ISSN 1561-6274. Нефрология. 1999. Том 3. № 4.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002-07-08:616.36-002-022

В.Г.Радченко, Л.И.Аниконова, Е.В.Колмакова, М.С.Команденко, Г.А.Замосковская

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

V.G.Radchenko, L.I.Anikonova, E.V.Kolmakova, M.S.Komandenko, G.A.Zamoskovskaya

GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS WITH VIRUS HEPATITIS C

Кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

Ключевые слова: вирус гепатита С, гломерулонефрит, криоглобулинемия.
Key words: HCV, glomerulonephritis, cryoglobulinemia.

Вирус гепатита С (HCV) — ведущая причина хронических болезней печени во всем мире; он выявляется у 60—70% больных с хроническим гепатитом [10, 22, 44]. Серологический тест выявляет наличие антител к HCV у 1,4% населения США [10]. Вскоре после идентификации вируса гепатита С в 1989 г. и разработки его серологической диагностики стало ясно, что HCV вызывает не только поражение печени, но и многочисленные внепеченочные проявления, связанные с индукцией иммунных комплексов или развитием аутоиммунных процессов. Был установлен важнейший факт репликации HCV (как и вируса гепатита В) вне печени, в частности, в мононуклеарных клетках периферической крови, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, изменивший представление, что единственным местом размножения вирусов гепатита являются гепатоциты и проясняющий патогенез многосистемности поражения при этой инфекции. Однозначно внепеченочными проявлениями HCV-инфекции считают эссенциальную смешанную криоглобулинемию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН), позднюю порфирию кожи [2—4, 44]. Заболевание почек нередко развивается у лиц, инфицированных HCV. В настоящее время описывают три типа поражения почек, связанных с HCV: криоглобулинемический гломерулонефрит, МПГН и мембранозную нефропатию [6, 24, 32, 41].

HCV-инфекция: некоторые особенности течения и диагностика. Вирус гепатита С — небольшой РНК-вирус, — передается через кровь и в меньшей степени через секреты человеческого тела; однако большая часть пациентов, инфицированных HCV, не имеют установленных парентеральных факторов риска вирусного заражения [44]. Для HCV характерна длительная персистенция в организме; возможность самопроизвольной элиминации при естественном течении болезни является спорной. По данным японских авторов, частота спонтанной элиминации вируса составляет 0,4% в год. HCV является гетерогенным вирусом, насчитывается 9 его генотипов; в Европейской популяции преобладает 1b-генотип, который, например, в Германии находят у 80% инфицированных HCV-пациентов [2]. Данные, касающиеся влияния различных генотипов HCV на течение хронического гепатита, остаются противоречивыми. Известно, что от них зависит ответ на противовирусную терапию интерфероном-альфа [28].

Острая HCV-инфекция проявляется симптоматикой и желтухой только у $^1/_4$—$^1/_3$ пациентов; при этом примерно у 85% зараженных лиц инфекция персистирует. Большинство пациентов с хронической HCV-инфекцией бессимптомны. Вероятно, менее 20% лиц с хроническим гепатитом имеют симптомы, которые носят интермиттирующий характер. У значительного числа пациентов с морфологически доказанным активным гепатитом печеночные трансаминазы остаются на нормальном или субнормальном уровне. Несмотря на медленное, незаметное течение, заболевание прогрессирует, и обычно через 2—3 десятилетия у 20—30% инфицированных развивается цирроз с высоким риском трансформации в гепатоцеллюлярную карциному [10, 22, 44].

Инфицированность HCV устанавливается путем тестов, основанных на выявлении антител (ELISA и RIBA), а также вирусной РНК в сыворотке (полимеразная цепная реакция — ПЦР). Положительный тест на вирусную РНК — свидетельство активной стадии заболевания (репликации вируса); этот показатель также является лучшим маркером эффективности противовирусной терапии. Генотипирование вируса в настоящее время рутинно не проводится.

Смешанная криоглобулинемия и гломерулонефрит. Наиболее доказанным поражением почек при HCV-инфекции является криоглобулинемический гломерулонефрит [9–13, 17, 31], который развивается на фоне появления в периферической крови криоглобулинов — белков, обратимо преципитирующих при низких температурах. Известны три типа криоглобулинемии [21]:

— I тип — представлен моноклональными иммуноглобулинами, встречается при плазмоклеточных дискразиях, в том числе при множественной миеломе, болезни Вальденстрема;

— II тип, или смешнная криоглобулинемия II типа, характеризуется появлением моноклонального, осаждающегося на холоде иммуноглобулина M (IgM), обладающего также свойствами ревматоидного фактора, т. е. способностью образовывать аутоиммунные комплексы с иммуноглобулином G (IgG); в результате формируются иммунные комплексы IgG–IgM, преципитирующие при низких температурах; смешанная криоглобулинемия II типа встречается при хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, лимфомах; в $^1/_3$ случаев до последнего времени диагностировали эссенциальную смешанную криоглобулинемию;

— III тип, или смешанная криоглобулинемия III типа, характеризуется появлением поликлональных антител к IgG, образующих иммунные комплексы с криоглобулинемическими свойствами; выявляется при аутоиммунных заболеваниях и хронических инфекциях.

Поражение почек характерно для смешанной криоглобулинемии II типа (редко — III типа), как проявление системного васкулита, развитие которого связано с отложением в мелких сосудах (капилляры, венулы, артериолы) преимущественно кожи и почек криопреципитирующих иммунных комплексов, активизирующих комплемент. Пальпируемая пурпура, гломерулонефрит, а также слабость, арталгии являются основными клиническими проявлениями [12, 18]. Смешанная криоглобулинемия II типа до недавнего времени описывалась как идиопатическая болезнь (эссенциальная смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит). Однако в 1990 г. M.Pascual и соавт. [36] доложили о связи между смешанной криоглобулинемией и HCV-инфекцией. В исследовании, включившем 101 больного с эссенциальной смешанной криоглобулинемией [5, 6], было обнаружено, что 95% из них имеют один или больше следующих признаков HCV-инфекции: циркулирующие HCV-антитела, РНК HCV в плазме и частично в криопреципитате, HCV-антитела из поликлональных IgG внутри преципитата. Еще большее исследование, включившее 913 больных [30], выявило циркулирующие антитела к HCV у 80% больных со смешанной криоглобулинемией. Эти показатели свидетельствуют об этиологической роли HCV-инфекции в развитии эссенциальной смешанной криоглобулинемии, причем у значительной части пациентов маркеры вируса гепатита выявлялись в отсутствие клинических признаков поражения печени.

В 90-х годах стало известно о значительной частоте криоглобулинемии у больных с хроническим гепатитом С, составляющей 30–55% [7, 16]. При обследовании 127 больных с вирусным гепатитом C.Lunel и соавт. [29] обнаружили криоглобулины в 54% случаев (69 человек), тип II криоглобулинемии отмечен у 22 из 69 больных и тип III — у 47; клинические проявления криоглобулинемии наблюдались у 18 из 69 человек. В этом же исследовании при вирусном гепатите В криоглобулины выявлены у 15% больных; при аутоиммунном гепатите и первичном билиарном циррозе печени — у 32% и в контрольной группе — у 4% обследованных людей. Частота криоглобулинемии у инфицированных HCV лиц зависит от возраста пациентов, продолжительности болезни и степени поражения печени [7, 16]. Обнаружена также связь между появлением криоглобулинов и HLA-системой: маркерами, предвещающими появление криоглобулинемии, являются генотипы B8 и DR3 [27]. В накоплении криоглобулинов в сыворотке крови может играть роль дефективное их удаление клетками ретикулоэндотелиальной системой печени и селезенки [37].

В настоящее время эссенциальная смешанная криоглобулинемия II типа рассматривается как незлокачественное лимфопролиферативное расстройство, возникающее в результате хронической антигенной стимуляции вирусами гепатита С и характеризующееся экспансией клона В-лимфоцитов, комитированных в отношении продукции моноклонального IgM со свойствами криоглобулина и ревматоидного фактора [39]. У небольшой части больных происходит трансформация в классическую неходжкинскую лимфому подтипа лимфоплазмоцитарной лимфомы/иммуноцитомы, сохраняющей способность продуцировать криопреципитирующий ревматоидный фактор [11].

Частота клинических симптомов, связанных со смешанной криоглобулинемией II типа, отличается в наблюдениях у разных авторов (от 2 до 50%), но в среднем проявления криоглобулинемии описывают у трети обследованных [7]. Кожный васкулит на голенях встречается с большим постоянством [5], протекает в виде пальпируемой пурпуры, может быть лейкоцитокластического типа с язвенно-некротическими пораже-

ниями. Местные факторы (охлаждение, венозный застой) провоцируют появление этого симптома. Представляется очевидным, что иммунные комплексы формируются in situ из компонентов, которые присутствуют в крови в растворенном состоянии. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи обнаруживают проявления васкулита с отложением IgM, IgG и C3-фракции комплемента. В депонированных комплексах почти всегда можно выявить РНК HCV [5]. Однако кожный васкулит не коррелирует с уровнем криоглобулинов, может не инициироваться охлаждением, что предполагает вовлечение и других местных факторов, активизирующих эндотелий сосудов [5].

Поражение почек, или криоглобулинемический гломерулонефрит, наблюдается достаточно часто: на момент установления диагноза смешанной криоглобулинемии гломерулонефрит диагностируют примерно у 20%, а в дальнейшем — у 35–60% больных с криоглобулинемией II типа [30]. Клинические проявления болезни варьируют. У $^1/_5$–$^1/_4$ больных развивается нефротический синдром, примерно у половины наблюдается протеинурия и гематурия различной степени. Артериальная гипертензия встречается у большинства больных, нередко тяжелая. Достаточно часто отмечается почечная недостаточность. Примерно у 20–30% пациентов гломерулонефрит начинается с остронефритического синдрома с микро- или макрогематурией, протеинурией и быстро развивающимся ухудшением почечной функции [12].

Криоглобулинемический гломерулонефрит морфологически проявляется воспалением, гиперклеточностью мезангия и интерпозицией мезангиальных клеток и моноцитов в стенки капилляров [1]. При световой микроскопии процесс неотличим от идиопатического МПГН I типа. Отмечается выраженная лобулярность клубочков. Просветы капилляров переполнены мононуклеарами, особенно моноцитами, которых при криоглобулинемии в клубочках больше, чем при любых других гломерулопатиях. В просветах клубочковых капилляров встречаются тромбы, являющиеся отложениями криоглобулинов, они фуксифильны и PAS-положительны. Стенки многих капилляров имеют двойной контур. Полулуния не характерны для криоглобулинемического васкулита, в отличие от васкулитов, вызванных появлением антител к цитоплазматическим антигенным структурам нейтрофилов (ANCA). При тромбозе просветов и некрозе сосудов в их стенках могут быть моноциты и нейтрофилы. При иммунофлюоресцентной микроскопии — окрашивание петель клубочковых капилляров и тромбов в их просветах на IgG и IgM, представляющих криоглобулины, часто выявляются отложения C3. При электронной микроскопии криоглобулины выглядят как электронно-плотный материал с искривленной цилиндрической структурой, расположенный в субэндотелиальных областях, в тромбах, реже — в мезангиальных областях, прилежащих к просветам сосудов и в лизосомах моноцитов, поглотивших криоглобулины. Дифференциальному диагнозу помогают наличие тромбов в просветах при световой и плотных депозитов с характерной структурой — при электронной микроскопии. Тромбы в просветах капилляров наблюдаются еще при СКВ, но они не PAS-положительные. Нахождение при электронной микроскопии типичных цилиндрических структур, главным образом в субэндотелиальных депозитах, практически патогномонично для криоглобулинемического гломерулонефрита [1].

D.Sansonno и соавт. [41] провели иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител, направленных против специфических HCV-антигенов с тем, чтобы выявить прямое участие вируса в почечном повреждении. HCV-антигены обнаружены вдоль капиллярной стенки и в мезангиуме у 8 из 12 больных (66,7%) с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией, но не найдены ни у одного из 8 больных со смешанной криоглобулинемией или МПГН, не имевших маркеров HCV-инфекции.

Характерными иммунологическими признаками криоглобулинемического гломерулонефрита являются гипокомплементемия (снижение фракции C4) и высокие титры ревматоидного фактора в сыворотке крови (без клиники ревматоидного артрита) [31]. Изредка заболеванию сопутствует васкулит других органов, в частности, может развиться периферическая полинейропатия [12].

Некриоглобулинемический гломерулонефрит, ассоциированный с HCV-инфекцией. HCV считают причиной части случаев «идиопатического» МПГН [8, 25, 44] у больных с доказанной вирусной инфекцией, но без криоглобулинов в крови. Идиопатический МПГН I типа относительно часто встречался в 70-х и в начале 80-х годов, но сейчас стал редкостью в США и Западной Европе. Поскольку HCV вызывает гломерулонефрит, дающий морфологическую картину МПГН, было высказано предположение, что встречающиеся в настоящее время все случаи МПГН связаны с инфицированием вирусом гепатита С. Однако эта точка зрения не нашла подтверждения. Вирус гепатита С редко выявляется у больных с МПГН I типа во Франции [38], в других странах Европы и Азии [20, 26]. Исследование, выполненное среди детей в

США, не выявило маркеров HCV ни у одного больного с «идиопатическим» МПГН [34]. Однако японские исследователи нашли РНК HCV-тест положительным у 6 из 10 больных с МПГН [47].

Считается, что мембранозная нефропатия также может быть результатом хронической HCV-инфекцией. K.Okada и соавт. [35] выявили присутствие антигенов HCV в почечной ткани у больных с мембранозным гломерулонефритом. При мембранозной нефропатии, ассоциированной с HCV-инфекцией, в отличие от криоглобулинемического гломерулонефрита уровень комплемента оставался нормальным, криоглобулины и ревматоидный фактор крови не выявлялись [15, 46]. Некоторые авторы отмечали улучшение почечной функции у больных с мембранозной нефропатией после элиминации вируса в результате противовирусной терапии [45].

Имеются отдельные сообщения о развитии других морфологических вариантов гломерулонефрита, ассоциированных с HCV-инфекцией, в частности, фокально-сегментарного гломерулосклероза [8], IgA-нефропатии [19], мезангиального гломерулонефрита [23]; однако эти свидетельства малочисленны и носят дискуссионный характер.

Лечение гломерулонефрита, ассоциированного с HCV-инфекцией. Учитывая роль вируса гепатита С в развитии смешанной криоглобулинемии и наиболее доказанного поражения почек — криоглобулинемического МПГН, оптимальным лечением HCV-ассоциированного гломерулонефрита является назначение интерферона-альфа — единственного эффективного препарата против хронической HCV-инфекции. В двух рандомизированных исследованиях [14, 32] препарат назначался в дозе от 1,5 до 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю в течение 6–12 мес. Ответ на терапию (исчезновение или сокращение уровня HCV РНК по завершении терапии, нормализация активности АЛТ) был отмечен примерно у половины из 42 пациентов (53%). У этих больных интерферон вызывал значительное уменьшение или исчезновение протеинурии, улучшение биохимических и иммунологических проявлений смешанной криоглобулинемии [24, 39]. Однако при приеме интерферона 3 млн ЕД 3 раза в неделю примерно у 25% пациентов не наблюдается улучшения, и этим больным лечение через 12 нед следует отменить [10]. Кстати, отмечено, что пациенты, резистентные к стандартным дозам интерферона, редко дают эффект при повторных курсах, даже если один вид интерферона заменяют на другой, увеличивают дозы или удлиняют курс лечения [31]. Еще у 25% пациентов отмечается преходящее улучшение по уровню HCV РНК, активности АЛТ, и рассматриваются как дающие частичный ответ. К сожалению, даже при наличии полного ответа у большинства больных в течение года после прекращения лечения отмечается увеличение HCV РНК, что расценивается как рецидив. После прекращения интерферонотерапии только 10–20% всех леченых имеют хороший биохимический и вирологический ответ (неопределяемый уровень HCV РНК, постоянно нормальная АЛТ) в течение 7 лет [10]. В этой группе интерферонотерапия дает максимальную пользу. Дозы и продолжительность лечения для пациентов, дающих неполный или нестойкий ответ на терапию, еще не стандартизованы. Сообщается о случаях более длительной ремиссии при назначении высоких доз — до 10 млн ЕД интерферона 3 раза в неделю, которые назначались в течение короткого периода времени [24, 42, 48]; последние рекомендации — использовать интерферон 12–24 мес [15].

Из имеющейся информации ясно, что улучшение от интерферона — временное и ограничено небольшим количеством пациентов. В настоящее время остается недоказанным, дает ли вообще интерферон положительный эффект у больных с активностью почечного процесса или почечной недостаточностью [12]. Больные должны быть под постоянным врачебным контролем, лекарство отменяют при появлении признаков обострения криоглобулинемического васкулита [12, 31]. Использование интерферона ограничивают и другие побочные эффекты. Первая доза обычно вызывает гриппоподобные симптомы, продолжающиеся обычно не более 12 ч. Такие симптомы обычно проходят при повторном применении, хотя лихорадка и миалгия могут персистировать. Более серьезные побочные эффекты (гастроинтестинальные и психические симптомы, миелосупрессия, гипер- и гипотиреоидизм) также могут осложнять лечение. Миелосупрессивный эффект усиливается при одновременном назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [12].

Среди новых подходов к лечению хронической HCV-инфекции наиболее обещающим представляется комбинированная терапия интерфероном-альфа с рибавирином [33, 43]. Рибавирин — нуклеозид с широким спектром активности против РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Хотя рибавирин один не способен вызывать длительный вирологический и биохимический ответ, комбинация его с интерфероном, по предварительным данным, увеличивает продолжительность ремиссии и даже может вести к излечению криоглобулинемического гломерулонефрита [31].

При обострении криоглобулинемического васкулита, проявляющегося нефротическим синдромом с ухудшением почечной функции, нефротическим синдромом и/или тяжелым кожным или висцеральным васкулитом золотым стандартом первой линии лечения считается стероидная пульс-терапия с назначением внутривенно метилпреднизолона (0,5–1,0 г/сут) в течение трех дней [12]. После этого назначают преднизолон внутрь по 0,5 мг/(кг·сут) с медленным снижением до поддерживающей дозы 0,1–0,2 мг/(кг·сут) и отменой через 3–6 мес. В более тяжелых случаях больным назначают циклофосфамид внутрь 1–2 мг/(кг·сут); курс — 2 мес [12]. Длительного лечения кортикостероидами и цитостатиками следует остерегаться, так как они не защищают от обострений почечного и кожного васкулита, и в то же время увеличивают риск инфекции, кардиоваскулярных болезней и опухолей.

Повторные сеансы плазмафереза с малыми дозами преднизолона с успехом применялись у больных с острыми проявлениями криоглобулинемического гломерулонефрита и/или кожным васкулитом [10, 12]. Однако пролонгированное лечение плазмаферезом не должно применяться у больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом, так как окончательно польза его не доказана.

'Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), используемые в комбинации с интерфероном, в предварительных исследованиях оказывали положительный эффект. НПВП блокируют продукцию простагландина Е2 и увеличивают противовирусную активность интерферона [10].

Хороший контроль артериального давления крайне важен для больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом [12]. Как и при других болезнях почек, артериальная гипертензия (АГ) ведет к прогрессированию почечного поражения и кардиоваскулярным осложнениям. Последние являются главной причиной смерти больных с криоглобулинемическим васкулитом. Для нормализации АГ обычно используют комбинированную гипотензивную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус гепатита С — существенная причина заболеваемости и смертности, в 60–70% он является причиной хронических гепатитов. Особенностью HCV-инфекции является бессимптомное или малосимптомное течение, и у значительной части пациентов заболевание может быть установлено только после вирусологического обследования или гепатобиопсии. Внепеченочные проявления нередко наблюдаются при хроническом течении HCV-инфекции. Криоглобулинемия и гломерулонефрит способны существенно ухудшить прогноз. Остается неясным, вызываются ли почечные повреждения иммунными комплексами, содержащими антигены HCV, или вирус гепатита С инициирует аутоиммунные процессы в почках [40]. В лечении HCV-ассоциированных гломерулонефритов существенная роль отводится противовирусной терапии. Однако терапия интерфероном вызывает улучшение лишь у небольшого процента больных, кроме того не доказано, что интерферон-альфа подавляет патологический процесс в почках [12]. Проблеме HCV-инфекции и HCV-ассоциированных гломерулярных болезней был посвящен симпозиум в испанском городе Толедо.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коэн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 117–142.

2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем.—М.: Гэотар медицина, 1999.—С. 179–201.

3. Подымова С.Д. Болезни печени.—М.: Медицина, 1998.—С. 332–333.

4. Шерлок М., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ.—М.: Гэотар медицина, 1999.—С. 371–376.

5. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection // Springer Semin Immunopathol.—1997.—Vol. 19.—P. 111–129.

6. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia [see comments] // New Engl. J. Med.—1992.—Vol. 327, № 21.—P. 1490–1495.

7. Akriviadis E.A., Xanthakis I., Navrozidou C., Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferonalpha // J. Clin. Gastroenterol.—1997.—Vol. 25, № 4.—P. 612–618.

8. Altraif I., Abdulla A.S., al Sebayel M.I. et al. Hepatitis C associated glomerulonephritis // Amer. J. Nephrol.—1995.—Vol. 15.—P. 407–410.

9. Amico G., Colasanti G., Ferrario F., Sinico R.A. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia // Kidney Int.—1989.—Vol. 35.—P. 1004–1014.

10. Brady W.M. Противоречия в диагностике и лечении гепатита С // Новости фармакотерапии.—1998.—Т. 5–6.—С. 149–151.

11. Caligaris-Cappio F., De-Leo A.M., Bertero M.T. Autoimmune phenomena and hepatitis C virus in lymphoproliferative and connective tissue disorders // Leuk-Lymphoma.—1997.—Vol. 28, № 1–2.—P. 57–63.

12. Campise M., Tarantino A. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinemia: what treatment? Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14.—P. 281–283.

13. Cordonnier D., Martin H., Gloslambert P. et al. Mixed IgG–IgM cryoglobulinemia with glomerulonephritis. Immunochemical fluorescent and ultrastructural study of kidney and in vitro cryoprecipitate // Amer. J. Med.—1975.—Vol. 59.—P. 867–872.

14. Dammacco F., Sansonno D., Han J.H. et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methylprednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinaemia: a long-term, randomized, controlled study // Blood.—1994.—Vol. 84.—P. 3336–3343.

15. Davda R., Peterson J., Weiner R. et al. Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22.—P. 452–455.

16. Donada C., Crucitti A., Donadon V. et al. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia // J. Viral Hepat.—1998.—Vol. 5, № 3.—P. 179–185.

17. Fabrizi F., Pozzi C., Farina M. et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 8.—P. 1991–1997.

18. Ferri C., La-Civita L., Longombardo G. et al. Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders // Lupus.—1998.—Vol. 7, № 4.—P. 275–279.

19. Gonzalo A., Fernandez M., Navarro J., Ortuno J. Searching for hepatitis C virus antibodies in chronic primary glomerular diseases (Letter) // Nephron.—1995.—Vol. 69.—P. 96.

20. Gonzalo A., Navarro J., Barcena R. et al. IgA-nepropathy associated with hepatitis C virus infection (Letter) // Nephron.—1995.—Vol. 69.—P. 354.

21. Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y. et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients // Amer. J. med.—1980.—Vol. 69, № 2.—P. 287–308.

22. Hoofnagle J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease // Hepatology.—1997.—Vol. 26, № 3, Suppl. 1.—P. 15S–20S.

23. Horikoshi S., Okada T., Shirato I. et al. Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense depositis in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis // Nephron.—1993.—Vol. 64.—P. 462–464.

24. Johnson R.J., Gretch D.R., Couser W.G. et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect alpha-Interferon therapy // Kidney Int.—1994.—Vol. 46.—P. 1700–1704.

25. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection [see comments] // New Engl. J. Med.—1993.—Vol. 328, № 7.—P. 465–470.

26. Lawrence R., Ozener C., Cobanoglu M. et al. MPGN and HCV infection in Istanbul, Turkey (Letter) // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11.—P. 1484.

27. Lenzi M., Frisoni M., Mantovani V. et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // Blood.—1998.—Vol. 91, № 6.—P. 2062–2066.

28. Lunel F., Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia // Forum-Geneva.—1998.—Vol. 8, № 1.—P. 95–103.

29. Lunel F., Musset L., Cacoub P. et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C and liver damage // Gastroenterology.—1994.—Vol. 105, № 5.—P. 1291–1300.

30. Marti G., Galli M., Unvernizzi F. et al. Cryoglobulinemias: A multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease // Quart. J. Med.—1995.—Vol. 88.—P. 115.

31. Misiani R., Bellavita P., Baio P. et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin // Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14.—P. 1558–1560.

32. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Hepatitis C virus infection in pations with essential mixed cryoglobulinemia // Ann. Intern. Med.—1992.—Vol. 117, № 7.—P. 573–577.

33. Misiani R., Bellativa P., Fenili D. et al. Interferon-alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus // New Engl. J. Med.—1994.—Vol. 330.—P. 751–756.

34. Nowicki V.J., Welch T.R., Ahmad N. et al. Absence of hepatitis B and C viruses in pediatric idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis // Pediatr. Nephrol.—1995.—Vol. 9.—P. 16–18.

35. Okada K., Takishita Y., Shimomura H. et al. Detection of hepatitis C virus core protein in glomeruli of patients with membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1996.—Vol. 45.—P. 71–76.

36. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schiifferli J.A. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II // Infect. Dis.—1990.—Vol. 162.—P. 569–570.

37. Roccatell D., Morsica G., Picciotto G. et al. Impaired elimination of circulating cryoglobulins in patients with essential mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Immunol.—1997.—Vol. 110, № 1.—P. 9–14.

38. Rostoker G., Deforges L., Ben Maadi A. et al. Low prevalence of hepatitis C virus antibody among adult patients with idiopathic membranoproliferative type I glomerulonephritis in France (Letter) // Nephron.—1995.—Vol. 69.—P. 97.

39. Sansonno D., De Vita S., Iacobelli R. et al. Clonal analysis of intrahepatic B cell from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia // J. Immunol.—1998.—Vol. 160, № 7.—P. 3594–3601.

40. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. et al. Hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis // Hepatology.—1997.—Vol. 25, № 5.—P. 1237–1244.

41. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from C hepatitis virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis [see comment] // Hepatology.—1997.—Vol. 26, № 6.—P. 1687–1688.

42. Sarac E., Bastasky S., Johnson J.P. Response to high-dose interferon-alpha after failure of standard therapy in MPGN associated with hepatitis C virus infection // Amer. J. Kidney Dis.—1997.—Vol. 30.—P. 113–115.

43. Schvarcz R., Yun Z.B., Sonnenborg A., Weiland O. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with previous nonresponse or nonsustained response to interferon alone // J. Med. Virol.—1995.—Vol. 46.—P. 43–47.

44. Sharara A.I. Chronic Hepatitis C // South Med. J.—1997.—Vol. 90, № 9.—P. 872–877.

45. Stehman-Breen C., Alpers C.E., Couser W.G. et al. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1995.—Vol. 44.—P. 141–147.

46. Takishita Y., Ishikawa S., Okada K. Two cases of membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // Jap. J. Nephrol.—1994.—Vol. 36.—P. 1203–1208.

47. Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R. et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 6.—P. 220–223.

48. Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon-alpha // Amer. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 25.—P. 67–69.

Поступила в редакцию 15.07.99 г.