

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-122-127>

Клинико-диагностические аспекты смешанной криоглобулинемии у больных хроническим вирусным гепатитом С*

Конькова-Рейдман А.Б.¹, Печёнкина Н.В.^{1,2}, Пищулова О.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 454052, Челябинск, ул. Черкасская, д. 2

Для цитирования: Конькова-Рейдман А.Б.1, Печёнкина Н.В.1, 2, Пищулова О.А. Клинико-диагностические аспекты смешанной криоглобулинемии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 122–127. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-122-127

✉ Для переписки:

Конькова-Рейдман

Алёна Борисовна

konkova-reidman@

mail.ru

Конькова-Рейдман Алёна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней

Печёнкина Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, врач-инфекционист

Гепатологического центра

Пищулова Ольга Анатольевна, врач-инфекционист Гепатологического центра

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

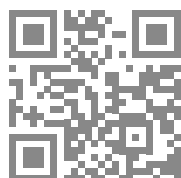
(стр. II).

Цель исследования: изучить частоту и клинические проявления криоглобулинемии в популяции больных хроническим гепатитом С на разных стадиях фиброза.

Материалы и методы: Источниковая популяция — 23492 больных ХВГС, находящихся на диспансерном учете согласно Регистру Челябинской области. В рандомном порядке сформирована изучаемая популяция — 100 больных с верифицированным ХВГС. В рамках проводимого одномоментного клинического исследования каждому пациенту были проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования (уровень билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТ), РНК HCV крови с последующим генотипированием вируса, качественный и количественный анализ на криоглобулины сыворотки крови (уровень криокрита), инструментальные методы исследования (УЗИ, УЗ-транзиентная эластометрия печени с определением степени фиброза по шкале METAVIR).

Результаты: У 63 больных (63%) в крови были обнаружены криоглобулины. При этом с 4 стадией фиброза у 14 (22%), с 3 стадией у 8 (13%), со 2 стадией у 1 (1,5%), с 1 степенью — 17 (27%), с 0 стадией — 23 пациента (36,5%). Из общего числа больных только у 22 (35%) имелись жалобы и клинические проявления криоглобулинемии. В подавляющем большинстве случаев регистрировалась геморрагическая пурпура — 18 (28,5%), летучие артралгии — 4 (6,5%). Клинические проявления смешанной криоглобулинемии наблюдались у 35% больных ХВГС (геморрагическая пурпура, артралгии). Получена достоверная корреляционная связь между уровнем криокрита и женским полом с коэффициентом парной корреляции 0,237 ($p < 0,05$).

EDN: DTXDRK



Заключение: Полученные данные свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга за частотой смешанной криоглобулинемии у больных ХВГС, раннего проведения этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, криоглобулинемия, внепеченочные проявления

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Clinical and diagnostic aspects of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic viral hepatitis C*

A. B. Konkova-Reidman¹, N. V. Pechenkina^{1, 2}, O. A. Pishchulova²

¹ South-Ural State Medical University, Vorovskogo st., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² Clinic of the South-Ural State Medical University, Cherkasskaya st., 2, Chelyabinsk, 454052, Russia

For citation: Konkova-Reidman A. B., Pechenkina N. V., Pishchulova O. A. Clinical and diagnostic aspects of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic viral hepatitis C. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 122–127. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-122-127

✉ *Corresponding author:*

Alena B. Konkova-Reidman
konkova-reidman@mail.ru

Alena B. Konkova-Reidman, Ph.D., Dr. med. Sci., Professor of the Department of Infectious Diseases
Natalia V. Pechenkina, Ph.D., Dr. med., Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Infectious Diseases Physician of the Hepatology Center
Olga A. Pishchulova, Infectious Diseases Physician of the Hepatology Center

Summary

Objective: to study the frequency and clinical manifestations of cryoglobulinemia in a population of patients with chronic hepatitis C at different stages of fibrosis.

Materials and methods: The source population is 23492 patients with HCV who are registered at the dispensary according to the Register of the Chelyabinsk region. The studied population was randomly formed — 100 patients with verified HCV. As part of the ongoing single-stage clinical study, standard general clinical and biochemical studies (bilirubin, ALT, AST, GGT), HCV RNA in blood with subsequent genotyping of the virus, qualitative and quantitative analysis for serum cryoglobulins (cryocrite level), instrumental methods of research (ultrasound, transient liver elastometry with determination of the degree of fibrosis on the METAVIR scale) were performed for each patient.

Results: Cryoglobulins were found in the blood of 63 patients (63%). At the same time, with stage 4 fibrosis in 14 (22%), with stage 3 in 8 (13%), with stage 2 in 1 (1.5%), with grade 1–17 (27%), with stage 0–23 patients (36.5%). Of the total number of patients, only 22 (35%) had complaints and clinical manifestations of cryoglobulinemia. In the vast majority of cases, hemorrhagic purpura was recorded — 18 (28.5%), volatile arthralgia — 4 (6.5%). Clinical manifestations of mixed cryoglobulinemia were observed in 35% of patients with HCV (hemorrhagic purpura, arthralgia). A reliable correlation was obtained between the level of cryocrit and the female sex with a pair correlation coefficient of 0.237 ($p < 0.05$).

Conclusion: The data obtained indicate the need for constant monitoring of the frequency of mixed cryoglobulinemia in patients with HCV, early etiotropic therapy with direct antiviral drugs

Keywords: chronic viral hepatitis C, cryoglobulinemia, extrahepatic manifestations

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II).

Введение

НСV-инфекция относится к социально значимым заболеваниям, представляет интерес для системы глобального здравоохранения. Вирусом гепатита С инфицировано около 3% (180 000 000 человек) населения Земли, что по масштабу в 5 раз превосходит распространенность ВИЧ-инфекции. Оценочное число больных ХГС в РФ составляет 2,2–4,9 млн человек. При ХВГС нередко развиваются внепеченочные проявления, которые могут протекать как клинически латентно, так и в виде манифестных клинических синдромов или самостоятельных заболеваний [1, 2]. Клиника хронического ВГС

(ХВГС) нередко сопровождается внепеченочными проявлениями, протекающими латентно или с манифестацией клинических синдромов, или в виде самостоятельной нозологии. Частота таких состояний, по результатам рандомизированных исследований, составляет в странах Европы 40–74% [3] в Северной Америке – 38% [4].

По данным мета-анализа 19 исследований, проведенного Z. Kayali et al. [5], в среднем в 44% случаев у пациентов с внепеченочной манифестацией ХВГС наблюдается криоглобулинемия, частота которой варьирует в широком диапазоне – от 19

до 71%. Следует отметить, что распространенность криоглобулинемии у больных ХВГС значительно выше, чем при другой хронической патологии печени (32%), гепатите В (15%), инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (6%) [6]. При этом частота развития криоглобулинемии чаще коррелирует с длительностью заболевания и чаще встречается у пациентов со сформированным циррозом печени.

Криоглобулинемия классифицируется по компонентам криопреципитата. Криоглобулинемия I типа представляет собой отдельные моноклональные Ig (наиболее часто – моноклональные IgM, редко – IgG и еще реже – IgA), тогда как II и III тип обозначается как смешанная криоглобулинемия, поскольку они включают два типа Ig, обычно IgG и IgM [7]. Термин «криоглобулинемия» относится только к наличию криоглобулинов в сыворотке пациента. Вирусная РНК (маркер HCV-репликации) обнаруживается в сыворотке крови (70–86%) и в криопреципитатах (93–99%), причем концентрация вируса в криопреципитатах в десятки тысяч раз преобладает над таковой в сыворотке [8]. У пациентов с ХВГС в основном выявляются низкие уровни криокрита (<4%), значительно реже средние (5–10%) и высокие (более 10%) [9]. Преобладание низких уровней криокрита обусловлено особенностями взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а именно, небольшим объемом

HCV-инфицированных клеток крови. Вероятнее всего, таким образом в организме поддерживается равновесие между выработкой криоглобулинов и их элиминацией. Но в то же время, сформированная криоглобулинемия является триггером в развитии других HCV-ассоциированных заболеваний и синдромов, таких как криоглобулинемический васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, В-клеточная неходжкинская лимфома, пурпура, артралгии, полиневропатия, поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы, синдромы Рейно, Шегрена, лёгочная патология, дерматомиозит.

Клинически криоглобулинемия манифестирует далеко не у всех пациентов. Осведомлённость практических врачей различных специальностей о возможности развития криоглобулинемии у больных гепатитом С, её патогенезе, вариантах клинических проявлений играет важную роль для своевременной диагностики и подбора последующего адекватного лечения.

В рамках вышеизложенных научных концепций интерес представляет изучение клинико-диагностических аспектов смешанной криоглобулинемии у больных ХВГС.

Цель исследования: изучить частоту и клинические проявления криоглобулинемии в популяции больных хроническим гепатитом С на разных стадиях фиброза.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки на базе гепатологического центра клиники ФГБОУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета г. Челябинска сформирована изучаемая популяция, в которую вошли 100 больных с верифицированным диагнозом хронического гепатита С. Источниковая популяция – 23492 больных ХВГС, находящихся на диспансерном учете согласно Регистру Челябинской области. В рамках проводимого одномоментного клинического исследования каждому пациенту были проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования (уровень билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТ), РНК HCV крови с последующим генотипированием вируса, качественный и количественный анализ на криоглобулины сыворотки крови (уровень криокрита), инструментальные методы иссле-

дования (УЗИ, УЗ транзитная эластометрия печени с определением степени фиброза по шкале METAVIR). Для определения уровня криоглобулинов в крови использовался метод измерения оптической плотности полуколичественным визуальным методом. Результатом анализа служит выделение криопреципитата и вычисление его соотношения к общему объёму сыворотки, выраженное в процентах (так называемый уровень криокрита). После забора, кровь доставлялась в лабораторию при температуре 37°C, а затем помещалась в холодильник на 72 часа. Измерение оптической плотности проводилось до и после помещения в температуру +2...+8°C. Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу стандартными методами вариационной статистики в рамках программного обеспечения Microsoft® Excel 2010 и “Statistica 6.1”.

Результаты

Методом сплошной выборки сформирована изучаемая группа 100 больных с верифицированным клиническим диагнозом ХВГС. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. В гендерной структуре преобладали женщины (63%), мужчины составили 37%. Средний возраст больных ХВГС составил 44,98±1,08. У всех пациентов, включенных в исследование, была определена степень фиброза по шкале METAVIR и генотип вируса. Процесс фиброгенеза

при хронических вирусных гепатитах является ответной реакцией организма на повреждение печени, которая инициируется и поддерживается хроническим воспалительным процессом. Ранее традиционным было представление о необратимости фиброза, однако в настоящее время доказана возможность его регресса, особенно на начальных стадиях. В то же время фиброз на стадии морфологического цирроза, характеризующийся глубоким изменением архитектоники паренхимы печени,

Таблица 1.
Общая характеристика обследованных больных

Исследуемый параметр	Криоглобулины (+)	Криоглобулины (-)
Пол, n (%)	63 (63%)	37 (37%)
Муж	20 (32%)	17 (46%)
Жен	43 (68%)	20 (54%)
Генотип ХВГС, n (%)	63 (63%)	37 (37%)
Генотип 1	36 (57%)	23 (62%)
Генотип 2	0	3 (8%)
Генотип 3	27 (43%)	11 (30%)
Стадия фиброза, n (%)	63 (63%)	37 (37%)
F0 (METAVIR)	23 (36%)	21 (57%)
F1 (METAVIR)	17 (27%)	6 (16%)
F2 (METAVIR)	1 (2%)	2 (5%)
F3 (METAVIR)	8 (13%)	4 (11%)
F4 (METAVIR)	14 (22%)	4 (11%)
АЛТ, n (%)	63 (63%)	37 (37%)
1.1–2.5 норм	43 (68%)	27 (73%)
>2.5–5 норм	15 (24%)	9 (24%)
>5 норм	5 (8%)	1 (3%)
АСТ, n (%)	63 (63%)	37 (37%)
1.1–2.5 норм	50 (79%)	30 (81%)
>2.5 норм	12 (19%)	6 (16%)
>5 норм	1 (2%)	1 (3%)

Таблица 2.

Достоверные корреляционные связи между изучаемыми параметрами

Примечание:

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

	коэффициент корреляции	криоглобулины	пол
криоглобулины	коэффициент корреляции	1,000	0,237*
	знач. (2-х сторонняя)		0,018
	n	100	100
пол	коэффициент корреляции	0,237*	1,000
	знач. (2-х сторонняя)	0,018	.
	n	100	100

считается необратимым [1]. Фиброз отсутствовал F0 (по шкале METAVIR) у 41 пациента (41%), F1 (минимальный фиброз) верифицирован у 22 человек (22%), F2 (умеренный фиброз) – у 5 (5%), F3 (выраженный фиброз) – у 12%, F4 (цирроз) у 20%. У 4-х человек установлен диагноз цирроза печени, класс А по Чайльд-Пью. В подавляющем большинстве случаев HCV-инфекция была этиологически обусловлена 1 генотипом вируса – 59 человек (59%), реже – 3 генотипом (38%) и единичные случаи были представлены 2 генотипом – 3 человека (3%).

У 63 больных (63%) в крови были обнаружены криоглобулины. При этом с 4 стадией фиброза у 14 (22%), с 3 стадией у 8 (13%), со 2 стадией у 1 (1,5%), с 1 степенью – 17 (27%), с 0 стадией – 23 пациента (36,5%). Распределение больных с превалирующими генотипами 1 и 3 в соответствии со стадией фиброза представлены на диаграммах 1, 2. Обращает на себя внимание большой процент больных ХВГС с детектируемым уровнем криокрита в сыворотке крови при отсутствии фиброза и клинических проявлений смешанной криоглобулинемии. Из общего числа больных только у 22 (35%) имелись жалобы и клинические проявления криоглобулинемии. В подавляющем большинстве случаев регистрировалась геморрагическая пурпура – 18 (28,5%), летучие артралгии – 4 (6,5%).

Проведен корреляционный анализ по Спирмену между уровнем криокрита и стадией фиброза (по шкале METAVIR), генотипом вируса, уровнем АЛТ, возрастом и полом пациентов. В нашем

исследовании мы не получили достоверных корреляционных связей между частотой развития криоглобулинемии и длительностью заболевания, частотой развития криоглобулинемии и выраженным фиброзом паренхимы печени. Была получена достоверная корреляционная связь между уровнем криокрита и женским полом (табл. 2) с коэффициентом парной корреляции 0,237 ($p < 0,05$).

Таким образом, среди пациентов с хронической HCV инфекцией выявлена достаточно высокая частота криоглобулинемии (63%). Клинические проявления смешанной криоглобулинемии наблюдались у 35% больных ХВГС (геморрагическая пурпура, артралгии). Периферические полинейропатии, синдром Рейно, криоглобулинемический гломерулонефрит, легочные васкулиты у больных с определяемым уровнем криокрита не регистрировались. Полученные данные свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга частоты смешанной криоглобулинемии у больных ХВГС, раннего проведения этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД).

Интерес представляют научные данные, раскрывающие патогенетические механизмы развития криоглобулинемии. Принимая во внимание невозможность встраивания вируса в геном клеток и подтверждение возможности связывания с В-лимфоцитами, его обнаружение в клетках иммунной системы, общепринятой на сегодняшний день гипотезой является теория хронической

стимуляции В-клеток [6]. Однако патогенетические основы стимуляции и причины переклечения с поликлональной (результатом которой является выработка криоглобулинов и аутоантител) на моноклональную с образованием ревматоидного фактора (IgM) и неходжкинских лимфом мало изучены. Патогенетические основы развития системной патологии связывают с образованием ЦИК, содержащих криоглобулины, которые осаждаются в сосудах микроциркуляции различных органов, что приводит к запуску каскада патологических реакций по активации системы комплемента и факторов свёртывания крови. Развивается микротромбоз капилляров и реактивное утолщение базальной мембраны сосудов [10]. Патогенетические эффекты воздействия криоглобулинемии на гепатоциты продолжают исследоваться. В частности, описана возможность связывания криоглобулинов с мембранами клеток культуры человеческих гепатоцитов *in vitro* с последующим проникновением криоглобулинов внутрь гепатоцитов, но возможные морфофункциональные последствия этого связывания *in vivo* не исследованы [11].

В качестве клинической иллюстрации ХВГС с внепеченочными проявлениями (смешанная криоглобулинемия, красный плоский лишай) приводим случай из практики.

Пациентка С., 58 лет, наблюдается в гепатологическом центре с 2016 г. Впервые маркеры гепатита С были выявлены в 2012г при плановом обследовании перед оперативным лечением. Сроки заражения установить не представляется возможным. По данным эпидемиологического анамнеза одним из возможных путей заражения может являться гемотрансфузия, проведенная в 1992 г. При обследовании методом ПЦР РНК ВГС обнаружена, этиологически верифицирован 1 генотип вируса. В динамике лет с 2012–2016 гг. пациентка наблюдалась в КИЗе по месту жительства с диагнозом: Хронический гепатит С, минимальной степени активности. С июля 2016 г. впервые отметила появление высыпаний в виде бляшек красного цвета на коже груди и спины, а также множественные геморрагические высыпания на коже голеней. У пациентки диагностирован красный плоский лишай и геморрагический васкулит. В августе 2016г больная впервые была направлена на консультацию и дообследование в гепатологический центр. В процессе диспансерного наблюдения у пациентки впервые в крови были обнаружены криоглобулины.

Заключение

В заключение следует ещё раз подчеркнуть, что ХГС является инфекцией с поражением различных органов и систем организма, что требует консолидации усилий специалистов различного профиля

Эластометрия печени от 29.09.2016г составила 7,3 кПа, что соответствует стадии F2 по METAVIR. Пациентке проводилась курсовая патогенетическая терапия с временным клинико-лабораторным эффектом. При проведении УЗ-транзиентной эластометрии печени в динамике, от августа 2017г и 2018г эластичность печени составила 4.9–4.4 кПа, что соответствует стадии F0 по METAVIR. При минимальной степени активности гепатита и отсутствии фиброза, в течение года у больной отмечено постоянное обострение геморрагического васкулита (рис. 3 на цветной вклейке в журнал), требующего назначения глюкокортикостероидов. Наличие внепеченочных проявлений является показанием к проведению противовирусной терапии гепатита СПППД. С декабря 2018г по февраль 2019г пациентка принимала гразопревир100 мг/элбасвир 50 мг по 1 таблетке 1 раз в день 12 недель. Через 4 недели получили БВО, гиперпигментация на голенях, свежих элементов сыпи не было. На 8 неделе лечения объем гиперпигментации уменьшился и к 12 неделе терапии получили полный регресс сыпи. В течение последующих двух лет пациентка наблюдалась в Гепатологическом центре, вирусная РНК не обнаруживалась (достигнут УВО), наступила полная клиническая ремиссия. К концу первого года у больной в результатах анализа сыворотки крови на криоглобулины выявлялась сомнительная концентрация данного показателя, через 2 года получили полную элиминацию криоглобулинов.

Основными направлениями терапии КГВ, ассоциированного с ХВГС являются следующие: подавление вирусной репликации, угнетение В-клеточной пролиферации, элиминация криоглобулинов. В качестве анти-В-клеточной терапии используют ритуксимаб (химерные моноклональные антитела к CD20). Высокая эффективность ПППД в отношении HCV-васкулита представляет собой значительный прогресс в клинической практике, поскольку эти новые противовирусные препараты впервые обеспечивают хорошо переносимое и надежное лечение такого осложненного течения хронической HCV-инфекции у большинства пациентов. Подходы к противовирусной терапии ХГС отражены в рекомендациях трех ведущих научных ассоциаций EASL (2020 г.), AASLD (2020 г.), WHO (2018 г). Пациенты с ВГС-ассоциированными лимфомами и другими внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции являются приоритетными группами лечения.

для дальнейшего изучения патогенеза инфекции и разработки подходов к терапии больных ХГС с внепеченочными проявлениями, в частности, с криоглобулинемией.

Литература | References

1. World Health Organization. World Hepatitis Day 2019. Top 10 Information for Policy Makers. (in Russ.) Available at: <https://www.who.int/ru/campaigns/world-hepatitis-day/2019/10-messages-for-policymakers> Access 05.05.2020.
2. World Health Organization. Hepatitis C. (in Russ.) Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c> Access 05.05.2020.
3. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999 Oct;42(10):2204–12. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.
4. Mayo M. J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci.* 2003 Mar;325(3):135–48. doi: 10.1097/00000441-200303000-00006.5.
5. Kayali Z., Buckwold V. E., Zimmerman B., Schmidt W. N. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):978–85. doi: 10.1053/jhep.2002.35620.
6. Dunaeva N. V., Esaulenko E. V. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Journal Infectology.* 2011;3(2):15–20. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-2-15-20.
7. Дунаева Н. В., Эсауленко Е. В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С. *Журнал инфектологии.* 2011;3(2):15–20. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-2-15-20.
7. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):950–5. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017.
8. Malkov P. G., Danilova N. V., Moskvina L. V. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis c (a review). *Fundamental research.* 2009, No. 5, pp. 41–46. (in Russ.) Мальков П. Г., Данилова Н. В., Москвина Л. В. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор). *Фундаментальные исследования.* 2009;5:41–46.
9. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Sep 16;3:25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25.
10. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis.* 2005 Apr;5(4):227–36. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70053-0.
11. Sa-Ngiamsumtorn K., Wongkajornsilp A., Phanthong P., Borwornpinyo S., et al. A robust model of natural hepatitis C infection using hepatocyte-like cells derived from human induced pluripotent stem cells as a long-term host. *Virol J.* 2016 Apr 5;13:59. doi: 10.1186/s12985-016-0519-1.

К статье

Клинико-диагностические аспекты смешанной криоглобулинемии у больных хроническим вирусным гепатитом С (стр. 122–127)

To article

Clinical and diagnostic aspects of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic viral hepatitis C (p. 122–127)

Рисунок 1.
Распределение больных ХВГС, генотип 1, в соответствии со стадией фиброза (n=59)

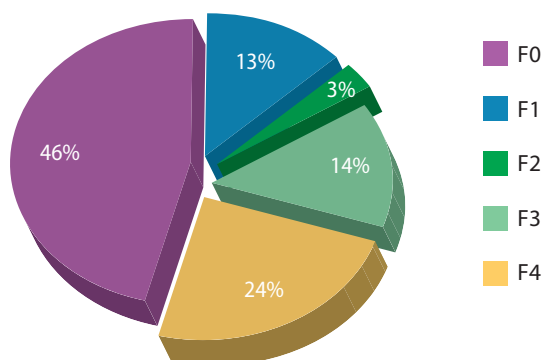


Рисунок 2.
Распределение больных ХВГС, генотип 3, в соответствии со стадией фиброза (n=38)

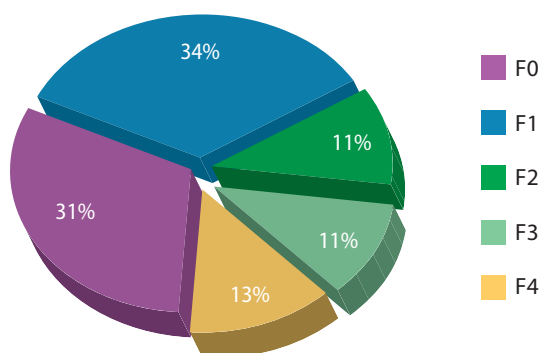


Рисунок 3.
Геморрагическая пурпура у пациентки с ХВГС и внепеченочными проявлениями (смешанная криоглобулинемия)

