

## Генетические аспекты криоглобулинемического васкулита при хроническом гепатите С

М.Г. АРТЕМОВА<sup>1</sup>, Д.Т. АБДУРАХМАНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Криоглобулинемия (КГ) выявляется более чем у 50% больных хроническим гепатитом С (ХГС), однако лишь у 15—25% из них развивается криоглобулинемический васкулит (КВ) — системный васкулит, обусловленный образованием иммунных депозитов, поражающий сосуды мелкого (реже среднего) калибра, нередко являющийся фатальным для больного. Причины формирования КГ только у отдельных больных ХГС и патогенез КВ остаются не изученными, однако накопленные данные позволяют выделить особый вклад генетических факторов пациента в развитие болезни. В статье рассмотрены генетические аспекты формирования КГ и КВ при ХГС.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, генетические аспекты.

## Cryoglobulinemic vasculitis in chronic hepatitis C: Genetic aspects

M.G. ARTEMOVA<sup>1</sup>, D.T. ABDURAKHMANOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cryoglobulinemia (CG) is detected in more than 50% of patients with chronic hepatitis C (CHC); however, only 15—25% of them develop cryoglobulinemic vasculitis (CV) that is a systemic vasculitis due to the formation of immune deposits, which affects small (less than medium-sized) vessels and which is frequently fatal for the patient. The causes of CG only in some patients with CHC and the pathogenesis of CV remain unstudied; however, the accumulated data allow one to identify the special contribution of the patient's genetic factors to the development of the disease. The paper considers the genetic aspects of the development of CG and CV in CHC.

**Keywords:** hepatitis C virus, cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, genetic aspects.

ИЛ-28В — интерлейкин-28В

КГ — криоглобулинемия

ОШ — отношение шансов

ПППД — препараты прямого противовирусного действия

УВО — устойчивый вирусологический ответ

ХГС — хронический гепатит С

BAFF (B-cell activating factor) — В-лимфоцитарный активирующий фактор

HCV — вирус гепатита С

HLA — Human leukocyte antigens

В-НХЛ — В-клеточная неходжкинская лимфома

Несмотря на большие успехи, достигнутые в последние годы в лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС) препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) [1], лечение больных с ассоциированным с вирусом гепатита С (HCV) криоглобулинемическим васкулитом (КВ) по-прежнему представляет значительные трудности. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных КВ меньше, при этом элиминация вируса не гарантирует отсутствие рецидива КВ [2]. Кроме того, лечение ПППД больных ХГС в настоящее время не является общедоступным. Таким образом, представляется актуальным поиск причин формирования криоглобулинемии (КГ), ассоциированной с HCV, что внесет вклад в прогнозирование течения инфекции и сыграет важную роль в персонализации лечения таких пациентов.

Персистенция HCV приводит к постоянной антигенной стимуляции В-лимфоцитов, которые пролиферируют с образованием В-клеточных клонов, продуцирующих криоглобулины — иммуноглобулины, обратимо преципитирующие при температуре ниже 37 °С, являющиеся основой иммунопатологических на-

рушений при КВ [3]. Наиболее часто у больных КВ наблюдаются кожная пурпура, артралгии, общая слабость (триада Мельцера). Однако возможны и более тяжелые поражения внутренних органов, определяющие прогноз у больных ХГС [4–6]. Так, согласно данным С.Ю. Миловановой и соавт. [7], спектр внепеченочных поражений у больных ХГС с КГ характеризовался высокой частотой распространенной пурпуры с возможностью язвенно-некротических изменений кожи, поражения суставов с развитием артритов, тяжелых форм поражения почек с высокой артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, легочного васкулита, а также большей частотой выраженного синдрома Рейно и «сухого синдрома» по сравнению с таковыми у больных без КГ [7]. Кроме того, существует риск трансформации доброкачественной лимфолифомы при КГ в злокачественную В-клеточную неходжкинскую лимфому (В-НХЛ) [8, 9]. По результатам крупного когортного исследования за 5-летний период, включавшего 12 126 пациентов с ХГС, число случаев В-НХЛ в 1,6 раза больше у пациентов с ХГС, чем в общей популяции [10].

### Контактная информация:

Артемова Марина Геннадьевна — асп. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; e-mail: marinaffm@yandex.ru

### Сведения об авторах:

Джамал Тинович Абдурахманов — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Частота развития лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с ХГС, значительно варьирует в различных географических регионах. Причины подобной географической вариабельности остаются неизвестными. Однако результаты последних исследований указывают на возможную роль генетически детерминированных факторов организма хозяина [11].

Если темпы прогрессирования ХГС зависят как от факторов хозяина, так и от факторов вируса, то развитие КГ и КВ, вероятно, определяется особенностями организма больного. Изучение характеристик вируса (генотип и уровень виремии) не выявило их влияния на риск и частоту развития КГ [12–14]. Дальнейшие попытки оценить вклад самого вируса в развитие КГ были направлены на поиск мутаций в гипервариабельном участке (*HVR1*) вируса — белке E2, взаимодействие которого с рецептором CD-81 на поверхности В-лимфоцитов приводит к стимуляции образования В-клеточного клона, продуцирующего криоглобулины. M. Gerotto и соавт. [15] обнаружили вставочную мутацию в 385-м кодоне *HVR1*, ответственную, по мнению исследователей, за способность белка E2 к дополнительной стимуляции В-лимфоцитов. Однако дальнейшие исследования показали, что мутации в *HVR1* HCV не ассоциированы с наличием КГ; наконец, несколько последующих исследований установили, что специфические изменения вируса в белке E2 не являются причиной патологической В-клеточной пролиферации [16, 17].

Следующий шаг в поиске причин продукции КГ и доказательств независимости этого явления от факторов вируса сделали исследователи из Италии. Учитывая данные наблюдений о географической неоднородности выявления КГ с преобладанием последней в странах Средиземноморья, исследователи сравнили распространенность В-клеточной моноклональности при ХГС у жителей Италии и Японии. В начале эпидемиологического исследования предполагалось, что низкая частота выявления КГ у этнических японцев может быть связана с особенностью их диеты — так называемой низкоантигенной диетой, способной снизить уровень сывороточных криоглобулинов [18]. В ходе исследования было показано, что ни один из обследованных больных с ХГС из Японии не имел признаков В-клеточной моноклональности, а также между обследованными группами из двух стран отсутствовали различия по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания и генотипу вируса. Таким образом, авторы сделали вывод, что низкая распространенность КГ у этнических японцев связана с генетическими особенностями, а HCV способен провоцировать В-клеточную моноклональность в присутствии некоторых, пока не идентифицированных, особенностей организма человека [19]. В результате сформировалось приоритетное направление поиска генетически детерминированных факторов организма хозяина в развитии КГ.

Исследования в этом направлении прежде всего сосредоточились на изучении системы генов тканевой совместимости человека (*Human leukocyte antigens* — HLA). Главная функция системы HLA — предоставление клеткам иммунной системы как чужеродных, так и собственных антигенов для запуска иммунного ответа. В связи с этим возникло предположение, что некоторые варианты молекул данной системы, вовлеченные в борьбу с вирусом, одновременно провоцируют продукцию аутореактивных антител иммунной системой [20]. Первые шаги в изучении данного вопроса сделаны еще в 1981 г. P. Migliorini и соавт. [21], описавшими группу из 36 пациентов с эссенциальной КГ. Диагноз был установлен на основании наличия у пациентов триады Мельдера и КГ, при исключении известных инфекционных, неопластических и системных заболеваний. Авторы не нашли различий между вариантами генов системы HLA I и II класса у пациентов с КГ и без нее, однако это исследование было выполнено еще до открытия HCV и полиморфизма комплекса генов *HLA* [22]. Спустя 17 лет, в 1998 г., M. Lenzi и соавт. [22] провели исследование системы HLA, включившее больных КГ, ассоциированной с HCV, той же географической зоны и с аналогичными исследованию P. Migliorini и соавт. [21] критериями включения. В результате обнаружена сильная ассоциация КГ с вариантами аллелей класса I HLA-B8 (отношение шансов — ОШ 3,1) и класса II HLA-DR3 (ОШ 1,3), при этом пациенты с гаплотипом B8-DR3 имели в 8,2 раза выше риск развития КГ. Противоречивость вы-

водов авторы объясняют отсутствием данных о статусе HCV у пациентов в работе P. Migliorini. Данные M. Lenzi частично подтвердились в работе S.-J. Hwang и соавт. [23], в которой при обследовании пациентов китайской популяции также обнаружена ассоциация КГ (преимущественно бессимптомной) с аллельным вариантом HLA-DR3. Между тем в японском исследовании ни у одного из 71 больного КГ, ассоциированной с HCV, не обнаружено аллельных вариантов HLA-B8 и HLA-DR3. Пациенты относились к японской этнической группе, и отсутствие указанных вариантов системы HLA авторы объяснили в целом низкой распространенностью этих аллелей у жителей Японии. Дальнейшие исследования сконцентрировались на изучении аллелей II класса системы HLA. Многими исследователями найдена следующая закономерность: аллельный вариант *DRB1\*11* ассоциирован с развитием КГ у пациентов с ХГС [24–26], вместе с тем он также является протективным в отношении развития цирроза печени, связан со спонтанной элиминацией вируса и стойким вирусологическим ответом на терапию интерфероном- $\alpha$  [27–29]. Каким образом могут быть согласованы эти два наблюдения? Авторы предполагают, что ген *DRB1\*11* может играть значительную роль в предоставлении Т-хелперам оптимальной конфигурации антигена вируса, что облегчает элиминацию вируса. Однако в рамках задачи предотвратить хронизацию HCV-инфекции, данный ген одновременно провоцирует избыточную продукцию иммуноглобулинов с активностью ревматоидного фактора [24]. Полученные данные позволили сформулировать гипотезу о роли определенных вариантов аллелей HLA в иммунных нарушениях при ХГС.

Другим направлением изучения генетических факторов патогенеза КГ является оценка В-лимфоцитов (как главных продуцентов криоглобулинов) и факторов их регуляции. Значительный интерес представляют работы по изучению В-лимфоцитарного активирующего фактора — (*B-cell activating factor* — BAFF), необходимого для регуляции развития, созревания и продукции иммуноглобулинов. BAFF относится к суперсемейству  $\alpha$ -фактора некроза опухоли и секретируется преимущественно клетками миелоидного ряда (макрофагами, моноцитами, дендритными клетками) [30]. Известно, что наличие высокого уровня BAFF в остром периоде гепатита С увеличивает риск хронизации инфекции [31]. Как показало исследование E. Toubi и соавт. [32], высокий уровень BAFF у больных ХГС ассоциирован с артралгиями и/или васкулитом, а также наличием КГ и антител к кардиолипину, что является отражением хронической неспецифической В-клеточной пролиферации и антигенной стимуляции. Эти данные подтверждены в исследовании D. Sene и соавт. [33], показавшими значительную роль BAFF в возникновении и поддержании В-клеточной клональности. В 2006 г. A. Novak и соавт. [34] проанализировали генетические полиморфизмы промотора BAFF у пациентов с хронической В-клеточной лимфоцитарной лейкемией. В результате исследования показано, что высокий уровень экспрессии BAFF достоверно коррелировал с наличием аллеля T в позиции –871; кроме того, более высокая концентрация BAFF зафиксирована у пациентов с наследственной В-клеточной лимфоцитарной лейкемией по сравнению со спорадической формой [34]. Последующие исследования подтвердили ассоциацию КГ и высокого уровня BAFF с наличием аллеля T, особенно в гомозиготном состоянии [35–37].

Наличие иммунных комплексов при КГ может быть связано не только с избыточной продукцией иммуноглобулинов, но и с нарушением их клиренса клетками иммунной системы. Эти изменения могут быть вызваны нарушением функционирования рецепторов Fc (FcRs) на поверхности клеток, осуществляющих фагоцитоз. В свою очередь правильная работа FcRs обеспечивает, помимо указанных, множество биологических функций, таких как цитолиз, дегрануляция тучных клеток, активация и пролиферация В-клеток и др. [38]. Так, известно, что при системной красной волчанке мутации в генах, кодирующих FcRs, приводят к нарушению утилизации иммунных комплексов. Вместе с тем остается открытым вопрос о роли FcRs в иммунопатогенезе КГ, ассоциированной с HCV. В литературе представлены несколько исследований по изучению ассоциаций генетических полиморфизмов FcRs с развитием КГ. D. Vassilopoulos и соавт. [39], проанализировав группу пациентов с различными лимфопролифера-

тивными нарушениями при ХГС, включая КГ, не выявили различий по распространенности конкретных аллелей генов *FcR2* между основной и контрольной группами. Сходные данные получены L. Gagnani и соавт. [36] на большой группе пациентов. Отсутствие превалирования тех или иных вариантов аллелей у пациентов с КГ, по мнению авторов, подвергает сомнению теорию аккумуляции иммунных комплексов при КГ вследствие генетически обусловленного низкого сродства *FcR2*. Между тем при ревматоидном артрите, который имеет некоторые патогенетические сходства с КГ, обнаружены варианты аллели *FcR2*, предрасполагающие к развитию болезни и/или более тяжелому ее течению [36].

Кроме того, возможная причина недостаточной утилизации иммунных депозитов при КГ заключается не в нарушениях работы клеток, выполняющих элиминацию комплексов, а в особенностях самого криопреципитата. Поэтому важно изучение его состава и причин формирования. Наиболее показательные исследования в этом направлении посвящены изучению фибронектина — одного из постоянных компонентов криопреципитата [20]. Фибронектин — адгезивный гликопротеин, важнейшими функциями которого являются обеспечение связывающей способности для клеток, белков, цитокинов, а также взаимодействие с иммунными комплексами. Показано высокое сродство фибронектина гломерулярного матрикса к моноклональному компоненту IgMκ-РФ криоглобулинов II типа, ведущее к формированию прочных иммунных комплексов, что может объяснять высокую нефритогенность криоглобулинов данного типа [40]. Несмотря на важную роль фибронектина в воспалении и иммунных процессах, немногочисленные исследования посвящены изучению его генетических вариаций; имеющиеся работы по генетическим полиморфизмам фибронектина рассматривают в основном, их роль в иммунопатогенезе остеоартроза и формировании фиброза легочной ткани при системной склеродермии [41, 42]. M. Fabris и соавт. [43] впервые изучили связь нескольких полиморфизмов (*NaсIIIb* и *MspI*) гена фибронектина с формированием КВ и В-НХЛ у больных ХГС с КГ II типа. Показано, что распространенность аллельных вариантов изучаемых полиморфизмов не различалась у больных с КВ и без него, а также не выявлена связь полиморфизмов с различными клиническими проявлениями КВ (артралгиями, язвенным поражением конечностей, гломерулонефритом, периферической невропатией и др.). Уровень фибронектина в плазме был выше у пациентов с КВ, однако не коррелировал с аллельными вариантами гена. Между тем исследователи впервые обнаружили полиморфизмы гена фибронектина, имеющие сильную ассоциацию с развитием В-НХЛ у пациентов с КВ: в частности, у носителей гомозиготных генотипов DD-*MspI* и AA-*NaсIIIb* риск развития лимфомы выше соответственно в 5,99 и 4,82 раза [43]. Подобный вывод в случае подтверждения дальнейшими исследованиями поможет делать прогноз развития лимфопротрофиеративных заболеваний у больных ХГС.

Наконец, с развитием технологий в области генетики появилась возможность большей детализации генетических факторов риска, в частности метод полногеномного анализа с выявлением нуклеотидных мутаций (GWAS — genome wide association study). Одним из классических примеров использования этого метода является обнаружение ассоциации гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В) с достижением УВО у пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа [44–46]. Важность определения генетических ва-

риаций ИЛ-28В также оценена для некоторых групп пациентов с модифицированным иммунным ответом, например у пациентов с сочетанной инфекцией ХГС+ВИЧ или трансплантацией печени. Однако остается открытым вопрос о возможной предикторной роли полиморфизма гена ИЛ-28В в формировании ассоциированных с HCV лимфопротрофиеративных заболеваний, таких как КГ. Основанием предполагать участие полиморфизмов гена ИЛ-28В в индукции иммунного ответа при КГ является то, что данный ген кодирует интерферон-λ3, который играет важную роль не только в формировании противовирусного ответа, но и в регуляции созревания и дифференцировки клеток миелиного ряда, продукции цитокинов макрофагами, таким образом являясь важной частью системы врожденного иммунитета [47]. В настоящее время в литературе представлены немногочисленные исследования по данному вопросу. При изучении аллельных вариантов гена ИЛ-28В у 250 больных КГ, ассоциированной с HCV, и 231 пациентов с ХГС без КГ, не найдены различия между двумя группами, тем самым не подтвердилась гипотеза об участии генетических полиморфизмов ИЛ-28В в формировании КГ. Не подтвердилось прогностическое значение полиморфизма ИЛ-28В в достижении УВО у пациентов с КГ. Дальнейшие исследования позволят подтвердить или опровергнуть участие ИЛ-28В в формировании КГ.

Методика полногеномного анализа применена при поиске полиморфизмов, ассоциированных с развитием КГ, в работе A. Zignone и соавт. [38]. Исследование включило 356 пациентов западно-европейской популяции с КВ, ассоциированным с HCV, группу контроля составили 447 больных ХГС без КГ. В результате полногеномного анализа выявлены два региона на 6-й хромосоме, имеющие однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с КВ. Каждая дополнительная копия аллеля G в позиции rs9461776 HLA-региона (между генами *HLA-DQA1* и *HLA-DRB1*) и аллеля A в интроне гена *NOTCH4* (rs2071286) увеличивала риск развития КВ в 2,16 и 2,15 раза соответственно. Однако ввиду тесной корреляции между генотипами двух описанных полиморфизмов затруднительно оценить индивидуальный вклад каждого региона в увеличение риска развития КВ [11].

## Заключение

КГ относится к частым внепеченочным проявлениям HCV-инфекции и, несмотря на изначально доброкачественную лимфопротрофиеративную природу, может приводить к развитию злокачественных лимфом, а также значительно усугублять течение ХГС. Возможность прогнозировать подобные исходы позволит персонализировать лечение пациентов, что является передовым подходом в современной медицине. Прогресс в этом направлении произошел с развитием современных технологий в области генетики. КГ, ассоциированная с HCV, и КВ служат примером заболеваний, в которых генетические нарушения играют особую роль в патогенезе, течении и исходах. Проведение многоцентровых исследований, включающих большие группы пациентов, с применением современных геномных технологий откроет новый этап в поиске причин формирования КГ и КВ при HCV-инфекции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):8050–8059. doi:10.3748/wjg.v22.i35.8050
2. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N,

Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016;63(2):408–417.

doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001

3. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. *Клиническая гепатология* 2005;1(2):3–11.

4. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек: исторический аспект проблемы. *Тер. архив.* 2015; 87(6):112-117. doi:10.17116/terarkh2015876112-117
5. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Тэгай С.В., Гордовская Н.Б., Игнатова Т.М., Кудлинский И.С. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD20 и противовирусной терапии. *Клиническая нефрология.* 2011;2:61-69.
6. Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит. *Научно-практическая ревматология.* 2010;4:59-66. doi:10.14412/1995-4484-2010-1167
7. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины.* 2014;30:46-51. doi:10.18786/2072-0505-2014-30-46-51
8. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Логвиненко О.А., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Варламова Е.Ю., Некрасова Т.П., Раденска-Лоповок С.Г., Пробатова Н.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С. *Тер. архив.* 2012;5:35-42.
9. Игнатова Т.М., Мухин Н.А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С. *Тер. архив.* 2012;84(11):81-88.
10. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, Gordon SC, Holmberg SD. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *J Hepatol.* 2015;63(4):822-828. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.021
11. Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P, Visentini M, Casato M, Mangia A, Latanich R, Charles ED, Gragnani L, Terrier B, Piazzola V, Dustin LB, Khakoo SI, Busch MP, Lauer GM, Kim AY, Alric L, Thomas DL, Duggal P. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. *Genes Immun.* 2014;15(7):500-505. doi:10.1038/gene.2014.41
12. Sinico RA, Ribero ML, Fomasieri A, Renoldi P, Zhou J, Fasola M, Portera G, Arrigo G, Gibelli A, D'Amico G, et al. Hepatitis C virus genotype in patients with essential mixed cryoglobulinaemia. *QJM.* 1995;88(11):805-810.
13. Willems M, Sheng L, Roskams T, Ramdani B, Doutrelepont JM, Nevens F, Durez P, Treille S, Adler M, Desmet V, et al. Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis C with or without a cryoglobulinemia-related syndrome. *J Med Virol.* 1994;44(3):266-271.
14. Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol.* 1996;25(4):427-432.
15. Gerotto M, Dal Pero F, Loffreda S, Bianchi FB, Alberti A, Lenzi M. A 385 insertion in the hypervariable region 1 of hepatitis C virus E2 envelope protein is found in some patients with mixed cryoglobulinemia type 2. *Blood.* 2001;98(9):2657-2663.
16. Bianchetti G, Bonaccini C, Oliva R, Tramontano A, Cividini A, Casato M, Merlini G, Silini E, Mondelli MU. Analysis of hepatitis C virus hypervariable region 1 sequence from cryoglobulinemic patients and associated controls. *J Virol.* 2007;81(9):4564-4571. doi:10.1128/JVI.02104-06
17. Rigolet A, Cacoub P, Schnuriger A, Vallat L, Cahour A, Ghillani P, Davi F, Benhamou Y, Piette JC, Thibault V. Genetic heterogeneity of the hypervariable region I of Hepatitis C virus and lymphoproliferative disorders. *Leukemia.* 2005;19(6):1070-1076. doi:10.1038/sj.leu.2403731
18. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti R, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, Vitali C, Bombardieri S. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Med.* 1989;87(5):519-524.
19. Pozzato G, Burrone O, Baba K, Matsumoto M, Hijiiata M, Ota Y, Mazzoran L, Baracetti S, Zorat F, Mishiro S, Efremov DG. Ethnic difference in the prevalence of monoclonal B-cell proliferation in patients affected by hepatitis C virus chronic liver disease. *J Hepatol.* 1999;30(6):990-994.
20. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Zignego AL. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: is genetics to blame? *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):8910-8915. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8910
21. Migliorini P, Bombardieri S, Castellani A, Ferrara GB. HLA antigens in essential mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1981;24(7):932-936.
22. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, Cuccia M, Ferri S, Bianchi FB. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1998;91(6):2062-2066.
23. Amoroso A, Berrino M, Canale L, Cornaglia M, Guarrera S, Mazzola G, Savoldi S, Scolari F, Sallberg M, Clementi M, Gabrielli A. Are HLA class II and immunoglobulin constant region genes involved in the pathogenesis of mixed cryoglobulinemia type II after hepatitis C virus infection? *J Hepatol.* 1998;29(1):36-44.
24. Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hue S, Rosenthal E, Cohen P, Kaplanski G, Charlotte F, Thibault V, Ghillani P, Piette JC, Caillat-Zucman S. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2118-2124. doi:10.1002/1529-0131(200109)44:9<2118::aid-art364>3.0.co;2-x
25. Amoroso A, Berrino M, Canale L, Cornaglia M, Guarrera S, Mazzola G, Savoldi S, Scolari F, Sallberg M, Clementi M, Gabrielli A. Are HLA class II and immunoglobulin constant region genes involved in the pathogenesis of mixed cryoglobulinemia type II after hepatitis C virus infection? *J Hepatol.* 1998;29(1):36-44.
26. De Re V, Caggiari L, De Vita S, Mazzaro C, Lenzi M, Galli M, Monti G, Ferri C, Zignego AL, Gabrielli A, Sansonno D, Dammacco F, Libra M, Sacchi N, Talamini R, Spina M, Cannizzaro R, Guidoboni M, Dolcetti R. Genetic insights into the disease mechanisms of type II mixed cryoglobulinemia induced by hepatitis C virus. *Dig Liver Dis.* 2007;39(Suppl.1):S65-71.
27. Hue S, Cacoub P, Renou C, Halfon P, Thibault V, Charlotte F, Picon M, Rifflet H, Piette JC, Pol S, Caillat-Zucman S. Human leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J Infect Dis.* 2002;186(1):106-109. doi:10.1086/341086
28. Minton EJ, Smillie D, Neal KR, Irving WL, Underwood JC, James V. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. Members of the Trent Hepatitis C Virus Study Group. *J Infect Dis.* 1998;178(1):39-44.
29. Peano G, Menardi G, Ponzetto A, Fenoglio LM. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C virus infection? *Arch Intern Med.* 1994;154(23):2733-2736.
30. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol.* 2011;73(1):1-7. doi:10.1111/j.1365-3083.2010.02470.x

31. Tarantino G, Marco VD, Petta S, Almasio PL, Barbaria F, Licata A, Bosco GL, Tripodo C, Stefano RD, Craxi A. Serum BLYS/BAFF predicts the outcome of acute hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2009;16(6):397-405.  
doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01093.x
32. Toubi E, Gordon S, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Shoenfeld Y, Zuckerman E. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J Autoimmun.* 2006;27(2):134-139.  
doi:10.1016/j.jaut.2006.07.005
33. Sene D, Limal N, Ghillani-Dalbin P, Saadoun D, Piette JC, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation—the role of serum B lymphocyte stimulator (BLYS/BAFF). *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):65-69.  
doi:10.1093/rheumatology/kel177
34. Novak AJ, Grote DM, Ziesmer SC, Kline MP, Manske MK, Slager S, Witzig TE, Shanafelt T, Call TG, Kay NE, Jelinek DF, Cerhan JR, Gross JA, Harder B, Dillon SR, Ansell SM. Elevated serum B-lymphocyte stimulator levels in patients with familial lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):983-987.  
doi:10.1200/JCO.2005.02.7938
35. Ayad MW, Elbanna AA, Elneily DA, Sakr AS. Association of BAFF -871C/T Promoter Polymorphism with Hepatitis C-Related Mixed Cryoglobulinemia in a Cohort of Egyptian Patients. *Mol Diagn Ther.* 2015;19(2):99-106.  
doi:10.1007/s40291-015-0134-7
36. Gragnani L, Piluso A, Giannini C, Caini P, Fognani E, Monti M, Petrarca A, Ranieri J, Razzolini G, Froio V, Laffi G, Zignego AL. Genetic determinants in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: role of polymorphic variants of BAFF promoter and Fcγ receptors. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1446-1451.  
doi:10.1002/art.30274
37. Giannini C, Gragnani L, Piluso A, Caini P, Petrarca A, Monti M, Laffi G, Zignego AL. Can BAFF promoter polymorphism be a predisposing condition for HCV-related mixed cryoglobulinemia? *Blood.* 2008;112(10):4353-4354.  
doi:10.1182/blood-2008-07-170613
38. Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(8):580-592.  
doi:10.1038/nri856
39. Vassilopoulos D, Younossi ZM, Hadziyannis E, Boparai N, Yen-Lieberman B, Hsi E, Villa-Forte A, Ball E, Kimberly RP, Calabrese LH. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(6,Suppl.32):S101-111.
40. Fornasieri A, Armelloni S, Bernasconi P, Li M, de Septis CP, Sinico RA, D'Amico G. High binding of immunoglobulin M kappa rheumatoid factor from type II cryoglobulins to cellular fibronectin: a mechanism for induction of in situ immune complex glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis.* 1996;27(4):476-483.
41. Avila JJ, Lympny PA, Pantelidis P, Welsh KI, Black CM, du Bois RM. Fibronectin gene polymorphisms associated with fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20(1):106-112.  
doi:10.1165/ajrcmb.20.1.3232
42. Yang HY, Su SL, Peng YJ, Wang CC, Lee HS, Salter DM, Lee CH. An intron polymorphism of the fibronectin gene is associated with end-stage knee osteoarthritis in a Han Chinese population: two independent case-control studies. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:173.  
doi:10.1186/1471-2474-15-173
43. Fabris M, Quartuccio L, Salvin S, Pozzato G, De Re V, Mazzaro C, Ferri C, Baldini C, De Vita S. Fibronectin gene polymorphisms are associated with the development of B-cell lymphoma in type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):80-83.  
doi:10.1136/ard.2006.067637
44. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009;41(10):1105-1109.  
doi:10.1038/ng.449
45. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Muller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009;41(10):1100-1104.  
doi:10.1038/ng.447
46. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399-401.  
doi:10.1038/nature08309
47. Li M, Liu X, Zhou Y, Su SB. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol.* 2009;86(1):23-32.  
doi:10.1189/jlb.1208761

Поступила 06.10.2016