

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

УДК 578.891: 616.61

**З.М. ГАЛЕЕВА, Р.Г. САЙФУТДИНОВ, И.М. ХАЕРТЫНОВА**

Казанская государственная медицинская академия

**Современные представления о роли вируса гепатита С в развитии патологии почек: эпидемиологические, морфологические, клинико-лабораторные и патогенетические аспекты****Галеева Зарина Мунировна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 1

420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел./факс (843) 236-21-70, e-mail: zarina26@bk.ru

*В обзорной статье отражены современные представления о роли вируса гепатита С в развитии патологии почек.*

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, гломерулонефриты, криоглобулинемия.

**Z.M. GALEEVA, R.G. SAYFUTDINOV, I.M. KHAERTINOVA**

Kazan State Medical Academy

**Modern representation about the role of hepatitis C virus in the development of renal disease: epidemiological, morphological, clinical, laboratory and pathogenetic aspects**

*In a review article reflects the current understanding of the role of hepatitis C virus in the development of renal disease.*

**Keywords:** hepatitis C, glomerulonephritis, cryoglobulinemia.

*In article the modern aspects of the role of virus hepatitis C in renal pathology is submitted.*

**Keywords:** virus hepatitis C, glomerulonephritis.

**Вирус гепатита С**

Вирус гепатита С впервые был выделен группой ученых во главе с М. Houghton и Q. Choo в 1989 году. Вирус относится к семейству Flaviviridae, внутри которого является единственным представителем рода Heparacivirus. Геном вируса представлен однонитчатой линейной РНК размером 9,5 kb, включающей в себя две нетранслируемые области (5' UTR и 3' UTR), между

которыми расположена транслируемая область. Сигнальные последовательности 5' — и 3' — нетранслируемых областей рассматриваются как необходимые для осуществления репликации вирусной РНК [1]. Последовательность нуклеотидов, занимающая большую часть 5' — нетранслируемой области и небольшой участок РНК, кодирующий С-протеин, представляет собой IRES (internal ribosome-entry site). Сайт необхо-

дим для присоединения информационной РНК к рибосоме и инициации трансляции вирусного полипротеина [2]. Транслируемая область содержит одну открытую рамку считывания, кодирующую полипротеин-предшественник размеров 3010-3033 аминокислотных остатков, из которого в результате процессинга образуются структурные и неструктурные белки. Структурные белки формируют вирусную частицу и представлены ядерным протеином, образующим нуклеокапсид, и двумя поверхностными белками E1 и E2 [3]. Неструктурные белки (NS) участвуют в репликации генома HCV и процессинге полипротеина-предшественника и представлены 7 протеинами, выполняющие в основном функции ферментов: p7 (NIS), NS2, NS3, NS4A, NS5A, NS5B.

**С-белок** (core — протеин, — 21кДа) формирует внутреннюю часть вириона. Было показано, что он связан с РНК и полимеразой, формируя нуклеокапсид. При транскрипции протеина возможно также образование 17 кДа формы, названной F протеином, или ARFP (alternative reading frame protein), происходящей в результате рибосомального сдвига рамки считывания генетического кода (-2/+1).

**Белки E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub>** (31 и 70 кДа соответственно) относятся к 1-му типу трансмембранных протеинов и содержат N-концевые эктодомены и C-концевые гидрофобные домены, функционирующие как мембранные якоря [3]. С оболочечными белками связывают проникновение вируса внутрь клеток, за счет взаимодействия с различными клеточными рецепторами [4, 5], а также способность вируса избегать нейтрализующего действия иммунной системы хозяина с помощью мутаций находящихся в структуре этих белков двух гипервариабельных областей HVR1 и HVR2.

#### Взаимосвязь вируса гепатита С с патологией почек

Большое внимание к инфекции, вызываемой HCV, определяется не только ее широкой распространенностью и высокой степенью хронизации, но и наличием большого количества внепеченочных клинических проявлений, которые можно проследить у 44,6% пациентов. В настоящее время описано более десятка разнообразных внепеченочных патологий, ассоциируемых с HCV, среди которых выделяют эндокринные, гематологические, поражения слюнных желез и глаз, нейромышечные и суставные, почечные и аутоиммунные [6].

Возможность поражения почек при «боткинском циррозе» предполагал еще Е.М. Тареев в 1956 году [7]. После открытия HCV в литературе появились единичные упоминания сочетаний ХГС с ГН в контексте криоглобулинемии, однако являются ли эти случаи элементами закономерности или представляют собой случайные совпадения, оставалось неясным. В 1993 году R.J. Jonson et al. [8] на основании клинико-морфологического обследования пациентов выявили ассоциацию ХГС с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, при этом у большинства пациентов в сыворотке крови были обнаружены криоглобулины (КГ). Активное изучение влияния HCV на развитие и прогрессирование патологии почек, начавшееся вслед за публикацией R.J. Jonson et al. [8], определило высокую эпидемиологическую и клиническую значимость вируса в нефрологической практике.

При изучении эпидемиологических взаимоотношений HCV и почек в связи с их сложностью и наличием различных факторов влияния необходимо отдельно выделить работы, посвященные изучению вируса и его роли у пациентов с патологией почек и работы, посвященные изучению патологии почек у лиц с HCV.

Выявляемость общих антител к HCV (HCVAb) среди пациентов с различными типами почечных повреждений зависит, по всей видимости, от распространенности вируса в популяции конкретного региона и характера почечной патологии. Так, A.A. Sabry et al. в 2002 году, исследуя пациентов Мансурского центра урологии и нефрологии в Египте, где распространенность вируса среди населения высока и составляет, согласно собственным исследованиям авторов, 16% среди доноров крови, выявили HCVAb у 38% (116/303) пациентов с различными формами хронических гломерулонефритов (ГН) [9]. A.J. Garcia-Valdecases et al. в 1994 году в Испании, где частота HCVAb среди доноров крови значительно ниже и составляет ~ 1,03%, выявили антитела у 16,7% (12/72) пациентов с хроническими ГН и у 4% (6/154) пациентов с другими заболеваниями почек [10].

В группе лиц, инфицированных HCV, в сравнении с неинфицированными лицами достоверно чаще выявляют микроальбуминурию и значимую протеинурию. Причем частота выявления протеинурии коррелирует с наличием вирусемии (PHK+, HCVAb+) и зависит от возраста и расовой принадлежности [11].

Развитие гломерулярной патологии почек у лиц с HCV ассоциируется прежде всего с наличием **вторичной криоглобулинемии**. Так, в Северной Италии, где частота почечной патологии различного характера составляет 2,4%, а HCV среди населения менее 3%, частота встречаемости гломерулонефрита у лиц с криоглобулинемией без HCV составляет 5,1%, а в сочетании с HCV — от 13,4 до 31% [12].

#### Морфологические и клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите С

Согласно исследованию аутопсийного материала от 188 пациентов, проведенному Y. Arase et al. в Японии, до 54,8% пациентов с ХГС имеют морфологические признаки нефрологической патологии [13]. Наиболее часто ХГС ассоциируется с патологией почек гломерулярного характера [10]. Однако взаимосвязи между ХГС и развитием конкретной морфологической формы гломерулонефрита большинство авторов не выявляют [9]. Исключение составляет мембранозно-пролиферативный ГН у пациентов с криоглобулинемией и ХГС, при котором выявляемость HCVAb может достигать 96,4% [14]. Следует отметить, что, по данным тех же авторов, при отсутствии криоглобулинемии антитела к вирусу выявляются лишь у 3,2% пациентов с мембранозно-пролиферативным ГН.

Морфологически вне зависимости от характера почечной патологии большинство исследователей отмечают ассоциацию между наличием у пациентов HCV и большей распространенностью как гломерулярных [15], так и тубулоинтерстициальных повреждений [16]. Чаще наблюдают повреждения базальных мембран [15], инфильтрация тубулоинтерстициальных пространств воспалительными клетками и фиброз [16]. При электронной микроскопии нефробиопатов больных ХГС и ГН вне зависимости от морфологической формы ГН, в 50% исследований были выявлены содержащие вирус частицы в парамезангии [9].

Иммуногистохимически как структурные, так и неструктурные протеины HCV у больных ГН и ХГС определяют в капиллярных стенках, цитоплазме мезангиальных клеток, контактирующих с сосудами, макрофагальных инфильтратах, а также в перинуклеарных пространствах клеток, инфильтрирующих тубулоинтерстициальные пространства, и в перинуклеарных пространствах частично атрофированных и интактных тубулярных эпителиоцитов. Частота выявляемости протеинов, по данным различных авторов, сильно колеблется и зависит от вида определяемого протеина. Так, A.A. Sabry et al. [9], выявили С-протеин HCV в 22% случаев; D. Sansonno, et al. выявили

С-протеин в 66,7% случаев, NS1-протеин — в 66,7% случаев, NS3-протеин — в 41,7% случаев, NS4-протеин — в 16,75% случаев, NS5-протеин — в 33,3% случаев [17], а K. Kasuno, et al. определили совокупность неструктурных протеинов (комплементарных коммерческому клону TORDJ1-22) в 100% случаев [16]. Поскольку авторы использовали различные модификации иммуногистохимического анализа, возможно, различия в частоте выявления протеинов связаны также с чувствительностью примененных методик.

Методом *in situ hybridization* на парафиновых срезах РНК HCV в почечных биоптатах были выявлены в 100% исследований, преимущественно в эндотелии тубулоинтерстициальных сосудов, перинуклеарных пространствах тубулярных эпителиальных клеток [18, 16]. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в гомогенизированной после формалиновой фиксации ткани почек выявляли геномные и/или репликативные цепи РНК HCV. РНК HCV обнаруживали также при исследовании общей РНК, выделенной из гломерулярных и/или тубулярных клеток, полученных после лазеропоглощающей микродиссекции почек, вне зависимости от морфологического диагноза [16, 17].

Общие клинические проявления поражения почек у пациентов с HCV неспецифичны и могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития быстропрогрессирующего нефритического синдрома и ренальной острой почечной недостаточности. В ряде случаев, особенно при латентном течении инфекции, почечная симптоматика может являться клиническим дебютом инфекционного процесса и/или доминировать в картине заболевания и определять ближайший прогноз [19].

Наиболее изученными являются клиничко-лабораторные проявления сочетания ХГС с криоглобулинемией и вторичным ГН. Поражение почек в этом случае развивается через месяцы и годы после появления первых клинических симптомов криоглобулинемии. У части больных почечные и другие системные проявления возникают одновременно. Наиболее часто криоглобулинемический нефрит дебютирует с умеренной протеинурии в рамках мочевого синдрома [20]. Гематурия, также умеренная, обнаруживается практически у всех больных, возможно появление лейкоцитурии и цилиндрурии [21]. Встречаются дебюты нефрологической патологии с острого нефритического синдрома, острой почечной недостаточности или развернутого нефротического синдрома. Часто почечным проявлениям предшествует симптом артериальной гипертензии, нередко тяжелой и плохо корригируемой [20].

Относительно течения криоглобулинемического мембранозно-пролиферативного ГН, ассоциированного с HCV, мнения неоднозначны. В большинстве случаев исследователи отмечали персистирующее протеинурии без прогрессирования и развития хронической почечной недостаточности многие года или рецидивирующее течение нефротического или хронического нефритического синдрома, чаще совпадающие с обострениями васкулита. В ряде случаев отмечали быстропрогрессирующее течение заболевания и летальный исход в основном от сердечно-сосудистых осложнений [20, 21].

Как было показано Kasuno K. et al., помимо гломерулярных изменений одними из основных структурных изменений при HCV являются тубуло-интерстициальные нарушения, которые в свою очередь являются важными предикторами развития дисфункции почек. Почечные канальцы, занимающие важную позицию в нефроне и его реабсорбционных функциях, при ХГС являются объектом прямого и опосредованного влияния вируса и его отдельных протеинов [16].

Роль вторичной смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С, в развитии патологии почек

Криоглобулинемия — это патологическое состояние, при котором в крови обнаруживают иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода. Исторически в 1933 году M. Wintrobe и M. Buell впервые описали «необычную» гиперпротеинемию у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлением синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора [22]. Термин «криоглобулин» был введен V. Lerner и G. Watson в 1947 г. для обозначения протеинов, способных к холодной преципитации [23].

В 1974 г. J.C. Brouet и соавт. 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 — иммуноглобулинами разных классов. При этом ко II типу относят КГ, состоящие из одного моноклонального иммуноглобулина (обычно IgM, который часто обладает свойствами ревматоидного фактора), соединенного с поликлональным иммуноглобулином другого класса (обычно IgG). А к III типу — различные сочетания поликлональных иммуноглобулинов: IgG + IgM, IgG + IgA, IgG + IgM и т.д. Сочетание: IgG + IgM наиболее распространено [24].

Криоглобулинемия может развиваться при различных лимфопрлиферативных [25], аутоиммунных [26] и инфекционных [27] заболеваниях. Описаны также случаи идиопатической криоглобулинемии.

Ассоциация ХГС со смешанной криоглобулинемией была впервые отмечена в 1990 году Pascual V. et al. [28]. На настоящий момент взаимосвязь HCV с развитием смешанной криоглобулинемии не вызывает сомнения и подтверждается высокой частотой выявления КГ у больных с ХГС, которая варьирует в широких пределах — от 19 до 71%, в среднем составляя, по данным проведенного Z. Kayali et al. мета-анализа 19 исследований, 44%, что значительно выше, чем при гепатите В (15%) или других хронических заболеваниях печени (32%). При этом частота развития криоглобулинемии коррелирует с длительностью заболевания и чаще встречается у пациентов со сформированным циррозом печени. Количеством большинства авторов отмечают превалирование низких уровней криокрита (менее 3%) у пациентов с криоглобулинемией и ХГС [29].

Причины синтеза КГ при ХГС неизвестны. Учитывая невозможность встраивания вируса в геном клеток вследствие его однонитчатости, но доказанную возможность связывания вируса гепатита С с В-лимфоцитами и выявление вируса гепатита С в клетках иммунной системы, рабочей теорией, объясняющей пусковую роль вируса для патологических процессов, является теория хронической стимуляции В-клеток, в результате которой происходит их поли- и/или моноклональная активация. Однако механизмы стимуляции и причины переключения с поликлональной (результатом которой является выработка криоглобулинов и аутоантител) на моноклональную с образованием определенного вида ревматоидного фактора — LgMk и неходжкинских лимфом мало изучены.

Стимуляция соматического мутагенеза приводит к пролиферации клонов с определенным вариантом сборки переменных областей тяжелых ( $V_H$ ) и легких ( $V_L$ ) цепей генов иммуноглобулинов, в основном —  $V_H 51p1$  и/или  $V_{LKV} 325$ , с их селективной пролиферацией. А мутации Bcl-2 проонкогена, наиболее часто представленные транслокацией (t 14;18), при которой ген bcl-2 переносится с 18-й на 14-ю хромосому (14q32), в смежную область с геном, кодирующим тяжелую цепь переменной области иммуноглобулина  $J_H$ , и оказывается случайным образом с ним соединенным — bcl-2/ $J_H$ , выявляемые при криоглобулинемии, ассоциированной с HCV, в 71-86% приводят



к длительной циркуляции патологических клонов в организме. Существуют исследования, демонстрирующие также генетическую предрасположенность к развитию криоглобулинемии в виде достоверно более частых изменений локуса DR3 HLA и исследования, демонстрирующие предрасположенность к клинической манифестации развившейся криоглобулинемии, в виде тенденции к более частым изменениям локусов DR7 и DR15 NLA [30].

В литературе широко продемонстрирована связь ХГС и криоглобулинемии с такими клиническими проявлениями, как пурпура, артралгии, полиневропатии, ГН, поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы, синдрома Рейно, Шегрена, легочная патология, дерматомиозит, причем количество и выраженность клинических проявлений коррелируют с уровнем криокрита [31, 21].

При исследовании пациентов с различными морфологическими формами ГН и ХГС, КГ были выявлены у 54%, при мембранозно-пролиферативном ГН в сочетании с ХГС выявляемость КГ может достигать 87,5% [9, 15].

Патогенетический эффект образования КГ для развития почечной патологии связан с формированием циркулирующих иммунных комплексов, осаждением их в микроциркуляторном русле почек с образованием депозитов. Депозиты наблюдаются при световой микроскопии в виде линейных гомогенных отложений вдоль капиллярных стенок клубочков и стенок тубуло-интерстициальных сосудов и гранулярных четко очерченных отложений в цитоплазме мезангиальных клеток и парамезангиальных пространствах. В депозитах при иммуногистохимическом исследовании выявляют структурные и неструктурные белки HCV, иммуноглобулины, в основном М, реже G, С3 фракцию комплемента.

Отложение иммунных комплексов связывают с частичным аффинитетом LgMк ревматоидного фактора к матриксу клубочков. В результате отложения депозитов на стенках капилляров почек запускается каскад патологических реакций по активации системы комплемента и факторов свертывания крови. Развивается микротромбоз капилляров и реактивное утолщение базальной мембраны. Отложение депозитов в мезангиальных клетках стимулирует их пролиферацию и фибробластическую трансформацию с увеличением синтеза мезангиального матрикса, а также инфильтрацию воспалительными клетками с последующим развитием фиброза. Мезангиальная пролиферация является в основном умеренной и встречается приблизительно в 10% случаев. Значительно реже выявляется морфологическая картина распространенной мезангиальной пролиферации, экспансии мезангиального матрикса с полями централобулярного склероза, что клинически характеризуется массивной протеинурией вплоть до развития нефротического синдрома [17, 21].

#### **Патогенетическое влияние вируса гепатита С на ткани почек, непосредственное криоглобулинами**

Прямое патогенетическое влияние HCV и отдельных вирусных протеинов на почки до конца не исследовано. В целом патогенез любой вирусной инфекции складывается из нескольких этапов: попадание вируса в ткани, адгезия на поверхности клеток, проникновение внутрь клетки, репликации, сборка вирусных частиц, выход из клетки, часто сопровождающийся лизисом «хозяйской» клетки. В отношении тканей почек все эти вопросы остаются невыясненными.

Первичное попадание вируса в структуры почек происходит, вероятно, с током крови, где вирус находится в свободной циркуляции, а также в комплексах с липопротеинами, в составе иммунных комплексов и внутри клеток макрофагального ряда [32].

По всей вероятности, часть вирусных частиц, несмотря на достаточно крупный размер (до 49 нм) и удельный вес (от 1,17 до 1,22 г/мл), при высокой исходной вирусной нагрузке и пока не определенных других условиях, способна к фильтрации через базальные гломерулярные мембраны, что подтверждается обнаружением вирусной РНК в моче у 11-62,5% пациентов в концентрациях в 100 и более раз ниже, чем в сыворотке. Однако, какова судьба профильтровавшихся частиц и способны ли эпителиальные клетки канальцев к реабсорбции вируса, неизвестно [33].

К настоящему времени существует большое количество исследований, посвященных взаимодействию HCV с различными клеточными структурами: рецепторами CD81, рецепторами к липопротеинам, двумя подвидами С-типа лектинов: асиалогликопротеиновыми рецепторами и CD209-рецепторами, скэвенджер рецепторами человека класса В типа I (human scavenger receptors class B type I SR-B1, гепарансульфатами клеточных поверхностей [33].

Экспериментальных работ, проведенных на срезах почечных биоптатов и посвященных определению наличия, локализации и степени экспрессии рецепторов в тканях почек, нами в литературе найдено не было. Но существует ряд экспериментальных исследований на эмбриональных почечных клетках человека (HEK-293 клеточная линия), демонстрирующих степень экспрессии вышеупомянутых рецепторов.

#### **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 клеток [16].

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 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 определенными трудностями, поскольку количество негативных цепей на один — три 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 ее жизни [16].

Учитывая значительное увеличение частоты выявления как геномных, так и репликативных РНК HCV, в периферических клетках крови у пациентов с депрессией иммунной системы, например, после трансплантации печени или у пациентов инфицированных вирусом иммунодефицита человек, нельзя исключить зависимость развития и/или усугубления почечной патологии за счет повышения восприимчивости почечных тканей к вирусу у иммуноскомпрометированных пациентов, которыми, по сути, можно считать всех пациентов с хронической патологией почек [34].

Механизмы повреждения клеток почек HCV пока до конца не известны. Экспрессия клетками различных вирусных протеинов, экспериментально исследованная на ткани печени, приводит, с одной стороны, к активации иммунной системы, усилению провоспалительной активности, пролиферации клеток макрофагального ряда (к которым относятся и мезангиальные клетки почек), что ведет к усилению фиброза, а с другой сто-

роны, препятствует апоптозу 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 Fas-FasL взаимодействия, причем активация носит бустерный характер и наличия 0,8-1,5% пептидпрезентирующих клеток достаточно для лизиса 10-29% клеток.

NS5 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 интерфероноопосредованно. Взаимодействие NS5A N-концевого фрагмента вируса с р85 фосфатидилинозитол 3-киназой, также за счет нарушения клеточного сигнального пути способствует ингибированию апоптоза вирус инфицированных клеток и усилению канцерогенеза. Патогенетическая роль экспрессии NS3-NS5 генов HCV, исследования на купферовских клетках включает повышение секреции хемокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1 intercellular cell adhesion molecule type 1) через NF-каппа В и c-jun N-terminal kinase путь. В результате усиливается провоспалительная активность, что является предпосылкой развития фиброза. Экспрессия С-протеина, Е1, Е2 и NS2 протеинов способствует ингибированию Fas-опосредованного апоптоза у трансгенных мышей. Кроме того, экспрессия соге-протеина ассоциируется с повышением пролиферации купферовских клеток. Многие протеины вируса взаимодействуют также с семейством toll-like, усиливая провоспалительную активность в тканях. Не исключено, что подобные механизмы и многие другие, еще пока неизученные, справедливы и в отношении почечной ткани [35].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cai Z., Liang T.J., Luo G. Effect of mutation nucleotides on hepatitis C virus RNA replication in the cell // *J. of Virol.*, 2004. — Vol. 78. — N 7. — P. 3633-3643.
2. Wang W., Lahser F.C., Yi M., Wright-Minogue J., Xia E., Weber P.C., Lemon S.M., Malcolm B.A. Conserved C-terminal threonine of hepatitis C virus NS3 regulates autoproteolysis and prevents product inhibition // *J. of Virol.*, 2004. — Vol. 78, N 2. — P. 700-709.
3. Roccasecca R.M., Ansuini H., Vitelli A., Meola A., Scarselli E., Acali S., Pezzanera M., Ercole B.B., McKeating J., Yagnik A., Lahm A., Tramontano A., Cortese R., Nicosiia A., Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions I and 2 // *J. of Virol.*, 2003. — Vol. 77. — N 3. — P. 1856-1867.
4. Sauner B., Triyatni M., Ulianich L., Maruvada P., Yen P., Kohn L.D. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes // *J. of Virol.*, 2003. — Vol. 77. — N 1. — P. 546-559.
5. Ludwig I.S., Lekkerkerker A.N., Depla E., Bosnian F., Musters R.J.P., Depraetere S., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B.H. Hepatitis C virus targets DC-SIGN and L-SIGN to escape lysosomal degradation // *J. of Virol.*, 2004. — Vol. 78. — N 15. — P. 8322-8332.
6. Бурневич Э., Лопаткина Т., Абдурахманов Д., Внепеченочные проявления диффузных заболеваний печени // *Врач.* 2001. — № 3. — С. 26-29.
7. Тареев Е.М. Болезнь Боткина — Эпидемический гепатит / под ред. проф. Е.М. Тареева и проф. Н.К. Шубладзе. — М.: Медгиз, 1956.
8. Johnson R.J. Gretch D.R., Yamabe H., Hart J., Bacchi C.E., Hartwell P., Couser W.G., Corey L., Wener M.H., Alpers C.E., Willson R. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.*, 1993. — Vol. 328. — N 7. — P. 465-470.
9. Sabry A.A., Sobh M.A., Irving W.L., Grabowska A., Wagner B.E., Fox A., Kudesia G., El Nahas A.M. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002. — Vol. 17. — N 2. — P. 239-245.
10. Garcia-Valdecasas J., Bernal C., Garcia F., Cerezo S., Umana W.O., von Albertini B., Kimmel P.L. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patient with renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994. — Vol. 5. — N 2. — P. 186-192.
11. Liangpunsakul S., Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III // *Kidney Int.*, 2005. — Vol. 67. — N 1. — P. 285-290.
12. Kondili L.A., Chionne P., Costantino A., Villano U., Lo Noce C., Pannoza F., Mele A., Giampaoli S., Rapicetta M. 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. — Vol. 50. — N 5. — P. 693-696.
13. Arase Y., Ikeda K., Murachima N., Chayama K., Tsubota A., Koida I., Suzuki Y., Saitoh S., Kobayashi M., Kobayashi M., Kobayashi M., Kumada H. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection // *Intern. Med.*, 1998. — Vol. 37. — № 10. — P. 836-840.
14. Pouteil-Noble C., Maiza H., Dijoud F., MacGregor B. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys // *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000. — Vol. 15. — Suppl 8. — P. 28-33.
15. Mazzaro C., Panarello G., Tesio G., Santini G., Crovatto M., Mazzi G., Zorat P., Tulissi P., Pussini H., Baracetti S., Campanacci L., Pozzato G. Hepatitis C virus risk; hepatitis C virus related syndrome // *J. of Internal Med.*, 2000. — Vol. 247. — N 5. — P. 535-545.
16. Kasuno K., Ono T., Matsumori A., Nogaki F., Kusano H., Watanabe H., Yodoi J., Muso E. Hepatitis C virus — associated tubulointerstitial injury // *Am/ J. of Kidney Dis.*, 2003. — Vol. 41. — P. 767-775.
17. Sansonno D., Lauletta G., Montrone M., Grandaliano G., Schena F.P., Dammacco F. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection // *Clin. Exp. Immunol.*, 2005. — Vol. 140. — N 3. — P. 498-506.
18. Rodrigues-Iñigo E., Casqueiro M., Bartolome J., Barat A., Caramelo C., Ortiz A., Albalade M., Oliva H., Manzano M.L., Carreño V. Hepatitis C virus RNA in kidney biopsies from infected patients with renal disease // *J. of Viral Hepatitis.*, 2000. — Vol. 7. — N 1. — P. 23-29.
19. Wong V.S., Egner W., Elsey T., Brown D., Alexander G.J. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Clin. Exp. Immunol.*, 1996. — Vol. 104. — N 1. — P. 25-31.
20. Козловская Л.В. Мухин Н.А., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю., Варшавский В.А., Игнатова Т.М., Константинова Н.А. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С // *Клин. медицина.*, 2001. — № 4. — С. 32-35.
21. Rocatello D., Fornasieri A., Giachino O., Rossi D., Beltrame A., Banfi G., Confalonieri R., Tarantino A., Pashuali S., Amoroso A., Savoldi S., Colombo V., Manno C., Ponzetto A., Moriconi L., Pani A., Rustichelli R., Di Belgiojoso G.B., Comotti C., Quarenghi M.I. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Am. J. Kidney Dis.*, 2007. — Vol. 49. — N 1. — P. 69-82.
22. Wintrobe M., Buell M.V. 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. — Vol. 52. — P. 156-165.
23. 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. — Vol. 314. — P. 410-415.



24. Brouet J.C. Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases // *Am. J. Med.*, 1974. — Vol. 57. — P. 775-788.
25. Saadoun D., Sellam J., Ghilliani-Dalbin P., Crecel R., Piette J.-C., Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Arch. Intern. Med.*, 2006. — Vol. 166. — N 19. — P. 2101-2108.
26. Trejo O., Ramos-Casals M., Lopez-Guillermo A., Garcia-Carrasco M., Yage J., Cervera R., Font J., Ingelmo M. Hematologic malignancies in cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases // *Semin. Arthritis Rheum.*, 2003. — Vol. 33. — N 1. — P. 19-28.
27. Kosmas N., Kontos A., Panayiotakopjulos G., Dimitrakopoulos A., Kordossis T. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients // *J. Med. Virol.*, 2006. — Vol. 78. — N 10. — P. 1257-1261.
28. Pascual V., Perrin L., Giostra E., Schifferli J. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II // *J. Infect. Dis.*, 1990. — Vol. 162. — N 2. — P. 569-570.
29. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis // *Hepatology*, 2002. — Vol. 36. — N 4. — P. 978-985.
30. Ducoulombier D., Roque-Afonso A.-M., Di Liberto G., Penin F., Kara R., Richard Y., Dussaix E., Feray C. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes // *Hepatology*, 2004. — Vol. 39. — N 3. — P. 817-825.
31. Koskinas J., Kilidireas C., Karandreas N., Kountouras D., Savvas S., Hadziyannis E., Archimandritis A.J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study // *Liver Int.*, 2007. — Vol. 27. — N 3. — P. 414-420.
32. Andre P., Komurian-Pradel F., Deforges S., Perret M., Berland J.L., Sodoyer M., Pol S., Brechot C., Paranhos-Baccala G., Lotteau V., Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus PNA-containing particles // *J. of Virol.*, 2002. — Vol. 76. — N 14. — P. 6919-6928.
33. Voisset C., Callens N., Blanchard E., Op De Beeck A., Dubuisson J., Vu-Dac N. High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I // *J. of Biol. Chem.*, 2005. — Vol. 280. — N 9. — P. 7793-7799.
34. Laskus T., Radkowski M., Lablonska J., Kibler K., Wilkinson J., Adair D., Rakela J. Human immunodeficiency virus facilitates infection / replication of hepatitis C virus in native human macrophages // *Blood*, 2004. — Vol. 103. — N 10. — P. 3854-3859.
35. Wornle M., Schmid H., Banas B., Merkle M., Henger A., Roeber M., Blattner S., Bock E., Kretzler M., Grone H.-J., Schlondorff D. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis // *Am. J. of Pathology*, 2006. — Vol. 168. — N 2. — P. 370-385.