hatzakis A., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1. Ann Intern Med. 1999; 130 (3): 226–30. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-3-199902020-00027>

28. Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A., et al. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death, or neoplasia in HIV-1 infection. Eur J Clin Invest. 2001; 31 (12): 1078–82. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00934.x>