

DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2023-5-6-1

# ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Н.В. Дунаева<sup>1, 2</sup> ✉, Д.А. Гусев<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»; Россия, г. Санкт-Петербург

## Резюме

**Цель обзора.** Представить литературные данные об особенностях развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных хроническим гепатитом С.

**Основные положения.** Представлены последние данные о взаимосвязи вируса гепатита С (ВГС) с развитием и течением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), описаны клинические проявления и патогенез, освещены повреждения сердечно-сосудистой системы при ВГС-ассоциированной криоглобулинемии и вопросы трансплантации сердца от ВГС-инфицированных доноров.

**Заключение.** Вирус гепатита С — фактор риска развития и прогрессирования различных ССЗ, с которым связан повышенный уровень смертности пациентов, в том числе за счет сердечно-сосудистых причин. Патогенетические механизмы воздействия вируса на сердечно-сосудистую систему многообразны и требуют дальнейшего изучения. Повышение доступности противовирусной терапии положительным образом скажется и на снижении риска развития ССЗ. Трансплантация сердца от ВГС-инфицированных доноров в настоящее время не является проблемой для мирового здравоохранения, что может быть использовано в целях увеличения ее доступности для нуждающихся пациентов.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, сердечно-сосудистая система, сердце, криоглобулинемия, трансплантация.

## Для цитирования

Дунаева Н.В., Гусев Д.А. Взаимосвязь между вирусом гепатита С и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Вестник терапевта*. 2023. № 5-6 (60-61). DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2023-5-6-1. URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/vzaimosvyaz-mezhdu-virusom-gepatita-s-i-zabolevaniyami-serdechno-so...> (дата обращения: дд.мм.гггг)

## Авторы

**Дунаева Наталья Викторовна** ✉ — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; доцент кафедры инфекционных болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9697-0190. <http://orcid.org/0000-0002-9504-0827>. E-mail: nvch@mail.ru

**Гусев Денис Александрович** — д. м. н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Больница Боткина». 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 49; заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3343-3375. <http://orcid.org/0000-0001-9202-3231>. E-mail: gusevden-70@mail.ru

# RELATIONSHIP BETWEEN HEPATITIS C VIRUS AND CARDIOVASCULAR DISEASE

**N.V. Dunaeva**<sup>1,2</sup> ✉, **D.A. Gusev**<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341

<sup>3</sup> Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital; 49 Piskarevsky Ave., Saint-Petersburg, Russian Federation 195067

## Abstract

**Aim.** To present the literature data on the features of the development and progression of cardiovascular diseases (CVD) in patients with chronic hepatitis C.

**Key points.** The latest data on the relationship of hepatitis C virus (HCV) with the development and course of cardiovascular diseases (CVD) are presented, clinical manifestations and pathogenesis are described, damage to the cardiovascular system in HCV-associated cryoglobulinemia and issues of heart transplantation from HCV-infected donors are highlighted.

**Conclusion.** Hepatitis C virus is a risk factor for the development and progression of various CVD, which is associated with an increased mortality rate of patients, including due to cardiovascular causes. The pathogenetic mechanisms of the virus' effect on the cardiovascular system are diverse and require further study. Increasing the availability of antiviral therapy will have a positive effect on reducing the risk of developing CVD. Heart transplantation from HCV-infected donors is not currently a problem for global health, which can be used to increase the availability of heart transplants for patients in need.

*Key words:* chronic hepatitis C, cardiovascular system, heart, cryoglobulinemia, transplantation.

## Введение

Вирус гепатита С (ВГС) был идентифицирован в 1989 году [1]. ВГС оказал и продолжает оказывать столь значимое влияние на человечество, что в 2020 году Харви Алтеру, Майклу Хоутону и Чарльзу Райсу за его открытие была присуждена Нобелевская премия<sup>1</sup>.

В первые же годы после идентификации вируса наблюдение за больными показало, что в некоторых случаях у инфицированных ВГС развивается не только гепатит, но и ряд внепеченочных патологий [2–5]. Последующие исследования позволили определить хроническую ВГС-инфекцию как мультисистемный процесс с разнообразными внепеченочными клиническими проявлениями [6]. Среди проявлений внепеченочной хронической органной дисфункции важное место занимает ассоциирован-

ное с течением хронического гепатита С (ХГС) поражение сердечно-сосудистой системы.

**Цель исследования:** представить литературные данные об особенностях развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных хроническим гепатитом С.

## Взаимосвязь вируса гепатита С и сердечно-сосудистых заболеваний

Доказательства взаимосвязи ВГС с развитием патологии сердца основаны на изучении заболеваемости сердечно-сосудистыми патологиями ВГС-инфицированных, рисков развития ССЗ у больных ХГС, исследовании встречаемости антител к ВГС (HCVAb) у больных различными ССЗ, инструментальных и лабораторных данных сравнения

<sup>1</sup> The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020 was awarded jointly to Harvey J. Alter, Michael Houghton and Charles M. Rice "for the discovery of Hepatitis C virus". URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/summary> (дата обращения: 13.12.2023)

групп больных ВГС-инфекцией и неинфицированных пациентов, подробных описаниях клинических случаев повреждения сердца у больных ХГС.

Популяционные исследования и метаанализы различных типов исследований демонстрируют более частое развитие ССЗ в совокупности и их отдельных нозологических форм у больных ВГС-инфекцией [7–9]. Так, в Великобритании изучение данных 4 млн жителей базы Управления национальной статистики (Office for National Statistics) показало, что стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями у пациентов с ХГС значительно выше, чем у людей без каких-либо патологий печени: 1999,6 на 100 000 человеко-лет (доверительный интервал (ДИ) — 1766,4–2232,7) против 1339,7 (ДИ — 1332,3–1347,0) [7]. Метаанализ 36 исследований с включением 341 739 больных ХГС из 51 страны показал, что инфицированные ВГС имеют более высокий относительный риск развития ССЗ, чем люди без ВГС (отношение рисков (ОР) = 1,28, 95% ДИ — 1,18–1,39). В данном исследовании был также установлен более высокий риск развития инфаркта миокарда — 1,13 (95% ДИ — 1,00–1,28) и инсульта — 1,38 (95% ДИ — 1,19–1,60) [8].

Сходные данные были получены и в другом метаанализе, в котором риск развития ССЗ у пациентов с ВГС составил 1,25 (95% ДИ — 1,12–1,40), а риск ишемической болезни сердца (ИБС) — 1,94 (95% ДИ — 1,58–2,38) [9]. Исследования риска развития ССЗ у участников Канадского обследования показателей здоровья (CHMS; 2007–2015, n = 10 115) и Национального обследования здоровья и питания США (NHANES; 2007–2016, n = 16 668) с использованием Фрамингемской шкалы риска развития ССЗ показало, что больные ХГС находятся в диапазоне «промежуточного» 10-летнего риска ССЗ (10–20%), в то время как их неинфицированные сверстники — в пределах «низкого» ( $\leq 10\%$ ),  $p < 0,01$ ; ВГС-инфекция достоверно связана с увеличением абсолютного риска ССЗ на 2,5–3,5% в течение 10 лет ( $p < 0,01$ ) [10]. Встречаемость ССЗ у больных ХГС, по всей видимости, составляет 13,8–16,8% [7, 11].

Выборочные исследования показывают повышенную распространенность HCVAb среди пациентов с ССЗ [12] и больных с их отдельными нозологическими формами [13, 14]. В Польше частота HCVAb среди госпитализированных в кардиологическое отделение пациентов составила 2,23%, в то время как в популяции — 0,5–1,0% в зависимости от региона [12]. Исследование крови 1355 пациентов из различных Центров мира с неуточненной сердечной недостаточностью продолжительностью до 2 лет с фракцией выброса ниже 45% по данным радионуклидной левожелудочковой вентрикулографии или подтвержденным эндокардиальной биопсией миокардитом показало распространенность HCVAb 4,4%, при этом в популяции в этот период времени она составляла 1,8% [13]. В Японии антитела к ВГС были обнаружены у 42 из 663 (6,3%) пациентов с дилатационной кардиомиопатией и у 74 из 697 (10,6%) больных гипертрофической кардиомиопатией, что было

значительно выше, чем обнаружено HCVAb среди добровольцев-доноров крови соответствующего возраста, и составило 2,4% [14].

Инструментальные и лабораторные данные сравнения групп больных ВГС-инфекцией и не инфицированных ВГС пациентов показывают наличие субклинических сердечно-сосудистых проблем у ВГС-инфицированных [15–18]. S. Maruyama с коллегами выявили аномалии на ЭКГ у 9% больных ХГС и нарушение перфузии при скинтиграфии миокарда на основе таллия-201 у 87% пациентов [18]. Больные с гепатитом С и гистологическими признаками поражения печени имеют по данным постконтрастного T1 картирования магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием более низкие показатели конечного диастолического объема левого желудочка и ударного объема, повышенный диффузный фиброз миокарда, что свидетельствует о раннем ремоделировании желудочков, которое связано с последующим развитием диастолической дисфункции [15]. Исследование оценочного маркера сократительной способности сердца — уровня циркулирующего NTproBNP (N-терминального промозгового натрийуретического пептида) среди пациентов без явных кардиологических проблем показывает его повышение у лиц с ВГС-инфекцией в сравнении с контрольной группой [13, 16, 17].

### Клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний при хронической ВГС-инфекции

Анализ проведенных к настоящему моменту исследований свидетельствует о явной многогранности ВГС-ассоциированного поражения сердца и периферических сосудов с разнообразием клинических симптомов. Классическими проявлениями, замеченными вскоре после идентификации вируса, являются миокардит [19], гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия [20, 21], васкулит сосудов сердца и периферических сосудов (в большинстве случаев криоглобулинемический) и различное сочетание вышеперечисленных патологий [22]. Реже в контексте васкулита встречается повреждение крупных сосудов, например, аорты [23, 24]. Вирус вносит свой вклад в развитие ишемической болезни сердца, аритмий, инсультов, различных заболеваний периферических сосудов [7–9]. В ряде случаев у больных формируются аутоиммунные патологии (синдром Шегрена, полимиозит и т. д.), и уже в их рамках развивается поражение сердца.

Популяционное исследование нозологического спектра первого проявления ССЗ у ВГС-инфицированных жителей Великобритании показало, что чаще всего развивается ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца неуточненная) — 47%, за нею следуют аритмия — 20%, инсульт/транзиторная ишемическая атака — 15%,

заболевания периферических сосудов — 14%, кардиомиопатия — 3% [7].

Подобная многогранность ВГС-ассоциированного поражения сердца и периферических сосудов связана с разными патогенетическими механизмами и их сочетаниями, часть из которых рассматривается ниже.

### **Патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической ВГС-инфекцией**

Развитие ССЗ у больных хронической ВГС-инфекцией может быть обусловлено реакцией иммунной системы на наличие вируса в сердечной мышце. Исследование биоптатов и аутоптов сердечных мышц пациентов с клинически диагностированными вирусными миокардитами и ВГС [19, 25, 26], дилатационной кардиомиопатией [26], гипертрофической кардиомиопатией [26], ИБС [25] показало наличие в части из них вирусной РНК. Причем наряду с позитивными обнаруживаются отрицательные нити РНК [19, 26]. Следующим потенциальным патогенетическим механизмом развития ССЗ является депозиция на стенках микрососудов иммунных комплексов, содержащих белки вируса и/или криоглобулины [27], запуск воспалительной реакции в эндотелиальной стенке посредством активации системы комплемента с последующим развитием хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые широко описаны у больных ХГС [28–32], и формирование прокоагулянтного состояния [33]. ВГС также провоцирует развитие инсулинорезистентности [34–36] и атеросклероза [34, 37]. К настоящему моменту абсолютно не исследован еще один потенциально возможный механизм — прямое цитопатическое воздействие на кардиомиоциты (прямой цитопатический эффект обнаружен ранее у отдельных штаммов вируса) [38, 39].

### **Вторичная смешанная криоглобулинемия и поражение сердечно-сосудистой системы у больных хронической ВГС-инфекцией**

Поражения сердца у больных с криоглобулинемией встречаются в 4,2–6,5% случаев [40, 41]. Моноклональный иммуноглобулин в составе криоглобулинемического комплекса обнаруживается у 86–100% пациентов [40, 41]: в основном IgMk, реже IgGk [41]. В представленных в литературе случаях криоглобулиноопосредованного поражения сердца средний возраст дебюта криоглобулинемии составил  $45,6 \pm 13,1$  года, а средний возраст развития патологии сердца IgMk —  $46,1 \pm 12,8$  года [41], то есть поражения сердца в основном начинались через год после выявления криоглобулинемии и дебюта других проявлений васкулита [22, 41].

Симптоматика повреждений сердца при криоглобулинемии неспецифична. Основными клиниче-

скими проявлениями являются чувство стеснения в груди, удушье/одышка и отеки [22, 41]. Сердечные симптомы могут возникать в качестве первого проявления, но в большинстве случаев признаки поражения сердца развиваются в процессе прогрессирования или рецидива заболевания [22, 41, 42]. В большинстве случаев анемнестически предшествующего поражения сердца выявить не удается, иногда отмечается артериальная гипертензия [41]. Лабораторно значения тропонина могут быть повышены [43] или в пределах нормы [41]. Значения NTproBNP и BNP (мозгового натрийуретического пептида) увеличиваются [41, 42]. Электрокардиография может показывать диффузное повышение сегмента ST [43] или быть без отклонений [41]. Эхокардиографическое исследование позволяет выявить увеличение камер сердца различной степени выраженности (левого желудочка, реже обоих желудочков, а также предсердий), снижение систолического движения левого желудочка и нормальную или сниженную фракцию выброса, перикардальный выпот, недостаточность клапана аорты или других клапанов [41–43]. МРТ сердца показывает замедленное усиление миокарда в межжелудочковой перегородке или иных местах, утолщение и усиление перикарда при развитии перикардита [22, 41, 43]. Следует отметить, что, поскольку большинство случаев поражения сердца возникает у пациентов одновременно или после развития специфического повреждения почек, проведение МРТ с усилением оказывается невозможным из-за риска ухудшения функции почек. Биопсия миокарда позволяет выявить периваскулярную инфильтрацию моноцитами [41]. Так как криоглобулинемия запускает повреждение сосудистой стенки, иногда описывают грозное осложнение в виде расслаивающей аневризмы аорты [24].

### **Лечение больных хронической ВГС-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями**

В настоящее время всем больным ХГС рекомендована противовирусная терапия (ПВТ) препаратами прямого противовирусного действия. В ряде случаев, например, больным вторичной смешанной криоглобулинемией с поражением сердечно-сосудистой системы помимо противовирусного может быть назначено патогенетическое лечение — с включением биологически активных препаратов (ритуксимаба, бортезомиба), высокодозной глюкокортикоидной терапии, цитостатиков, плазмообмена [22, 41]. Аналогичный подход может потребоваться пациентам с миокардитами и кардиомиопатиями. Очередность противовирусной и патогенетической иммуносупрессивной терапии в этих случаях должна определяться консилиумом с присутствием инфекционистов. Препараты для коррекции артериальной гипертензии, ишемии миокарда, аритмии, липидного статуса и прочие назначаются индивидуально

в зависимости от имеющихся клинических проявлений. Необходимо помнить, что в период проведения ПВТ препаратами прямого противовирусного действия может потребоваться коррекция симптоматической терапии по причине межлекарственных взаимодействий.

## Прогноз

Смертность от ССЗ среди ВГС-инфицированных в последние годы увеличивается, в то время как в общей популяции — снижается [44]. Расчетное количество потерянных лет жизни зависит от возраста старта ССЗ у таких пациентов: при возникновении ССЗ в 30-летнем возрасте потеря составит более 15 лет [7]. Общемировые расчетные потери лет жизни с поправкой на инвалидность из-за ССЗ, связанных с ВГС, составляют 1,5 миллиона лет (95% ДИ — 0,9–2,1) [8].

Повышение доступности ПВТ может способствовать снижению заболеваемости и смертности от ССЗ. Она значительно снижает риск развития ССЗ [11], госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, а также сложных сосудистых событий, смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [45]. Причем закономерно достижение устойчивого вирусологического ответа связано с более низким риском развития ССЗ (ОР = 0,87; 95% ДИ — 0,77–0,98) [11] и снижением риска сердечно-сосудистой смертности независимо от наличия цирроза печени (ОР = 0,07, бета –2,67,  $p < 0,001$ ) [46]. Факторами, независимо связанными с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности, являются диабет (ОР = 3,45, бета 1,24,  $p = 0,014$ ) и хроническая болезнь почек класса  $\geq 3$  (ОР = 3,60, бета 1,28,  $p = 0,016$ ) [46]. Крайне неблагоприятный прогноз имеют пациенты с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией и развившимся повреждением сердца — смертность достигает 43% [40, 41].

## Трансплантация сердца от доноров с хронической ВГС-инфекцией

В Российской Федерации трансплантация сердца от ВГС-инфицированных доноров не осуществляется, в то время как в странах Европы и Америке разрешена ВГС-инфицированным реципиентам и проводится ВГС-отрицательным реципиентам при согласии последних<sup>2,3</sup>. Количество подобных трансплантаций ежегодно возрастает [47, 48]. Например, в США наблюдается увеличение транс-

плантаций сердца от ВГС-инфицированных доноров более чем в 100 раз [48].

Расчеты показывают экономическую эффективность и улучшение клинических исходов среди ВГС-отрицательных пациентов, принявших сердце от инфицированного донора [49–51]. Запрет на проведение трансплантаций сердца от ВГС-инфицированных доноров связан с риском инфицирования реципиентов ВГС, которое в случае забора трансплантата от донора с вирусемией (HCVAb+РНК+) и отсутствия последующей ПВТ реципиента происходило практически всегда [52] и сопровождалось развитием васкулопатии трансплантата, плохой выживаемостью трансплантата и реципиента [53, 54].

Внедрение в широкую практику ПВТ препаратами прямого противовирусного действия кардинально поменяло ситуацию. Первоначально были проведены исследования со стартом терапии после развития ВГС-инфекции у реципиента, которые показали сопоставимую выживаемость трансплантата с группой контроля [52]. В последующем начали осуществлять упреждающее лечение. В настоящее время, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени 2020 года и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2021 года, ВГС-отрицательным реципиентам первая доза препарата прямого противовирусного действия дается в день трансплантации перед транспортировкой в операционную. В Американских рекомендациях оговорено, что в случае невозможности начать ПВТ до трансплантации или в день ее проведения, терапию необходимо начать в первую неделю, как только позволит клиническое состояние пациента. Европейские рекомендации в качестве схемы ПВТ рекомендуют софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель или глекапревир/пибрентасвир в течение 12 недель<sup>4</sup>. Американские специалисты предписывают софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель или глекапревир/пибрентасвир в течение 8 недель (если начало лечения откладывается более чем на первую неделю после трансплантации, лечение следует продолжать в течение 12 недель), в качестве альтернативных режимов указаны элбасвир/гразопревир (только для генотипа 1, отсутствия мутаций резистентности) и ледипасвир/софосбувир (только для генотипа 1)<sup>5</sup>.

Предпринимаются успешные попытки сократить курсы превентивной терапии до 7 дней [55, 56]. Исследования показывают, что своевременно начатое препаратами прямого противовирусного действия лечение реципиента позволяет избежать

<sup>2</sup> EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series of the European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2020;73(5):1170–218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018

<sup>3</sup> HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. 2022. URL: [https://hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSА\\_HCVGuidance\\_October\\_24\\_2022.pdf](https://hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSА_HCVGuidance_October_24_2022.pdf) (дата обращения: 13.12.2023)

<sup>4</sup> EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series of the European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2020;73(5):1170–218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018

<sup>5</sup> HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. 2022. URL: [https://hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSА\\_HCVGuidance\\_October\\_24\\_2022.pdf](https://hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSА_HCVGuidance_October_24_2022.pdf) (дата доступа: 13.12.2023)

инфицирования и привести показатели выживаемости к таким же, как у реципиентов от доноров без ВГС [57, 58].

## Заключение

ВГС является фактором риска развития и прогрессирования различных ССЗ, повышает смертность пациентов, в том числе за счет сердечно-сосудис-

тых причин. Патогенетические механизмы воздействия вируса на сердечно-сосудистую систему многообразны и требуют дальнейшего изучения. Повышение доступности ПВТ положительным образом скажется и на снижении риска развития ССЗ.

Трансплантация сердца от ВГС-инфицированных доноров в настоящее время не является проблемой для мирового здравоохранения, что может быть использовано в целях увеличения доступности для нуждающихся в ней пациентов.

## Литература

1. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359–62. DOI: 10.1126/science.2523562
2. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J.A. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J. Infect. Dis.* 1990;162(2):569–70. DOI:10.1093/infdis/162.2.569
3. Ferri C., Greco F., Longombardo G., Palla P. et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1606–10. DOI: 10.1002/art.1780341221
4. Sepp N.T., Umlauf F., Illersperger B., Grünewald K. et al. Necrotizing vasculitis associated with hepatitis C virus infection: successful treatment of vasculitis with interferon-alpha despite persistence of mixed cryoglobulinemia. *Dermatology*. 1995;191(1):43–5. DOI: 10.1159/000246486
5. Barkhuizen A., Schoepflin G.S., Bennett R.M. Fibromyalgia: a prominent feature in patients with musculoskeletal problems in chronic hepatitis C: a report of 12 patients. *J. Clin. Rheumatol.* 1996;2(4):180–4. DOI: 10.1097/00124743-199608000-00004
6. Flores-Chávez A., Carrion J.A., Forn X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev. Esp. Sanid. Penit.* 2017;19(3):87–97. DOI: 10.4321/S1575-06202017000300004
7. Chang W.H., Mueller S.H., Chung S.C., Foster G.R. et al. Increased burden of cardiovascular disease in people with liver disease: unequal geographical variations, risk factors and excess years of life lost. *J. Transl. Med.* 2022;20(1):2. DOI: 10.1186/s12967-021-03210-9
8. Lee K.K., Stelzle D., Bing R., Anwar M. et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019;4(10):794–804. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30227-4
9. Wen D., Du X., Dong J.Z., Ma C.S. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2019;63:69–73. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.03.004
10. Badawi A., Di Giuseppe G., Arora P. Cardiovascular disease risk in patients with hepatitis C infection: results from two general population health surveys in Canada and the United States (2007–2017). *PLoS One.* 2018;13(12):e0208839. DOI: 10.1371/journal.pone.0208839
11. Butt A.A., Yan P., Shuaib A., Abou-Samra A.B. et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology*. 2019;156(4):987–96.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.022
12. Piekarska A., Mamzer-Dachnowska A., Kasprzak J.D., Peruga J.Z. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients hospitalised for ischemic heart disease versus controls — PRO-CARDIO-C study. *Clin. Exp. Hepatol.* 2019;5(2):118–22. DOI:10.5114/ceh.2019.84782
13. Matsumori A., Shimada T., Chapman N.M., Tracy S.M. et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J. Card. Fail.* 2006;12(4):293–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.11.004
14. Matsumori A., Furukawa Y., Hasegawa K., Sato Y. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ. J.* 2002;66(4):323–36. DOI: 10.1253/circj.66.323
15. Ngu P.J., Butler M., Pham A., Roberts S.K. et al. Cardiac remodelling identified by cardiovascular magnetic resonance in patients with hepatitis C infection and liver disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;32(4):629–36. DOI:10.1007/s10554-015-0824-6
16. Antonelli A., Ferri C., Ferrari S.M., Colaci M. et al. High levels of circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2010;17(12):851–3. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01237.x
17. Saleh A., Matsumori A., Negm H., Fouad H. et al. Assessment of cardiac involvement of hepatitis C virus; tissue Doppler imaging and NTproBNP study. *J. Saudi Heart Assoc.* 2011;23(4):217–23. DOI: 10.1016/j.jsha.2011.04.005
18. Maruyama S., Koda M., Oyake N., Sato H. et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J. Hepatol.* 2013;58(1):11–5. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.045
19. Okabe M., Fukuda K., Arakawa K., Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation.* 1997;96(1):22–4. DOI: 10.1161/01.cir.96.1.22
20. Matsumori A., Matoba Y., Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation.* 1995;92(9):2519–25. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.2519
21. Matsumori A., Ohashi N., Nishio R., Kakio T. et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy and hepatitis C virus infection. *Jpn. Circ. J.* 1999;63(6):433–8. DOI: 10.1253/cj.63.433
22. Cavalli G., Berti A., Fragasso G., De Cobelli F. Hypertrophic cardiomyopathy secondary to hepatitis C virus-related vasculitis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2016;17:e156–7. DOI: 10.2459/JCM.000000000000109
23. Lenhart A., Meighani A., Hassan M., Gordon S. Hepatitis C virus-associated aortitis caused by type I cryoglobulins. *ACG Case Rep. J.* 2017;4:e114. DOI: 10.14309/crj.2017.114
24. Ahmed-Issap A., Balacumaraswami L. Delayed surgical strategy for type A aortic dissection associated with acute hepatitis C cryoglobulinaemia. *J. Surg. Case Rep.* 2022;2022(10):rjac480. DOI: 10.1093/jscr/rjac480
25. Hanson P.J., Liu-Fei F., Minato T.A., Hossain A.R. et al. Advanced detection strategies for cardiotoxic virus infection in a cohort study of heart failure patients. *Lab. Invest.* 2022;102:14–24. DOI: 10.1038/s41374-021-00669-4
26. Matsumori A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy. *Herz.* 2000;25(3):249–54. DOI: 10.1007/s000590050015
27. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and

- beyond. *Rheumatology*. 2007;46(4):572–8. DOI: 10.1093/rheumatology/ke425
28. Nabeel M.M., Darwish R.K., Alakel W., Maher R. et al. Changes in serum interferon gamma and interleukin-10 in relation to direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C genotype 4: a pilot study. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2022;12(2):428–34. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.06.018
  29. Veenhuis R.T., Astemborski J., Chattergoon M.A., Greenwood P. et al. Systemic elevation of proinflammatory interleukin 18 in HIV/HCV coinfection versus HIV or HCV monoinfection. *Clin. Infect. Dis*. 2017;64(5):589–96. DOI: 10.1093/cid/ciw771
  30. Kaplanski G., Maisonobe T., Marin V., Grès S. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) plays a central role in the pathogenesis of severe forms of vasculitis due to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *J. Hepatol*. 2005;42(3):334–40. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.034
  31. Pavicic Ivelja M., Dolic K., Tandara L., Perkovic N. et al. Blood markers of endothelial dysfunction and their correlation to cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis C infection. *PeerJ*. 2021;9:e10723. DOI: 10.7717/peerj.10723
  32. Pircher J., Czermak T., Merkle M., Mannell H. et al. Hepatitis C virus induced endothelial inflammatory response depends on the functional expression of TNF $\alpha$  receptor subtype 2. *PLoS One*. 2014;9(11):e113351. DOI: 10.1371/journal.pone.0113351
  33. Blüm P., Pircher J., Merkle M., Czermak T. et al. Arterial thrombosis in the context of HCV-associated vascular disease can be prevented by protein C. *Cell. Mol. Immunol*. 2017;14:986–96. DOI: 10.1038/cmi.2016.10
  34. Miyajima I., Kawaguchi T., Fukami A., Nagao Y. et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *J. Gastroenterol*. 2013;48(1):93–100. DOI: 10.1007/s00535-012-0610-3
  35. Dai C.Y., Yeh M.L., Huang C.F., Hou C. H. et al. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;30(5):879–84. DOI: 10.1111/jgh.12313
  36. Lim T.R., Hazlehurst J.M., Oprescu A.I., Armstrong M.J. et al. Hepatitis C virus infection is associated with hepatic and adipose tissue insulin resistance that improves after viral cure. *Clin. Endocrinol*. 2019;90(3):440–8. DOI: 10.1111/cen.13924
  37. Barakat A.A.E., Nasr F.M., Metwaly A.A., Morsy S. et al. Atherosclerosis in chronic hepatitis C virus patients with and without liver cirrhosis. *Egypt. Heart J*. 2017;69(2):139–47. DOI: 10.1016/j.ehj.2016.10.004
  38. Kato T., Furusaka A., Miyamoto M., Date T. et al. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J. Med. Virol*. 2001;64(3):334–9. DOI: 10.1002/jmv.1055
  39. Kato T., Date T., Miyamoto M., Zhao Z. et al. Nonhepatic cell lines HeLa and 293 support efficient replication of the hepatitis C virus genotype 2a subgenomic replicon. *J. Virol*. 2005;79(1):592–6. DOI: 10.1128/JVI.79.1.592-596.2005
  40. Terrier B., Karras A., Cluzel P., Collet J.P. et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am. J. Cardiol*. 2013;111(2):265–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.028
  41. He K., Zhang Y., Wang W., Wang Y. et al. Clinical characteristics of cryoglobulinemia with cardiac involvement in a single center. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;8:744648. DOI: 10.3389/fcvm.2021.744648
  42. Túlio M., Carvalho L., Bana E. Costa T., Chagas C. Mixed cryoglobulinemia: a diagnostic and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219768. DOI: 10.1136/bcr-2017-219768
  43. Ali M.A., Kayani W.Z., Linzie B.M., Punjabi G.V. et al. Myopericarditis in a patient with hepatitis C and cryoglobulinemic renal disease. *Clin. Case Rep*. 2017;5(5):616–20. DOI: 10.1002/ccr3.788
  44. Groenendyk J.W., Rivera A.S., Sinha A., Lloyd-Jones D.M. et al. Changes in proportionate cardiovascular mortality in patients with chronic infectious and inflammatory conditions in the United States, 1999–2018. *Sci. Rep*. 2021;11(1):23985. DOI: 10.1038/s41598-021-03407-4
  45. Lin M.S., Chung C.M., Lin W.Y., Wei K.L. et al. Antiviral therapy reduces risk of haemorrhagic stroke in patients with HCV infection: a nationwide cohort study. *Antivir. Ther*. 2018;23(1):43–52. DOI: 10.3851/IMP3172
  46. Calvaruso V., Petta S., Cacciola I., Cabibbo G. et al. Liver and cardiovascular mortality after hepatitis C virus eradication by DAA: Data from RESIST-HCV cohort. *J. Viral. Hepat*. 2021;28(8):1190–9. DOI: 10.1111/jvh.13523
  47. Huckaby L.V., Seese L.M., Handzel R., Wang Y. et al. Center-level utilization of hepatitis C virus-positive donors for orthotopic heart transplantation. *Transplantation*. 2021;105(12):2639–45. DOI: 10.1097/TP.0000000000003674
  48. Kwon J.H., Hill M.A., Patel R., Tedford R. J. et al. Outcomes of over 1000 Heart transplants using hepatitis C-positive donors in the modern era. *Ann. Thorac. Surg*. 2023;115(2):493–500. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.11.002
  49. Logan C., Yumul I., Cepeda J., Pretorius V. et al. Cost-effectiveness of using hepatitis C viremic hearts for transplantation into HCV-negative recipients. *Am. J. Transplant*. 2021;21(2):657–68. DOI: 10.1111/ajt.16245
  50. Wayda B., Sandhu A.T., Parizo J., Teuteberg J.J. et al. Cost-effectiveness and system-wide impact of using Hepatitis C-viremic donors for heart transplant. *J. Heart Lung Transplant*. 2022;41(1):37–47. DOI: 10.1016/j.healun.2021.09.002
  51. Woolley A.E., Gandhi A.R., Jones M.L., Kim J. J. et al. The cost-effectiveness of transplanting hearts from hepatitis C-infected donors into uninfected recipients. *Transplantation*. 2023;107(4):961–9. DOI: 10.1097/TP.0000000000004378
  52. Schlendorf K.H., Zalawadiya S., Shah A.S., Perri R. et al. Expanding heart transplant in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):167–74. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4748
  53. Haji S.A., Starling R.C., Avery R.K., Mawhorter S. al. Donor hepatitis-C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2004;23(3):277–83. DOI: 10.1016/S1053-2498(03)00148-7
  54. Gasink L.B., Blumberg E.A., Localio A.R., Desai S.S. et al. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *JAMA*. 2006;296(15):1843–50. DOI: 10.1001/jama.296.15.1843
  55. Feld J.J., Cypel M., Kumar D., Dahari H. et al. Short-course, direct-acting antivirals and ezetimibe to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: a phase 3, single-centre, open-label study. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5(7):649–57. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30081-9
  56. Ramirez-Sanchez C., Kozuch J., Shah M.M., Berumen J. et al. A pilot trial for prevention of hepatitis C virus transmission from donor to organ transplant recipient with short-course glecaprevir/pibrentasvir. *Open Forum Infect. Dis*. 2022;9(11):ofac550. DOI: 10.1093/ofid/ofac550
  57. Kilic A., Hickey G., Mathier M., Sultan I. et al. Outcomes of adult heart transplantation using hepatitis C-positive donors. *J. Am. Heart Assoc*. 2020;9(2):e014495. DOI: 10.1161/JAHA.119.014495
  58. Li S.S., Osho A., Moonsamy P., D'Alessandro D.A. et al. Trends in the use of hepatitis C viremic donor hearts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2022;163(5):1873–85.e7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.044