

## Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечение

**Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская, Е.Ю. Малышко, С.В. Тэгай, Ю.В. Коротчаева, В.А. Варшавский, Н.Г. Мирошниченко, С.Ю. Милованова, Н.А. Константинова**  
Кафедра терапии и профзаболеваний, кафедра нефрологии и гемодиализа ФППО, кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова; кафедра экспериментальной физики медико-биологического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

## Cryoglobulinemic glomerulonephritis: peculiarity of course and treatment

**L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya, E.U. Malyshko, S.V. Taegai, U.V. Korotchaeva, V.A. Varshavsky, N.G. Miroshnichenko, S.U. Milovanova, N.A. Konstantinova**

*Ключевые слова: криоглобулинемия, гепатит С (HCV), мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН).*

Впервые о возможности поражения почек при криоглобулинемии сообщил в 1966 году М. Meltzer и соавт. [19]. В последующие годы были опубликованы лишь отдельные наблюдения различных клинико-морфологических вариантов поражения почек при смешанной криоглобулинемии (СКГ). По классификации J.L. Broquet 1974 года, которая не утратила своего значения и теперь, смешанные криоглобулины (КГ) состоят из иммуноглобулинов разных классов, чаще IgG и IgM со свойствами ревматоидного фактора (РФ) – моноклонального IgMκ (II тип) и поликлонального IgM (III тип). Несмотря на то, что вовлечение почек возможно и при III и при II типах СКГ, высокой нефритогенностью обладает II тип, что убедительно показано в эксперименте.

### Этиология

Проблема СКГ в последние 10 лет получила новое развитие, что, несомненно, связано с открытием в 1989 году вируса гепатита С и установлением тесной связи СКГ с HCV-инфекцией. По нашим данным, частота выявления СКГ среди 130 больных гепатологического отделения с установленным диагнозом хронического вирусного гепатита С составила 37% [3], что совпадает с данными литературы (от 34% в Италии до 54% во Франции) [4]. В то же время частота маркеров HCV среди 50 больных, отобранных по признаку наличия у них СКГ из разных отделений клиники (1996–1998 гг.), составила 75% (у 38 больных были выявлены HCV-АТ, у большинства из них также и HCV-РНК в сыворотке крови и криопреципитатах), что совпадает с результатами других исследователей (от 75 до 100%) [4, 5]. Маркеры HCV, в том числе HCV-РНК, обнаруживают не только в

сыворотке крови больных СКГ, криопреципитатах, но и в клетках печени, периферических мононуклеарных клетках, костном мозге [9].

В 1993 году R.J. Johnson и соавт. [16] сообщили о 8 больных с наличием антител к вирусу гепатита С и протеинурией (ПУ), при биопсии почек у всех больных был выявлен МКГН, близкий к идиопатическому МКГН I типа (у 3 из них обнаружена СКГ). В исследованиях этих же авторов (1994 год) при большем числе наблюдений (34 больных с HCV-инфекцией) среди 19 больных с МКГН у 47% была выявлена СКГ на момент биопсии почки и у 74% – в последующие несколько месяцев; у 5 больных СКГ не была обнаружена при повторных исследованиях, в связи с чем МКГН у них был квалифицирован как некриоглобулинемический HCV-ассоциированный МКГН. В наблюдении японских исследователей [29] среди 10 больных с МКГН 6 имели HCV-антитела и HCV-РНК в крови, и у 5 в динамике были выявлены циркулирующие КГ. Связь криоглобулинемического МКГН с HCV-инфекцией в дальнейшем была подтверждена и в исследованиях, проведенных в Европе (Италия, Испания, Франция), США и Японии. Так, по данным Итальянского регистра почечных биопсий за 1996 год, HCV-инфекция была выявлена у 17,8% больных с МКГН и у 88,4% больных с криоглобулинемическим МКГН [15]. В сообщении G. Rostoker и соавт. ни у одного из 35 больных с МКГН и отсутствием СКГ не были обнаружены маркеры HCV-инфекции [24].

### Патофизиология

Выдвинуты различные гипотезы развития СКГ. Среди них обсуждается значение длительной антигенной

*Адрес для переписки: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра терапии и профзаболеваний*  
*Телефон: 248-59-59. Козловская Лидия Владимировна*

стимуляции, суперантигенные свойства инфекционных агентов, особенно HCV, генетическая предрасположенность, перекрестная реактивность антигенсвязывающей части криобелков, активация проонкогенов, сниженный клиренс иммунных комплексов в печени.

Обнаружение тесной связи СКГ с вирусом гепатита С (хотя не исключается и возможная роль в развитии СКГ других гепатотропных вирусов, вируса Эпштейна–Барра и др.) позволило не только сузить рамки «эссенциальной» СКГ, но и с новых позиций рассматривать механизмы приспособления к вирусной инфекции. Персистенция вируса гепатита С – главное условие проявления его лимфотропного действия. Ревматоидный фактор (РФ) – поликлональный (IgM) или моноклональный (IgMκ), вырабатываемый особой популяцией В-лимфоцитов CD5+ (или B1) в печени и костном мозге, под влиянием антигенной стимуляции при определенных условиях соединяется в циркуляции или *in situ* с анти-HCV IgG, образуя смешанные КГ соответственно III или II типа. СКГ II типа выявляется почти исключительно в ассоциации с HCV. Депозиты иммунных комплексов, содержащие преципитаты КГ, в стенках сосудов малого и среднего калибра, сопровождаясь потреблением комплемента, приводят к развитию иммунокомплексного васкулита и поражению почек [6, 18].

В эксперименте на мышах установлено, что IgMκ РФ, выделенный от больного с ГН и хронической HCV-инфекцией, при внутривенном введении мышам фиксировался в клубочках их почек, вызывая поражение, сходное с криоглобулинемическим ГН человека. Нефрит у мышей не индуцировался РФ, выделенным от больных без ГН, несмотря на отсутствие существенной разницы по идиотипу и физико-химическим свойствам [14].

Предполагают, что моноклональный компонент (IgMκ РФ) СКГ II типа, ассоциированный с HCV-инфекцией, благодаря наличию в его антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотипа обладает уникальной способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с фибронектином мезангиального матрикса, чем объясняют высокую частоту развития ГН при СКГ II типа (в 3 раза чаще по сравнению с III типом) [14]. По-видимому, существует и генетическая предрасположенность к продукции криоглобулинов и моноклонального РФ у лиц с полиморфизмом 51p1Vh-гена иммуноглобулинов [26].

К развитию МКГН приводит отложение иммунных комплексов, состоящих из IgMκ РФ и анти-HCV IgG в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек.

В ранних исследованиях ГН, ассоциированного со СКГ, антигены HCV в ткани почек не находили, в более поздних работах с использованием более чувствительных моноклональных антител стали выявлять структурные белки вируса С22 и другие в иммунных отложениях в клубочке и интерстиции [25].

Иммунное воспаление в почке развивается через локальную активацию комплемента, образование хемотаксических факторов, привлечение лейкоцитов – моноцитов и нейтрофилов, освобождение ими оксидантов и протеаз, повреждение клеток клубочков и базальной мембраны с изменением клубочковой проницаемости [14].

Повреждению почек может способствовать и дисбаланс между гуморальным и клеточным иммунитетом, возникающий в результате снижения под влиянием HCV-инфекции продукции Th1-типа цитокинов (интерферон-гамма, ИЛ-2, TNF-альфа и др.), увеличения образования цитокинов Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), уменьшения продукции цитотоксических Т-клеток [23].

## Морфология

Морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом МКГН имеют некоторые особенности, позволяющие отличать его от идиопатического МКГН I типа. Этими особенностями являются: 1) внутрикапиллярные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии; 2) гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами (число инфильтрирующих моноцитов в острую стадию заболевания может достигать 80 клеток в одном клубочке, что в среднем в 4 раза больше, чем у больных активным пролиферативным волчаночным нефритом); 3) выраженное удвоение и утолщение базальной мембраны клубочков почек (в большей степени за счет расположения по периферии моноцитов, чем в связи с интерпозицией мезангиального матрикса и мезангиальных клеток); 4) васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки. Склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно. Однако примерно в 10% случаев обнаруживается картина МКГН с зонами центральнобулярного склероза. Морфологическая и иммунологическая картина напоминает идиопатический лобулярный МКГН I типа, за исключением выраженной моноцитарной инфильтрации.

У части больных, обычно с умеренно выраженным мочевым синдромом, в том числе после интенсивной терапии, при гистологическом исследовании биопсийного материала почки отмечается картина мезангиального пролиферативного ГН.

На неблагоприятный прогноз криоглобулинемического ГН указывает обнаружение массивных внутрикапиллярных (внутрипросветных) тромбов и васкулит почечных артерий [9].

У наблюдаемых нами больных с СКГ и поражением почек – 14 из 50 больных (1-я серия наблюдений – 1996–1998 гг.) и 30 из 107 больных (2-я серия наблюдений – 1998–2001 гг.) – биопсия почек в острый период болезни проведена соответственно у 9 и 21 больного, у большинства из них выявлен МКГН (у 5 из 9 больных и у 15 из 21); у остальных больных преобладали изменения, соответствующие картине мезангиального пролиферативного ГН.

По данным О. Трежо и соавт. (2001 г.) [28], морфологическое исследование, проведенное 32 больным с СКГ и поражением почек, выявило у 12 – МКГН, у 12 – мезангиально-пролиферативный ГН и у 8 – фокально-сегментарный ГН.

## Клиника

Клинически поражение почек, связанное с СКГ, обычно появляются через несколько месяцев или лет (в среднем через 4 года) после первых симптомов СКГ, хотя у отдельных больных (примерно в 14%) они могут возникать одновременно с другими системными признаками и даже предшествовать им («нефритические маски» СКГ).

Системные проявления криоглобулинемического синдрома: кожная пурпура, синдром Мельтцера (слабость, пурпура, артралгии), поражение почек, нейропатия, синдромы Рейно и Шегрена, поражение желудочно-кишечного тракта наблюдались нами в целом у 67% больных, причем частота выявления большинства симптомов, возникающих в рамках СКГ, включая и такие редкие, как поражение мелких ветвей легочной артерии, прямо коррелировала с высоким уровнем и II типом СКГ. Это совпадает с результатами других авторов, также отметивших большую частоту клинических симптомов при СКГ II типа (61%) по сравнению с III типом (21%) [11].

Чаще криоглобулинемический нефрит проявляется умеренной протеинурией и эритроцитурией без прогрессирования в ХПН в течение многих лет. Среди 14 больных с поражением почек и СКГ (у 12 в ассоциации с вирусом гепатита С) 1-й серии наблюдений, умеренный мочевого синдром был отмечен нами у половины больных, у остальных – клиническая картина характеризовалась развитием нефротического (у 3) или остронефритического (у 4) синдромов в дебюте или при обострении васкулита. Эти данные в целом совпадают с данными литературы (согласно результатам G. D'Amico, соответственно у 55, 25 и 20% больных) [9] и более поздними результатами собственного исследования. Среди 30 больных с поражением почек и СКГ (у 16 в ассоциации с вирусом гепатита С) 2-й серии наблюдений умеренный мочевого синдром (латентный нефрит) был выявлен у 16 (53%) больных, начало с остронефритического и нефротического синдромов отмечено соответственно у 5 (16,6%) и 9 (30%) больных.

Особенностью всех форм поражения почек в рамках СКГ является раннее развитие артериальной гипертензии, ее частота оценивается от 50 до 80–90% [9]. В двух сериях наших наблюдений артериальная гипертензия была выявлена соответственно у 84 и 86% больных СКГ.

## Диагноз и дифференциальный диагноз

Связь МКГН с HCV-инфекцией и СКГ подтверждается обнаружением в сыворотке крови и криопреципитатах маркеров HCV (антител к HCV и HCV-РНК), повышением уровня КГ сыворотки крови более 100 мкг/мл (в нашем наблюдении до 2000–4000 мкг/мл), выявлением РФ (по нашим данным, у 76% больных), снижением уровня компонентов комплемента, особенно С4 и в меньшей степени С3, СН50 (по нашим данным, снижение СН50 отмечено у 56% больных). Характерно выявление и большого спектра других аутоантител (АНФ, АТ к гладкой мускулатуре, антимитохондриальных, антифосфолипидных АТ, АТ к тиреоглобулину).

Важное значение имеет гистологическая картина почечного биоптата с определением у лиц, инфици-

рованных HCV, HCVcore-антигенов в клубочках почек с помощью моно- и поликлональных антител для дифференциального диагноза ГН, ассоциированного с вирусом гепатита С, от других типов нефрита [22].

## Течение и прогноз

Течение криоглобулинемического МКГН, ассоциированного с HCV, по сравнению с идиопатическим МКГН в целом относительно более доброкачественное, однако среди наблюдаемых нами больных с остронефритическим синдромом (у 3 из 4 больных в 1-й серии и у 4 из 5 больных во 2-й серии наблюдений) в дальнейшем нефрит принял быстро прогрессирующее течение: быстро нарастали азотемия, анемия, отмечена злокачественная гипертензия, прогноз был неблагоприятным. В наблюдении А. Tarantino и соавт. (1995 г.) [27] среди 105 больных, прослеженных около 10 лет, «почечная» смерть (перевод на регулярный гемодиализ) отмечена только у 6 человек, причиной смерти 27 других умерших за этот период больных были системный васкулит, сердечно-сосудистые и церебральные осложнения. По данным О. Trejo и соавт. (2001 г.) [28], наблюдавших в течение 10 лет 443 больных с СКГ, повышение креатинина сыворотки крови (более 1,5 мг/дл) отмечено у 115 (26%) больных, протеинурия – у 87 (20%) больных.

Среди клинических критериев неблагоприятного прогноза, на основании наших наблюдений и многофакторного анализа, проведенного А. Tarantino и соавт. [27], имеют значение старший (более 50 лет) возраст, рецидивирующая пурпура, повышение в дебюте заболевания креатинина, низкий уровень комплемента, высокий уровень криокрита (отношение объема осажденных КГ к остальному объему плазмы) – более 10%.

В 1-й серии наших наблюдений, где СКГ оценивалась количественно с определением типа, у всех 7 больных с наиболее тяжелым течением нефрита (у 5 в ассоциации с вирусом гепатита С) отмечен высокий (более 1000 мкг/мл) уровень СКГ II типа. При динамическом наблюдении за больными выявлена прямая корреляция между выраженностью криоглобулинемии и нарастанием уровня креатинина, что позволяет рассматривать высокий уровень СКГ II типа у больных с ГН как фактор риска его прогрессирования [1, 2]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования M.G. Ercilla и O. Vinas [13], согласно которым повышенный уровень креатинина в сыворотке крови наблюдался у половины больных с криокритом более 5% и только у 16% больных с криокритом менее 5%. В связи с этим представляется важным мониторинг уровня криоглобулинов у больных с HCV-инфекцией для проведения ранней терапии и предупреждения развития тяжелого поражения почек.

## Лечение

До недавнего времени тактика ведения больных с «эссенциальной» СКГ сводилась при нетяжелом течении заболевания (пурпура, артралгии, астенический синдром) к профилактике простуд, общеукрепляющим мероприятиям, гипоаллергенной диете, назначению НПВП, кортикостероидов в низких дозах, при тяжелом течении (гломерулонефрит, моторная нейропатия,

системный васкулит) – применению высоких доз кортикостероидов, цитостатиков в комбинации с экстракорпоральными методами (плазмаферез, криоаферез). Современное представление о связи криоглобулинемического ГН и HCV-инфекции изменило подход к лечению криоглобулинемического васкулита и его почечных осложнений; в настоящее время перспективным представляется этиотропная терапия.

Первый опыт L. Vonotto и соавт. (1987 г.) [7] и M. Casato и соавт. (1991 г.) [8] успешного использования рекомбинантного интерферона для лечения больных (соответственно 7 и 18 больных) со II типом СКГ послужил основой для проведения дальнейших исследований в этом направлении. Результаты нескольких неконтролируемых и рандомизированных контролируемых исследований показали, что интерферон-альфа по стандартной схеме (3 млн МЕ 3 раза в неделю) больше влияет на течение кожного васкулита, элиминацию маркеров вируса гепатита С (HCV РНК у 30–60% больных), снижение уровня комплемента и в меньшей степени на признаки нефрита. Так, в контролируемом рандомизированном исследовании R. Misiani и соавт. (1994 г.) интерферон-альфа у больных с клинически выраженной СКГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, среди которых у 75% было поражение почек, отмечена тенденция к снижению креатинина сыворотки крови без существенного влияния на ПУ [21]. В то же время R.J. Johnson и соавт. (1994 г.) в неконтролируемом исследовании отметили у 14 больных с МКГН, СКГ и HCV-инфекцией снижение ПУ под влиянием терапии интерфероном-альфа на 60% без существенного влияния на уровень креатинина сыворотки крови [17]. В рандомизированном исследовании F. Dammasco и соавт. (1994 г.), включающем 65 больных с СКГ (без четкого указания на поражение почек), сравнивался эффект монотерапии интерфероном-альфа, комбинированной терапии интерфероном-альфа и преднизолоном (ПЗ), монотерапии ПЗ и плацебо. Клинический эффект в сравниваемых группах больных составил соответственно 66, 71, 22 и 13%. Использование ПЗ в сочетанной терапии с интерфероном-альфа приводило к более быстрому и стойкому действию на клинические проявления СКГ, однако уровень HCV-РНК при этом мог повышаться [10]. Во всех исследованиях обращено внимание на кратковременность эффекта терапии интерфероном-альфа по стандартной схеме, частоту рецидивов после прекращения лечения в ближайшие 3–6 месяцев. В период лечения интерфероном-альфа описаны случаи обострения существующего ГН и появления ПУ и/или ухудшение функции почек вплоть до развития ОПН среди больных, не имевших до начала терапии клинических проявлений нефрита [9].

Возникновение рецидива заболевания в течение терапии некоторые авторы связывают с выработкой антител к интерферону, а также реиндукцией заболевания под влиянием самого нативного интерферона; возможен феномен рикошета после прекращения терапии. К факторам неблагоприятного прогноза лечения интерфероном-альфа относят: цирроз печени, длительность болезни, мужской пол, высокий уровень вирусемии к началу терапии, генотип 1b (II) [11]. Лучшие результаты при лечении криоглобулинемического васкулита и почечного процесса отмечены при при-

менении более высоких доз интерферона-альфа (до 6–10 млн МЕ ежедневно) и большей продолжительности курсов (более года) или комбинированной терапии – интерфероном-альфа и рибавирином (аналог нуклеозида). В наблюдении J.M. Durand и соавт. (1998 г.) монотерапия рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут у 5 больных с СКГ, ассоциированной с HCV, привела в течение нескольких недель к уменьшению клинических проявлений СКГ, снижению уровня аминокотрансфераз сыворотки крови, при этом HCV-РНК не исчезла, хотя уменьшился уровень вирусной нагрузки у 3 из 5 больных. Переносимость препарата в целом была хорошей (отмечен лишь дозозависимый умеренный гемолиз), однако через 3 месяца после прекращения терапии возник рецидив заболевания [12]. В наблюдении E. Zuckerman и соавт. (2000 г.) [30] у 9 больных с СКГ II типа и наличием HCV-РНК, рефрактерных к монотерапии интерфероном-альфа, при назначении комбинации интерферона-альфа 3 раза в неделю и рибавирина в дозе 15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев уже через 10 недель от начала приема препаратов отмечалось значительное улучшение клинических проявлений СКГ (кроме полинейропатии), снижение уровня АЛТ, уменьшение или полное исчезновение из крови КГ, однако полное исчезновение вирусемии к концу лечения было достигнуто только у 2 больных (22%).

Комбинированная терапия интерфероном-альфа и рибавирином рассматривается в настоящее время как терапия выбора у больных с СКГ, ассоциированной с HCV без и с поражением почек.

Согласно накопленному нами опыту и данным литературы [9, 18], лечение интерфероном-альфа показано больным криоглобулинемическим нефритом, ассоциированным с HCV, имеющим умеренный моче-вой синдром с/без начальных проявлений почечной недостаточности (латентный вариант нефрита), низким индексом активности при морфологическом исследовании почек и высоким уровнем КГ II (IgMκ) типа.

В острую стадию болезни при наличии у больного остроснефритического или НС с быстрым развитием почечной недостаточности сохраняет свое значение иммуносупрессивная терапия. Лечение начинают с проведения крио- или плазмафереза с удалением 3 л плазмы через день в течение 2 недель с целью уменьшения массы криобелков, элиминации медиаторов воспаления и улучшения микроциркуляции. Кроме того, удаление большого количества циркулирующих иммунных комплексов способствует «растормживанию» заблокированной моноклеарно-фагоцитирующей системы, что улучшает клиренс КГ. Предпочтение отдается плазмаферезу с двойной фильтрацией (DFPP) как наиболее эффективному в удалении и изменении свойств КГ. Одновременно проводят терапию кортикостероидами (начинают с больших доз – 0,75–1,0 г в/в метилпреднизолона 3 дня подряд, затем переходят на прием препарата внутрь в сочетании с циклофосфаном в дозе 2–3 мг/кг веса в течение 3–4 месяцев). При достижении клинического улучшения, стабильном снижении креатинина сыворотки крови, протеинурии, эритроцитарных клеточных цилиндров иммунодепрессанты могут быть отменены, и проводится антивирусная терапия с целью иррадикации HCV – основного этиологического фактора развития СКГ.

Необходимы дальнейшие исследования на больших группах больных для определения оптимального режима терапии криоглобулинемического ГН.

### Литература

1. Гордовская НБ, Козловская ЛВ, Азарова ВВ и др. Особенности клинического течения нефрита у больных с криоглобулинемией. Тер. арх. 1997; 6: 30–34.
2. Козловская ЛВ, Мухин НА, Гордовская НБ и др. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С. Клин. мед. 2001; 4: 32–35.
3. Мухин НА, Козловская ЛВ, Малышко ЕЮ. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Тер. арх. 2000; 6: 1–5.
4. Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. Reum. Dis. Clin. of North Am. 1996; 22: (1).
5. Agnello V. Hypothesis: The etiology of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. Scand J Immunol. 1995; 42: 179.
6. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. Springer Semin Immunopathol. 1997; 19: 111.
7. Bonomo L, Casato M, Afeltra A et al. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha-interferon. Am J Med 1987; 83: 726.
8. Casato M, Lagana B, Antonelli G et al. Long-term results of therapy with interferon-alpha for type II essential mixed cryoglobulinemia. Blood 1991; 78: 3142.
9. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1998; 54: 650.
10. Dammaco F, Sansonno D, Han JH et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: A long-term, randomized, controlled study. Blood 1994; 84: 3336.
11. Dispenzieri A, Gorevic PD. Monoclonal gammopathies and related disorders cryoglobulinemia 1999; 13 (6): 1–18.
12. Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F et al. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. J Rheumatol 1998; 25: 1115.
13. Ercilla MG, Vinas O. Extrahepatic symptoms of hepatitis C virus infection: relation to autoimmune response. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 [Suppl. 8]: 24–27.
14. Fomasieri A, Li M, Armelloni S et al. Glomerulonephritis induced by human IgMκ-IgG cryoglobulins in mice. Lab Invest 1993; 69: 531–540.
15. Giannico G, Manno C, Schena FP. Treatment of glomerulonephritides associated with hepatitis C virus infection. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 34–38.
16. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. New Engl J Med 1993; 328: 465–470.
17. Jonson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. Kidney Int. 1994; 46: 1700–1704.
18. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthr. And Rheum. 1999; 42 (12): 1–9.
19. Meltzer M, Franklin EC, Elias K et al. Cryoglobulinemia-alpha clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. Am J Med 1966; 40: 837.
20. Misiani R, Bellavita P, Baio P et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1558–1560.
21. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med 1994; 330: 751.
22. Obta S, Yokoyama H, Wada T et al. Exacerbation of Glomerulonephritis in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection After Interferon Therapy. American Journal of Kidney Diseases. June 1999; 33: 6.
23. Pouteil-Noble C, Maiza H, Dijoud F et al. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 28–33.
24. Rostoker G, Deforges L, Ben Maadi A et al. Low prevalence of antibodies to hepatitis C virus among adult patients with idiopathic membranoproliferative type I glomerulonephritis in France. Nephron 1995; 69: 97.
25. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. Hepatology 1997; 26: 1687–1688.
26. Stehman-Breen C, Johnson RY. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Advances in Internal Medicine 1998; 43: 79–97.
27. Tarantino A, Campise M, Banfi G et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1995; 47: 618–623.
28. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M et al. Cryoglobulinemia. Study of Etiologic Factors and Clinical and Immunologic Features in 443 Patients from a Single Center. Medicine. July 2001; 80: 4.
29. Yamabe H, Johnson R, Gretch D et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. J. Am. Soc. Nephrol. 1995; 6: 220–223.
30. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. J Rheumatol 2000; 27: 2172–2178.