

# Хроническая HCV-инфекция: взгляд интерниста (I часть)

М.А. ЗУБКИН<sup>1,2</sup>, В.И. ЧЕРВИНКО<sup>2</sup>, Ю.В. ОВЧИННИКОВ<sup>2</sup>, Е.В. КРЮКОВ<sup>3</sup>, О.Н. КОТЕНКО<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия; <sup>2</sup>Филиал Военно-медицинской академии им.С.М. Кирова, Москва, Россия; <sup>3</sup>Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия; <sup>4</sup>городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) приводит к развитию не только хронического гепатита с последующими осложнениями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и значительного числа других заболеваний — так называемых внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. Это объясняется как гепато-, так и лимфотропностью вируса. Наиболее ярким примером такого течения хронической HCV-инфекции, при котором происходит сочетание инфекционно-воспалительного процесса с аутоиммунными расстройствами и онкогенезом, служат смешанная криоглобулинемия и В-клеточная не-Ходжкинская лимфома. В основе патогенеза этих патологических состояний лежит клональная экспансия В-лимфоцитов, возникающая в условиях их продолжительной стимуляции вирусом или вирусными белками. Первая часть настоящего обзора посвящена анализу связи хронической HCV-инфекции с развитием лимфопролиферативных и аутоиммунных расстройств, а также ассоциации с поражением почек.

*Ключевые слова:* хроническая HCV-инфекция, внепеченочные проявления, препараты прямого противовирусного действия.

## Chronic hepatitis C virus infection: An internist's opinion (Part 1)

M.L. ZUBKIN<sup>1,2</sup>, V.I. CHERVINKO<sup>2</sup>, Yu.V. OVCHINNIKOV<sup>2</sup>, E.V. KRYUKOV<sup>3</sup>, O.N. KOTENKO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Branch, S.M. Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia; <sup>3</sup>N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; <sup>4</sup>City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Hepatitis C virus (HCV) infection results in not only chronic hepatitis and subsequent complications as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also in a significant number of other diseases, the so-called extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. This is because of viral hepatotropicity and lymphotropicity. The most striking example of the course of chronic HCV infection, in which the infectious and inflammatory processes are concurrent with autoimmune disorders and carcinogenesis, is mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The pathogenesis of these diseases is based on the clonal expansion of B cells, which occurs under their prolonged stimulation with the virus or viral proteins. Part 1 of this review is devoted to the analysis of a correlation of chronic HCV infection with lymphoproliferative and autoimmune disorders, as well as its association with kidney injury.

*Keywords:* chronic hepatitis C virus infection, extrahepatic manifestations, direct-acting antiviral agents.

ВКНХЛ — В-клеточная не-Ходжкинская лимфома  
ГН — гломерулонефрит  
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома  
КГЕ-В — криоглобулинемический васкулит  
КГЕ — криоглобулинемия  
МН — мембранозная нефропатия  
МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит  
ПВТ — противовирусная терапия  
РФ — ревматоидный фактор

СД — сахарный диабет  
СКГ — смешанная криоглобулинемия  
ХГС — хронический гепатит С  
ЦП — цирроз печени  
BAFF — фактор, активирующий В-клетки  
HCV — вирус гепатита С  
miR — микроРНК  
Peg-IFN — пег-интерферон  
RBV — рибавирин

Уже через год после открытия вируса гепатита С (HCV), в 1990 г. описаны первые случаи смешанной криоглобулинемии (СКГ) у инфицированных больных [1], а еще через 2 года продемонстрирована не только гепато-, но и лимфотропность этого

вируса [2, 3]. Однако на протяжении многих лет внимание исследователей и клиницистов главным образом привлекала проблема хронического гепатита С (ХГС) в связи с высокой частотой развития и тяжестью таких его осложнений, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Тем не менее одновременно происходило накопление и осмысление новой информации, касающейся «внепеченочных» проявлений хронической HCV-инфекции.

### Сведения об авторах:

*Червинко Валерий Иванович* — к.м.н., доцент каф. терапии неотложных состояний

*Овчинников Юрий Викторович* — д.м.н., проф., начальник каф. терапии неотложных состояний, главный терапевт МО РФ

*Крюков Евгений Владимирович* — д.м.н., проф., начальник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, засл. врач РФ

*Котенко Олег Николаевич* — к.м.н., зам. главного врача ГКБ №52, главный внештатный специалист по нефрологии Департамента здравоохранения Москвы

### Контактная информация:

*Зубкин Михаил Леонидович* — д.м.н., проф., рук. клинко-диагностического отд. ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, проф. каф. терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, чл.-корр. РАЕН; тел.: +7(499)196-1953; e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Типы КГЕ (адаптировано из Damoiseaux J. *Autoimmun Rev.* 2014;3:359-562)

Тип КГЕ	Характеристика
I тип (около 10%)	Моноклональные иммуноглобулины, обладающие способностью к самоагрегации (чаще IgM, возможно IgG или реже IgA)
II тип (около 10%)	Смешанная криоглобулинемия — моноклональные IgM с активностью РФ и поликлональные иммуноглобулины (чаще IgG)
III тип (30—40%)	Смешанная криоглобулинемия — поликлональные иммуноглобулины (чаще IgM, реже IgG или IgA) с активностью РФ и поликлональные иммуноглобулины (обычно IgG)

В настоящее время помимо хронического гепатита определилась значительная группа заболеваний, развитие которых с большей или несколько меньшей достоверностью, но безусловно ассоциировано с инфицированием HCV. Среди них уже упомянутая СКГ, клиническим проявлением которой служат криоглобулинемический васкулит (КГЕ-В), В-клеточная неходжкинская лимфома (ВКНХЛ), мембранопротрофиеративный гломерулонефрит — ГН (МПГН), заболевания щитовидной железы (тиреоидит и папиллярный рак), сахарный диабет (СД) 2-го типа и др. [4, 5].

По мнению группы итальянских авторов [4, 6], хроническая HCV-инфекция не только является этиологическим фактором инфекционно-воспалительного процесса, но и в ряде случаев способна провоцировать развитие перекрестных с ним состояний, таких как активация аутоиммунитета и онкогенез (так называемый *overlap*). На этом основании предложен новый термин «HCV-синдром», под которым понимают комплекс клинико-патологических расстройств, связанных с хронической HCV-инфекцией, развивающихся последовательно под влиянием различных факторов [7]. Характерной чертой при этом является постепенно прогрессирующее течение, первоначально от легких, часто изолированных признаков хронического гепатита к системной иммуноопосредованной патологии и реже к малигнизации.

В последние годы также показана связь хронической HCV-инфекции с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат метаболические расстройства, в первую очередь инсулинорезистентность и СД [8, 9]. Тем не менее большинство механизмов, определяющих возникновение внепеченочных осложнений хронической HCV-инфекции, до сих пор остаются в значительной мере неизвестными.

Внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия коренным образом изменило возможности терапии хронической HCV-инфекции, существенно повысив ее эффективность и безопасность. Более того оказалось, что новые препараты могут применяться при далекозашедших стадиях заболеваний печени и почек, не провоцируя обострение аутоиммунных процессов или реакцию отторжения трансплантатов солидных органов.

Целью настоящего обзора — характеристика внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции и оценка возможностей их коррекции в условиях современной противовирусной терапии (ПВТ).

**Хроническая HCV-инфекция: лимфолиферация и аутоиммунитет. КГЕ-В.** Ярким примером сочетания воспалительного процесса, лимфолиферативных и аутоиммунных расстройств является КГЕ-В — клиническая манифестация СКГ, наиболее часто встречающегося внепеченочного проявления хронической HCV-инфекции.

Криоглобулины — аномальные белки, подвергающиеся преципитации в условиях охлаждения; преципитат обладает способностью к растворению при последующем нагревании до уровня температуры тела. В норме количество этих белков в крови незначительно; их уровень не превышает 0,05 г/л.

В соответствии с классификацией J. Vrogt и соавт. [10], выделяют 3 типа криоглобулинемии — КГЕ (см. таблицу).

I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами (чаще IgM), появление которых связано главным образом со злокачественными В-клеточными пролиферативными заболеваниями, такими как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и различные варианты ВКНХЛ. Однако относительно недавно установлено, что моноклональная гаммапа-

тия неопределенного значения также может оказаться (с частотой до 44%) причиной возникновения КГЕ I типа [11]. Большинство случаев КГЕ составляют II и III типы, или так называемая СКГ.

II тип представлен моноклональным IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ) и поликлональным IgG, а III тип — поликлональным IgM также с активностью РФ и поликлональным IgG. II тип является наиболее частым вариантом СКГ и почти всегда (в 80—90% случаев) связан с хронической HCV-инфекцией, реже — с хроническим гепатитом В и ВИЧ-инфекцией [12].

III тип чаще встречается при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка или болезнь Шегрена, реже при лимфолиферативных расстройствах, а также при хронической HCV-инфекции [12]. В тех немногих случаях, когда этиологический фактор остается не установленным, СКГ определяется как эссенциальная.

СКГ выявляется у 25—60% лиц, инфицированных HCV, тогда как клиническая симптоматика, а именно картина КГЕ-В развивается только в 5—15% случаев [5, 13, 14]. В то же время у больных с васкулитом почти всегда (более чем в 90% случаев) выявляются маркеры HCV [14].

Механизмы развития КГЕ-В до конца не установлены. Остается вопрос: играет ли репликация HCV в В-лимфоците ведущую роль в генерировании продукции криоглобулинов [4] или продолжительная стимуляция В-клеток вирусом становится фактором, запускающим лимфолиферативные и аутоиммунные процессы, лежащие в основе развития васкулита?

В любом случае заболевание инициируется активацией В-лимфоцитов при участии многочисленных факторов (рис. 1) [15]. Во-первых, это происходит под влиянием цитокинов, в частности фактор, активирующий В-клетки (BAFF), который продуцируется антигенпредставляющими клетками после их контакта через toll-like рецепторы с вирусными частицами или вирусным белком «core». Во-вторых, возможна прямая стимуляция В-лимфоцита вирусом или вирусными белками (преимущественно белком оболочки E<sub>2</sub>), способными связываться с клеткой через такие молекулы, как CD81, гликозаминогликаны, scavenger-рецепторы, глобулярные домены C1q-R- и В-клеточные рецепторы [4, 14]. В результате развивается клональная экспансия В-лимфоцитов, среди которых преобладают клетки VH1-69 с ограниченной способностью к продукции тяжелых цепей иммуноглобулинов. При этом В-лимфоциты программируются на синтез IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ), которые в свою очередь образуют комплекс с IgG и вирусной частицей или «core»-белком вируса. Такие мультимолекулярные иммунные комплексы, обладающие способностью к криопреципитации, через C1q активируют систему комплемента по классическому пути и через соответствующие рецепторы прикрепляются к поверхности эндотелиальной клетки [16]. В результате стимулируется хемотаксис нейтрофилов и другие иммунокомпетентные клетки, активация которых становится решающим фактором развития лейкоцитокластического васкулита с поражением преимущественно артерий мелкого и реже среднего калибра. Важную роль в патогенезе КГЕ-В играет также активация кининового пути коагуляционного каскада, стимулированная через C1q-R [14].

Спектр вовлеченности сосудов при КГЕ-В достаточно широк: наиболее часто заинтересованными оказываются сосуды кожи, почек, периферической нервной системы; реже органов желудочно-кишечного тракта, легких и сердца. В коже может на-

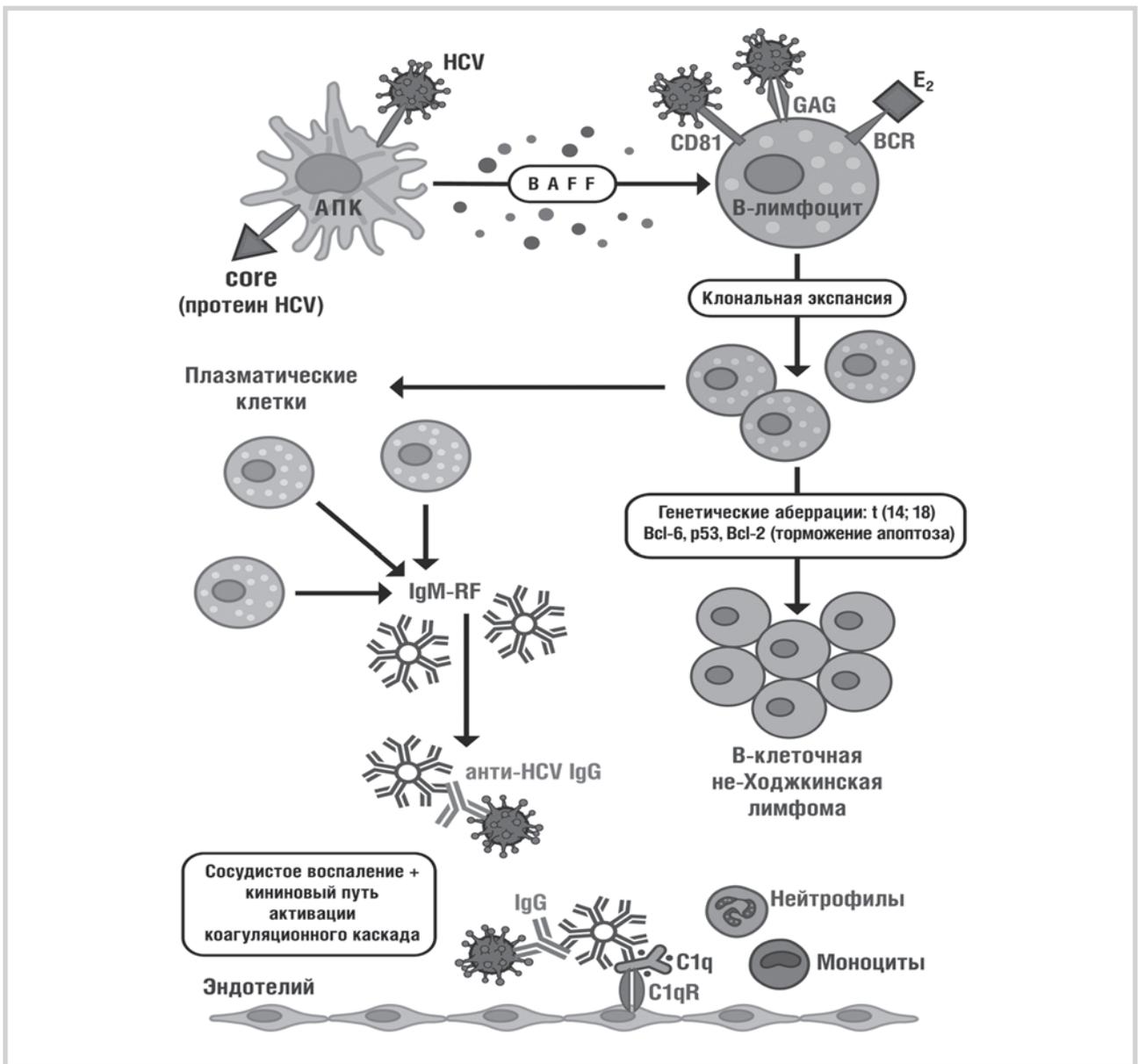


Рис. 1. Патогенез лимфопролиферативных и аутоиммунных расстройств при хронической HCV-инфекции (по [15]).

блюдаться картина некротизирующего васкулита, фибриноидного некроза, облитерирующего эндартериита с тромботической окклюзией просвета сосуда.

Развитие периферической полиневропатии определяется васкулитом мелких артерий нередко с периваскулярными инфильтратами. Реже развивается некротизирующий васкулит с трансмуральными фибриноидными некрозами сосудистых стенок и окклюзивной микроангиопатией эпинеуральных артерий с богатой полиморфно-нуклеарной инфильтрацией [17].

Поражение почек связано с субэндотелиальным и мезангиальным отложением криоглобулинов в клубочке. Ультраструктурно они представляют собой крупномолекулярные депозиты в виде нитевидных структур или микротрубочек, напоминающая картину отпечатков пальцев [18]. Нефротропность криоглобулинов может частично объясняться высоким сродством моноклональных IgM-х с активностью РФ к фибронектину мезангиального матрикса [19]. Светооптически поражение почек при КГЕ-В определяется как мембранопролиферативная модель ГН (I тип) и проявляется интерпозицией мезангиального матрикса и проникновением моноцитов между эндотелием и базальной мембраной капилляров почечного клубочка, что приводит к образованию ее

двухконтурности. Просвет капилляров могут заполнять эозинофильные аморфные массы, а в тяжелых случаях развивается фибриноидный некроз стенок с проникновением макромолекул криоглобулинов в пространство капсулы клубочка с последующим формированием полулуний. При иммунофлюоресценции обнаруживается свечение IgM, IgG, C3 и менее выражено C1q гранулярного характера вдоль базальных мембран капилляров почечного клубочка. При этом вирусные белки могут определяться при иммунохимическом исследовании в виде депозитов вдоль стенок капилляров на эндотелиальных клетках, в субэндотелиальном пространстве, а также в области мезангия и сосудов тубулоинтерстициальной ткани [14, 16].

Клинические проявления КГЕ-В колеблются от легких симптомов в виде слабости, кожных высыпаний и артралгий (триада Мельтцера [20]) до тяжелых, угрожающих жизни состояний [21].

Наиболее частым клиническим симптомом, наблюдающимся у 70–98% больных, является пальпируемая пурпура, обычно локализующаяся на голенях и стопах [15]. Кожные высыпания имеют рецидивирующий характер; появляются преимущественно в холодное время года или после длительного пребывания в

вертикальном положении, оставляя после себя отчетливую пигментацию.

Синдром Рейно встречается почти у 30% больных; у 10—20% развивается сетчатое ливедо или язвенно-некротические поражения в области лодыжек, редко — гангрена пальцев ног (у 6%) [4, 15, 22].

Артралгии возникают у 35—91% больных. Поражение суставов чаще двустороннее, симметричное и проявляется неэрозивными недеформирующими артритом с наиболее частым вовлечением суставов кистей и коленей, реже локтей и голеностопов [4, 22, 23].

Заинтересованность периферической нервной системы по типу сенсорной аксонопатии или мультиплексных мононевритов встречается у 11—80% больных [15, 22, 23]. Наиболее часто упоминается сенсорная или сенсорно-моторная невропатия, проявляющаяся болью, асимметричной парестезией, которая впоследствии становится симметричной. Двигательные нарушения непостоянные, возникают преимущественно в нижних конечностях через несколько месяцев, а то и лет после появления нарушений чувствительности. Вовлечение центральной нервной системы встречается менее чем у 10% больных и может проявиться инсультом, эпилепсией или когнитивными нарушениями [22].

Поражение почек при КГЕ-В наблюдается почти у  $\frac{1}{3}$  больных, дебютирует обычно в возрасте от 50 до 60 лет и, как правило, манифестирует картину нефритического синдрома с протеинурией различной степени выраженности, микрогематурией и артериальной гипертензией [4, 22, 24, 25]. У 20% больных возможно развитие нефротического синдрома [26]. Клиническое течение криоглобулинемического ГН отличается значительным разнообразием — от относительно доброкачественного до быстро прогрессирующего с развитием почечной недостаточности [27, 28].

Наиболее тяжелая форма КГЕ-В, связанная с диффузным поражением сосудов, определяется как жизнеугрожающий вариант заболевания и проявляется поражением желудочно-кишечного тракта, с развитием кровотечениями в связи с васкулитом мезентериальных сосудов, легких — по типу геморрагического альвеолита и интерстициального легочного фиброза, сердца — в виде коронарного васкулита, осложняющегося инфарктом миокарда, перикардитом, дилатационной кардиомиопатией и сердечной недостаточностью [14, 22].

Спектр клинико-патологических состояний, развивающихся в результате активации аутоиммунных процессов в условиях В-клеточной экспансии под влиянием HCV, может быть также представлен «сухим» синдромом (синдром Шегрена), аутоиммунным гепатитом и полиартритом, патогенез которых связан с продукцией аутоантител — антиядерных, антимитохондриальных и к гладкой мускулатуре [4, 29].

Для КГЕ-В характерны высокий уровень криоглобулинов и криокрита обычно более 5% (представляет собой процентное отношение количества преципитата, индуцированного холодом, к общему объему плазмы), а также высокий уровень РФ и значительная депрессия компонента С4 комплемента [14, 22, 30]. В то же время, по мнению С. Ferrg и соавт. [29, 31], уровень криокрита не коррелирует с тяжестью клинического течения васкулита.

Прогноз КГЕ-В, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией, достаточно серьезен; 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляют соответственно 75 и 63% [22, 32].

Эффективность ПВТ лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией, является важным аргументом в пользу этиологической роли вируса. Несмотря на это частота элиминации вируса в условиях лечения пег-интерфероном (Peg-IFN) и рибавирином (RBV) оказалась достоверно более низкой как при манифестных, так и скрытых формах СКГ по сравнению с неосложненной хронической HCV-инфекцией; у большинства больных с КГЕ-В достижение авиремии связано с клинической ремиссией заболевания [33]. Однако в более ранних исследованиях убедительно показано, что использование только ПВТ менее эффективно как в отношении частоты развития, так и стойкости полной клинической ремиссии васкулита по сравнению с ее применением в комбинации с моноклональными антителами к CD20 (ритуксимабом). В частности, F. Dompasso и соавт. [34], установили, что результаты лечения

(полный клинический ответ и частота сохранения ремиссии в течение 24 мес после окончания терапии) достоверно лучше и составили соответственно 54,4 и 83,3% при использовании комбинации Peg-IFN, RBV и ритуксимаба против 33,3 и 40% в условиях применения только противовирусных препаратов. Преимущества такого подхода подтверждены в публикациях отечественных авторов [35, 36] и нашли отражение в Российских национальных клинических рекомендациях по лечению ГН [27]. Более того, D. Saadoun и соавт. [37], показали, что включение в схему лечения ритуксимаба позволило добиться снижения активности такого наиболее трудно поддающегося терапии компонента КГЕ-В, как ГН. У больных, получающих трехкомпонентную терапию, статистически значимо чаще отмечалось улучшение функции почек, проявившееся снижением концентрации креатинина в крови и увеличением скорости клубочковой фильтрации, а также уменьшалась выраженность протеинурии и гематурии. По нашему мнению, еще одним важным результатом этого исследования оказался вывод о статистически значимом снижении доли VH1-69 В-клеточных клонов в условиях применения комбинации ПВТ и ритуксимаба. Использование монотерапии ритуксимабом по сравнению с трехкомпонентной схемой лечения КГЕ-В оказалось менее эффективным, что, однако, не нашло статистического подтверждения, возможно, в связи с малочисленностью исследуемых групп пациентов [38].

Интересен новый опыт применения низких доз ритуксимаба у больных с КГЕ-В и неэффективной в прошлом ПВТ интерфероном и рибавирином [39]. Двукратное введение ритуксимаба по 250 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в неделю не уступало по эффективности традиционной схеме назначения препарата.

Комплексный подход к терапии КГЕ-В включает также использование иммуносупрессивных препаратов (кортикостероиды и цитостатики) и/или плазмообмена (рис. 2). Применение иммуносупрессии и удаление криоглобулиновых комплексов представляется особенно важным на ранних этапах лечения при агрессивном течении васкулита в связи отсроченным эффектом моноклональных антител.

**ВКНХЛ.** СКГ II типа, ассоциированную с хронической HCV-инфекцией, можно рассматривать как относительно благоприятную форму лимфопролиферативного заболевания, связанного с формированием печеночных лимфоидных агрегатов. В то же время имеются доказательства связи хронической HCV-инфекции с развитием более злокачественного варианта лимфопролиферативного процесса — ВКНХЛ [6, 40]. Развитие ВКНХЛ у больных, имевших СКГ происходит в 35 раз чаще, чем у пациентов, у которых криоглобулины не определялись [41]. Это свидетельствует о возможности нарастания злокачественности процесса лимфопролиферации у HCV-инфицированных больных. Частота развития ВКНХЛ на фоне СКГ колеблется от 5 до 13%, тогда как в ее отсутствие наблюдается в меньшем диапазоне — от 0,2 до 6,2% [42, 43].

Подтверждением связи хронической HCV-инфекции с развитием ВКНХЛ служат данные, свидетельствующие о более редком ее возникновении у больных, достигших элиминации вируса в результате ПВТ. В частности, в ретроспективном исследовании из Японии частота развития ВКНХЛ у пациентов без лечения и при неэффективном лечении ХГС составила 0,4% через 5 лет, 1,5% через 10 лет и 2,6% через 15 лет, тогда как среди успешно пролеченных пациентов случаи развития лимфомы практически отсутствовали [44].

Для реализации системных внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, по мнению С. Ferrg и соавт. [4], необходимо наличие ряда предрасполагающих факторов, таких как генетические/эпигенетические, географические и особенности окружающей среды.

Показано, что развитие СКГ как в сочетании с ВКНХЛ, так и без лимфомы ассоциировано с аллелями DR5i DQ3 HLA II класса, а ВКНХЛ без КГЕ — с аллелями DR1 и DQ1 [45].

Среди эпигенетических факторов в последнее время большое значение придается роли микроРНК (miR) в патогенезе ряда заболеваний. Удалось установить, что уровень экспрессии miR-16, miR-21 и miR-155 в мононуклеарах периферической крови оказался статистически значимо более высоким при ВКНХЛ, свя-

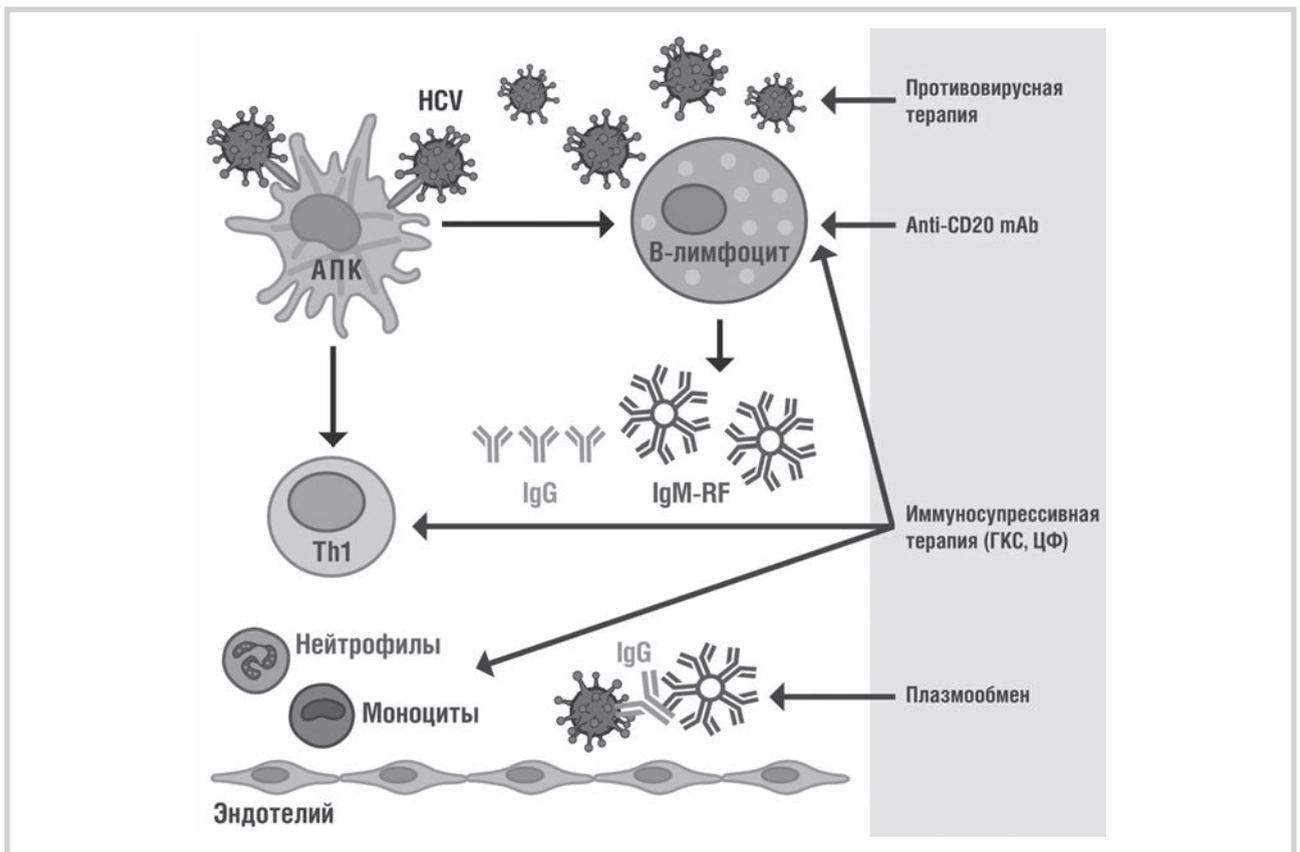


Рис. 2. Принципы терапии КГЕ-В, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией (адаптировано из: Saadoun D. et al., *Rheumatology* 2007;46:1234-1242.)

званной с хронической HCV-инфекцией по сравнению с выраженностью экспрессии этих же miR в группе здоровых лиц, а также среди пациентов, инфицированных HCV без системных проявлений, или больных с СКГ, ассоциированной с HCV, но без лимфомы [46]. Напротив, те же авторы обнаружили, что уровень экспрессии miR26b у инфицированных HCV больных с СКГ и ВКНХЛ оказался достоверно ниже, чем у здоровых лиц и больных с неосложненной HCV-инфекцией. При этом в случае эффективного ПВТ экспрессия miR26b в мононуклеарах периферической крови у пациентов с СКГ достигала значений, сопоставимых с показателями здоровых лиц или инфицированных HCV больных без системных проявлений.

В отношении влияния географического фактора и факторов окружающей среды удалось установить, что, например, аутоиммунный гепатит, ассоциированный с хронической HCV-инфекцией, развивался статистически значимо чаще в такой южной стране, как Италия, по сравнению с Великобританией, также как ВКНХЛ у инфицированных HCV больных встречалась в Италии и в Египте чаще, чем в северных странах Европы (Дания, Швеция) или в США [47–51].

Патогенез ВКНХЛ, как и СКГ, тесно связан с лимфотропностью HCV, поскольку в условиях клональной В-клеточной экспансии формируются предпосылки для генетических aberrаций, в частности транслокации t(14;18) и последующей активации protoонкогена Bcl-2 [4, 52]. Известно, что белок Bcl-2, являясь ингибитором апоптоза, может увеличивать продолжительность жизни В-лимфоцитов и соответственно повышать возможность возникновения новых генетических aberrаций с активацией молекул Bcl-6, c-myc и p53, ответственных за развитие ВКНХЛ у предрасположенных индивидуумов [4, 53, 54]. Относительно недавно в качестве фактора, стимулирующего развитие лимфомы при HCV-инфекции, стали также рассматривать BAFF (или BlyS) [4, 43, 50].

Варианты гистотипов ВКНХЛ, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией, включают лимфому маргинальной зоны

(экстранодальную, нодальную и селезенки), диффузную В-крупноклеточную и реже лимфоплазмочитарную лимфому [4, 14, 40]. Существует предположение, что патогенез прогностически более благоприятных ВКНХЛ, а именно лимфомы маргинальной зоны и лимфоплазмочитарной лимфомы, в большей степени связан с антигенной стимуляцией В-лимфоцитов вирусными белками, тогда как развитие агрессивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы инициируется непосредственным, прямым инфицированием В-клетки [5, 55, 56].

ПВТ с использованием интерферона оказалась эффективной при ВКНХЛ, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией. Эрадикация HCV связана с благоприятным эффектом в виде регрессии проявлений и даже ремиссии высокодифференцированных лимфом [57, 58]. Расширился опыт применения противовирусных препаратов при такого рода лимфомах, в том числе в качестве терапии первого ряда.

В итальянском многоцентровом исследовании с участием 100 инфицированных HCV больных с индолентными ВКНХЛ (лимфомы маргинальной зоны, лимфомы лимфоидной ткани слизистой оболочки — MALT-лимфомы), получавших лечение Peg-IFN и RBV, у 80 удалось добиться авиремии. При этом у 44 из них развилась полная, а у 33 — частичная ремиссия онкогематологического заболевания [59]. В группе из 14 пациентов с лимфомой маргинальной зоны, наблюдавшихся J. Michot и соавт. [60], после курса ПВТ в качестве терапии первого ряда у 11 констатировано исчезновение вируса. Из них у 8 достигнута полная клиническая ремиссия лимфомы, а у 3 — частичная. В случаях с более злокачественными низкодифференцированными ВКНХЛ применение ПВТ после эффективной химиотерапии также целесообразно, так как снижает риск рецидива заболевания [61].

**HCV-инфекция и заболевания почек, не связанные с КГЕ.** В мировой литературе преобладает точка зрения о важной роли HCV как этиологического фактора в развитии патологии почек. В частности, метаанализ F. Fabrizi и соавт. [62], основанный на

изучении 6 публикаций, включавших 107 350 больных, подтвердил существование высокодостоверной связи между HCV-позитивным серологическим статусом и появлением протеинурии. Одновременно на основании оценки 23 публикаций, включавших наблюдения почти за 3 млн пациентов, установлена связь между выявлением анти-HCV и хронической болезнью почек.

Представляют интерес результаты небольшого исследования В. McGuire и соавт. [63] по изучению материалов почечных биоптатов 30 больных, полученных во время трансплантации печени, которую выполняли по поводу ЦП в исходе ХГС. У 25 пациентов обнаружены признаки иммунокомплексного ГН; при этом у 10 из них полностью отсутствовали клинико-лабораторные признаки патологии почек.

В связи с этим представляются важными предложенные рекомендации о необходимости скринингового обследования всех позитивных по HCV пациентов для выявления заболевания почек [63—65] как и необходимости исследования маркеров HCV у больных с диагностированными нефропатиями [66].

В литературе имеется ограниченное число сообщений о возможной этиологической роли HCV в развитии тубулоинтерстициального повреждения почек [67], однако продолжительная вирусемия в большинстве случаев оказалась связана с гломерулярной патологией [64]. Наиболее частым и фактически единственным доказанным вариантом гломерулопатии, ассоциированной с хронической HCV-инфекцией, является МПГН. В исследовании, выполненном на большой группе ветеранов американской армии, установлена высокодостоверная связь между позитивным по HCV серостатусом и развитием МПГН, в отличие от мембранозной нефропатии (МН) [68]. В условиях персистирующей HCV-инфекции МПГН развивается преимущественно в рамках КГЕ-В [69, 70], однако до 1/3 случаев заболевания диагностируется у больных с хронической HCV-инфекцией без сопутствующей СКГ [4].

Патогенез МПГН не-криоглобулинемической природы характеризуется субэндотелиальным отложением иммунных комплексов, включающих в качестве антигена вирусные белки (но не РНК HCV) с последующей активацией системы комплемента по классическому пути [71, 72]. Морфологическая картина характеризуется классической моделью МПГН I типа с мезангиальной экспансией и удвоением базальных мембран капилляров почечного клубочка. В отличие от МПГН на фоне КГЕ-В с характерным для него субэндотелиальным отложением содержащих IgM иммунных депозитов при не-криоглобулинемическом генезе этого типа ГН в составе иммунных комплексов преобладают IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>. В случаях тяжелого поражения печени иммунные депозиты могут быть также представлены IgA [17].

В отсутствие статистически подтвержденной связи хронической HCV-инфекции с иными, чем МПГН, типами гломерулярного повреждения, имеются свидетельства обнаружения различных вариантов заболеваний почечного клубочка у инфицированных HCV больных [27]. При анализе результатов 188 аутопсий больных с ХГС почти у 18% их них выявили МПГН, у 2,7% — МН, а у 23,4% — экспансию мезангиального матрикса без признаков

мезангиальной пролиферации [73]. IgA-нефропатию при хронической HCV-инфекции наблюдали и другие авторы [74, 75].

МН у больных с хронической HCV-инфекцией диагностирована не только в нативных, но и в трансплантированных почках [76]. При этом клиническая картина заболевания мало чем отличалась от идиопатической МН. В одном из китайских исследований выявлены случаи не только МН, но и болезни минимальных изменений, вероятно, ассоциированной с HCV-инфекцией [77].

Имеются указания на возможность развития фокального сегментарного гломерулосклероза у больных, инфицированных HCV [78]. По мнению А. Gupta [17], фокальный сегментарный гломерулосклероз по аналогии с подобной патологией, наблюдаемой при ВИЧ-инфекции, может возникать в результате прямого повреждающего воздействия вируса на подоциты.

В литературе описаны 6 случаев фибриллярного ГН и иммунотактоидной гломерулопатии, диагностированные у больных с HCV-инфекцией [79].

Эффективность ПВТ при заболеваниях почечного клубочка не-криоглобулинемической природы, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией, оценили в достаточно большом количестве публикаций, включавших, однако, лишь единичные наблюдения. В крупном обзоре Ф. Fabrizi и соавт. [80] суммированы данные по лечению МПГН и других гломерулярных болезней. В 19 печатных работах анализировались результаты монотерапии интерфероном или комбинации интерферона с рибавирином у 22 больных. У всех пациентов отмечалось снижение, а у 4 — исчезновение протеинурии.

Еще в 11 публикациях представлены сведения об эффективности монотерапии интерфероном или комбинированного лечения интерфероном/Peg-IFN с рибавирином у 18 пациентов с иными (не МПГН) вариантами заболеваний почечного клубочка. Среди них мезангиальный ГН и IgA-нефропатия у 5 больных, МН — у 8, фокальный сегментарный гломерулосклероз — у 5 пациентов. Снижение уровня протеинурии достигнуто у 14 из 18 больных. Это произошло у всех больных с мезангиальным ГН/IgA-нефропатией и фокальным сегментарным гломерулосклерозом, и только у 50% больных с МН.

Таким образом, в настоящее время установлена этиологическая роль хронической HCV-инфекции в развитии СКГ/КГЕ-В, а также некоторых вариантов В ВКНХЛ и МПГН. Возникающие лимфопролиферативные и аутоиммунные расстройства являются следствием многофакторного и многоэтапного патогенетического процесса.

Во второй части обзора будут рассмотрены вопросы, связанные с патологией эндокринной и сердечно-сосудистой системы, ассоциированной с хронической HCV-инфекцией, а также представлена информация о возможностях современной терапии препаратами прямого противовирусного действия, в том числе при внепеченочных проявлениях этой инфекции.

М.Л. Зубкин является лектором компаний «Бристол-Майерс Сквибб», «ЭббВи», «МСД Фармасьютикалс».

Статья написана при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб»

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis.* 1990;162(2):569-570.  
doi:10.1093/infdis/162.2.569
- Zignego AL, Giannini C, Monti M, Gragnani L. Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. *Digestive Liver Dis.* 2007;39(1):38-45.  
doi: 10.1016/S1590-8658(07)80009-0
- Pham TN, King D, Macparland SA, McGrath JS, Reddy SB, Bursey FR, Michalak TI. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology.* 2008;134(3):812-822.  
doi:10.1053/j.gastro.2007.12.011
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, Antonelli A, Zignego AL. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol.* 2015;7(3):327-343.  
doi:10.4254/wjh.v7.i3.327
- Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology.* 2015;49(6):1345-1360.  
doi:10.1053/j.gastro.2015.08.035
- Zignego AL, Gragnani L, Piluso A, Sebastiani M, Giuggioli D, Fallahi P, Antonelli A., Ferri C. Virus-driven autoimmunity and

- lymphoproliferation: the example of HCV infection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(1):15-31.  
doi:10.1586/1744666X.2015.997214
7. Ferri C., Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, Pileri SA, Zignego AL. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Digestive Liver Dis*. 2007;39(1):13-21.  
doi: 10.1016/S1590-8658(07)80005-3
  8. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, Chen WJ, Chen CJ. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012;206(4):469-477.  
doi:10.1093/infdis/jis385
  9. Maruyama S, Koda Ma, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2013;58(1):11-15.  
doi:10.1016/j.jhep.2012.07.045
  10. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*. 1974;57(5):775-788.  
doi:10.1016/0002-9343(74)90852-3
  11. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, Lacraz A, Diot E, Hermine O, de Saint-Martin L, Cathébras P, Leblond V, Modiano P, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Saadoun D, Cacoub P. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(2):61-68.  
doi:10.1097/MD.0b013e318288925c
  12. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North America*. 2015;41(1):93-108.  
doi:10.1016/j.rdc.2014.09.008
  13. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L Mallet M, Guillaud C, Izzedine H, Plaisier A, Fontaine H, Costopoulos M Le Garff-Tavernier M, Hezode C, Pol S, Musset L, Poynard T, Cacoub P. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-6.  
doi:10.1136/annrheumdis-2015-208339
  14. Dammacco F, Racanelli V, Russi S, Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clin Exper Med*. 2016;1-10.  
doi:10.1007/s10238-016-0410-9
  15. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *New Engl J Med*. 2013; 369(11):1035-1045.  
doi:10.1056/NEJMra1208642
  16. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology*. 1997;25(5):1237-1244.  
doi:10.1002/hep.510250529
  17. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. *Inflammation Allergy Drug Targets*. 2014;13:299-304.  
doi:10.2174/1871528113666140908113841
  18. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Advances Chron Kidney Dis*. 2015;22(5):343-351.  
doi:10.1053/j.ackd.2015.06.003
  19. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury — facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1840-1848.  
doi:10.1093/ndt/gfm205
  20. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia — a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*. 1966;40(6):837-856.  
doi:10.1016/0002-9343(66)90200-2
  21. Retamozo S, Diaz-Lagares C, Bosch X, Bove A, Brito-Zeron P, Gomez ME, Yagüe J, Forns X, Cid MC, Ramos-Casals M. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(5):273-284.  
doi:10.1097/MD.0b013e3182a5cf71
  22. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med*. 2015;128(9):950-955.  
doi:10.1016/j.amjmed.2015.02.017
  23. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1017-1029.  
doi:10.1016/j.cgh.2010.08.026
  24. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Терапевтический архив*. 2000;6:1-5.
  25. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12372-12380.  
doi:10.3748/wjg.v20.i35.12372
  26. Козловская Л.В., Тэгай С.В., Малышко Е.Ю., Лопаткина Т.Н., Косминкова Е.Н. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium Med*. 2002;4(7):337-341.
  27. Лысенко Л.В., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. «Диагностика и лечение нефрита при HBV и HCV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите». *Национальные клинические рекомендации по лечению гломерулонефритов*. Под редакцией Шилова Е.М. Сборник клинических рекомендаций. М.: Белый ветер; 2015.
  28. Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, Messa P, Donato FM. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(12):1815-1827.  
doi:10.1517/14656566.2015.1066333
  29. Ferri C, Antonelli A, Sebastiani M, Colaci M, Zignego AL. The expanding spectrum of clinical features in HCV-related mixed cryoglobulinemia. In: Dammacco F, editor. *HCV infection and cryoglobulinemia*. Milan: Springer-Verlag Italia; 2012.
  30. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская К.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2014;30:46-51.
  31. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:25.  
doi:10.1186/1750-1172-3-25
  32. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1748-1757.  
doi:10.1002/art.30319
  33. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A, Stasi C, Ranieri J, Monti M, Arena U, Iannacone C, Laffi G, Zignego AL. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015;61(4):1145-1153.  
doi:10.1002/hep.27623

34. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, Sansonno S, Russi S, Mariggit MA, Chironna M, Sansonno D. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010;116(3):343-353.  
doi:10.1182/blood-2009-10-245878
35. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю., 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.
36. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinaemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):e58.  
doi:10.1136/annrheumdis-2014-205997
37. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, Schoindre Y, Coppéré B, Blanc F, Musset L, Piette JC, Rosenzweig M, Cacoub P. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010;116(3):326-334.  
doi:10.1182/blood-2009-10-248518
38. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Sellam J, Pérard L, Coppéré B, Karras A, Blanc F, Buchler M, Plaisier E, Ghillani P, Rosenzweig M, Cacoub P. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2531-2540.  
doi:10.1002/art.24703
39. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, Monti M, Ludovisi S, Gragnani L, Mitrevski M, Ranieri J, Fognani E, Piluso A, Grana M, De Silvestri A, Scotti V, Mondelli MU, Zignego AL, Fiorilli M, Casato M. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmunity Rev*. 2015;14(10):889-896.  
doi:10.1016/j.autrev.2015.05.013
40. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, Spinelli JJ, Zheng T, Zhang Y, Franceschi S, Talamini R, Holly EA, Grulich AE, Cerhan JR, Hartge P, Cozen W, Boffetta P, Brennan P, Maynadii M, Cocco P, Bosch R, Foretova L, Staines A, Becker N, Nieters A. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the international lymphoma epidemiology consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(4):451-458.  
doi:10.1016/j.cgh.2008.02.011
41. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM*. 1995;88(2):115-126.
42. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F, Sansonno D. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(5): 245-256.  
doi:10.1097/MD.0b013e31829d2abc
43. Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood*. 2011;117(6):1792-1798.  
doi:10.1182/blood-2010-06-275818
44. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med*. 2007;120(12):1034-1041.  
doi: 10.1016/j.amjmed.2007.06.022
45. De Re V, Caggiari L, Simula MP, De Vita S, Mazzaro C, Lenzi M, Massimo GM, Monti G, Ferri C, Zignego AL, Gabrielli A, Sansonno D, Dammacco F, Libra M, Sacchi N, Talamini R, Spina M, Tirelli U, Cannizzaro R, Dolcetti R. Role of the HLA class II: HCV-related disorders. *Ann New York Academy of Sciences*. 2007;1107:308-318.  
doi:10.1196/annals.1381.033
46. Fognani E, Giannini C, Piluso A, Gragnani L, Monti M, Caini P, Ranieri J, Urraro T, Triboli E, Laffi G, Zignego AL. Role of microRNA profile modifications in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *PLoS One*. 2013;8(5):e62965.  
doi:10.1371/journal.pone.0062965
47. Lenzi M, Johnson PJ, McFarlane IG, Ballardini G, Smith HM, McFarlane BM, Bridger C, Vergani D, Bianchi FB, Williams R. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity. *Lancet*. 1991;338(8762):277-280.  
doi: 10.1016/0140-6736(91)90418-0
48. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125:1723-1732.  
doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.025
49. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*. 2007;297:2010-2017.  
doi:10.1001/jama.297.18.2010
50. Hartridge-Lambert SK, Stein EM, Markowitz AJ, Portlock CS. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology*. 2012;55(2):634-641.  
doi:10.1002/hep.25499
51. Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma. *Critical Rev Oncol/Hematol*. 2015;93(3):246-56.  
doi:10.1016/j.critrevonc.2014.10.008
52. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, Giannini C, Caini P, Monti M, Marrocchi ME, Di Pietro E, La Villa G, Laffi G, Gentilini P. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Int Med*. 2002;137(7):571-580.  
doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00008
53. Forghieri F, Luppi M, Barozzi P, Maffei R, Potenza L, Narni F, Marasca R. Pathogenetic mechanisms of hepatitis C virus-induced B-cell lymphomagenesis. *Clin Development Immunol*. 2012;2012:1-9.  
doi:10.1155/2012/807351
54. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol*. 2013;59(1):169-177.  
doi:10.1016/j.jhep.2013.03.018
55. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with nonhepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Int Med*. 2006;166(19):2101-2108.  
doi:10.1001/archinte.166.19.2101
56. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglob-

- ulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3696-3706.  
doi:10.1002/art.22168
57. Hermine O, Lefèvre F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *New Engl J Med.* 2002;347(4):89-94.  
doi:10.1056/NEJMoa013376
  58. Mazzaro C, De Re V, Spina M, Dal Maso L, Festini G, Comar C, Tirelli U, Pozzato G. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV-positive indolent non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol.* 2009;145(2):255-257.  
doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07565.x
  59. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, Ferretti VV, Ferreri AJ, Bernuzzi P, Merli M, Varettoni M, Chiappella A, Ambrosetti A, Tucci A, Rusconi C, Visco C, Spina M, Cabras G, Luminari S, Tucci M, Musto P, Ladetto M, Merli F, Stelitano C, d'Arco A, Rigacci L, Levis A, Rossi D, Spedini P, Mancuso S, Marino D, Bruno R, Baldini L, Pulsoni A. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1404-1410.  
doi:10.1093/annonc/mdu166
  60. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, Sibon D, Thieblemont C, Dupuis J, Terrier B, Feray C, Tilly H, Pol S, Leblond V, Settegrana C, Rabiega P, Barthe Y, Hendel-Chavez H, Nguyen-Khac F, Merle-Béral H, Berger F, Molina T, Charlotte F, Carrat F, Davi F, Hermine O, Besson C. ANRS HC-13 Lympho-C Study Group Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol.* 2015;90:197-203.  
doi:10.1002/ajh.23889
  61. La Mura V, De Renzo A, Perna F, D'Agostino D, Masarone M, Romano M, Bruno S, Torella R, Persico M. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol.* 2008;49(4):557-563.  
doi:10.1016/j.jhep.2008.06.025
  62. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digest Dis Scie.* 2015;60(12):3801-3813.  
doi:10.1007/s10620-015-3801-y
  63. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ, Accortt NA, Eckhoff DE. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Int Med.* 2006;144(10):735-741.  
doi:10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00007
  64. Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, Messa P, Donato FM. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(12):1815-1827.  
doi:10.1517/14656566.2015.1066333
  65. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis c virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7544-7554.  
doi:10.3748/wjg.v20.i24.7544
  66. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;109:1-99.  
doi:10.1038/ki.2008.81
  67. Kasuno K, Ono T, Matsumori A, Nogaki F, Kusano H, Watanabe H, Yodoi J, Muso E. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):767-775.  
doi: 10.1016/S0272-6386(03)00024-6
  68. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology.* 2002;36(6):1439-1445.  
doi:10.1053/jhep.2002.37191
  69. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Society Nephrol.* 2009;4(1):207-220.  
doi:10.2215/CJN.03710708
  70. Gill K, Ghazianian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int.* 2016;10(3):415-423.  
doi:10.1007/s12072-015-9684-3
  71. Appel GB. Membranoproliferative glomerulonephritis—mechanisms and treatment. *Contributions Nephrol.* 2013;181:163-174.  
doi:10.1159/000348635
  72. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nature Rev Nephrol.* 2015;11(1):14-22.  
doi:10.1038/nrneph.2014.217
  73. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kobayashi M, Kobayashi M, Kumada H. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Int Med.* 1998;37(10):836-840.  
doi:10.2169/internalmedicine.37.836
  74. Ji F, Li Z, Ge H, Deng H. Successful interferon- $\beta$  treatment in a patient with IgA nephropathy associated with hepatitis C virus infection. *Int Med.* 2010;49(22):2531-2532.  
doi:10.2169/internalmedicine.49.4365
  75. Dey AK, Bhattacharya A, Majumdar A. Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy. *Indian J Nephrol.* 2013;23(2):143-145.  
doi:10.4103/0971-4065.109443
  76. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Muñoz MA, Andres A, Praga M, Martinez MA, Usera G, Fuertes A, Oppenheimer F, Artal P, Darnell A, Rodicio JL. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation.* 1997;63(11):1634-1639.  
doi:10.1097/00007890-199706150-00017
  77. Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chinese Med J (Engl).* 2014;127(7):1206-1210.
  78. Stehman-Breen C, Alpers C, Fleet W, Fleet WP, Johnson RJ. Focal segmental sclerosis among patients infected with HCV. *Nephron.* 1999;81(1):37-40.  
doi:10.1159/000045243
  79. Guerra G, Narayan G, Rennke HG, Jaber BL. Crescentic fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Clin Nephrol.* 2003;60:364-368.  
doi:10.5414/CNP60364
  80. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artificial Organs.* 2007;30(3):212-219.  
doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00907.x

Поступила 14.06.2016