

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ И ВИРУС ГЕПАТИТА С

Н.В. Дунаева¹, Е.В. Эсауленко²

¹ ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Cryoglobulinemia and hepatitis C virus

N.V. Dunaeva¹, E.V. Esaulenko²

¹ Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены последние данные о криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С: частота встречаемости, патогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика, подходы к терапии.

Ключевые слова: криоглобулинемия, вирус гепатита С.

Abstract. The review presents recent data on cryoglobulinemia associated with a hepatitis C virus: prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnostics, approaches to therapy.

Key words: cryoglobulinemia, hepatitis C virus, HCV.

Вирус гепатита С (HCV) был впервые выделен группой учёных во главе с М. Houghton и Q. Choo в 1989 г. [1]. Большое внимание к этой инфекции определяется не только ее широкой распространенностью и высокой частотой хронизации [2], но и наличием разнообразных внепечёночных проявлений. В настоящее время описано более десятка патологий, ассоциируемых с HCV, среди которых выделяют поражения кровеносной системы, слюнных желёз, глаз, поджелудочной железы, нервной системы, мышц, суставов, почек и т.д. Особое внимание исследователей уже много лет привлечено к криоглобулинемии — патологическому состоянию, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [3]. С одной стороны, появление криоглобулинов уже расценивается как внепечёночное проявление HCV-инфекции. С другой стороны, развившаяся криоглобулинемия может быть «патогенетическим звеном» в формировании ряда других ассоциированных с HCV-инфекцией патологий, таких как криоглобулинемический васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, В-клеточная неходжкинская лимфома. Осведомлённость практических врачей различных специальностей о возможности развития криоглобулинемии у больных гепатитом С, её патогенезе, вариантах клинических проявлений и течения крайне важна для своевременной диагностики и выбора максимально рациональной в каждом индивидуальном случае терапии.

Исторически в 1933 г. М. Wintrobe и М. Buell впервые описали «необычную» гиперпротеине-

мию у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлениями синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора [4]. Термин «криоглобулин» был введён V. Lerner и G. Watson в 1947 г. [5] для обозначения протеинов, способных к холодной преципитации.

В 1974 г. J.C. Brouet и соавт. [6] 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 криоглобулины, состоящие из одного моноклонального иммуноглобулина (обычно IgM, который часто обладает свойствами 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 [6,7].

Криоглобулинемия может развиваться при различных лимфопролиферативных [4–9], аутоиммунных [9, 10] и инфекционных [11–13] заболеваниях. Описаны также случаи идиопатической криоглобулинемии [9–15], при внимательном исследовании которых криоглобулинемию всё-таки можно связать с какой-либо системной патологией тканей или паранеопластическим синдромом [15].

В 1990 г. была впервые отмечена ассоциация смешанной криоглобулинемии и хронического

гепатита С (ХГС) [16]. На настоящий момент взаимосвязь HCV с развитием смешанной криоглобулинемии не вызывает сомнения и подтверждается высокой частотой выявления криоглобулинов у больных с ХГС, которая варьирует в широких пределах — от 19 до 71% [17–26], в среднем составляя, по данным проведённого Z. Kauali et al. [27] мета-анализа 19 исследований, 44%. Причины подобных колебаний не вполне выяснены и, возможно, связаны с географическим регионом, являясь отражением особенностей взаимодействия доминирующих в регионе генотипов HCV и иммунной системы населения [28]. Следует подчеркнуть, что встречаемость криоглобулинемии у больных ХГС значительно выше, чем при других хронических заболеваниях печени (32%) [19], гепатите В (15%) [19], инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (6%) [13]. Частота развития криоглобулинемии коррелирует с длительностью заболевания и чаще встречается у пациентов со сформированным циррозом печени [17, 27]. У пациентов с ХГС в основном выявляются низкие уровни криокрита ($\leq 4\%$), значительно реже средние (5–10%) и высокие (более 10%) [17, 20, 23]. Превалирование низких уровней криокрита, по всей видимости, связано с особенностями взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а именно, с незначительной общей пропорцией инфицированных HCV клеток крови, по некоторым данным составляющей от 0,2 до 8,1% [29]. В связи с этим, вероятно, организм в большинстве случаев может сохранять способность к поддержанию равновесия между выработкой криоглобулинов и их элиминацией.

Причины синтеза криоглобулинов при ХГС неизвестны. Учитывая невозможность встраивания вируса в геном клеток, вследствие его однонитчатости [30], но доказанную возможность связывания HCV с В-лимфоцитами [31] и выявление вируса в клетках иммунной системы [29, 32–35], общепринятой на сегодняшний день теорией, объясняющей пусковую роль вируса для патологических процессов, является теория хронической стимуляции В-клеток [29, 36]. Однако механизмы стимуляции и причины переключения с поликлональной (результатом которой является выработка криоглобулинов и аутоантител) на моноклональную с образованием определённого вида ревматоидного фактора — IgMк и неходжкинских лимфом 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 $V_L kv325$ [37], с их селективной пролиферацией. А мутации Bcl-2 проонкогена, наиболее часто представленные транслокацией t (14;18), при которой ген bcl-2 пе-

реносится 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 — bcl-2/ J_H [38], выявляемые при криоглобулинемии, ассоциированной с HCV, в 71–86% [38–41], 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 [22], DR6 HLA [42], и исследования, демонстрирующие предрасположенность к клинической манифестации развившейся криоглобулинемии, в виде тенденции к более частым изменениям локусов DR7 и DR15 HLA [43].

Смешанная криоглобулинемия часто ассоциируется с появлением ревматоидного фактора, выявляемого при смешанной криоглобулинемии и ХГС, по данным различных авторов, от 12 до 70% [17, 18, 20, 26]. «Ревматоидный фактор» представляет собой сборный термин, под которым скрывается целое семейство аутоантител, реагирующих с Fc фрагментом человеческого или животного IgG. В состав этого семейства входят ревматоидные факторы, представленные всеми классами иммуноглобулинов [44]. Классически ревматоидный фактор при ХГС является иммуноглобулином класса М, направленным против IgG. Однако может быть представлен и изо типами 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 [45]. От 42% до 60% [45, 46] пациентов со II типом криоглобулинемии экспрессируют Wa cross-идиотип (CRI) ревматоидного фактора, который, в свою очередь, более чем в 70% случаев ассоциируется с лёгкими CRI 17.109 или тяжёлыми цепями CRI G6 [46]. При определении ревматоидного фактора в лаборатории характерно уменьшение его количества при 4°C по отношению к 37°C, объясняемое тем, что криоглобулины смешанного типа часто обладают активностью ревматоидного фактора, а их преципитация при снижении температуры приводит к снижению и количества ревматоидного фактора в сыворотке [17].

Патогенетический эффект образования криоглобулинов для развития системной патологии связан с формированием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, осаждением их в микроциркуляторном русле различных органов, с образованием депозитов [47, 48]. Депозиты наблюдаются при световой микроскопии в виде линейных гомогенных отложений вдоль капиллярных стенок и гранулярных чётко очерченных отложений в цитоплазме, прилежащих к сосудам клеток и межклеточных пространствах

[49]. В депозитах при иммуногистохимическом исследовании выявляют структурные и неструктурные белки HCV, иммуноглобулины, в основном М, реже G, С3 фракцию комплемента [49]. В результате отложения депозитов на стенках капилляров запускается каскад патологических реакций по активации системы комплемента [38] и факторов свёртывания крови [7]. Развивается микротромбоз капилляров [48, 50] и реактивное утолщение базальной мембраны сосудов [49].

Патогенетический эффект развившейся криоглобулинемии для печени требует дальнейших исследований. Ранее описана возможность связывания криоглобулинов с мембранами клеток культуры человеческих гепатоцитов *in vitro* с последующим проникновением криоглобулинов внутрь гепатоцитов [51]. Вместе с тем, связывание циркулирующих криоглобулинов с клетками печени и возможные морфофункциональные последствия этого связывания *in vivo* не исследованы. Мы не выявили взаимосвязи между развитием криоглобулинемии, величиной криокрита и активностью аланинаминотрансферазы, как показателем цитолиза гепатоцитов [17]. Другими авторами также не было выявлено значимых различий в уровне аланинаминотрансферазы у пациентов с криоглобулинемией и без неё [27, 52], хотя указание на отсутствие связи феномена криоглобулинемии и степени цитолиза печёночных клеток требует дополнительных морфологических исследований. Тем более, что в литературе есть указания на зависимость между наличием криоглобулинемии, её уровнем и некрозом, а также воспалением печёночной ткани [26, 53].

Клинически криоглобулинемия манифестирует далеко не у всех пациентов. Клинические проявления развиваются обычно при длительном существовании криоглобулинемии и высоких цифрах криокрита [24]. В литературе широко продемонстрирована связь ХГС и криоглобулинемии с такими патологиями, как пурпура, артралгии, полиневропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы, синдрома Рейно, Шегрена, лёгочная патология, дерматомиозит [38, 55–61], причём количество и выраженность клинических проявлений нарастает с увеличением уровня криокрита [62, 63].

Лабораторная диагностика криоглобулинемии наиболее часто осуществляется полуколичественным визуальным методом, подробно описанным нами в предыдущем исследовании [64]. Результатом анализа служит выделение криопреципитата и вычисление его соотношения к общему объёму сыворотки, выраженное в процентах (так называемый уровень криокрита). Полученный криопреципитат можно использовать для определения типа

криоглобулинемии, клональности иммуноглобулинов с помощью различных иммунодиагностических методов, таких как иммуноэлектрофорез, иммунофиксация или иммуноблоттинг.

Лечение пациентов с ХГС и криоглобулинемией, особенно при наличии выраженных проявлений васкулита, представляет определённые трудности в связи со сложностью клинических взаимоотношений и необходимостью в ряде случаев сочетания этиологической противовирусной терапии и патогенетической коррекции нарушений функции отдельных органов. В целом, выбор метода лечения зависит от уровня вирусемии, стадии заболевания, наличия вторичных по отношению к ХГС и криоглобулинемии органных внепечёночных поражений.

До установления этиологической роли HCV в развитии криоглобулинемических васкулитов методом выбора являлась элиминационная и иммуносупрессивная терапия, заключающаяся в применении плазмафереза, криоафереза, кортикостероидов и цитостатиков. Плазмаферез широко использовался в терапии васкулитов. Механизм его терапевтического воздействия связан с возможностью быстрого снижения уровня циркулирующих иммунных комплексов, что способствует восстановлению функции ретикулоэндотелиальной системы и может влиять на размер иммунных комплексов, видоизменяя их комплементопосредованные функции, такие как растворимость или ингибирование преципитации [65]. Применение криоафереза более обоснованно, поскольку происходит избирательная фильтрация белков при низких температурах. Каждая процедура криоафереза приводит к снижению криокрита приблизительно на 1/3 от начального, без значительного влияния на содержание других белков плазмы. Однако через 7–10 дней отмечается эффект рикошета с возрастанием уровня криокрита. Сочетание криоафереза с иммуносупрессивной терапией позволяет предупреждать развитие данного эффекта [66].

Этиотропная терапия больных ассоциированной с ХГС криоглобулинемией интерфероном альфа в течение 6 месяцев и далее является более перспективной, и вызывает снижение уровней криокрита и ревматоидного фактора [19, 67], приводя к клинической ремиссии заболевания у многих больных. В то же время после прекращения лечения часто наблюдается рецидив вирусной инфекции, что позволяет предположить необходимость использования высоких доз препарата в течение длительного времени [67]. Предотвращению рецидивов заболевания способствует также комбинация интерферона с 6-метилпреднизолоном [68].

Использование интерферона-альфа и его пегелированных форм в сочетании с рибавирином (1-β-

рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамидом) у пациентов с ХГС является «золотым стандартом» терапии [69–73]. Комбинированная терапия дает положительные результаты даже у пациентов, ранее не ответивших или имеющих рецидив после проведенного курса монотерапии интерфероном-альфа [74]. Применение комбинированной противовирусной терапии, например, у пациентов с сочетанием криоглобулинемии и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, ассоциированных с ХГС, с протеинурией нефротического уровня вызывает снижение криокрита, уменьшение уровней креатинина сыворотки и протеинурии вне зависимости от наличия вирусологического ответа, однако достижение устойчивого вирусологического ответа позитивно коррелирует с уровнем протеинурии [75]. В одном из недавних исследований, включавшем 329 человек, у 196 из которых обнаруживались криоглобулины, авторы выявили положительную связь наличия криоглобулинемии с достижением устойчивого вирусологического ответа после курса комбинированной противовирусной терапии [26]. Кроме того, комплексная противовирусная терапия у ответивших пациентов ассоциируется с более частой редукцией перестроек тяжелой цепи гена иммуноглобулина [76] и регрессией В-клеточных клонов, содержащих транслокацию t(14;18) [41, 76].

Перспективным направлением считают применение моноклональных антител к рецепторам В-клеток, в частности ритуксимаба. Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20 рецепторам, которые входят в состав антигенраспознающего рецептора, наряду с CD19 и мембранными формами IgM и IgD, и играют важную роль в трансдукции сигнала внутрь клетки [77]. Применение ритуксимаба у пациентов со смешанной криоглобулинемией и внепечёночными проявлениями, резистентных к длительной монотерапии интерфероном-α, показало полный ответ у 80% пациентов, заключающийся в редукции клинических проявлений (пурпуры, артралгий, периферической нейропатии), снижении уровней криокрита, ревматоидного фактора и титров антител к HCV [78]. Описаны случаи успешного применения ритуксимаба у пациентов с обострениями гломерулонефрита на фоне HCV и криоглобулинемии, в том числе в качестве первой линии монотерапии (без стероидов) [79].

В заключение следует ещё раз подчеркнуть, что ХГС является инфекцией с поражением различных органов и систем организма, что требует консолидации усилий специалистов различного профиля для дальнейшего изучения патогенеза инфекции и разработки подходов к терапии больных ХГС с внепечёночными проявлениями, в частности, с криоглобулинемией.

Литература

1. Choo, Q.L. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q.L. Choo [et al.] // *Science*. – 1989. – V. 244, № 4902. – P. 359–362.
2. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 192 с.
3. D'Amico, G. Cryoglobulinemia / G. D'Amico, A. Fornasieri ed. by H.R. Brady, C.S. Wilcox // *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney*. – USA: W.B. Saunders Company, 1999. – Chap.18. – P. 125–129.
4. Wintrobe, M. 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 / M. Wintrobe, M. Buell // *Bulletin of the John Hopkins Hospital*. – 1933. – V. 52. – P. 156–165.
5. Lerner, V. Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / V. Lerner, G. Watson // *Am. J. Med. Sci.* – 1947. – V. 314. – P. 410–415.
6. Brouet, J.C. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases / J.C. Brouet [et al.] // *Am. J. Med.* – 1974. – V. 57. – P. 775–788.
7. Константинова, Н. А. Криоглобулины и патология / Н.А. Константинова. – М.: Медицина, 1999. – 176 с.
8. Saadoun, D. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia / D. Saadoun [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – V. 166, № 19. – P. 2101–2108.
9. Foessel, L. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection / L. Foessel [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – V. 38, № 4. – P. 716–722.
10. Trejo, O. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases / O. Trejo [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2003. – V. 33, № 1. – P. 19–28.
11. Rizos, E. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis / E. Rizos [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2005. – V. 25, № 6. – P. 469–471.
12. Kosmas, N. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients / N. Kosmas [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2006. – V. 78, № 10. – P. 1257–1261.
13. Scotto, G. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection / G. Scotto [et al.] // *J. of Infection*. – 2006. – V. 52, № 4. – P. 294–299.
14. Almirall, J. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. Hepatitis C virus association / J. Almirall [et al.] // *Nefrologia*. – 2002. – V. 22, № 6. – P. 531–539.
15. Mascia, M.T. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia / M.T. Mascia [et al.] // *Digestive and liver disease*. – 2007. – V. 39, Suppl 1. – P. 61–64.
16. Pascual, M. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II / M. Pascual [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 162. – P. 569–570.
17. Дунаева, Н.В. Распространённость и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 575–580.
18. Иванова, И.В. Вовлечение почек в патологический процесс при HCV инфекции / И.В. Иванова [и др.] // *Проблема инфекции в клинической медицине: мат. науч. конф.* – СПб.: ВМедА, 2003. – С. 138.

19. Lunel, F. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage / F. Lunel [et al.] // *Gastroenterology*. — 1994. — V. 106, № 5. — P. 1291–1300.
20. Pawlotsky, J.-M. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study / J.-M. Pawlotsky [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — V. 19, № 4. — P. 841–848.
21. Wong, V.S. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection / V.S. Wong [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — V. 104, № 1. — P. 25–31.
22. Hwang, S.-J. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C / S.-J. Hwang [et al.] // *Tissue Antigens*. — 2002. — V. 59. — P. 31–37.
23. Liakina, V. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection / V. Liakina [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — V. 8, № 1. — P. 31–36.
24. Iagnocco, A. Joint sonographi in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis / A. Iagnocco [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatology*. — 2004. — V. 22, № 1. — P. 43–48.
25. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M. Viganò [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — V. 133, № 3. — P. 835–842.
26. Viganì, A.G. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C / A.G. Viganì [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — V. 18, № 4. — P. 91–98.
27. Kayali, Z. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / Z. Kayali [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — V. 36, № 4. — P. 978–985.
28. Gad, A. Factors predisposing to the occurrence of cryoglobulinemia in two cohorts of Egyptian and Japanese patients with chronic hepatitis C infection: ethnic and genotypic influence / A. Gad [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2003. — V. 70, № 4. — P. 594–599.
29. Muratori, L. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction / L. Muratori [et al.] // *Blood*. — 1996. — V. 88, № 7. — P. 2768–2774.
30. Ferri, C. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — V. 21, Suppl. 31. — P. 78–84.
31. Kronenberger, B. Interferon alfa down-regulates CD81 in patients with chronic hepatitis C / B. Kronenberger [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — V. 33, № 6. — P. 1518–1526.
32. Вишневская, Т.В. Выявление маркёров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / Т.В. Вишневская [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2008. — Т. 10, № 4–5. — С. 397–404.
33. Moldvay, J. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization / J. Moldvay [et al.] // *Blood*. — 1994. — V. 83, № 1. — P. 269–273.
34. Morsica, G. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+) / G. Morsica [et al.] // *Blood*. — 1999. — V. 94, № 3. — P. 1138–1139.
35. Ducoulombier, D. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes / D. Ducoulombier [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — V. 39, № 3. — P. 817–825.
36. Agnello, V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection / V. Agnello // *Springer Semin. Immunopathol.* — 1997. — V. 19, № 1. — P. 111–129.
37. Ivanovski, M. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the VH 51p1/ VLkv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus-associated immunocytomas / M. Ivanovski [et al.] // *Blood*. — 1998. — V. 91, № 7. — P. 2433–2442.
38. Zignego, A. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas / A. Zignego [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — V. 137, № 7. — P. 571–580.
39. Kitay-Cohen, Y. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II / Y. Kitay-Cohen [et al.] // *Blood*. — 2000. — V. 96, № 8. — P. 2910–2912.
40. Zignego, A.L. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection / A.L. Zignego [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 2. — P. 474–479.
41. Giannelli, F. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation / F. Giannelli [et al.] // *Blood*. — 2003. — V. 102, № 4. — P. 1196–1201.
42. Sebastiani, G.D. Association of extrahepatic manifestations with HLA class II alleles and with virus genotype in HCV infected patients / G.D. Sebastiani [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. — 2005. — V. 19, № 1–2. — P. 17–22.
43. Vassilopoulos, D. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations / D. Vassilopoulos [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — V. 21, № 6 (Suppl. 32). — P. 101–111.
44. Sutton, B. The structure and origin of rheumatoid factors / B. Sutton [et al.] // *Immunol. Today*. — 2000. — V. 21, № 4. — P. 177–183.
45. Toubi, E. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations / E. Toubi [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, № 4. — P. 524.
46. Gorevic, P.D. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative disease / P.D. Gorevic, B. Frangione // *Semin. Hematol.* — 1991. — V. 28, № 2. — P. 79–94.
47. Sansonno, D. Detection and distribution of hepatitis C virus-related pteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic non-neoplastic lymphoproliferation / D. Sansonno [et al.] // *Blood*. — 1996. — V. 88, № 12. — P. 4638–4645.
48. Fornasieri, A. Type II mixed cryoglobulinaemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis / A. Fornasieri, G. D'Amigo // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — V. 11, Suppl. 4. — P. 25–30.
49. Sansonno, D. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis / D. Sansonno [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — V. 25, № 5. — P. 1237–1244.
50. Козловская, Л.В. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Л.В. Козловская [и др.] // *Клин. медицина*. — 2001. — № 4. — С. 32–35.
51. Hilgard, P. Cryoglobulin-associated uptake of hepatitis C virus into human hepatocytes / P. Hilgard [et al.] // *Hepato-gastroenterology*. — 2005. — V. 52, № 65. — P. 1534–1540.
52. Schmidt, W.N. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / W.N. Schmidt [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 3. — P. 737–744.
53. Saadoun, D. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / D. Saadoun [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — V. 43, № 6. — P. 1337–1345.

54. Siagris, D. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? / D.Siagris [et al.] // *J. of Infection*. — 2004. — V. 49, № 3. — P. 236–241.
55. Чернецова, О.В. Синдром Шегрена при хроническом гепатите С: клинические особенности и диагностика / О.В. Чернецова [и др.] // *Тер. архив*. — 2003. — № 4. — С. 33–37.
56. Sabry, A.A. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy / A.A. Sabry [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2002. — V. 17, № 2. — P. 239–245.
57. Lamprecht, P. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection / P. Lamprecht [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol*. — 2003. — V. 21, № 6 (Suppl. 32). — P. 89–94.
58. Cappellari, A. Central nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia / A. Cappellari, L. Origgi, M.F. Spina, K.G. Yiannopoulou, G. Meola, M. Vanoli, A. Ciammola, F. Gregorini, R. Scorza, N. Bresolin // *Electromyography and clinical neurophysiology*. — 2006. — V. 46, № 3. — P. 149–158.
59. Koskinas, J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon-a2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study / J. Koskinas [et al.] // *Liver. Int*. — 2007. — V. 27, № 3. — P. 414–420.
60. Roccatello, D. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis / D. Roccatello [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. — 2007. — V. 49, № 1. — P. 69–82.
61. Shibazaki, K. Paradoxical brain embolism associated with HCV-related type II mixed cryoglobulinemia / K. Shibazaki [et al.] // *J. of clinical neuroscience*. — 2007 — V. 14, № 8. — P. 780–782.
62. Agnello, V. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestation HCV infection / V. Agnello ; ed. by T.J. Liang, J.H. Hoofnagle // *Hepatitis C*. — San Diego, CA: Academic, 2000. — P. 295–313.
63. Дунаева, Н.В. Дисфункция почек у больных хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева [и др.] // *Вестник НовГУ*. — 2010. — № 59. — С. 96–100.
64. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А. Неустроева [и др.] // *Клин. лаб. диагностика*. — 2007. — № 1. — С. 37–41.
65. Ferri, C. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia / C. Ferri [et al.] // *Am. J. Med*. — 1989. — V. 87, № 5. — P. 519–524.
66. Tavoni, A. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia / A. Tavoni [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol*. — 1995. — V. 13, Suppl. 13. — P. 191–195.
67. Misiani, R. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus / R. Misiani [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 1994. — V. 330, № 11. — P. 751–756.
68. Dammacco, F. Natural interferon-alfa versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study / F. Dammacco [et al.] // *Blood*. — 1994. — V. 84, № 10. — P. 3336–3343.
69. McHutchinson, J.G. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C / J.G. McHutchinson [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 1998. — V. 339, № 19. — P. 1485–1492.
70. Zeuzem, S. Peginterferon Alfa-2a in patients with chronic hepatitis C / S. Zeuzem [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2000. — V. 343, № 23. — P. 1666–1672.
71. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns [et al.] // *Lancet*. — 2001. — V. 358, № 9286. — P. 958–965.
72. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2002. V. 347, № 13. — P. 975–982.
73. Witthöft, T. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: the German open safety trial / T. Witthöft [et al.] // *J. of Viral Hepatitis*. — 2007. — V. 14, № 11. — P. 788–796.
74. Davis, G.L. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C / G.L. Davis [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 1998. — V. 339, № 21. — P. 1493–1499.
75. Alric, L. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN / L. Alric [et al.] // *Am. J. of Kidney Dis*. — 2004. — V. 43, № 4. — P. 617–623.
76. Zuckerman, E. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection / E. Zuckerman [et al.] // *Blood*. — 2001. — V. 97, № 6. — P. 1555–1559.
77. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы III-V / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. — М.: Наука, 2001. — 390 с.
78. Sansonno, D. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alfa with an anti CD-20 / D. Sansonno [et al.] // *Blood*. — 2003. — V. 101, № 10. — P. 3818–3826.
79. Quartuccio, L. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids / L. Quartuccio [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2006. — V. 45, № 7. — P. 842–846.

Авторский коллектив:

Дунаева Наталья Викторовна — старший научный сотрудник отделения клинико-экспериментальных исследований Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития России, к.м.н., тел. 8-921-741-88-20, факс 8(812)234-12-38, e-mail: nvch@mail.ru.

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н., профессор, тел./факс 8(812)234-12-38, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru.