ISSN 1561-6274. Нефрология. 2008. Том 12. №4.

© В.А.Добронравов, Н.В.Дунаева, 2008
УДК 616.36-002:616.61

В.А. Добронравов[1], Н.В. Дунаева[2]

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

V.A. Dobronravov, N.V. Dunaeva

RENAL DAMAGE AND CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

[1]Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, [2]Научно-исследовательский институт гриппа Российской академии медицинских наук, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

С момента открытия HCV стала очевидной определенная взаимосвязь между персистированием хронического вирусного гепатита С (ХГС) и поражением почек, которое относится к одному из наиболее значимых системных клинических проявлений течения ХГС и имеет существенное значение для клинической нефрологической практики. Так, было показано явное преобладание антител к HCV у лиц с патологией почек по сравнению с донорами крови в регионах как с высокой, так и с низкой общей распространённостью HCV, а также у лиц с острыми и хроническими нефропатиями после трансплантации почек. Кроме того, у пациентов с ХГС значительно чаще имеют место реакции отторжения почечного трансплантата, развитие мембранознопролиферативного гломерулонефрита (ГН) и мембранозной нефропатии de novo. Представлены наблюдения о большей распространённости и гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов HCV-ассоциированными формами гломерулопатий. Клинически у пациентов с HCV, достоверно чаще выявляют такие лабораторные маркеры поражения проксимальных отделов нефрона как микроальбуминурия и значимая протеинурия. Явную ассоциацию хронической HCV-инфекции с развитием гломерулопатий подтверждают и другие прижизненные и аутопсийные морфологические исследования, указывающие на высокую распространенность поражений клубочков в этой популяции пациентов, достигающую 55-71%. Наконец, связь между ХГС и поражением почек также подтверждается и наблюдениями о положительной динамике почечных симптомов на фоне успешной противовирусной терапии. Вместе с тем, анализ исследований и личный опыт авторов статьи свидетельствуют о явной клинической и морфологической неоднородности HCV-ассоциированного поражения почек, обусловленных разными механизмами, отдельные клинико-патогенетические варианты которого рассматриваются в настоящем сообщении.

Ключевые слова: HCV, вирусный гепатит С, поражения почек

ABSTRACT

From the moment of the discovery of HCV the certain interconnection between persisting chronic hepatitis C virus (HCV) and renal damage, which is one of the most meaningful clinical manifestations of HCV and of a great importance for clinical nephrological practice, became obvious. So, was shown the clear prevalence of HCV antibodies in patients with renal pathology in comparison with blood donors in regions with high, as well as low total spread of HCV, and also in patients with acute and chronic nephropathies after renal transplantation. Besides that, in patients with HCV transplantation failure, the development of membranosous proliferative glomerulonephritis (GN) and membranosous nephropathies de novo take place more often. The higher spread of glomerular as well as tubolointerstinal damages in patients with HCV associated forms of glomerulopathies is shown. Clinically in patients with HCV, reliably more often such laboratory markers of the proximal part of nephron damage as microalbuminuria and significant proteinuria are revealed. The obvious association of chronic HCV infection with the development of glomerulopathies is also supported by lifetime and autopsy morphological investigations, pointing on the high extend of glomerular damage in such population of patients, reaching up to 55-71 %. And finally, the connection between HCV and renal damage is also supported by the observation of positive dynamics of renal symptoms with the use of successful antivirus therapy. With that, the analysis of the scientific reports and personal experience of the authors of the article, give evidence of an obvious clinical and morphological significance of heterogeneity of HCV associated renal damage, depending on various mechanisms, separate clinical-pathogenic variants of which are discussed in present article.

Key words: HCV, hepatitis C virus, renal damage.

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) относится к группе распространенных инфекционных заболеваний с явной склонностью к хронизации [1,2,3] и высокой частотой мультисистемных проявлений [4,5], которые могут доминировать в клинической картине зачастую латентно протекающей HCV-инфекции [6,7]. Среди проявлений внепечёночной хронической органной дисфункции, важное место занимает ассоциированное с течением ХГС поражение почек, ряду аспектов которого посвящена данная публикация.

Взаимосвязь вируса гепатита С и патологии почек

За время, прошедшее после открытия HCV [8] и первых клинических наблюдений о сочетании ХГС

Добронравов В.А., 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: (812)-234-66-56, E-mail: vd1704@yandex.ru

с гломерулопатиями [9,10,11], стала очевидной определенная взаимосвязь между персистированием данной инфекции и поражением почек, которое относится к одному из наиболее значимых системных клинических проявлений течения ХГС и имеет существенное значение для клинической нефрологической практики. Так, было показано явное преобладание антител к HCV у лиц с патологией почек по сравнению с донорами крови в регионах как с высокой, так и с низкой общей распространённостью HCV [12,13], а также у лиц с острыми и хроническими нефропатиями после трансплантации почек [14]. Кроме того, у пациентов с ХГС значительно чаще имеют место реакции отторжения почечного трансплантата [15], развитие мембранознопролиферативного гломерулонефрита (ГН) и мембранозной нефропатии de novo ([16]. Представлены наблюдения о бульшей распространённости и гломерулярных [17], и тубулоинтерстициальных повреждений [18] у пациентов HCV-ассоциированными формами гломерулопатий. Клинически у пациентов с HCV, достоверно чаще выявляют такие лабораторные маркеры поражения проксимальных отделов нефрона как микроальбуминурия и значимая протеинурия [19,20].

У больных с наличием общих антител к HCV (HCVAb) среди пациентов значительно чаще находят те или иные формы гломерулопатий. Так, A.A. Sabry et al. в 2002 году, исследуя пациентов Мансурского центра урологии и нефрологии в Египте, где распространённость вируса среди населения высока и составляет 16% среди доноров крови, HCVAb выявили у 38% (116/303) пациентов с различными формами хронических гломерулопатий [13]. J. Garcia-Valdecases et al. в 1994 г. в Испании, где распространённость HCVAb среди доноров крови значительно ниже и составляет ~1%, выявили антитела у 16,7% (12/72) пациентов с различными вариантами ГН и у 4% (6/154) пациентов с другими заболеваниями почек [12].

Явную ассоциацию хронической HCV-инфекции с развитием гломерулопатий подтверждают и другие прижизненные [21] и аутопсийные [22,23] морфологические исследования, указывающие на высокую распространенность поражений клубочков в этой популяции пациентов, достигающую 55-71%. Наконец, связь между ХГС и поражением почек также подтверждается и наблюдениями о положительной динамике почечных симптомов на фоне успешной противовирусной терапии [24,25,26,27].

Вместе с тем, анализ исследований и личный опыт авторов статьи, свидетельствует о явной клинической и морфологической неоднородности HCV-ассоцированного поражения почек, обусловленных разными механизмами, отдельные клинико-патогенетические варианты которого рассматривается ниже.

Вторичная смешанная криоглобулинемия и поражение почек у больных гепатитом С

С наличием вторичной криоглобулинемии у лиц с HCV ассоциируется, прежде всего, развитие гломерулярной патологии почек в виде мембранозно-пролиферативной формы ГН [28,29]. Криоглобулинемия может быть следствием различных процессов – лимфопролиферативных [30,31], аутоиммунных [32], инфекционных [33,34,35], паранеопластических [36] или протекать в идиопатической форме [36,37]. При этом патологическом состоянии в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [38]. В 1933 году M.Wintrobe и M.Buell впервые описали «необычную» гиперпротеинемию у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлениями синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора [30]. Термин «криоглобулин» был введён V. Lerner и G. Watson в 1947 г. для обозначения протеинов, способных к холодовой преципитации [39]. В 1974 году J.C. Brouet et al., предложили выделять три типа криоглобулинемии — I, II, III, в зависимости от состава криопреципитата. I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами одного класса — IgM, IgG, реже IgA, II и III типы — иммуноглобули-нами разных классов. При этом ко II типу относят криоглобулины, состоящие из одного моноклонального иммуноглобулина (обычно IgM, который часто обладает активностью ревматоидного фактора), соединённого с поликлональным иммуноглобулином другого класса (обычно IgG). А к III типу – различные сочетания поликлональных иммуноглобулинов (IgG + IgM, IgG + IgA + IgM и т.д.). Сочетание IgG + IgM наиболее распространено [40,41].

Ассоциация ХГС со смешанной криоглобулинемией была впервые отмечена в 1990 году [9] и в настоящий момент не вызывает сомнений. В этом отношении показательны данные сравнительной эпидемиологии. Так, при обследовании больных различными морфологическими формами ГН и ХГС, криоглобулины были выявлены у 54% пациентов [13], при мембранознопролиферативном ГН в сочетании с ХГС частота развития криоглобулинемии может достигать 87,5% [17]. Антитела к HCV при мембранознопролиферативном ГН в сочетании с криоглобулинемией выявляют в 96,4% случаев, в то время как при отсутствии криоглобулинемии антитела к вирусу обнаруживают лишь у

3,2% пациентов с данной формой поражения клубочков [28]. В Северной Италии, где распространённость почечной патологии различного характера составляет 2,4% [42], а распространённость HCV среди населения менее 3 % [43,44], частота развития ГН у лиц с криоглобулинемией без HCV составляет только 5,1% [42], в то время как в сочетании с HCV-инфекцией – от 13,4 до 31% [42,45]. В целом, распространенность криоглобулинемии у больных с ХГС варьирует в широких пределах – 19 – 71% [46,47,48,49,50,51,52,53,54,55], в среднем составляя, по данным проведённого Z.Kayali et al. в 2002г. мета-анализа 19 исследований, 44% [56]. В сравнении: криоглобулинемия значительно реже развивается при моно инфекции обусловленной вирусом иммунодефицита человека (6%) [35], гепатите В (15%) или других хронических заболеваниях печени (32%) [48]. Частота развития криоглобулинемии коррелирует с длительностью заболевания и увеличивается у пациентов со сформированным циррозом печени [47,56].

У больных ХГС смешанная криоглобулинемия часто (от 12 до 70% по данным различных авторов) ассоциируется с появлением ревматоидного фактора [46,47,49,52]. «Ревматоидный фактор» обозначает целое семейство аутоантител, реагирующих с Fc фрагментом человеческого или животного IgG, представленных всеми классами иммуноглобулинов [57]. Классически ревматоидный фактор при ХГС является иммуноглобулином класса М направленным против IgG, но может быть представлен также изотипами IgA и IgG. Так, у 35% пациентов с гепатитом С был обнаружен ревматоидный фактор класса IgA, в большинстве случаев в сочетании с ревматоидным фактором класса IgM [58]. От 42% до 60% [58,59] пациентов со II типом криоглобулинемии экспрессируют Wa кросс-идиотип ревматоидного фактора, который, в свою очередь, более чем в 70% ассоциируется с лёгкими CRI 17.109 или тяжёлыми цепями CRI G6 [59].

Предполагают, что причиной синтеза криоглобулинов при ХГС является связывание вируса с В-клетками [60], их хроническая стимуляция [61,62] с поли- и/или моноклональной активацией. Косвенно подобные предположения подтверждаются обнаружением HCV в клетках иммунной системы [61,63,64,65,66], а также значительно большей распространенностью вируса среди лиц с В-клеточными неходжкинскими лимфомами в сравнении с представителями здоровой популяции этих же регионов [67,68]**.** Кроме того, обнаружение РНК HCV в лимфоузлах является типичной находкой как у пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, так и у больных с реактивной гиперпластической лимфоаденопатией, развивающихся на фоне ХГС и криоглобулинемии [69]. Однако механизмы стимуляции и причины переключения с поликлональной (результатом которой является выработка криоглобулинов и аутоантител) на моноклональную с образованием определённого вида ревматоидного фактора – IgMκ, ассоциирующегося с развитием неходжкинской лимфомы мало изучены. Стимуляция соматического мутагенеза приводит к пролиферации клонов с определённым вариантом сборки вариабельных областей тяжёлых (V_H) и лёгких (V_L) цепей генов иммуноглобулинов, в основном – V_H 51p1 и/или $V_L$kv325 [70], с их селективной пролиферацией. Вероятно к длительной персистенции клонов патологических клеток при криоглобулинемии, ассоциированной с HCV приводят мутации Bcl-2 проонкогена, выявляемые, в 71-86% случаев [71, 72,7374]. Наиболее часто бывает представлена транслокация t (14;18), при которой ген bcl-2 переносится с 18 на 14 хромосому (14q32), в смежную область с геном, кодирующим тяжёлую цепь вариабельной области иммуноглобулина $J_{H,}$ и оказывается случайным образом с ним соединённым [73]. Существуют исследования, демонстрирующие также генетическую предрасположенность к развитию криоглобулинемии в виде достоверно более частых изменении локуса DR3 HLA [53] и исследования, демонстрирующие предрасположенность к клинической манифестации развившейся криоглобулинемии, в виде тенденции к более частым изменениям локусов DR7 и DR15 HLA [75].

Развитие почечной патологии при криоглобулинемии (как, впрочем, и других ее клинических проявлений) обусловлено формированием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, осаждением их в микроциркуляции, с образованием депозитов и повреждением стенки сосудов, т.е. васкулитом [76]. Почечные депозиты наблюдаются при световой микроскопии в виде линейных гомогенных отложений вдоль капиллярных стенок клубочков и стенок тубулоинтерстициальных сосудов, а также в виде гранулярных чётко очерченных отложений в цитоплазме мезангиальных клеток и парамезангиальных пространствах [77]. В составе депозитов при иммуногистохимическом исследовании выявляют структурные и неструктурные белки HCV, иммуноглобулины (в основном М, реже G), С3 фракцию комплемента [77]. Отложение иммунных комплексов в почках связывают с частичным аффинитетом IgMκ ревматоидного фактора к гломерулярному матриксу [76]. В дальнейшем, в результате отложения депо-

зитов в капиллярах почек, запускается каскад патологических реакций активации системы комплемента [73] и факторов свёртывания крови [41], сопровождающийся развитием частичного тромбоза [29,76] и реактивным утолщением базальной мембраны [77]. Отложение депозитов является стимулом для усиления пролиферативной активности мезангиальных клеток, их фибробластической трансформации с увеличением синтеза мезангиального матрикса, а также миграции иммунных клеток с последующим развитием фиброза [76,77,78]. Распространённая мезангиальная пролиферация, экспансия мезангиального матрикса с полями центролобулярного склероза считаются неблагоприятными признаками и клинически соответствует развитию массивной протеинурией, нефротического синдрома [76].

Неопосредованные криоглобулинами гломерулопатии на фоне HCV-инфекции и вероятные механизмы их развития

Поражение почек на фоне течения ХГС нередко бывает и в отсутствии криоглобулинемии. В этих случаях ХГС наиболее часто ассоциируется с патологией почек гломерулярного характера [12]. Однако взаимосвязи между ХГС и развитием конкретной морфологической формы ГН большинство авторов не выявляют [13,22,23,79], за исключением описанного выше сочетания мембранозно-пролиферативного ГН с персистирующей HCV-инфекцией и криоглобулинемией. При электронной микроскопии нефробиоптатов больных ХГС и ГН, вне зависимости от морфологической формы ГН и наличия/отсутствия криоглобулинемии, в 50% исследований выявляются вирусоподобные частицы в парамезангии [13]. Вместе с тем, помимо гломерулярного повреждения, существенными при HCV являются тубуло-интерстициальные изменения, которые, в свою очередь, являются важными предикторами развития дисфункции почек [18].

Регулярной находкой в почечных биоптатах при HCV-ассоциированных гломерулопатиях являются вирусные белки и нуклеиновая кислота. Иммуногистохимически как структурные, так и неструктурные протеины HCV у больных ГН и ХГС определяются в различных структурах почек – капиллярных стенках, цитоплазме мезангиальных клеток, контактирующих с сосудами, макрофагальных инфильтратах [77], а также в перинуклеарных пространствах клеток, инфильтрирующих тубуло-интерстициальные пространства и в перинуклеарных пространствах частично атрофированных и интактных тубулярных эпителиоцитов [18]. Частота выявляемости протеинов вируса, по данным различных авторов, сильно колеблется и зависит от вида определяемого протеина. Так, A.A. Sabry et al. (2002), выявили С-протеин HCV в 22% случаев [13], D. Sansonno et al. (2005) обнаружили С-протеин в 44% случаев [80], D. Sansonno, L. Gesualdo et al. (1997) выявили С-протеин 66,7% случаев, NS1-протеин в 66,7% случаев, NS3-протеин в 41,7% случаев, NS4-протеин в 16,7% случаев, NS5-протеин в 33,3% случаев [77], а K. Kasuno et al. (2003) определили совокупность неструктурных протеинов (комплементарных коммерческому клону TORDJI-22) в 100% случаев [18]. Поскольку авторы использовали различные модификации иммуногистохимического анализа, возможно, различия в частоте выявления протеинов связаны также с чувствительностью применённых методик.

Рибонуклеиновую кислоту (РНК) HCV в почечных биоптатах выявляют в 100% исследований методом гибридизации in situ на парафиновых срезах, преимущественно в эндотелии тубулоинтерстициальных сосудов, перинуклеарных пространствах тубулярных эпителиальных клеток [18,79].

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в гомогенизированной после формалиновой фиксации ткани почек выявляют геномные и/или репликативные цепи РНК HCV [18]. Рибонуклеиновую кислоту HCV обнаруживают также при исследовании общей РНК, выделенной из гломерулярных и/или тубулярных клеток, полученных после лазеропоглощающей микродиссекции почек, вне зависимости от морфологического диагноза [80].

Таким образом, приведенные данные о наличии отдельных протеинов вируса [13,18,80] и вирусной РНК, в том числе минус-РНК [18,79,80] в различных почечных структурах у пациентов с ХГС и явными признаками повреждения почек заставляют обсуждать наличие механизмов развития и прогрессирования нефропатий, связанных с цитопапатическим влиянием HCV-инфекции. Такие механизмы могут быть иммуноопосредованными или прямыми, то есть речь идет о вероятной этиологической и патогенетической роли HCV per se при развитии ренальных поражений у больных ХГС.

В целом патогенез любой вирусной инфекции складывается из нескольких этапов: попадание вируса в ткани, адгезия на поверхности клеток, проникновение внутрь клетки, репликация, сборка вирусных частиц, выход из клетки, часто сопровождающийся лизисом клетки-хозяина. Вирус гепатита С может проникать в структуры почек из системной циркуляции в виде свободных вирусных частиц, в комплексах с липопротеинами [81], в составе иммунных комплексов, а также, находясь

внутри клеток макрофагального ряда [61,64]. По всей вероятности, часть вирусных частиц, не смотря на достаточно крупный размер (до 49 нм) и удельный вес (от 1,17 до 1,22 g/ml) [82], при высокой исходной вирусной нагрузке и пока не определённых других условиях (например, резком увеличении проницаемости гломерулярных базальных мембран), способна к фильтрации. Это подтверждается обнаружением вирусной РНК в моче у 11-62,5% пациентов [11,83], в концентрациях в 100 и более раз ниже, чем в сыворотке [11]. Однако какова судьба профильтровавшихся частиц и способны ли эпителиальные клетки канальцев к «реабсорбции» вируса остается неизвестным.

Механизмы адгезии вируса на цитоплазматических мембранах

К настоящему времени существует большое количество исследований, посвящённых взаимодействию HCV с различными клеточными структурами: рецепторами CD81 [60,82,84,85,86,87,88], рецепторами к липопротеинам (LDL) [81,82,86], двумя подвидами С-типа лектинов: асиалогликопротеиновыми рецепторами [89] и CD 209-рецепторами [90,91,92,93], скэвинджер рецепторами человека класса В типа I (humen scavenger receptors class B type I (SR-BI)) [94,95,96,97], гепарансульфатами клеточных поверхностей [98].

Экспериментальные и клинические работы, посвящённые определению наличия, локализации и степени экспрессии вышеупомянутых рецепторов в тканях почек in vivo, в литературе практически не представлены. Однако есть данные экспериментальных исследований, демонстрирующих экспрессию рецепторов на клеточных линиях. Так, способствовать адгезии вируса может низкая, но отчётливо выявляемая экспрессия LDL и SR-B1 рецепторов на линии эмбриональных почечных клеток человека (НЕК – 293) [95]. При этом искусственное повышение экспрессии SR-BI повышает инфективность приблизительно в 10 раз, однако абсолютный титр вируса в данной клеточной линии остаётся низким – ниже $1*10^3$ преобразующих единиц/ мл [95].

Что касается протеогликанов клеточных поверхностей, которые способны эффективно связывать N-концевой регион Е2 HCV с K_d $5,2*10^{-9}$М с последующим проникновением в цитоплазму [98], то взаимодействие с ними вируса может создавать дополнительные стыковочные сайты для адгезии HCV на поверхности почечных клеток. Однако гепаран-сульфат почечного происхождения является низкосульфатированным, что резко снижает его возможность взаимодействовать с вирусными частицами гепатита С [98].

В этой связи, наибольший интерес представляет рецептор CD81 (также называемый TAPA-1), являющийся одними из наиболее изученных среди претендентов на роль рецепторов к вирусу гепатита С. Идентифицированный P. Pileri et al. в 1998 году рецептор представляет собой 26kD-мембраноассоциированный протеин, состоящий из четырёх трансмембранных сегментов и двух экстраклеточных (EC1 и EC2) петель [84]. Рецепторы CD81 обнаружены на многих клетках организма, включая гепатоциты, В- и Т-клетки [84,88], эпителиальные клетки, эмбриональные почечные клетки [88], и локализуются на плазматической мембране и внутриклеточно [60]. Эмбриональные почечные клетки человека экспрессируют на своей поверхности достаточное количество рецепторов CD81, составляющее от 50 [95] до 189,4 флюоресцентных единиц [88]. Клетки способны эффективно связывать вирусные частицы из сыворотки [99]. Следует отметить, что экспрессия рецепторов CD81 на НЕК -293 значительно выше отдельных клеточных линий человеческой печени, например, Hep3B, или человеческой гепатомы (Huh7, Huh7,5), эффективно поддерживающих вирусную репликацию [88].

Наши собственные данные (аналогов которых в представленной научной литературе мы не обнаружили) определенно указывают на то, что рецептор CD81, достаточно широко представлен в нативной ткани почек больных с HCV-ассоциированными гломерулопатиями, вне зависимости от их конкретной морфологической формы (рис.1). Соответствующий продукт иммуногистохимической реакции находили преимущественно в сосудах – капиллярах клубочка, микрососудах капсулы Боумена и интерстиция. Таким образом, CD81-опосредованная рецепция HCV может быть, по крайней мере, одним из механизмов проникновения вируса из циркуляции в почечные клетки. Следует также подчеркнуть, что интенсивность продукта реакции на CD81 по сравнению со структурами клубочков была значительно более выражена в сосудах тубулоинтерстициальных пространств – там, где преимущественно обнаруживали NS3-протеин HCV (рис.2) и более выраженные морфологические изменения ткани почек [собственные данные;18]. Полученные данные, находятся в соответствии с наблюдениями о том, что количество экспрессированных рецепторов, способных связывать HCV, обусловливает восприимчивость к инфекции и интенсивность инфицирования [100].

Выявление рецептора CD81 и одного из неструктурных белков HCV (NS3-протеина) в почках пациентов с сочетанием ХГС и патологии почечных клубочков, на наш взгляд, имеет принци-

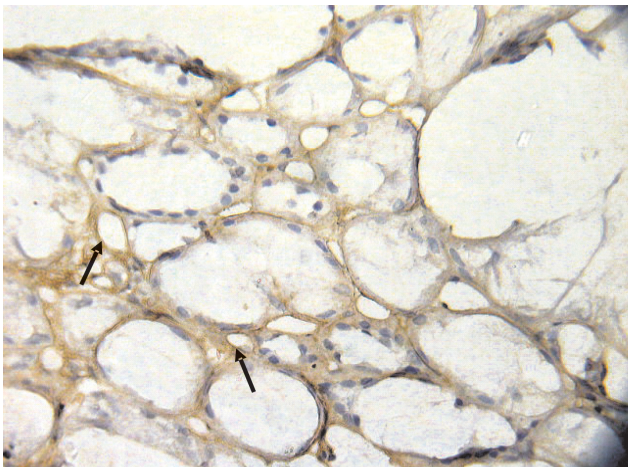

Рис.1. Продукт реакции на рецепторы CD81 в стенке микрососудов интерстиция (черные стрелки) (иммуногистохимическое исследование, увеличение x250). Собственные данные (морфолог В.Г.Сиповский, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова).

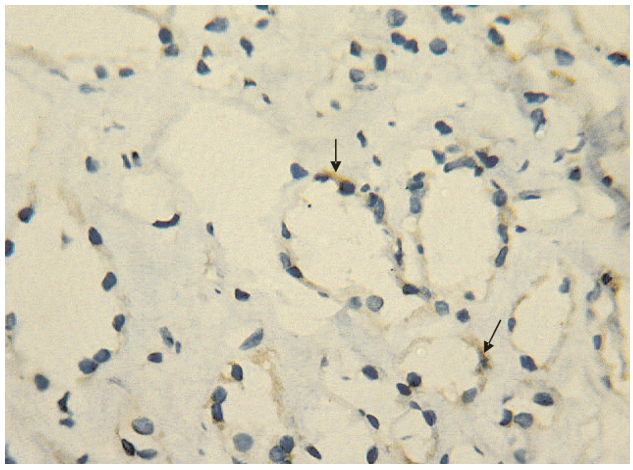

Рис. 2. NS3-протеин вируса гепатита С в почечных канальцах (иммуногистохимическое исследование, увеличение x250). Собственные данные (морфолог В.Г.Сиповский, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова).

пиальное значение, поскольку, хотя и косвенно, но достаточно убедительно свидетельствует о возможности проникновения вируса в клетки почек с последующей его репликацией. Эти наблюдения позволяют предполагать, что прямые или иммуноопосредованные цитопатические эффекты HCV в этой категории больных могут быть одним из механизмов повреждения почек и, по крайней мере, отчасти объяснять более выраженные клинико-морфологические проявления гломерулопатий.

Возможности репликации HCV в тканях почек

Адгезия вируса на клеточных поверхностях заканчивается проникновением в цитоплазму, что подтверждается экспериментально внутриклеточным обнаружением РНК вируса и вирусных протеинов в различных структурах почек [18,79].

Выявление РНК вируса и вирусных протеинов в перинуклеарных пространствах клеток предполагает репликацию вируса в данной клетке с использованием ядерного аппарата клетки-хозяина для репликации, так как в процессе простой реабсорбции вирусные протеины отсортировывались бы в комплексе Гольджи, который располагается за пределами клеточного ядра. Выявление репликативных цепей РНК [18] также с большой долей вероятности свидетельствует о возможности репликации вируса в почечной ткани, поскольку репликативная РНК является отрицательно заряженной информационной РНК вируса, в обычных условиях выявляющаяся внутриклеточно. При этом выявление минус РНК даже из ткани печени, сопряжено с определёнными трудностями, поскольку количество негативных цепей на один – три [101,102] порядка ниже, чем позитивных РНК. Это объясняется тем, что одна молекула минус РНК может служить матрицей для синтеза нескольких геномных молекул, а также коротким периодом её жизни.

Линия HEK-293 эффективно используются в экспериментах для получения отдельных рекомбинантных белков, в основном E2, HCV [87,91,94,103]. Однако добиться репликации целой вирусной частицы в почечных клетках очень сложно. Причины невосприимчивости эмбриональных почечных клеток для репликации вирусных частиц и механизмы её преодоления до конца не исследованы. Предполагается, что в этой клеточной линии исходно недостаточно активности для поддержания репликации или, что в ней содержатся доминантные ингибиторы вирусной репликации. Так, C-T. Yeh et al. (2001) выделили протеин, предварительно обозначенный «submergence-induced protein-like factor» (SipL), способный поддерживать репликацию в исходно непермиссивных клеточных линиях, в том числе, в HEK 293. Информация о белке кодируется в дезоксирибонуклеиновой кислоте большинства соматических клеток, однако достаточное для поддержания репликации количество самого белка было обнаружено лишь в гепатоцитах и мононуклеарах. В HEK-293 матричная РНК SipL не обнаруживалась, но при добавлении белка шла активная репликация вируса [99]. Необходимость неизвестных пока клеточных факторов подтверждается в экспериментах S. Ali et al. (2004), которым удалось добиться образования целого вирусного репликона, способного инфицировать соседние клетки в культуре HEK-293, только

после проведения соматической гибридизации репликон содержащих клеток печени человека (Huh7 клеточная линия) и НЕК- 293 и последующей изоляцией репликона уже из химерной клетки с её трансфекцией в нативные НЕК- 293 [104]. Напротив, T.Kato et al. (2005) получили репликацию вируса в НЕК- 293 непосредственно после трансфекции вирусного репликона внутрь клеточной линии. Причём при последующем изучении колоний, в большинстве случаев адаптивных мутаций вируса выявлено не было [105]. Возможно причина столь лёгкой адаптации вируса к почечным клеткам была скрыта в использовании авторами транскрипта клона вируса генотипа 2a, полученного от пациента с фульминантным гепатитом С [106] и обладавшего исходно выраженными цитопатическими свойствами.

Возможные механизмы HCV-индуцированного повреждения клеток почек

Экспрессия клетками различных вирусных протеинов, экспериментально исследованная на ткани печени, приводит к активации иммунной системы, усилению провоспалительной активности и пролиферации клеток макрофагального ряда (к которым относятся и мезангиальные клетки почек). В результате с одной стороны происходит усиление фиброза, а с другой стороны замедление апоптоза инфицированных клеток, что способствует персистенции вируса в ткани. Так, экспериментально продемонстрировано, что NS3-4A-комплекс HCV, экспрессированный на клеточной поверхности, способен активировать Т-киллеры за счёт Fas-FasL-взаимодействия, причем активация носит бустерный характер и наличия 0,8-1,5% пептидпрезентирующих клеток достаточно для лизиса 10-29% клеток [107]. NS5A С-концевой фрагмент вируса способен взаимодействовать с клеточноадаптированным рецепторсвязывающим протеином 2 (Grb 2), что приводит к нарушению передачи внутрь клеток митогенных сигналов и, что более важно, блокирует инициацию апоптоза инфицированных клеток, в том числе интерферонопосредованную [108,109]. Взаимодействие NS5A N- концевого фрагмента вируса с p85 фосфатидилинозотол 3-киназой, также за счёт нарушения клеточного сигнального пути способствует ингибированию апоптоза вирусинфицированных клеток и усилению канцерогенеза [108]. Патогенетическая роль экспрессии NS3-NS5 генов HCV, исследованная на купферовских клетках, включает повышение секреции хемокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1 – intercellular cell adhesion molecule type 1) через NF-kappa B и c-jun N-terminal kinase путь [110]. В результате усиливается провоспалительная активность, что является предпосылкой развития фиброза. Экспрессия С-протеина, E1, E2 и NS2 протеинов [111] способствует игнгибированию Fas-опосредованного апоптоза у трансгенных мышей. Кроме того, экспрессия core-протеина ассоциируется с повышением пролиферации купферовских клеток [110]. Многие протеины вируса взаимодействуют также с семейством toll-like рецепторов [112,113,114,115], усиливая провоспалительную активность в тканях. Вопрос о том, действуют ли подобные или иные патологические механизмы в отношении почечной ткани, остается открытым и требует дальнейших исследований.

Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите С. HCV-инфекция и хроническая болезнь почек (ХБП)

Общие клинические проявления поражения почек у пациентов с HCV могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития быстропрогрессирующего нефритического синдрома и острого повреждения почек ренального характера. В ряде случаев, особенно при латентном течении инфекции, почечная симптоматика может являться клиническим дебютом инфекционного процесса [7] и/или доминировать в картине заболевания и определять ближайший прогноз [6,7].

Как правило, развитию каких-либо форм гломерулопатий, определенно верифицируемых при морфологическом исследовании, клинически соответствует появление существенной протеинурии (>1 г/сутки), гематурии, нефритического и нефротического синдромов [29,41,78] при существенной вариации темпов развития терминальной почечной недостаточности. При сочетании ХГС с криоглобулинемией и вторичным мембранознопролиферативным ГН почечные и другие системные проявления могут возникать одновременно [29], а рецидивы острого нефритического синдрома нередко совпадают с появлением кожного васкулита.

Развитие мембранознопролиферативного ГН является одним из наиболее тяжелых ренальных клинических проявлений криоглобулинемии у больных с ХГС. Вместе с тем, в значительной доле случаев криоглобулинемия протекает с умеренными признаками повреждения почек или вообще при отсутствии последних. Так, при сплошном срезовом исследовании у 121 больного ХГС критерии хронической болезни почек (ХБП) были обнаружены авторами в 34% случаев (95% доверительный интервал (ДИ) – 25-43%). При этом, в основном (69%) проявления дисфункции почек носили субклинический характер в виде изолированных

изменений мочи и/или снижения скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин. Только у 13 больных (11%) отмечена развернутая клиническая картина гломерулярного поражения, подтвержденного морфологически, во всех случаях с развитием протеинурии >1 г/сутки.

У пациентов с криоглобулинемией достоверно чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии находили признаки ХБП (49% против 27%), повышение систолического (40% и 16%) и диастолического артериального давления (27% и 11%). По данным мультивариантного анализа криоглобулинемия была независимо и достоверно связана с развитием ренальной дисфункции наряду с уровнем аланинаминотрансферазы и среднего артериального давления. Относительный риск выявления ХБП при криоглобулинемии увеличивался, в среднем, в 4,7 раза (95% ДИ для Exp(B) 1,5-14,4, p=0,007).

Известно, что ренальная клиническая симптоматика (как и другие системные (внепочечные) проявления криоглобулинемии) в существенной степени коррелируют с количеством циркулирующих криоглобулинов (криокритом) [13,45, 73,78,116,117,118]. Превалирование его низких уровней (менее 3-4 %) у пациентов с криоглобулинемией и ХГС [47,49,54] (рис.3), очевидно, объясняет варианты субклинического течения этого состояния.

Можно предполагать, что такие случаи ассоциации хронической HCV-инфекции и ХБП без четко очерченной «почечной» симптоматики и васкулита представляют собой ранние стадии или особые формы иммунокомплексного поражения почек, протекающие на фоне более низких значений криокрита и циркулирующих иммунных комплексов. Однако наличие криоглобулинемии не является обязательным условием развития HCV-ассоциированной нефропатии. Показательными, в этом отношении, являются данные прижизненного морфологического исследования почек, выполненные у больных с циррозом печени на фоне ХГС перед трансплантацией. В 25 случаях из 30 в отсутствии криоглобулинов были выявлены различные варианты иммунокомплексных гломерулопатий, несмотря на отсутствие у большинства пациентов явной протеинурии и выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации [21]. Нельзя также исключить и то, что HCV-инфекция сама по себе может приводить к развитию субклинических вариантов ХБП. По крайней мере, обсервационные исследования, выполненные на значительных контингентах, показали, что среди инфицированных HCV, в сравнении с неинфицированными лицами, достоверно чаще выявляется микроальбуминурия и значимая протеинурия [19,20]. Причем частота выявления протеинурии коррелирует с наличием вирусемии (РНК+, HCVAb+) [19] и зависит от возраста [19,20] и расовой принадлежности [19]. В другом крупном эпидемиологическом исследовании показано увеличение вероятности развития дисфункции почек (креатинин сыворотки >1,5мг%) на 40% в HCV-серопозитивной популяции [119]. В любом случае, с учетом значительной распространенности HCV-инфекции, ее следует рассматривать как существенный фактор риска развития ХБП в популяции.

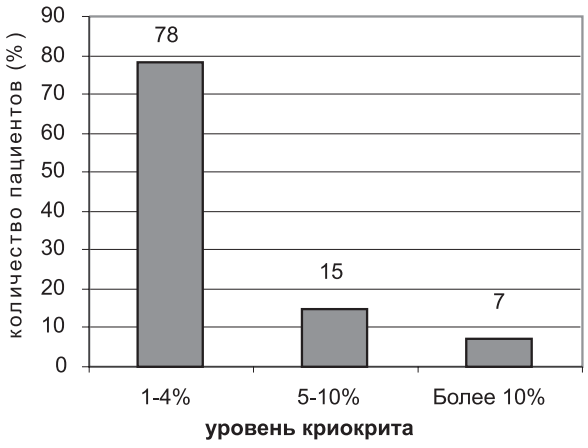

Рис. 3. Распределение пациентов с ХГС и криоглобулинемией по уровням криокрита (n=45, медиана - 1,25%). Собственные данные.

Очевидно, что случаи ХГС и ХБП с отсутствием выраженной протеинурии, тяжелой артериальной гипертензии и снижения скорости клубочковой фильтрации имеют низкий риск прогрессирования дисфункции почек и развития терминальной почечной недостаточности. Вместе с тем, они не теряют клинической значимости, поскольку известно, что даже начальное снижение функции почек ассоциируется со значительным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [120]. Не являются исключением из этой общей закономерности и больные ХГС с поражением почек, среди которых сердечно-сосудистая смертность по данным одного из последних многоцентровых исследований составляет 60% [78]. Представленные данные о существенной распространенности субклинических форм ХБП у больных ХГС имеют другой аспект практического значения. По нашему мнению, скрининг маркеров поражения почек следует проводить у каждого пациента с HCV-инфекцией. Выявление не столько признаков явной нефропатии, сколько изолированных мочевых изменений, микроальбуминурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, тенденции к артериальной гипертензии может быть ранним проявлением HCV-ассоциированного пора-

жения почек и требует соответствующих диагностических и лечебных мероприятий.

В заключение следует отметить, что ассоциированное с течением ХГС поражение почек достаточно распространено, может иметь различные механизмы развития и многообразные клинико-морфологические проявления. Очевидно, что осведомленность врачей инфекционистов и нефрологов в этой области медицинских знаний, их более тесное взаимодействие может существенно улучшить качество и своевременность диагностики и лечения таких пациентов, а, следовательно, и отдаленный прогноз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лобзин ЮВ, Жданов КВ, Волжанин ВМ. *Вирусные гепатиты.* ИКФ «Фолиант», СПБ., 1999; 104

2. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26[Suppl 1]: 21S-28S

3. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002; 324(7335): 450-453

4. Игнатова ТМ, Апросина ЗГ, Серов ВВ и др. Внепечёночные проявления хронического вирусного гепатита С. *Тер архив* 1998; 11: 9-16

5. Бурневич Э, Лопаткина Т, Абдурахманов Д. Внепечёночные проявления диффузных заболеваний печени. *Врач* 2001; 3: 26-29

6. Fisher ME, Rossini M, Simmons E et al. A women with chronic hepatitis C infection and nephrotic syndrome who developed multiple renal lesions after interferon alfa therapy. *Am J of Kidney Dis* 2004; 44(3): 567-573

7. Wong W, Denton M, Rennke HG, Lin J. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency. *Am J of Kidney Dis* 2004; 44(5): 924-929

8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244(4902): 359-362

9. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli J. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II. *J Infec Dis* 1990; 162(2): 569-570

10. De Bandt M, Ribard P, Meyer O et al. Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Clin Ex. Rheumatol* 1991; 9(6): 659-660

11. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated witn hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328(7): 465-470

12. Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patient with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(2): 186-192

13. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 239-245

14. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J of Kidney Dis* 1996; 28(5): 752-758

15. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsawy E et al. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J of Kidney Dis* 2004; 43(1): 131-139

16. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and *de novo* glomerular lesions in renal allografts. *Am J of Transplant* 2001; 1(2): 171-178

17. Mazzaro C, Panarello G, Tesio F et al. Hepatitis C virus risk: hepatitis C virus related syndrome. *J of Internal Med* 2000; 247(5): 535-545

18. Kasuno K, Ono T, Matsumori A et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J of Kidney Dis* 2003; 41(4): 767-775

19. Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2005; 67(1): 285-290

20. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, O'Hare AM. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1168-1174

21. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144(10): 735-741

22. Arase Y, Ikeda K, Murashima N et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998; 37(10): 836-840

23. Gopalani A, Ahuja TS. Prevalence of glomerulopathies in autopsies of patients infected with the hepatitis C virus. *Am J Med Sci* 2001; 322(2): 57-60

24. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700 –1704

25. Alric L, Plaisier E, Thebault S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J of Kidney Dis* 2004; 43(4): 617–623

26. Rossi P, Bertani T, Baio P et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: Long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003; 63(6): 2236 –2241

27. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330(11): 751-756

28. Pouteil-Noble C, Maiza H, Dijoud F, MacGregor B. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15[Suppl 8]: 28-33

29. Козловская ЛВ, Мухин НА, Гордовская НБ и др. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С. *Клин медицина* 2001; 4: 32-35

30. Wintrobe M, Buell MV. 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. *Bulletin of the John Hopkins Hospital* 1933; 52: 156-165

31. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non–hepatitis C virus–related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166(19): 2101-2108

32. Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33(1): 19-28

33. Rizos E, Dimos G, Liberopoulos EN et al. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis. *Rheumatol Int* 2005; 25(6): 469-471

34. Kosmas N, Kontos A, Panayiotakopoulos G et al. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. *J Med Virol* 2006; 78(10): 1257-1261

35. Scotto G, Cibelli DC, Saracino A et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J of infection* 2006; 52(4): 294-299

36. Mascia MT, Ferrari D, Campioli D et al. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Digestive and liver disease* 2007; 39[Suppl 1]: 61-64

37. Almirall J, Amengual MJ, Lopez T et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. Hepatitis C virus association. *Nefrologia* 2002; 22(6): 531-539

38. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemia. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney*, W.B.Saunders Company, USA, 1999; 125-129

39. Lerner V, Watson G. Studies of cryoglobulins. I. Unusual

purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 1947; 314: 410-415

40. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biological and clinical significance of crioglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788

41. Константинова НА. *Криоглобулины и патология*. Медицина, М., 1999; 176

42. Mazzaro C, Pozzato G, Zorat F et al. Cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(1): 54-55

43. Kondili LA, Chionne P, Costantino A et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50(5): 693-696

44. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. *Hepatology* 1995; 20(6): 1442-1449

45. Lamprecht P, Gutzeit O, Csernok E et al. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chrinic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6[Suppl. 32]): 89-94

46. Иванова ИВ, Волчкова ЕВ, Аленов МН и др. Вовлечение почек в патологический процесс при HCV инфекции. *Проблема инфекции в клинической медицине: мат. науч. конф., ВМедА, СПб.* 2003; 138

47. Дунаева НВ, Неустроева ЮА, Тихомирова ТА и др. Распространённость и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С. *Медицинская иммунология* 2007; 9(6): 575-580

48. Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106(5): 1291-1300

49. Pawlotsky 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): 841-848

50. Wong VS, Egner W, Elsey T et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 104(1): 25-31

51. Schmidt W, Stapleton J, LaBrecque D et al. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology. *Hepatology* 2000;31: 737-744

52. Agarwal N, Handa R, Acharya S et al. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection. *Indian J Med Res* 2001; 113: 170-174

53. Hwang S-J, Chu C-W, Huang D-F et al. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C. *Tissue Antigens* 2002; 59(1): 31-37

54. Liakina V, Speiciene D, Irnius A et al. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection. *Med Sci Monitor* 2002; 8(1): 31-36

55. Iagnocco A, Coari G, Mammarella M et al. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. *Clin Exp Rheumatology* 2004; 22(1): 43-48

56. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 36(4): 978-985

57. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today* 2000; 21(4): 177-183

58. Toubi E, Zuckerman E, Kessel A et al. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 524

59. Gorevic PD, Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationsship of MC to rheumatic and lymphoproliferative disease. *Semin Hematol* 1991; 28(2): 79-94

60. Kronenberger B, Ruster B, Elez R et al. Interferon alfa down-regulates CD81 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33(6): 1518-1526

61. Muratori L, Gibellini D, Lenzi M et al. Quantification of hepatitis C virus- infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1996; 88(7): 2768-2774

62. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 19(1): 111-129

63. Вишневская ТВ, Масалова ОВ, Альховский СВ и др. Выявление маркёров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Медицинская иммунология* 2008; 10(4-5): 397-404

64. Moldvay J, Deny P, Pol S et al. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization. *Blood* 1994; 83(1): 269-273

65. Morsica G, Tambussi G, Sitia G et al. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+). *Blood* 1999; 94(3): 1138-1139

66. Ducoulombier D, Roque-Afonso A-M, Di Liberto G et al. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes. *Hepatology* 2004; 39(3): 817-825

67. Mele A, Pulsoni A, Bianco E et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003; 102(3): 996-999

68. McOmber Morton L, Engels E, Holford T et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2004; 13: 425-430

69. Sansonno D, De Vita S, Cornacchiulo V et al. Detection and distribution of hepatitis C virus-related ptoteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic non- neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996; 88(12): 4638-4645

70. Ivanovski M, Silvestri F, Pozzato G et al. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the V_H 51p1/ $V_L$kv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus – associated immunocytomas. *Blood* 1998; 91(7): 2433-2442

71. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000; 96(8): 2910-2912

72. Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi ME et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31(2): 474-479

73. Zignego A, Ferri C, Giannelli F et al. Prevalence of *bcl-2* rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 571-580

74. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003; 102(4): 1196-1201

75. Vassilopoulos D, Younossi ZM, Hadziyannis E et al. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6[Suppl. 32]): 101-111

76. Fornasieri A, D'Amigo G. Type II mixed cryoglobulinaemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11[Suppl. 4]: 25-30

77. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 25(5): 1237-1244

78. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J of Kidney Dis* 2007; 49(1): 69-82

79. Rodriguez-Icigo E, Casqueiro M, Bartolome J et al. Hepatitis C virus RNA in kidney biopsies from infected patients with renal diseases. *J of Viral Hepatitis* 2000; 7(1): 23-29

80. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol* 2005; 140(3): 498-506

81. Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J of Virol* 2002; 76(14): 6919-6928

82. Triyatni M, Saunier B, Maruvada P et al. Interaction of hepatitis C virus- like particles and cells: a model system for studying viral binding and entry. *J of Virol* 2002; 76(18): 9335-9344

83. Непомнящих ГИ, Айдагулова СВ, Непомнящих ДЛ и др. Иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое и патоморфологическое исследование биоптатов печени при хроническом гепатите С. *Бюлл эксперим биологии и медицины* 2002; 134(9): 356-360

84. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD 81. *Science* 1998; 282(5390): 938-941

85. Petracca R, Falugi F, Galli G et al. Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding. *J of Virol* 2000; 74(10): 4824-4830

86. Wunschmann S, Medh JD, Klinzmann D et al. Characterization of hepatitis C virus (HCV) and HCV E2 interactions with CD81 and the low-density lipoprotein receptor. *J of Virol* 2000; 74(21): 10055-10062

87. Roccasecca RM, Ansuini H, Vitelli A et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J of Virol* 2003; 77(3): 1856-1867

88. Zhang J, Randall G, Higginbottom A et al. CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein-mediated viral infection. *J of Virol* 2004; 78(3): 1448-1455

89. Saunier B, Triyatni M, Ulianich L et al. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes. *J of Virol* 2003; 77(1): 546-559

90. Lozach P-Y, Lortat-Jacob H, De Lacroix de Lavalette A. et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J of Biol Chem* 2003; 278(22): 20358-20366

91. Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J of Virol* 2003; 77(7): 4070-4080

92. Ludwig IS, Lekkerkerker AN, Depla E et al. Hepatitis C virus targets DC-SIGN and L-SIGN to escape lysosomal degradation. *J of Virol* 2004; 78(15): 8322-8332

93. Feng ZH, Wang QC, Nie QH et al. DC-SIGN: binding receptor for HCV? *World J Gastroenterol* 2004; 10(7): 925-929

94. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO* 2002; 21(19): 5017-5025

95. Bartosch B, Vitelli A, Granier C et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J of Biol Chem* 2003; 278(43): 41624-41630

96. Barth H, Cerino R, Arcuri M et al. Scavenger receptor class B type I and hepatitis C virus infection of primary *Tupaia* hepatocytes. *J of Virol* 2005; 79(9): 5774-5785

97. Voisset C, Callens N, Blanchard E et al. High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I. *J of Biol Chem* 2005; 280(9): 7793-7799

98. Barth H, Schafer C, Adah MI et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J of Biol Chem* 2003; 278(42): 41003-41012

99. Yeh C-T, Lai H-Y, Chen T-C et al. Identification of a hepatic factor capable of supporting hepatitis C virus replication in a nonpermissive cell line. *J of Virol* 2001; 75(22): 11017-11024

100. Koutsoudakis G, Herrmann E, Kallis S et al. The level of CD81 cell surface expression is a key determinant for productive entry of hepatitis C virus into host cells. *J of Virol* 2007; 81(2): 588-598

101. Lanford RE, Chaves D, Chisari FV, Sureau C. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR. *J of Virol* 1995; 69(12): 8079-8083

102. Mellor J, Haydon G, Blair C et al. Low level or absent in vivo replication of hepatitis C virus and hepatitis G virus/ GB virus C in peripheral blood mononuclear cells. *J of Gen Virol* 1998; 79(4): 705-714

103. Flint M, Maidens C, Loomis-Price LD et al. Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81. *J of Virol* 1999; 73(8): 6235-6244

104. Ali S, Pellerin C, Lamarre D, Kukolj G. Hepatitis C virus subgenomic replicons in the human embryonic kidney 293 cell line. *J of Virol* 2004; 78(1): 491-501

105. Kato T, Date T, Miyamoto M et al. Nonhepatic cell lines HeLa and 293 support efficient replication of the hepatitis C virus genotype 2a subgenomic replicon. *J of Virol* 2005; 79(1): 592-596

106. Kato T, Furusaka A, Miyamoto M et al. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J of Med Virol* 2001; 64(3): 334-339

107. Gremion C, Grabscheid B, Wolk B et al. Cytotoxic T lymphocytes derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill bystander cells via Fas-FasL interaction. *J of Virol* 2004; 78(4): 2152-2157

108. He Y, Nakao H, Tan S-L et al. Subversion of cell signaling pathways by hepatitis C virus nonstructural 5A protein via interaction with Grb2 and P85 phosphatidylinositol 3-kinase. *J of Virol* 2002; 76(18): 9207-9217

109. Reyes G. The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis. *J Biomedical Sci* 2002; 9(3): 187-197

110. Bataller R, Paik YH, Lindquist JN et al. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 529-540

111. Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Seike E et al. Inhibition of cytochrome *c* release in Fas-mediated signaling pathway in transgenic mice indused to express hepatitis C viral proteins. *J of Biol Chem* 2001; 276(15): 12140-12146

112. Duesberg U, von dem Bussche A, Kirschning C et al. Cell activation by synthetic lipopeptides of the hepatitis C virus (HCV) core protein is mediated by toll like receptors (TLRs) 2 and 4. *Immunol Lett* 2002; 84(2): 89-95

113. Dolganiuc A, Oak S, Kodys K et al. Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology* 2004; 127(5): 1513-1524

114. Wornle M, Schmid H, Banas B et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J of Pathology* 2006; 168(2): 370-385

115. Naka K, Dansako H, Kobayashi N et al. Hepatitis C virus NS5B delays cell cycle progression by inducing interferon-beta via Toll-like receptor 3 signaling pathway without replicating viral genomes. *Virology* 2006; 346(2): 348-362

116. AgnelloV. Mixedcryoglobulinemia and other extrahepatic manifestation HCV infection. In: Liang TJ, Hoofnagle JH. eds *Hepatitis C,* Academic, San Diego, CA, 2000; 295-313

117. Чернецова ОВ, Лопаткина ТН, Попова ИВ и др. Синдром Шегрена при хроническом гепатите С: клинические особенности и диагностика. *Тер архив* 2003; 4: 33-37

118. Koskinas J, Kilidireas C, Karandreas N et al. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon-a2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study. *Liver Int* 2007; 27(3): 414-420

119. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 715 – 721

120. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15

Поступила в редакцию 16.09.2008 г.
Принята в печать 22.10.2008 г.