

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А.,
Сысоев К.А., Алексеева Н.П., Лапин С.В., Эсауленко Е.В.,
Добронравов В.А., Чухловин А.Б., Тотолян Арег А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования: определить распространенность и факторы риска криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С (ХГС) в Санкт-Петербурге. Пациенты и методы. Был обследован 121 пациент с ХГС (53 мужчины и 68 женщин, средний возраст 39 ± 13 лет, медиана срока от момента инфицирования вирусом гепатита С (HCV) – 3 года (0,5-34 года), 25 (20,7%) пациентов имели цирроз печени). Результаты. У 37,2% (45/121) пациентов были обнаружены криоглобулины. В основном отмечались низкие уровни криокрита (1-4%). У пациентов с криоглобулинемией чаще выявляли ревматоидный фактор ($p = 0,001$), гипербилирубинемия ($p = 0,003$) и повышение активности γ -глутамилтранспептидазы ($p = 0,031$). Наличие криоглобулинов не коррелировало с генотипом HCV. Частота генотипов HCV составила: 1a – 20,8% против 20,7%; 1b – 29,2% против 27,6%; 2 – 4,2% против 6,9%; 3a – 20,8% против 34,5%; микст – 20,8% против 6,9%, неопределенный – 4,1% против 3,4%, у криопозитивных и крионегативных пациентов, соответственно, $p = 0,7$. Независимыми предикторами развития криоглобулинемии явились длительность течения ХГС (Exp (B) = 1,07, 95% ДИ 1,0-1,13, $p = 0,049$) и наличие цирроза (Exp (B) = 6,2, 95% ДИ 2,25-16,8, $p < 0,001$). Заключение. Полученные данные указывают на высокую распространенность криоглобулинемии у пациентов с ХГС, ассоциирующуюся с длительным течением заболевания и развитием цирроза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемия, факторы риска.

Dunaeva N.V., Neustroeva Yu.A., Tikhomirova T.A., Syssoev K.A., Alexeeva N.P., Lapin S.V., Esaulenko E.V., Dobronravov V.A., Chukhlovin A.B., Totolian Areg A.

PREVALENCE AND RISK FACTORS IN DEVELOPMENT OF CHRONIC HEPATITIS C-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIA

Abstract. The aim of the study was to assess prevalence and risk factors for cryoglobulinemia associated with chronic hepatitis C in St.-Petersburg. Patients and methods. We studied 121 patients with chronic hepatitis C, including 53 men and 68 women with median age of 39 ± 13 years. The median hepatitis duration was 3 years (range 0.5 to 34 years). In this group 25 (20,7%) had cirrhosis. Results. 37,2% (45/121) patients had circulating cryoglobulins. A low levels of cryoglobulins (cryocrit 1-4%) were detected more frequently. Cryoglobulinaemic patients showed more frequent rates rheumatoid factors activity ($p = 0,001$), a higher levels of bilirubin ($p = 0,003$) and a γ -gamma-glutamyltransferase ($p = 0,031$). The presence of cryoglobulins was not correlated with HCV genotype (HCV 1a – 20,8% vs 20,7%, 1b – 29,2% vs 27,6%, 2 – 4,2% vs 6,9%, 3a – 20,8 vs 34,5%, mixt – 20,8% vs 6,9%, not identified – 4,1% vs 3,4%, in cryopositive vs cryonegative patients respectively, $p = 0,7$). By multivariate analysis hepatitis duration (Exp (B) = 1,07, 95% CI 1,0-1,13, $p = 0,049$) and cirrhosis (Exp (B) = 6,2,

Адрес для переписки:

Дунаева Наталья Викторовна
197374, Санкт-Петербург, ул. Савушкина, 107,
корп. 1, кв. 323.
Тел.: (812) 344-85-97, 8-921-741-88-20 (моб.).
E-mail: nvch@mail.ru

95% CI 2,25-16,8, $p < 0,001$) could independently predict the presence of cryoglobulins. *Conclusion.* Our study demonstrates high prevalence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C in St.-Petersburg and independent association between duration of hepatitis and advanced cirrhosis with development of cryoglobulinemia. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 575-580)

Введение

Криоглобулинемия – это патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [8].

Криоглобулинемия может развиваться при различных лимфопролиферативных [29, 32], аутоиммунных [31] и инфекционных [18, 27] заболеваниях. Описаны также случаи идиопатической криоглобулинемии [5]. Одна из причин развития криоглобулинемии – хронический гепатит С (ХГС) [10], связь криоглобулинемии с которым была впервые выявлена в 1990 г. [25].

Распространенность криоглобулинемии у пациентов с ХГС, по данным, представленным к настоящему времени исследований, достаточно высока и варьирует в широких пределах – от 19 до 71% [2, 15, 16, 20, 21, 26, 30, 33]. Причины подобных колебаний не вполне выяснены и, возможно, связаны с географическим регионом, являясь отражением особенностей взаимодействия доминирующих в регионе генотипов вируса гепатита С (HCV) и иммунной системы населения [13].

Целью представляемой работы было определение распространенности и факторов риска развития смешанной криоглобулинемии на фоне естественного течения ХГС в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ХГС – жители Санкт-Петербурга, поступившие в городскую больницу № 30 им. С.П. Боткина в период с 01.09.2002 по 01.09.2004 гг.

Критериями исключения являлось наличие смешанной вирусной инфекции (вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатитов А, В и D), клинико-лабораторных признаков системных заболеваний (таких как системная красная волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит), а также сахарного диабета. До проведения обследования ни один из пациентов по тем или иным причинам не получал противовирусную терапию рибавирином и/или интерфероном, которая могла бы повлиять на естественное течение гепатита С и развитие криоглобулинемии.

Анализировали следующие клинические данные: пол, возраст в момент включения больного в исследование, ориентировочная длительность течения ХГС от момента предположительного инфицирования, наличие/отсутствие признаков цирроза печени, концентрацию общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелоч-

ной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГГТП) в сыворотке крови.

Суммарные антитела к HCV (HCVAb) определяли с использованием серологической методики твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). Антитела к ВИЧ, вирусам гепатитов А, В, D (HAVIgM, HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HDVAb) определяли аналогичным методом.

Для оценки активности вирусного процесса проводили молекулярно-биологическое исследование РНК вируса гепатита С в плазме крови методом полимеразной цепной реакции с последующей верификацией генотипа вируса. Качественное определение РНК вируса и генотипа HCV проводили на тест-системах «Амплиценс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва, Россия).

Для исследования криоглобулинемии образцы крови больных забирали в подогретые до 37-39°C пробирки типа вакутайнер фирмы «Becton Dickinson» (США) и доставляли в лабораторию в термостате при 37°C в течение 2-х часов. После полного свертывания крови сыворотку отделяли центрифугированием (1200 об/мин, 10 мин) при 37°C. Затем сыворотку инкубировали при 4°C в течение 7 дней в трубках для определения гематокрита и повторно центрифугировали (1500 об/мин, 10 мин) при 4°C. Криокрит (отношение объема криопреципитата ко всему объему сыворотки) определяли визуально с точностью до 1%. Для контроля чистоты исследования криопреципитат повторно растворяли нагреванием до 37°C, а также параллельно забирали кровь в вакутайнеры с цитратом натрия с последующим проведением всех этапов исследования. При изменении клинической картины проводились динамические исследования [3].

Для обнаружения ревматоидного фактора (РФ) использовался метод агглютинации частиц латекса (РАО «БИОПРЕПАРАТ», Санкт-Петербург). Метод был откалиброван контрольными образцами сыворотки, содержащими известное количество международных единиц (МЕ) РФ. Порог чувствительности метода при титре 1:20 составил 25 МЕ.

Всего было обследовано 456 пациентов с ХГС, из них 121 больной соответствовал выбранным условиям включения в исследование. Средний возраст пациентов составил 39 ± 13 лет, 53 пациента были мужчинами и 68 женщинами. Срок от момента инфицирования вирусом гепатита С составлял от 6 месяцев до 34 лет (медиана – 3 года), 25 (20,7%) пациентов имели цирротическую трансформацию печени.

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 12.0. Характеристики выборок представлены в виде средних величин (M) и стандартных отклонений (SD). Для анализа качественных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также тест Шапиро-Уилка. В последующем в случаях нормального распределения для сравнения двух выборок использовался t-тест Стьюдента для независимых выборок, в случаях ненормального распределения – U-тест Манна-Уитни. При анализе зависимых выборок с ненормальным распределением применяли тест Уилкоксона. Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена или двухсторонний корреляционный анализ Пирсона. Для выявления факторов риска развития криоглобулинемии применяли множественный пошаговый логистический регрессионный анализ, в котором в качестве независимых переменных исследовали пол, возраст, длительность течения ХГС, наличие/отсутствие цирротической трансформации печени, активность АлАТ и γ -ГГТП, уровень билирубина.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

В обследованной группе пациентов с ХГС криоглобулинемия была выявлена в 45 случаях, а ее распространенность составила 37,2% (95% доверительный интервал (ДИ) – 28-46%).

Криокрит определялся в диапазоне от 1 до 97%, медиана 1,25%. В основном наблюдались низкие уровни криокрита (1-4%) (табл. 1). Однако при динамическом наблюдении в случае отсутствия противовирусной терапии уровни криокрита у одних и тех же пациентов колебались и при наличии клинических проявлений (кожных высыпаний, артралгий и т.д.) увеличение криокрита соответствовало клиническому ухудшению состояния пациентов.

У пациентов с криоглобулинемией достоверно чаще находили ревматоидный фактор как при 37°C (z статистики Манна-Уитни – 3,0203, $p = 0,001$), так и при 4°C (z статистики Манна-Уитни – 4,245, $p < 0,001$), криокрит был положительно связан с количеством РФ (при 37°C: $r = 0,525$, $p = 0,006$; при 4°C: $r = 0,477$, $p = 0,007$). В большинстве случаев у пациентов количество ревматоидного фактора значимо снижалось при охлаждении сывороток с 37°C до 4°C (z статистики Уилкоксона для зависимых выборок – 2,077, $p = 0,038$).

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО УРОВНЯМ КРИОКРИТА

Криокрит (%)	Количество пациентов (n = 45)	%
1-4	35	77,8
5-10	7	15,6
Более 10	3	6,7

У больных с криоглобулинемией чаще выявляли цирротическую трансформацию печени. У них был выше уровень билирубина и активность γ -глутамилтранспептидазы (табл. 2).

Статистически значимые связи были выявлены между криокритом и возрастом ($r = 0,205$, $p = 0,024$), криокритом и уровнем билирубина сыворотки ($r = 0,266$, $p = 0,003$), криокритом и активностью γ -глутамилтранспептидазы ($r = 0,276$, $p = 0,030$). У пациентов с циррозом печени по сравнению с пациентами не имеющими цирроза достоверно чаще были выявлены гипербилирубинемия (64% против 13,5%, $p < 0,001$) и увеличение активности γ -глутамилтранспептидазы (86,7% против 42,6%, $p = 0,003$). При раздельном анализе групп пациентов с наличием и отсутствием признаков цирроза печени различия в уровнях билирубина и активности γ -глутамилтранспептидазы между пациентами с криоглобулинемией и без криоглобулинемии нивелировались.

У пациентов с криоглобулинемией вирусемия (ПЦР к гепатиту С+) выявлялась в 69,0% случаев, у пациентов без КГМ в 62,1% ($\chi^2 = 0,540$ $p = 0,462$).

При генотипировании у пациентов с криоглобулинемией по сравнению с группой пациентов без криоглобулинемии чаще встречались: сочетание нескольких генотипов (5/24 (20,8%) против 2/29 (6,9%)) и 1b генотип (7/24 (29,2%) против 8/29 (27,6%)). В то же время при анализе этих групп у пациентов с криоглобулинемией реже встречались: 3a генотип (5/24 (20,8%) против 10/29 (34,5%)) и 2 генотип (1/24 (4,2%) против 2/29 (6,9%)). Генотип 1a встречался с одинаковой частотой (5/24 (20,8%) у пациентов с криоглобулинемией и 6/29 (20,7%) у пациентов без нее). В двух случаях (по одному в каждой группе) генотип определить не удалось (вирус не относился к 1a, 1b, 2 или 3 генотипам). Выявленные различия, однако, не были статистически значимы ($\chi^2 = 2,998$, $p = 0,7$).

При множественном логистическом регрессионном моделировании значимо и независимо с развитием криоглобулинемии были связаны только наличие цирротической трансформации печени (Exp (B) = 6,2, 95% ДИ 2,25-16,8, $p < 0,001$) и длительность течения ХГС (Exp (B) = 1,07, 95% ДИ 1,0-1,13, $p = 0,049$) при коррекции модели по полу, возрасту, концентрации билирубина, активности АлАТ и γ ГГТП.

ТАБЛИЦА 2. ВЗАИМОСВЯЗИ НАЛИЧИЯ КРИОГЛОБУЛИНОВ С НЕКОТОРЫМИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

Клинические данные	Криоглобулины выявлены n = 45	Криоглобулины отсутствуют n = 76	p-value
Возраст (годы), M±SD	42,0±13,0	37,5±12,5	p = 0,061*
Пол (м/ж) абс. значение	17/28	36/40	p = 0,304**
Срок от момента инфицирования HCV (годы), M±SD	7,6±9,8	4,1±4,9	p = 0,177***
Наличие цирротической трансформации абс. значение (%)	18 (39,1)	7(9,0)	p < 0,001**
Выявление РНК вируса гепатита С (%)	69,1 n = 29	62,1 n = 24	p = 0,462**
АлТ (МЕ/л), M±SD	79,9±68,5	73,8±117,3	p = 0,345***
Билирубин (мкмоль/л), M±SD	30,1±41,2	20,0±31,2	p = 0,003***
Щелочная фосфатаза (МЕ/л) M±SD	111,8±61,8 n = 24	97,2±67,0 n = 46	p = 0,099***
γ-глутамилтранспептидаза (МЕ/л) M±SD	122,4±147,2 n = 22	71,8±94,5 n = 46	p = 0,031***

Примечания: * – t-тест Стьюдента, ** – χ^2 -критерий Пирсона, *** – U-тест Манна-Уитни.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что в обследованной популяции жителей Санкт-Петербурга течение хронического гепатита С более чем у 37% пациентов сопровождается наличием лабораторных проявлений такого внепеченочного воздействия вируса на организм человека как криоглобулинемия. Полученные данные вполне соответствуют результатам мета-анализа 19 исследований, проведенного Z. Kayali et al. [17], в котором средняя распространенность криоглобулинемии составила 44%.

Причины синтеза криоглобулинов при вирусном гепатите С неизвестны. Встраивание вируса в геном клеток вследствие его однонитчатости невозможно [10]. Однако есть доказательства возможности связывания HCV с В-лимфоцитами [19], и вирус обнаруживается в клетках иммунной системы, в том числе в В-лимфоцитах [9, 22, 23, 24]. Таким образом, гипотетически HCV может приводить к хронической стимуляции В-клеток [4, 24], в результате которой происходит их поликлональная активация и синтез криоглобулинов.

У пациентов с ХГС в основном выявляются низкие уровни криокрита ($\leq 4\%$), значительно реже средние (5-10%) и высокие (более 10%). Аналогичные данные были получены другими исследователями [20, 26]. Превалирование низких уровней криокрита, по всей видимости, связано с особенностями взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а именно с незначительной общей пропорцией инфицированных HCV клеток крови, по некоторым данным, составляющей от 0,2 до 8,1% [24]. В связи с этим, вероятно,

организм в большинстве случаев может сохранять способность к поддержанию равновесия между выработкой криоглобулинов и их элиминацией.

Развитие и прогрессирование криоглобулинемии сопровождается появлением и увеличением количества ревматоидного фактора, что ранее было отмечено другими исследователями [6, 26, 30] и характерно для ее смешанных типов. В основе выявления ревматоидного фактора, также как и в основе развития криоглобулинемии, лежит хроническая стимуляция В-лимфоцитов с их поликлональной, а в ряде случаев и моноклональной активацией [4, 24]. Обнаруженное нами уменьшение количества РФ при 4°C по отношению к 37°C представляется закономерным и объясняется тем, что криоглобулины смешанного типа часто обладают активностью ревматоидного фактора, а их преципитация при снижении температуры приводит к снижению и количества РФ в сыворотке.

Ранее описана возможность связывания криоглобулинов с мембранами клеток культуры человеческих гепатоцитов *in vitro* с последующим проникновением криоглобулинов внутрь гепатоцитов [14]. Вместе с тем связывание циркулирующих криоглобулинов с клетками печени и возможные морфофункциональные последствия этого связывания *in vivo* не исследованы. Мы не выявили взаимосвязи между развитием криоглобулинемии, величиной криокрита и активностью АлАТ как показателем цитолиза гепатоцитов. Другими авторами также не было выявлено значимых различий в уровне АлАТ у пациентов с криоглобулинемией и без нее [17, 30], хотя ука-

знание на отсутствие связи феномена криоглобулинемии и степени цитолиза печеночных клеток требует дополнительных морфологических исследований. Тем более, что в литературе есть указания о зависимости между наличием криоглобулинемии, ее уровнем и некрозом, а также воспалением печеночной ткани [29].

Мы не выявили статистически значимых различий между развитием криоглобулинемии и генотипом вируса ХГС. Литературные данные по этому вопросу противоречивы. В большинстве исследований при наличии преобладания каких-либо определенных генотипов в группах пациентов с криоглобулинемией статистической значимости не выявляется [6, 7, 12, 30]. В то же время A. Gad et al. [13] при исследовании 50 японцев с генотипом 1b и 50 египтян с генотипом 4 выявили значительное преобладание криоглобулинемии при генотипе 1b (40% против 14%, $p = 0,003$). L. Frangeul et al. [12] во Франции и W.N. Schmidt et al. [30] в США выявили, что криоглобулинемия у пациентов с 1a генотипом встречается значимо реже. A.A.L. Zignego et al. [34] выявили большую распространенность 2a генотипа у пациентов с криоглобулинемией ($p = 0,009$), при отсутствии значимых различий по структуре генотипов внутри групп.

Связь криоглобулинемии с билирубинемией и увеличением активности γ -ГТП, вероятно, определяется длительностью течения ХГС и развитием цирроза, а не циркуляцией криоглобулинов. Это подтверждается тем, что при множественном логистическом моделировании значимыми и независимыми факторами развития криоглобулинемии были только наличие цирроза и длительность течения хронического гепатита С. Развитие криоглобулинемии у пациентов с длительным и тяжелым поражением печени, с одной стороны, может быть следствием длительной стимуляции лимфоцитов вирусом гепатита С, а с другой — снижением функции ретикулоэндотелиальной системы печени, за счет функции которой в основном происходит элиминация из организма циркулирующих иммунных комплексов, в том числе криоглобулинсодержащих [1].

Заключение

Таким образом, полученные данные указывают на достаточно высокую распространенность вторичной смешанной криоглобулинемии у пациентов с ХГС, ассоциирующуюся с длительным течением заболевания и развитием цирроза. В этой связи представляется необходимым проведение скрининга наличия циркулирующих криоглобулинов в популяции больных ХГС для ранней диагностики и предотвращения развития неблагоприятных системных осложнений гепатита С, опосредованных криоглобулинемией.

Список литературы

1. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. — М.: Медицина, 1999. — 176 с.
2. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В., Мухин Н.А., Крель П.Е., Семенкова Е.Н., Попова И.В., Танащук Е.Л. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // *Терапевт. арх.* — 1998. — № 11. — С. 9-16.
3. 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 // *Клин. лаб. диагностика.* — 2007. — № 1. — С. 37-41.
4. 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.
5. Almirall J., Amengual M.J., Lopez T., Andreu X., Oristrell J., Sala M., Luelmo J., Dalmau B. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. Hepatitis C virus association // *Nefrologia.* — 2002. — Vol. 22, N 6. — P. 531-539.
6. Antonescu C., Mayerat C., Mantegani A., Frei P.C., Spertini F., Tissot J.-D. Hepatitis C virus (HCV) infection: serum rheumatoid factor activity and HCV genotype correlate with cryoglobulin clonality // *Blood.* — 1998. — Vol. 92, N 9. — P. 3486-3488.
7. Cicardi M., Cesana B., Del Ninno E., Pappalardo E., Silini E., Agostoni A., Colombo M. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C // *J. Viral Hepat.* — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 138-143.
8. D'Amico G., Fornasieri A. Cryoglobulinemia // *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney* / Ed. by Brady H.R., Wilcox C.S. — USA: W.B.Saunders Company, 1999. — Chap. 18. — P. 125-129.
9. Ducoulombier D., Roque-Afonso A.-M., Di Liberto G., Penin F., Kara R., Richard Y., Dussaix E., Feray C. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 817-825.
10. Ferri C., Giuggioli D., Cazzato M., Sebastiani M., Mascia M.T., Zignego A.L. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, Suppl. 31. — P. 78-84.
11. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., Cazzato M., Longombardo G., Antonelli A., Puccini R., Michelassi C., Zignego A.L. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 33, N 6. — P. 355-374.
12. Frangeul L., Musset L., Cresta P., Cacoub P., Hureau J.M., Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without

- cryoglobulinemia // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 25, N 4. – P. 427-432.
13. Gad A., Tanaka E., Matsumoto A., El-Hamid Serwah A., Ali K., Makledy F., El-Gohary A., Orii K., Ijima A., Rokuhara A., Yoshizawa K., Nooman Z., Kiyosawa K. Factors predisposing to the occurrence of cryoglobulinemia in two cohorts of Egyptian and Japanese patients with chronic hepatitis C infection: ethnic and genotypic influence // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70, N 4. – P. 594-599.
14. Hilgard P., Treichel U., Dries V., Dienes H.P., Gerken G. Cryoglobulin-associated uptake of hepatitis C virus into human hepatocytes // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, N 65. – P. 1534-1540.
15. Hwang S.-J., Chu C.-W., Huang D.-F., Lan K.-H., Chang F.-Y., Lee S.-D. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C // *Tissue Antigens.* – 2002. – Vol. 59. – P. 31-37.
16. Iagnocco A., Coari G., Mammarella M., Basili S., Donnarumma L., Valesini G., Paoletti V. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis // *Clin. Exp. Rheumatology.* – 2004. – Vol. 22, N 1. – P. 43-48.
17. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta-analysis // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, N 4. – P. 978-985.
18. Kosmas N., Kontos A., Panayiotakopoulos G., Dimitrakopoulos A., Kordossis T. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, N 10. – P. 1257-1261.
19. Kronenberger B., Ruster B., Elez R., Weber S., Piiper A., Lee J.-H., Roth W.K., Zeuzem S. Interferon alfa down-regulates CD81 in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33, N 6. – P. 1518-1526.
20. Liakina V., Speiciene D., Irnius A., Naraskeviciene J., Barakauskiene A., Semuchiniene T. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 31-36.
21. Lunel F., Musset L., Cacoub P., Frangeul P., Cresta P., Perrin M., Gripon P., Hoang C., Piette J.C., Hureau J.-H., Opolon P. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106. – P. 1291-1300.
22. Moldvay J., Deny P., Pol S., Brechot C., Lamas E. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization // *Blood.* – 1994. – Vol. 83, N 1. – P. 269-273.
23. Morsica G., Tambussi G., Sitia G., Novati R., Lazzarin A., Lopalco L., Mukenge S. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19⁺) // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, N 3. – P. 1138-1139.
24. Muratori L., Gibellini D., Lenzi M., Cataleta M., Muratori P., Morelli M.C., Bianchi F.B. Quantification of hepatitis C virus infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction // *Blood.* – 1996. – Vol. 88, N 7. – P. 2768-2774.
25. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 162. – P. 569-570.
26. Pawlotsky J.-M., Ben Yahia M., Andre C., Voisin M.-C., Intrator L., Roudot-Thoraval F., Deforges L., Duvoux C., Zafrani E.-S., Duval J., Dhumeaux D. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19, N 4. – P. 841-848.
27. Rizos E., Dimos G., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S., Drosos A.A. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis // *Rheumatol. Int.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 469-471.
28. Saadoun D., Sellam J., Ghillani-Dalbin P., Crecel R., Piette J.-C., Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2101-2108.
29. Saadoun D., Asselah T., Resche-Rigon M., Charlotte F., Bedossa P., Valla D., Piette J.C., Marcellin P., Cacoub P. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1337-1345.
30. Schmidt W.N., Stapleton J.T., LaBrecque D.R., Mitros F.A., Kirby P.A., Phillips M., Brashear D. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 737-744.
31. Trejo O., Ramos-Casals M., Lopez-Guillermo A., Garcia-Carrasco M., Yagie J., Cervera R., Font J., Ingelmo M. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 33, N 1. – P. 19-28.
32. Wintrobe M., Buell M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease // *Bull. of the John Hopkins Hosp.* – 1933. – Vol. 52. – P. 156-165.
33. Wong V.S., Egner W., Elsey T., Brown D., Alexander G.J. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 104, N 1. – P. 25-31.
34. Zignego A.L., Ferri C., Giannini C., Monti M., La Civita L., Carecchia G., Longombardo G., Lombardini F., Bombardieri S., Gentilini P. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 124, Iss. 1, Part 1. – P. 31-34.

поступила в редакцию 05.05.2007
отправлена на доработку 05.10.2007
принята к печати 15.10.2007