

© С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк, Ю.М. Лесюк
Буковинський державний медичний університет

ПЕРЕБІГ КРІОГЛОБУЛІНЕМІ ПРИ АНТИРЕТРОВІРУСНІЙ ТЕРАПІ ВІЛ-ІНФЕКЦІ

ПЕРЕБІГ КРІОГЛОБУЛІНЕМІ ПРИ АНТИРЕТРОВІРУСНІЙ ТЕРАПІ ВІЛ-ІНФЕКЦІ – Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни (КГ), більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним. Однак з розвитком синдрому виснаження на тлі ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше – тільки в одиничних хворих. Стандартна антиретровірусна терапія (АРТ) першого ряду й, особливо, поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту “Дипіридамолу” дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом криопреципітації. У хворих на СНІД з криоглобулінемією (КГЕ) 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів і дипіридамола не ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

ТЕЧЕНИЕ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ – Установлено, что при I клинической стадии ВИЧ-инфекции почти у половины пациентов обнаруживаются криоглобулины, большая часть из которых являются моно- и поликлоновыми (2-й тип). С прогрессированием ВИЧ-инфекции феномен криопреципитации становится более характерным. Однако с развитием синдрома истощения на фоне ВИЧ-инфекции (IV клиническая стадия) криоглобулинемическая криопатия диагностируется значительно реже – только у единичных больных. Стандартная антиретровирусная терапия (АРТ) первого ряда и, особенно, ее сочетание с дополнительным применением антиагреганта “Дипиридамола” дает возможность несколько уменьшить процент больных с феноменом криопреципитации. У больных СПИДом с криоглобулинемией (КГЕ) 3-го типа применение антиретровирусных препаратов и дипиридамола не эффективно и сопровождается частым присоединением СПИД-ассоциированных инфекций.

CRYOGLOBULINAEMIA MOTION IN CASE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY OF HIV-INFECTION – It is set that at the 1st clinical stage of HIV-infection almost cryoglobulins appear in the halves of patients, greater part from which is mono- and polyclonal (type II). With progress of HIV-infection the phenomenon of cryoprecipitation is more characteristic. However with development of exhaustion syndrome on a background HIV-infection (4th clinical stage) a cryoglobulin cryopathy is diagnosed considerably rarer – only for single patients. Standard antiretroviral therapy of the first row and, especially, its combination with additional application of dipyridamole enables to decrease something percent of patients with the phenomenon of cryoprecipitation. For patients with AIDS with type III cryoglobulinaemia of antiretroviral preparations and dipyridamole application isn't effective and accompanied the frequent joining of AIDS-associated infections.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, криоглобулінемія, антиретровірусна терапія.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, криоглобулинемия, антиретровирусная терапия.

Key words: HIV-infection, cryoglobulinaemia, antiretroviral therapy.

ВСТУП За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція набула масового поширення в усьому світі, призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків у багатьох країнах, створила загрозу особистості і громадській безпеці. Більша частина

захворюваності припадає на країни, що розвиваються [1]. І у більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років минулого століття, відзначається стійке зростання захворюваності. Україна в останні роки займає одне з перших місць в Європі за темпами поширення ВІЛ-інфекції [2].

На сьогодні актуальним залишається пошук надійних прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії тощо.

Припускають, що суттєво патогенетичне значення у прогресуванні ВІЛ-інфекції належить термолабільним білкам – криоглобулінам [3]. Розрізняють 3 основні типи КГ: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і поліклонових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні 2 типи часто називають змішаними. КГ 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злоякісних пухлин і лімфопроліферативних хворобах, а більшість випадків КГЕ 2-го і 3-го типів (змішано) пояснюють впливом вірусів – переважно лімфотропних і гепатотропних [4]. Частиною причинами формування термолабільних білків вважають віруси імунodefіциту людини, гепатитів (передусім С), герпесів, цитомегалії, Епштейна-Барр тощо [5]. Вважається, що поява в організмі КГ є результатом антигенно-стимуляції при безпосередньому чи опосередкованому впливові інфекційних збудників. Крім того, ці білки можуть з'являтися в організмі на вторинному етапі імунної відповіді як реакція на інфікування чи на запальний процес, що перебігає в організмі [6, 7].

Метою роботи стало виявити особливості криопатії різних типів у різні клінічні періоди ВІЛ-інфекції, а також перебіг криоглобулінемії при антиретровірусній терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2009 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів було 66 чоловіків і 61 жінка віком від 19 до 44 років.

Розподіл хворих залежно від встановленого діагнозу представлено на рис. 1.

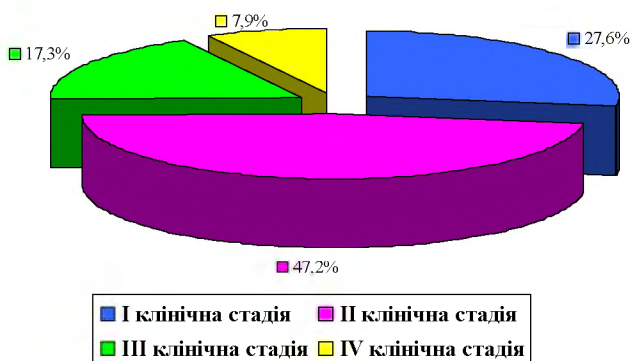


Рис. 1. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від стадії захворювання (у %).

Серед обстежених було 35 (27,6 %) хворих I клінічно стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічно стадії.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4-лімфоцитів). Рівень CD4⁺ T-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

Для встановлення вмісту криоглобулінів використовували методику [8], принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 °C та 37 °C. Типи криоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності [9].

АРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4 менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам в IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними "Інформовано згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції" [10]. Відтак АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавір) була призначена 34 хворим. У зв'язку з ефективністю, на що вказували клінічні (покращання клінічного стану, відсутність опортуністичних інфекцій) та імунологічні критерії (кількість CD4⁺-лімфоцитів у динаміці зростала), перехід на схему лікування другого ряду не здійснювали. Окремим групам хворих лікування доповнювали антиагрегантом "Дипіридамом" ("Курантил") по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз у 2 доби протягом 3 міс. Через 3 міс. АРТ повторно встановлювали наявності КГЕ у хворих.

Отримані результати опрацьовані статистично з використанням параметричного критерію Стюдента та встановленням кореляційної залежності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Як відомо, в основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4⁺ T-лімфоцитів, що є результатом х постійного руйнування та недостатнього поповнення х кількості з клітин-попередників. Тому ми проаналізували розподіл пацієнтів залежно від клінічно стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів, який представлений в таблиці 1.

У більшості (80,0 %) осіб з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції кількість CD4-лімфоцитів перевищувала 500 в 1 мм³ крові, що свідчить про неглибокий ступінь ураження імунної системи. Разом з тим, у 20,0 % хворих у цій клінічній стадії попри клінічну латенцію ВІЛ-інфекції рівень CD4-лімфоцитів знижувався до 200 в 1 мм³ крові, що уможливило наявність таких нерозпізнаних інфекційних ускладнень, як бактерійні пневмонії, туберкульоз легень, кандидоз ротоглотки, криптоспоридіоз, що міг ліквідуватися самостійно, та ін.

Значна частина (66,7 %) пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції мала саме такий рівень клітин CD4⁺, а 10 % – критично низький (<200/мм³). Відтак, незважаючи на симптоматичний перебіг можливих інфекційних ускладнень і нормальний рівень повсякденно активності, що саме і характеризують зазначену клінічну стадію недуги, поглиблене лабораторне та інструментальне обстеження може засвідчити у таких осіб пневмоцистну пневмонію, дисемінований гістоплазмоз і кокцидіомікоз, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, кардіоміопатію тощо.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів залежно від клінічно стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів (абс. число)

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих	Кількість CD4-лімфоцитів в 1 мм ³ крові		
		>500	200-499	<200
I	35	28 (80,0)	7 (20,0)	0 (0,0)
II	60	14 (23,3)	40 (66,7)	6 (10,0)
III	22	0 (0,0)	4 (18,2)	18 (81,8)
IV	10	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)
Всього	127	42 (33,1)	53 (41,7)	32 (25,2)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з відповідною клінічною стадією.

Важливо, що при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції ураження імунної системи ще більше поглиблювалося. Так, привертає увагу абсолютна більшість хворих у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції з критично низьким рівнем CD4-лімфоцитів (<200 в 1 мм³ крові) – 18 (81,8 %). Це вказує на необхідність призначення АРТ більшості таких пацієнтів, що важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4-лімфоцитів).

Отримані дані підтверджують відому тезу про те, що порушення імунних функцій під впливом ВІЛ полягає у виснаженні субпопуляції клітин CD4⁺, пригніченні х реакції на антигени та інших патологічних змінах х функцій.

Серед 127 обстежених у 96 (75,6 %) виявлені різні концентрації криоглобулінів у сироватці крові. При цьому у 4 (4,2 %) з них виявили криоглобуліни 1-го типу (усі хворі перебували в I або II клінічній стадії ВІЛ-інфекції), у 59 (61,4 %) – 2-го і у решті 33 (34,4 %) – 3-го (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів залежно від клінічно стадії ВІЛ-інфекції та типу криоглобулінемі

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих з КГЕ	Тип КГЕ		
		1-й	2-й	3-й
I (n=35)	21	2 (9,5)	14 (66,7)	5 (23,8)
II (n=60)	54	2 (3,7)	36 (66,7)	16 (29,6)
III (n=22)	18	0 (0,0)	8 (44,4)	10 (55,6)
IV (n=10)	3	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Всього (n=127)	96	4 (4,2)	59 (61,4)	33 (34,4)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з КГЕ.

Важливо відзначити, що тривалість ВІЛ-інфекції (від анамнестичних вказівок про можливість інфікування або від перших клінічних проявів гостро гарячково фази хвороби) в усіх групах була різною. При цьому найбільш тривалий анамнез хвороби характерний для пацієнтів з КГЕ 1-го типу ($7,3 \pm 0,8$) року порівняно з ($3,1 \pm 0,6$) року у хворих без супутньої КГЕ ($p < 0,05$), 2-го типу – ($5,5 \pm 0,6$) року ($p < 0,05$) і ($5,7 \pm 0,4$) року – за умови супутньої КГЕ 3-го типу ($p < 0,05$).

Вражає той факт, що половина пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і супутньою КГЕ 3-го типу (17 із 33 хворих, 51,5 %) потрапила під нагляд інфекціоністів цілком випадково. Частина з них (57,6 %) потерпала від симптомів васкулітів, синдрому Рейно, артропатій, 10 осіб (38,5 %) вважали себе цілком здоровими.

Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії криоглобуліни 2-го типу є в абсолютній більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а криоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії криоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих. Однак з розвитком синдрому виснаження на тлі ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше: тільки в 1 пацієнта знайшли криоглобуліни 2-го і у 2 – криоглобуліни 3-го типу.

Аналізуючи отримані дані, варто звернути увагу й на те, що тільки в одиничних хворих у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції встановлено 1-й тип КГ. Відносна кількість хворих з 2-м типом криопатії зменшується в міру прогресування ВІЛ-інфекції – від 66,7 % при I і II клінічних стадіях до 44,4 та 33,3 % при III і IV клінічній стадії відповідно. Натомість відсотковий склад пацієнтів з 3-м типом КГ у пізніших клінічних стадіях імунодефіциту зростає: від 23,8 до 66,7 %.

Відзначена закономірність значною мірою підтверджується розподілом пацієнтів залежно від рівня CD4-лімфоцитів і типу криоглобулінемії. Так, в усіх хворих з рівнем CD4-лімфоцитів 200-499 клітин в 1 мм^3 крові виявлено КГЕ – переважно 2-го ($66,0 \pm 6,5$) % і рідше 3-го типу ($29,6 \pm 6,3$) %. Натомість при падінні кількості клітин CD4⁺, що вказує на прогресування ВІЛ-інфекції, частота реєстрації КГ знижується зі ($100,0 \pm 0,0$) до ($59,4 \pm 8,7$) % ($p < 0,001$).

Встановили середньо сили пряму кореляцію ($r = 0,58$) між рівнем CD4-лімфоцитів у діапазоні “500-200 в 1 мм^3 крові” і частотою виявлення КГ, а також середньо сили обернену кореляцію ($r = -0,53$) між рівнем CD4-лімфоцитів < 200 в 1 мм^3 крові” і частотою виявлення КГ.

Виявили, що за супутньої криоглобулінемії 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити рівень CD4-лімфоцитів: критично низька кількість цих клітин (< 200 в 1 мм^3 крові) залишилося у ($38,9 \pm 11,6$) % пацієнтів, що було достовірно рідше, ніж до лікування ($94,4 \pm 5,4$) % ($p < 0,001$). Натомість група хворих з кількістю CD4-лімфоцитів 200-499 в 1 мм^3 крові збільшилася з ($5,6 \pm 5,4$) до ($50,0 \pm 11,8$) % ($p < 0,01$). У 2 осіб ефективність лікування можна було оцінити як відмінну, оскільки рівень зазначених лімфоцитів пе-

ревищував 500 клітин в 1 мм^3 крові. Доповнення АРТ дипіридамолом не забезпечило суттєвих переваг стосовно рівня CD4.

Вивчення динаміки кількості хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування показало, що тільки симптоматична терапія, як і слід було очікувати, не мала жодного впливу на феномен КГЕ (табл. 3). Доповнення симптоматично терапії дипіридамолом в 1 пацієнта з 2-м типом криоглобулінів через 3 міс. дало змогу досягти зникнення феномену криопреципітації.

Разом з цим, під впливом АРТ кількість хворих з КГЕ зменшилася з 8 ($72,7 \pm 13,4$) % до 5 ($45,5 \pm 15,0$) % пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а через 3 міс. АРТ з дипіридамолом – тільки у ($30,0 \pm 14,5$) % ($p < 0,05$). При цьому криоглобуліни зникли ще й в 1 пацієнта у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції /СНІДу. Важливо, що, як і раніше, у хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування апробованого лікування виявилось не ефективним та супроводжувалося частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Доповнення АРТ антиагрегантом “Дипіридамолом” дозволило уникнути феномену криопреципітації у 4 осіб: до лікування КГЕ виявлялася у ($70,0 \pm 14,5$) % пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а через 3 міс. АРТ з дипіридамолом – тільки у ($30,0 \pm 14,5$) % ($p < 0,05$). При цьому криоглобуліни зникли ще й в 1 пацієнта у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції /СНІДу. Важливо, що, як і раніше, у хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування апробованого лікування виявилось не ефективним та супроводжувалося частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Логічно припустити, що криопатії можуть впливати на перебіг ВІЛ-інфекції передусім через здатність криоглобулінів зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Так, криопреципітати 2-го типу в силу своєї стабільності у периферичних судинах не розчиняються при наступному підвищенні температури [3]. Вони частково зв'язують ВІЛ, і, виводячи його на “периферію”, ймовірно дещо зменшують його реплікативну активність. У IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, очевидно, з настанням декомпенсації багатьох органів і систем організму частота реєстрації КГЕ знижується майже удвічі.

Таким чином, в основі КГЕ 2-го типу можна розпізнати пристосувальну, захисну реакцію, намагання “вивести” вірус з місць реплікації і заблокувати його у практично нерозчинних криопреципітатах.

Криопреципітати 3-го типу є більш термолабільними, порівняно з 2-м. У нерозчинному вигляді вони не здатні стійко заблокувати віріони, а лише захищають їх від впливу імунної системи та етіотропних засобів [11]. У випадку підвищення температури криопреципітати 3-го типу частково розчиняються. При цьому звільняється значна частина віріонів, а нерозчинені компоненти криопреципітату повертаються у системний кровоплин і блокують судини мікроциркуляторного русла, зумовлюючи стійкі реологічні і мікроциркуляторні розлади, чим, очевидно, провокують розвиток васкулітів, синдрому Рейно чи артропатій.

Отримані результати свідчать про те, що феномен криоглобулінемії, який є результатом дії ВІЛ на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає особливості. Не-

Таблиця 3. Динаміка кількості (абс. число) хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування

Тип КГЕ	До лікування		Після 3-місячного лікування	
	1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції)
Тільки симптоматична терапія (n=57)				
1-й	2	0	2	0
2-й	26	2	26	2
3-й	10	5	10	5
Всього хворих	47	10	47	10
у т.ч. з КГЕ	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)
Симптоматична терапія + дипіридамо́л (n=36)				
1-й	1	0	1	0
2-й	14	5	13	5
3-й	7	3	7	3
Всього хворих	27	9	27	9
у т.ч. з КГЕ	22 (81,5±7,5)	8 (88,9±10,5)	21 (77,8±8,0)	8 (88,9±10,5)
Тільки АРТ (n=18)				
1-й	1	0	1	0
2-й	5	1	2	1
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	11	7	11	7
у т.ч. з КГЕ	8 (72,7±13,4)	3 (42,9±18,7)	5 (45,5±15,0)	3 (42,9±18,7)
АРТ + дипіридамо́л (n=16)				
1-й	0	0	0	0
2-й	5	1	1	0
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	10	6	10	6
у т.ч. з КГЕ	7 (70,0±14,5)	3 (50,0±20,4)	3 (30,0±14,5)*	2 (33,3±19,2)

Примітки: у дужках вказано M%±m% до загальної кількості осіб у підгрупі; * – різниця достовірна порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05).

обхідні подальші дослідження з метою уточнення ролі криоглобулінів в імунопатогенезі ВІЛ-інфекції.

ВИСНОВКИ 1. Рівень CD4-лімфоцитів абсолютно більшості хворих (81,8 %) у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції критично низький (<200 в 1 мм³ крові), що вказує на необхідність призначати АРТ більшості цих пацієнтів. Це важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4-лімфоцитів).

2. При I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половині пацієнтів виявляються криоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип).

3. З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії криоглобуліни 2-го типу є в абсолютній більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а криоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії криоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих.

4. З розвитком синдрому виснаження на тлі ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше – тільки в одиничних хворих.

5. Встановлена середньо сили пряма кореляція (r=0,58) між рівнем CD4-лімфоцитів у діапазоні “500-200 в 1 мм³ крові” і частотою виявлення КГ, а також середньо сили обернена кореляція (r=-0,53) між

рівнем CD4-лімфоцитів <200 в 1 мм³ крові” і частотою виявлення КГ.

6. За супутньою криоглобулінемією 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити рівень CD4-лімфоцитів. Водночас стандартна АРТ першого ряду й, особливо, поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту “Дипіридамо́л” дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом криопреципітації. У хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів (“Зидовудин”+“Ламівудин”+“Ефавір”) і “Дипіридамо́л” не ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zaka enia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej / Pod red. W. Haloty. – Szczecin: SWA Ottonianum, 1999. – 171 s.
- Щербінська А.М., Миролюк І.С., Молчанець О.В. Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5-12.
- Almirall J., Amengual M.J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 531-539.
- Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 617-621.
- Grey H.M., Kohler P.F. Cryoimmunoglobulins // Semin. Hematol. – 2003. – Vol. 10, № 87. – P. 113-126.

6. Brouet J.C. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 57, № 775. – P. 74-83.
7. Frankel A.H. Type II essential mixed cryoglobulinemia: Presentation, treatment and outcome in 13 patients // *Q. J. Med.* – 2002. – Vol. 82, № 101. – P. 92-103.
8. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // *Лабор. дело.* – 1989. – № 11. – С. 62-65.
9. Господарський І.Я. Спосіб діагностики типу криоглобулінемі // *Медична хімія.* – 2004. – № 4. – С. 81-83.
10. Клінічний протокол антиретровірусно терапі ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / С.М. Антоняк, А.М. Щербінська – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД». – Київ, 2004. – 112 с.
11. Agnello N. Hepatitis C virus infection and Type III cryoglobulinemia: an immunologic perspective // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1375-1380.

Отримано 17.05.10