

УДК 616.36-002.2:616.61-06]-07

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НСV-АСОЦІЙОВАНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК

Ю.Ю. Рябокони, В.О. Туманський

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

В роботі проведено аналіз клінічних особливостей ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С. Показано, що НСV-асоційований гломерулонефрит діагностовано лише при наявності клініко-біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії. НСV-асоційований гломерулонефрит виявлявся одночасно з хронічним гепатитом С при переважанні ренальної симптоматики над печінковою або виникав на тлі тривалого перебігу хронічного гепатиту С після маніфестації триади Мельтцера та поєднувався з широким спектром інших позапечінкових проявів, асоційованих зі змішаною криоглобулінемією.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ураження нирок.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НСV-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Ю.Ю. Рябокони, В.А. Туманский

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В работе проведен анализ клинических особенностей поражения почек у больных хроническим гепатитом С. Показано, что НСV-ассоциированный гломерулонефрит диагностирован только при наличии клинико-биохимических признаков смешанной криоглобулинемии. НСV-ассоциированный гломерулонефрит выявлялся одномоментно с хроническим гепатитом С при преобладании ренальной симптоматики над печеночной или возникал на фоне длительного течения хронического гепатита С после манифестации триады Мельтцера и сочетался с широким спектром других внепеченочных проявлений, ассоциированных со смешанной криоглобулинемией.

Ключевые слова: Хронический гепатит С, поражение почек.

CLINICAL FEATURES OF HCV-ASSOCIATED RENAL DAMAGE

Y.Y. Riabokon, V.O. Tumanckiy

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

The analysis of the clinical features of renal damage in patients with chronic hepatitis C has been conducted. It has been shown that HCV-associated glomerulonephritis is diagnosed only in the presence of clinical and biochemical features of mixed cryoglobulinemia. HCV-associated glomerulonephritis was detected simultaneously with chronic hepatitis C with the prevalence of renal symptoms over hepatic ones or appeared simultaneously with a persistent course of chronic hepatitis C after manifestation of Meltzer's triad and combined with a wide spectrum of other extracellular manifestations, associated with mixed cryoglobulinemia.

Key words: Chronic hepatitis C, renal damage.

Вступ. HCV-інфекції належить особлива роль у розвитку позапечінкових уражень [1, 2]. Позапечінкові ознаки є або першими проявами HCV-інфекції, або розвиваються через декілька років після виявлення збудника [3, 4]. Роль вірусу як провідного етіологічного чинника є доведеною у розвитку змішаної криоглобулінемії та обумовленого нею криоглобулінемічного синдрому [4, 5].

Ураження нирок є найбільш прогностично значущим проявом HCV-асоційованого криоглобулінемічного синдрому. Більшість дослідників вважають, що ренальна клінічна симптоматика та інші системні прояви змішаної криоглобулінемії корелюють із вмістом циркулюючих змішаних криоглобулінів [6, 7]. Низьким вмістом змішаних криоглобулінів у пацієнтів зі змішаною криоглобулінемією і хронічним гепатитом С (ХГС), імовірно, можна пояснити субклінічні варіанти цього стану [7, 8]. Проте ряд дослідни-

ків припускають [9, 10], що випадки асоціації ХГС з хронічною хворобою нирок без чіткої “ниркової” симптоматики і васкуліта є ранніми стадіями або особливими формами імунотоксичного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту змішаних криоглобулінів. Висловлюється припущення [10], що лабораторні ознаки наявності змішаної криоглобулінемії не є обов'язковою умовою розвитку HCV-асоційованої нефропатії. За результатами прижиттєвого морфологічного дослідження нирок, у хворих на ХГС в стадії цирозу печінки в 25 випадках з 30 при відсутності змішаної криоглобулінемії були виявлені різні варіанти імунотоксичних гломерулопатій, незважаючи на відсутність у більшості хворих вираженої протеїнурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації [10].

Клінічні прояви ураження нирок у хворих з HCV-інфекцією можуть варіювати від змін у аналізах сечі (про-

теїнурія, мікрогематурія) до розвитку швидко прогресуючого нефритного синдрому. Розвитку будь-яких форм гломерулопатій, що верифікуються при морфологічному дослідженні, клінічно відповідає поява значної протеїнурії (>1 г/добу), гематурії, нефритного і нефрозного синдромів [10, 11] при суттєвій варіації темпів розвитку термінальної ниркової недостатності. При поєднанні ХГС зі змішаною кріоглобулінемією і вторинним мембранознопроліферативним гломерулонефритом ниркові та інші системні прояви можуть з'являтися одночасно, а рецидиви гострого нефритного синдрому нерідко співпадають з появою шкірного васкуліту [11].

Причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ХГС вважається розвиток різних варіантів гломерулопатій, однак провідне місце займає мембранозно-проліферативний гломерулонефрит переважно I-го типу, що є найчастішим морфологічним діагнозом при HCV і більш ніж в 80% випадків пов'язаний зі змішаною кріоглобулінемією [12]. Розвиток кріоглобулінемічного гломерулонефриту обумовлений формуванням циркулюючих імунних комплексів, що містять змішані кріоглобуліни, осіданням їх у мікроциркуляторному руслі та ушкодженням стінки судин, тобто розвитком васкуліту [9, 13]. Ниркові депозити спостерігаються при світловій мікроскопії у вигляді лінійних гомогенних відкладень уздовж капілярних стінок клубочків і стінок тубулоінтерстиціальних судин, а також у вигляді гранулярних чітко окреслених від-

кладень у цитоплазмі мезангіальних клітин і парамезангіальних просторів [14]. У складі депозитів при імуногістохімічному дослідженні виявляють структурні та неструктурні білки HCV, імуноглобуліни (як правило IgM, рідше IgG), C3 фракцію комплекменту. Відкладення імунних комплексів в нирках пов'язують з частковим афінитетом IgM-RF до гломерулярного матриксу [13, 14]. В подальшому, в результаті відкладення депозитів у капілярах нирок, запускається каскад патологічних реакцій активації системи комплекменту [15] і факторів згортання крові [9], що супроводжується розвитком часткових тромбозів і реактивним стовщенням базальної мембрани [13, 16]. Відкладення депозитів є стимулом для підсилення проліферативної активності мезангіальних клітин, їх фібробластичної трансформації з підсиленням синтезу мезангіального матриксу, а також міграції імунних клітин з подальшим розвитком фіброзу [7, 13, 14].

Мета дослідження. Проаналізувати клініко-лабораторні особливості ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С.

Матеріали та методи. Під спостереженням було 15 хворих на ХГС з наявністю HCV-асоційованого гломерулонефриту. Вік хворих коливався від 31 до 60 років, в середньому склав $(42,5 \pm 2,9)$ роки. Серед цих пацієнтів чоловіків було 12, жінок – 3. Всі хворі проходили обстеження та лікування в гепатологічному центрі комунальної установи “Обласна інфекційна клінічна лікарня” та в умовах нефрологічно-

го відділення Комунальної установи "Обласна клінічна лікарня".

Для діагностики змішаної кріоглобулінемії спектрофотометричним методом визначали вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові. Використовували методику, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°С та 37°С. Морфологічне дослідження печінки та нирок проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ професором Туманським В.О.

Результати та їх обговорення.

За результатами проведених досліджень встановлено, що у 12 хворих хронічний гломерулонефрит і ХГС були діагностовані одночасно при первинному зверненні за медичною допомогою. У цих пацієнтів протягом 3-8 місяців до звернення з'являлися скарги печінкового та позапечінкового характеру з переважанням останніх. Слід зазначити, що серед цих хворих кожен другий (6) вказував на перенесений раніше гострий вірусний гепатит нез'ясованої етіології за 15-23 роки до теперішнього захворювання, при цьому в той же час ці пацієнти відзначали масивні інвазивні втручання, а саме операції, травми, опіки, що супроводжувалися гемотрансфузіями.

У 2 пацієнтів HCV-асоційоване ураження нирок виникло через 5 і 7 років перебігу ХГС з моменту етіологічного підтвердження діагнозу. У цих випадках за рік до розвитку гломерулонефриту відбулася маніфестація HCV-асоційованого геморагічного

кріоглобулінемічного васкуліту з ураженням шкіри та суглобів.

У 1 хворого перші клінічні прояви захворювання характеризувалися розвитком геморагічного васкуліту з ураженням шкіри, суглобів і нирок, а також наявністю цитолітичного синдрому, що розвинулися через 2 роки після оперативного втручання та гемотрансфузій з приводу кровотечі з виразки 12-типалої кишки. Проте обстеження на маркери вірусних гепатитів й відповідно підтвердження ХГС відбулося аж через 5 років.

Хворі на ХГС з ураженням нирок скаржилися на виражену слабкість й швидку втомлюваність (15); у кожного третього пацієнта ураження нирок відбулося на тлі клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з характерними шкірними висипаннями на нижніх кінцівках й артралгій (5). Пацієнти також скаржилися на тяжкість у правому підбер'ї (4), нудоту й зниження апетиту (3), тривалий субфебрилітет (5), зниження маси тіла (3), періодичні носові кровотечі (2), свербіж шкіри (1).

У більшості хворих (13) було виявлено збільшення розмірів печінки на 2-5 см, що при подальшому дослідженні підтверджено результатами УЗД, яке показало також наявність дифузних змін паренхіми печінки (11); збільшення розмірів селезінки у кожного четвертого хворого (4) та появу ознак портальної гіпертензії і розширення селезінкової вени у кожного п'ятого пацієнта (3). Проте аналіз печінкових проб показав нормальну активність АЛАТ у сироватці крові у по-

ловини хворих з HCV-асоційованим ураженням нирок (8), у 6 хворих активність цього ферменту коливалася в межах від 0,9 до 1,7 ммоль/год.л, лише в 1 пацієнта перевищила 3-и норми й склала 4,4 ммоль/год.л. Ознаки мезенхімально-запального процесу з високим рівнем тимолової проби (від 7,7 до 20,0 од.) було визначено у 7 хворих, підвищення вмісту загального білірубіну до 30,0 мкмоль/л – лише в 1 випадку.

Серед ознак ренальної симптоматики виявлені такі: набряки нижніх кінцівок (7), в 1 випадку набряки були генералізованого характеру; симптоматична артеріальна гіпертензія у половини хворих (8). За результатами проведених обстежень у хворих було діагностовано хронічний гломерулонефрит. У всіх хворих на ХГС з ураженням нирок виявлялася протеїнурія в межах від 0,26 до 6,6 г/л, яка у кожного третього пацієнта (5) перевищувала 1 г/добу. У всіх хворих у сечі знайдено еритроцити: у 11 пацієнтів від 6 до 40 в полі зору, а у 4 хворих – в 2/3 полях зору. Зміни в загальному аналізі сечі супроводжувалися у 10 пацієнтів підвищенням вмісту креатиніну крові до 149-1290 мкмоль/л та сечовини крові до 8,6-30,0 ммоль/л. При ультразвуковому дослідженні нирок у всіх хворих відзначено дифузні зміни їх паренхіми. В 2-х випадках за умов тяжкого ураження нирок проводився гемодіаліз.

В гемограмі хворих на ХГС з наявністю ураження нирок в рамках змішаної кріоглобулінемії розвиток анемії виявлено у 14 пацієнтів (зі знижен-

ням кількісного вмісту еритроцитів від $3,9$ до $2,0 \times 10^{12}/л$) та гемоглобіну (від 112 до 71 г/л); лейкопенії – у 7 хворих (від 3,7 до $3,0 \times 10^9/л$); тромбоцитопенії – в 4 випадках (від 126 до $50 \times 10^9/л$).

У всіх хворих на ХГС з ураженням нирок розвиток гломерулонефриту відбувався на тлі біохімічних або клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії з підвищенням вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові від 3,5 до 5,0 опт. од., в середньому до $(4,21 \pm 0,13)$ опт. од. при референтних значеннях нижче за 2,5 опт. од. У кожного третього хворого мало місце клінічна маніфестація кріоглобулінемічного синдрому з формуванням тріади Мельцера. Ураження нирок за HCV-асоційованої кріоглобулінемії поєднувалося з розвитком інших позапечінкових проявів, а саме ураженням щитоподібної залози (4), розвитком цукрового діабету 2-го типу (2), сенсорної поліневропатії (1), синдрому Рейно (1).

З урахуванням невисокої частоти реєстрації ураження нирок при хронічній HCV-інфекції та складності діагностики наводимо **власні клінічні спостереження**.

Клінічне спостереження 1. Хворому Т., 1981 р. н. (карта стаціонарного хворого № 18075), діагноз “хронічна хвороба нирок I стадії, гломерулонефрит, асоційований з ХГС, нефротичний синдром” був встановлений у 2012 році в нефрологічному відділенні КУ “ОКЛ”. З анамнезу стало відомо, що протягом останніх 6-ти місяців відзначав виражену слабкість, швидку

втомлюваність, набряки нижніх кінцівок. У 1994 році перехворів на гострий вірусний гепатит, етіологія якого на той час не була з'ясована.

На момент госпіталізації виявлялися набряки нижніх кінцівок, збільшення розмірів печінки на 3 см, що було підтверджено при УЗД, а також виявлено підвищення ехогенності паренхіми печінки, розширення селезінкової вени, наявність асцити. В загальному аналізі крові помірно виражена анемія – еритроцити $3,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 116 г/л, тромбоцитопенія – $130 \times 10^9/л$, лейкоцити $4,0 \times 10^9/л$, ШОЕ 49 мм/год. У загальному аналізі сечі: питома вага 1,020, білок 6,6 г/л, еритроцити до 10 в полі зору, лейкоцити до $\frac{1}{4}$ поля зору, епітелій плоский до 10 в полі зору, епітелій нирковий до 10 в полі зору, циліндри гіалінові до 2 в полі зору, циліндри зернисті 0-1 в полі зору. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 10 мкмоль/л, активність АлАТ 0,20 ммоль/год.л, тимолова проба 1,7 од., глюкоза 4,5 ммоль/л. Виявлено зниження вмісту загального білка до 43 г/л й альбумінів до 19 г/л, підвищення вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів в 2 рази. Вміст креатиніну склав 104 мкмоль/л, сечовини – 4,2 ммоль/л. Показники тіреоїдної функції були в межах референтних значень. При УЗД нирок ехоознак патології не виявлено. При дослідженні маркерів вірусних гепатитів у крові методом ІФА виявлено anti-HCV, методом ПЛР – HCV RNA. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 4,73 опт. од.

Результати проведення морфологічного дослідження біоптату нирки (№ V5389/12 від 6.11.2012) такі: в 2-х клубочках виражені склеротичні зміни зі зрощенням периферійних капілярних петель з капсулою Боумена. В інших клубочках визначається дифузна проліферація мезангіальних клітин від слабкої до помірно вираженої, вогнищеве помірне збільшення мезангіального матриксу, фрагменти потовщення базальної мембрани. У клубочках значно зменшено сечовий простір за рахунок розширення площі судинного клубочка. Просвіти капілярних петель мало змінені: порожні або з незначною кількістю еритроцитів. Епітелій каналців набряклий з ознаками білкової дистрофії. Помірно виражений інтерстиціальний склероз. Запальних тубуло-інтерстиціальних змін не спостерігається. Патоморфологічний висновок: вказані зміни відповідають мезангіопрولیферативному гломерулонефриту (рис. 1).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, ХГС та HCV-асоційоване ураження нирок було діагностовано одночасно при переважанні ренальної симптоматики за рахунок розвитку мезангіопрولیферативного гломерулонефриту з нефротичним синдромом.

Дані сучасної літератури свідчать, що у ряді випадків, особливо при субклінічному перебігу ХГС, ренальна симптоматика може стати клінічним дебютом інфекційного процесу [15] або домінувати у клінічній картині захворювання та визначати найближчий прогноз [16, 17]. При цьому морфоло-

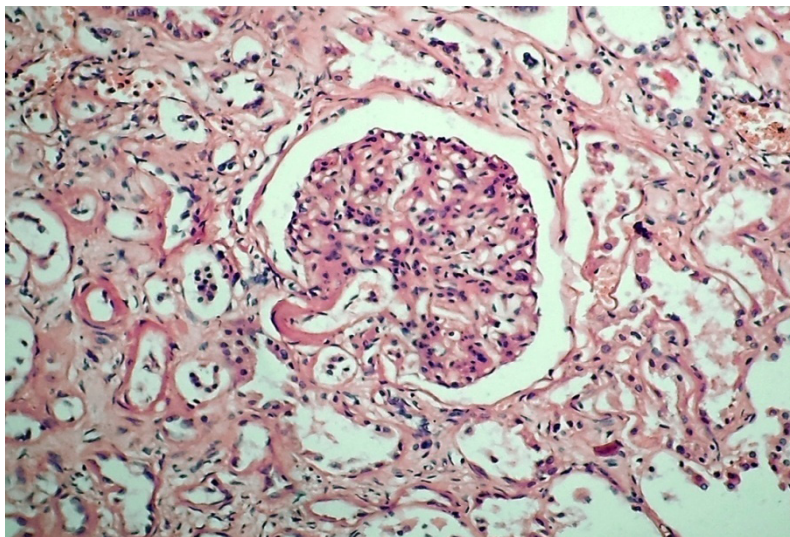


Рисунок 1. Морфологічна картина нирки у хворого Т., 1981 р. н. з HCV-асоційованим мезангіопротліферативним гломерулонефритом. Забарвлення гематоксилін-еозином ($\times 1000$).

гічні зміни найчастіше характеризуються формуванням мембранозно-проліферативного гломерулонефриту, який більш ніж в 80 % випадків пов'язаний зі змішаною криоглобулінемією [12].

Клінічне спостереження 2. Хворому Д., 1971 р. н., діагноз ХГС (anti-HCV +, HCV RNA +, 3a генотип) малої активності вперше був встановлений в 2007 році. Проте з анамнезу захворювання відомо, що геморагічний васкуліт з ураженням суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок було діагностовано ще в 2002 році при лікуванні в ревматологічному відділенні КУ "ОКЛ". При надходженні до стаціонару пацієнта турбували слабкість, артралгії переважно в ліктьових та колінних суглобах, поява висипань на нижніх кінцівках. При огляді виявлено субфебрилітет, дрібноплямисті геморагічні висипання на шкірі обох гомілок, стоп, колінних і ліктьових суглобів. У сечі тоді виявле-

но високу протеїнурію – 4,9 г/л, еритроцити – все поле зору, лейкоцити – $\frac{1}{2}$ поля зору. При біохімічному дослідженні крові показники сечовини та креатиніну, білірубіну та тимолової проби були не змінені, активність АлАТ у сироватці крові перевищувала норму в 1,5 рази, високим був вміст С-реактивного білка. На маркери вірусних гепатитів хворий не був обстежений, проте за даними епідеміологічного анамнезу було відомо, що два роки тому був прооперований з приводу перфорації виразки 12-типалої кишки, операція супроводжувалася гемотрансфузіями. Після лікування преднізолоном, азатиоприном, нестероїдними протизапальними препаратами, амінокапроною кислотою, тренталом, хворого виписали з позитивною динамікою. У подальшому в клінічній картині захворювання переважав хронічний гломерулонефрит з вираженим нефротичним синдро-

мом, тому пацієнт 1-2 рази на рік лікувався в нефрологічному відділенні КУ "ОКЛ" ЗОР. Нефротичний синдром був трансформований в сечовий, проте мали місце часті загострення хронічного гломерулонефриту з рецидивами нефротичного синдрому. Через 3 роки відбулося стабільне підвищення показників азотемії (креатинін крові в межах 129-232 мкмоль/л) та артеріальної гіпертензії. З 2005 року відзначено підвищення активності АЛАТ в межах 1,8-2,3 ммоль/год.л. Вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів у 2007 році: було виявлено anti-HCV і HCV RNA, 3а генотип. При УЗД відзначено збільшення розмірів печінки та селезінки, підвищення ехогенності паренхіми печінки. У 2009-2010 роках активність АЛАТ у сироватці крові коливалася в межах 340-172 од. (норма до 45 од.) при незмінених показниках

вмісту білірубину і тимолової проби. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 3,50 опт. од.

У 2009 році проведено морфологічне дослідження печінки (№ 28243-47/09), за результатами якого виявлено незначно підсилений поліморфізм ядер гепатоцитів, орієнтовно в 70% гепатоцитів – велико- та середньокраплиний стеатоз, у 10 % – білкова дистрофія середньої інтенсивності, у поодиноких гепатоцитах – явища балонного цитолізу. Внутрішньоклітинні холестази відсутні. У 18 часточках виявлено 10 вогнищ імуноклітинного килинга гепатоцитів і 6 тілець Каунсильмена. В 6 часточках – слабка сегментарна інфільтрація внутрішньочасткових синусоїдів лімфоцитами. У деяких часточках визначається сегментарна колагенізація внутрішньочасткових синусоїдів і слабка колагенізація централобулярних

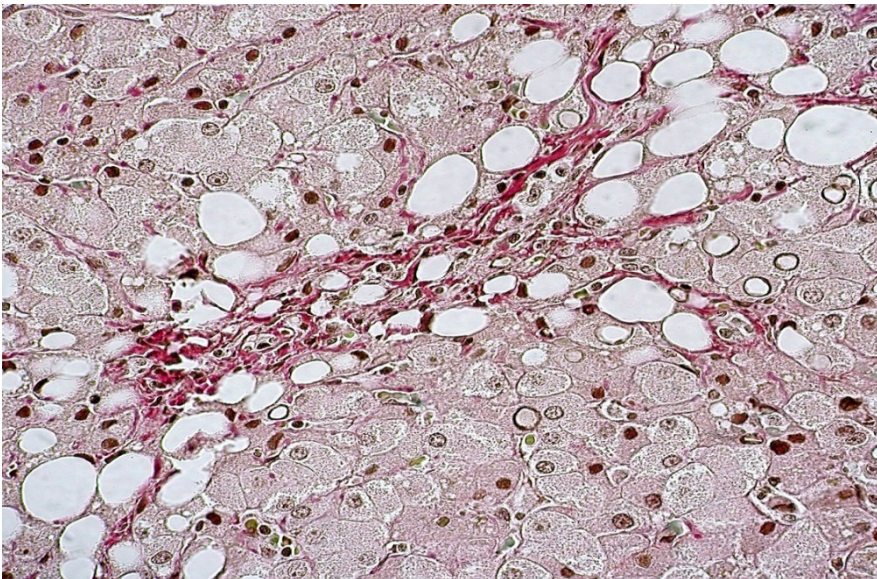


Рисунок 2. Морфологічна картина печінки хворого Д., 1971 р. н., на ХГС з активністю А1, стадією F1, наявністю клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії та ураження нирок. Забарвлення Ван-Гізон $\times 1000$.

вен. У всіх портальних трактах – слабкий фіброз, в 11 – середнього ступеня інфільтрація імуніцитами з утворенням 11 імуноклітинних східчастих некрозів. **Висновок:** стеатоз 70 % гепатоцитів (S 3), помірна активація імуноклітинної системи (A 1) й колагенутворення в печінці (F 1) (рис. 2).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворого такі позапечінкові прояви HCV-інфекції, як геморагічний васкуліт з характерною локалізацією висипу та розвитком гломерулонефриту з нефротичним синдромом, імовірно, були першими проявами HCV-інфекції. Ренальна симптоматика тривалий час домінувала в клінічній картині HCV-інфекції, що обумовило пізню специфічну діагностику. Результати морфологічного дослідження гепатобіоптатів: насамперед низька стадія фіброзу печінки та помірно виражені явища імуноклітинного запалення, також демонструють превалювання позапечінкових проявів ХГС над печінковими.

Ряд дослідників [18, 19] звернули увагу на високу частоту системних

проявів, в тому числі ураження нирок з розвитком гломерулонефриту, у хворих на ХГС переважно малої активності. Ураження нирок вважають прогностично несприятливим фактором [20, 21]. У 15 % хворих на ХГС з гломерулонефритом, що розвинувся за наявності змішаної кріоглобулінемії, відзначено прогресування ниркової недостатності й необхідність застосування гемодіалізу [22].

Висновки.

1. HCV-асоційоване ураження нирок характеризується розвитком гломерулонефриту, який діагностовано лише за наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

2. HCV-асоційований гломерулонефрит і ХГС виявляються одночасно при переважанні ренальної симптоматики над печінковою або виникає на тлі тривалого перебігу ХГС після маніфестації тріади Мельтцера та поєднується з широким спектром інших позапечінкових проявів, асоційованих зі змішаною кріоглобулінемією.

Література

1. Голубовська О. А. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С // О. А. Голубовська / Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 1-3.
2. Marcellin P. Viral hepatitis: impressive advances but still a long way to eradication of the disease / P. Marcellin, T. Asselah // *Liver International*. – 2014. – Vol. (34), Suppl. 1. – P. 1-3.
3. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study / M.-H. Lee, Yang Hwai-I., Lu Sheng-Nan [et al.] // *The journal of infectious diseases*. – 2012. – Vol. 206. – P. 469-477.
4. Khattab M. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection / M. Khattab, M. Eslam, S.M. Allavian // *Hepat. Mon.* – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 258-269.
5. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians / R. H. A. Mohammed, H. I. ElMakhzangy, A. Gamal [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1373-1380.

6. Урясьєва О. О. Ризик розвитку реальної дисфункції у хворих із прогресуючою змішаною криоглобулінемією / О. О. Урясьєва // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 22-24.
7. Roccatello D. Multi study on hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis / D. Roccatello, A. Fornasieri, O. Giachino // *Am. J. of Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49 (1). – P.69-75.
8. Liakina V. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection / V. Liakina, D. Speiciene, A. Irnius // *Med. Sci. Monitor.* – 2002. – Vol. 8 (1). – P. 31-36.
9. Добронравов В. А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В. А. Добронравов, Н. В. Дунаева // *Нефрология.* – 2008. – № 4. – С. 9-19.
10. McGuire B. M. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation / B. M. McGuire, B. A. Julian, J. S. Bynon // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144 (10). – P. 735-741.
11. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy / A. A. Sabry, M.A. Sobh, W. L. Irving [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 239-245.
12. Agvello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatic virus infection / V. Agvello // *Springer. Semin. Immunopathology.* – 1997. – Vol. 19. – P. 111-129.
13. Fornasieri A. Type II cryoglobulinemia hepatitis C virus infection: glomerulonephritis / A. Fornasieri, G. D'Amigo // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11 (4). – P. 25-30.
14. Sansonno D. Hepatitis-virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferativ glomerulonephritis / D. Sansonno, L. Gesualdo, C. Manno // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25 (5). – P. 1237-1244.
15. Zignego A. Prevalence rearrangement in patients with chronic hepatitis C related mixed cryoglobulinemia with or without B-lymphomas / A. Zignego, C. Ferri, F. Glannelli // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137 (7). – P. 571-580.
16. Козловская Л. В. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Л. В. Козловская, Н. А. Мухин, Н. Б. Гордовская // *Клиническая медицина.* – 2001. – № 4. – С. 32-35.
17. Wong W. Hepatitis C and renal insufficiency / W. Wong, M. Denton, H. G. Rennke // *Am. J. of Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44. – P. 924-929.
18. Крель П. Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П. Е. Крель, О. Д. Цинзерлинг // *Терапевтический архив.* – 2009. – № 11. – С. 63-68.
19. Gumber S. C. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations / S. C. Gumber, S. Chopra // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123 (8). – P. 615-620.
20. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Guiglioli // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 33. – P. 355-374.
21. Golubovska O, Herasun B, Kondratiuk L, Nepomnyashchii V, Bezrodna O, Sukach M, Hrytsko R. Clinical and morphological features of kidneys' damage in patients with chronic hepatitis C // *Journal of Hepatitis* – 2016: Vol. 2 No. 2: 15-19.
22. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis / A. Tarantino, M. Campise, G. Banfi [et al.] // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47. – P. 618-623.