



УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2:[616.12-005.4:577.125.8+616.36-003.826]
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).14-22](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).14-22)

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С НА ФОРМУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)

Дербак М. А., Коваль В. Ю., Горленко О. М., Ганич О. Т.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Багатьма вченими доведено, що вірус гепатиту С (HCV) окрім печінки вражає низку інших тканин та органів, здатний розмножуватися в ендотелії кровоносних судин з подальшим збільшенням ризику виникнення атеросклерозу та серцево-судинних подій.

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення патогенетичного впливу вірусу гепатиту С на формування ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

Матеріали і методи. Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню хронічного гепатиту С (ХГС), як полісистемного захворювання. Пошук інформації відбувався в англійських базах: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

Результати досліджень. У результаті проведеного аналізу отримано дані про те, що HCV є причиною системного запалення та позапечінкової імунологічної відповіді. Хронічна інфекція ВГС може бути пов'язана з ушкодженням судин, ендотеліальною дисфункцією, окисним стресом, порушеннями ліпідів, метаболічними порушеннями, аутоімунною реакцією та подальшим розвитком атеросклерозу, який є основною причиною ІХС. Тайванські вчені у своєму дослідженні, яке включало 9856 учасників виявили більш високу поширеність гіпертензії, метаболічного синдрому та інфекції HCV (25,3% проти 11,6%; $p < 0,001$) у осіб, ЕКГ яких відповідає ІХС, ніж у групі осіб неішемічної ЕКГ. Вони встановили, що інфекція HCV призведе до збільшення ризику ішемічної ЕКГ у 1,8 разу порівняно з суб'єктами, які не мають HCV. Тобто ВГС тісно пов'язаний з ішемічними змінами на ЕКГ і може бути нетрадиційним фактором ризику розвитку ІХС. Про взаємозв'язок ІХС та HCV повідомили Shoeib O, Ashmawy M (2018), які зазначили, що багатосудинне ураження трапляється переважно у HCV-позитивних пацієнтів (47,8% проти 22,2%), а ураження однієї судини трапляється переважно у HCV-негативних пацієнтів (59,3% проти 17,4%). Bassendin, Nilsen та ін. (2017) висунули гіпотезу, що HCV запускає утворення специфічних антитіл до аполіпропротеїнів, що зумовлює дисбаланс між ліпопротеїнами високої та низької щільності, з перевагою останніх. Після ерадикації HCV, рівень загального холестерину в крові зростає, а внаслідок вже існуючого дисбалансу між фракціями ліпопротеїнів, атеросклеротичні ураження прогресують. Patric Casoub (2019) описали випадки виявлення HCV РНК з біоптатів міокарда хворих на кардіоміопатії та міокардити, що робить можливим прямий цитопатичний вплив HCV на серцевий м'яз. Boddy M, Abbate R та ін. виявили HCV РНК у біоптатах каротидної бляшки серопозитивних хворих за відсутності HCV РНК у крові. Це свідчить про тривалу персистенцію збудника у каротидних бляшках, яка підтверджує гіпотезу про те, що HCV відіграє пряму проатерогенну роль, викликаючи запалення артерій, ймовірно через прозапальний цитокін інтерлейкін 1 β . Окрім того, виявлено, що середнє значення NT-proBNP, який є цінним діагностичним маркером серцевої недостатності у хворих з HCV-індукованим ураженням печінки, є вищим, порівняно з контрольною популяцією, що підтверджує роль HCV у розвитку серцевої недостатності. Етіотропна терапія ВГС, окрім ерадикації збудника, зменшує ризик розвитку атеросклерозу, ІХС та частоту виникнення серцево-судинних подій. Досягнення HCV кліренсу пов'язане зі зменшенням рівня ліпопротеїнів класу А2, що підтверджує антиатерогенний ефект лікування. У хворих на ХГС, які досягли стійкої вірусологічної відповіді, спостерігалось зниження рівня NT-proBNP, що доводить, що лікування препаратами прямої противірусної дії з досягненням повного вірусологічного кліренсу зменшує ризик розвитку серцевої недостатності.

Висновки. Враховуючи обмежену кількість даних з цього питання, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити, що елімінація HCV не тільки зумовлює нормалізацію функціонального стану печінки, але й має позитивний вплив на позапечінкові прояви вірусного гепатиту С, такі як атеросклероз та ІХС.



Оскільки деякі фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як товщина інтима-медіа та рівень холестерину в сироватці мають тенденцію до збільшення після елімінації HCV, такі хворі потребують подальшого спостереження та обстеження.

Ключові слова: вірус гепатиту С, протівірусна терапія, ішемічна хвороба серця, загальний холестерин, товщина інтима-медіа, серцева недостатність, цитокіни, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Mechanisms of influence of hepatitis c virus on the formation of ischemic heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease (literature review)

Derbak M.A., Koval V.Yu., Horlenko O.M., Hanych O.T.

Abstract. Introduction. Many scientists have proven that the hepatitis C virus (HCV) infects a number of other tissues and organs in addition to the liver, is capable of multiplying in the endothelium of blood vessels, and further increases the risk of atherosclerosis and cardiovascular events.

The aim of the study. To conduct an analysis of literary sources on the study of the pathogenetic influence of the hepatitis C virus on the formation of coronary artery disease (CAD) in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. An analysis of literary sources devoted to the study of chronic hepatitis C (HCV) as a polysystemic disease has been carried out. Information was searched in English-language databases: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

Results. As a result of the analysis, data were obtained that HCV is the cause of systemic inflammation and extrahepatic immunological response. Chronic HCV infection can be associated with vascular damage, endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid disturbances, metabolic disturbances, autoimmune response, and subsequent development of atherosclerosis, which is the main cause of CAD. In their study of 9,856 participants, Taiwanese researchers found a higher prevalence of hypertension, metabolic syndrome, and HCV infection (25.3% vs. 11.6%; $P < 0.001$) in individuals with an ECG consistent with CAD than in a group of individuals with a nonischemic ECG. They found that HCV infection resulted in a 1.8-fold increased risk of ischemic ECG compared with non-HCV subjects. That is, HCV is closely related to ischemic changes on the ECG and may be an unconventional risk factor for the development of CAD. The relationship between CHD and HCV was reported by Shoeib O, Ashmawy M (2018), who noted that multivessel damage occurs mainly in HCV-positive patients (47.8% vs. 22.2%), and single-vessel damage occurs mainly in HCV-negative patients (59.3% versus 17.4%). Bassendin, Nilsen, etc. (2017) hypothesized that HCV triggers the formation of specific antibodies against apolipoproteins, which causes an imbalance between high- and low-density lipoproteins, with a predominance of the latter. After the eradication of HCV, the level of total cholesterol in the blood increases, and as a result of the already existing imbalance between the lipoprotein fractions, atherosclerotic lesions progress. Patric Cacoub (2019) described cases of detection of HCV RNA from myocardial biopsies of patients with cardiomyopathy and myocarditis, which makes possible a direct cytopathic effect of HCV on the heart muscle. Boddy M, Abbate R et al. detected HCV RNA in carotid plaque biopsies of seropositive patients, in the absence of HCV RNA in the blood. This suggests long-term persistence of the pathogen in carotid plaques, supporting the hypothesis that HCV plays a direct proatherogenic role by inducing arterial inflammation, likely via the proinflammatory cytokine interleukin 1β . In addition, it was found that the mean value of NT-proBNP, which is a valuable diagnostic marker of heart failure in patients with HCV-induced liver damage, is higher compared to the control population, which confirms the role of HCV in the development of heart failure. Etiotropic therapy of HCV, in addition to eradicating the causative agent, reduces the risk of developing atherosclerosis, coronary artery disease and the frequency of cardiovascular events. The achievement of HCV clearance is associated with a decrease in the level of lipoprotein lipase A2, which confirms the antiatherogenic effect of treatment. In CAC patients who achieved a stable virological response, a decrease in the level of NT-proBNP was observed, which proves that treatment with drugs of direct antiviral action with the achievement of complete virological clearance reduces the risk of developing heart failure.

Conclusion. Given the limited amount of data on this issue, further studies are needed to confirm that elimination of HCV not only leads to normalization of the functional state of the liver, but also has a positive effect on extrahepatic manifestations of HCV, such as atherosclerosis and CAD. Because some risk factors for cardiovascular disease, such as intima-media thickness and serum cholesterol, tend to increase after HCV elimination, such patients require further monitoring and evaluation.

Key words: hepatitis C virus, antiviral therapy, coronary artery disease, total cholesterol, intima-media thickness, heart failure, cytokines, nonalcoholic fatty liver disease.

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – актуальна соціально-медична проблема й провідна причина смертності населення багатьох економічно розвинених країн. Цей прогресуючий процес включає атеросклеротичне ураження ко-

ронарного судинного русла й порушення в системі гемостазу [1]. Доведено, що артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, надлишкова маса тіла, тютюнокуріння мають негативний вплив на розвиток серцево-судинних захворювань і є факторами ризику її виникнення [2, 3].



Хронічний гепатит С (ХГС) – це довготривале захворювання, яке виникає внаслідок тривалої персистенції вірусу гепатиту С (HCV) в організмі людини, та характеризується розвитком запальних і некротичних змін, переважно в паренхімі печінки.

Як відомо, ВГС не є винятково гепатотропним [4]. Багатьма вченими доведено, що даний збудник окрім печінки вражає низку інших тканин та органів, здатний розмножуватися в ендотелії кровоносних судин з подальшим збільшенням ризику виникнення атеросклерозу та пов'язаних з ним серцево-судинних подій [5, 6, 7].

Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення патогенетичного впливу вірусу гепатиту С на формування ішемічної хвороби серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню хронічного гепатиту С як полісистемного захворювання та факторів виникнення ІХС. Пошук інформації відбувався в англійських базах: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

Результати досліджень

Аналізуючи доступні джерела літератури, отримано дані про те, що ІХС – це патологічний процес, що характеризується розвитком атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях на перебіг якого можна впливати за допомогою модифікації способу життя, фармакотерапії та інвазивних втручань. ІХС може мати тривалі стабільні періоди, але також може стати нестабільною у будь-який час через гостре атеротромботичне ускладнення, спричинене ерозією чи розривом бляшки. Отже, захворювання є хронічним, як правило, прогресуючим, навіть під час стабільного клінічного перебігу [8]. Багатьма вченими [2, 3] доведено тісний зв'язок ризику виникнення ІХС з метаболічним синдромом. Метаболічний синдром, як відомо, представлений двома основними типами розладів обміну речовин: інсулінорезистентність та розлади ліпідного профілю, які ведуть до абдомінально-вісцерального ожиріння (більшість випадків так званого ожиріння за чоловічим типом).

Згідно з результатами дослідження, проведеного вченими Української медико-

стоматологічної академії [3] в 40% хворих з ознаками метаболічного синдрому методом добового моніторингу ЕКГ було виявлено порушення реполяризації з епізодами зміни сегмента ST (як депресії, так і елевації). У 30% пацієнтів виявлено шлуночкові аритмії, які є предиктором серцево-судинних подій, а у 40% хворих методом ехо-кардіографії було виявлено концентричне ремоделювання лівого шлуночка. Також спостерігалось помірне зниження систолічної функції лівого шлуночка. Вищевказані ознаки свідчать про тісний зв'язок метаболічних розладів та захворювань серцево-судинної системи, ІХС зокрема.

Завизначенням EASL (European Association for the Study of the Liver) [9] неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання печінки, яке характеризується надлишковим накопиченням у ній ліпідів (понад 5% стеатозу її маси або понад 5,6% протонної щільності жирової фракції за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії). НАЖХП ділиться на дві основні морфологічні форми: неалкогольний жировий гепатоз та неалкогольний стеатогепатит. Жировий гепатоз це простий стеатоз без гістологічних ознак запального процесу в гепатоцитах або з мінімальними ознаками. Неалкогольний стеатогепатит – це важчий різновид жирової дистрофії печінки, який характеризується наявністю виражених ознак запального процесу в гепатоцитах з подальшим розвитком балонної дистрофії, фібротичних змін та цирозу печінки [9]. Згідно з результатами досліджень Звягінцевої Т.Д. та ін. (2021), надмірна маса тіла (або ожиріння) та метаболічна дисфункція (інсулінорезистентність, гіперліпідемія) здатні спричинювати незалежний вплив на ризик розвитку НАЖХП та, відповідно, її кардіометаболічні наслідки. Також існує тісний зв'язок між частотою розвитку НАЖХП та цукровим діабетом (ЦД) II типу [10]. З вибірки хворих на ЦД II типу, больовий синдром у правому підребер'ї (нудота, відчуття гіркоти в роті), спостерігався у 21,3% пацієнтів, а астено-вегетативний синдром визначався у 47,3% цих хворих. При об'єктивному обстеженні незначна гепатомегалія (збільшення печінки на 2-3 см) була відмічена у 27,8% хворих на ЦД II типу, а у всіх всіх пацієнтів з гепатомегалією при УЗД дослідженні було виявлено порушення архітекτονіки печінки у вигляді дифузного посилення ехогенності. Вищевказані зміни пов'язані з НАЖХП, яка є прямим



наслідком порушення жирового та вуглеводного обміну.

Ураження печінки при вірусному гепатиті С (ВГС) в основному зумовлені прямим гепатотропним впливом вірусу. Реплікація HCV в гепатоцитах призводить до їх руйнування (цитолізу) і, як наслідок, порушення функції печінки. Механізм розвитку позапечінкових проявів ВГС значно складніший [11]. Основними патогенетичними механізмами, які є причиною виникнення позапечінкових проявів інфекції, викликаної HCV, є реплікація вірусу в печінці та поза нею, мутації вірусного геному, пряма цитопатична дія вірусу та імунні порушення, спричинені персистенцією збудника. Єгипетські вчені довели [12], що поза печінкою HCV здатний персистувати та розмножуватись в лімфоцитах, моноцитах, клітинах-попередниках кровотворення, що зумовлює порушення їх геному та розвиток гемобластозів та інших захворювань кровотворної системи.

Міланські вчені довели, що персистенція HCV грає роль у виникненні макроглобулінемії Вальденстрема та неходжкінських лімфом. Також було встановлено, що у HCV-позитивних хворих висока частота виявлення ревматоїдного фактору, що призводить до постійної антигенної стимуляції В-лімфоцитів, внаслідок чого розвивається їх надмірна проліферація [13]. Інфікованість ВГС пов'язана з розвитком деяких васкулітів, пізньої шкірної порфірії. Французькі дослідники [14] виявили, що близько 80-90% випадків кріоглобулінемічного васкуліту були пов'язані з HCV-інфекцією. Також ними було доведено, що серед HCV-інфікованих осіб, які досягли стійкої вірусологічної відповіді або «повного кліренсу HCV» ризик виникнення кріоглобулінемії та пов'язаного з нею васкуліту значно менший, порівняно з пацієнтами, які не лікувалися або не досягли вірусологічної відповіді. Також ВГС збільшує ризик виникнення ЦД II типу та низки аутоімунних захворювань, таких як реактивні артрити, мембранно-проліферативний аутоімунний гломеруло-нефрит, аутоімунні тиреоїдити. Де Кастро та ін. [13] виявили, що поширеність виявлення антинуклеарних антитіл серед пацієнтів з ХГС становила 20,2%, що значно перевищує їх поширеність серед осіб серонегативних по гепатиту С. Також вони вказують [13], що позитивний тест на антинуклеарні антитіла тісно пов'язаний з розвитком системного червоно-

го вовчака, ювенільного ідіопатичного артриту, первинного біліарного холангіту та аутоімунного гепатиту. Відповідно, можна стверджувати, що інфікованість HCV підвищує ризик розвитку аутоімунних розладів.

ВГС викликає такі стани, як кріоглобулінемія та ендотоксинемія, які пов'язані з розвитком атеросклерозу та серцево-судинних захворювань [15]. Китайські вчені Dan Wen та Xin Du у проведеному мета-аналізі показали, що інфекція HCV є фактором ризику ІХС. Повідомлялося, що ВГС є причиною системного запалення та позапечінкової імунологічної відповіді. Хронічна інфекція HCV може бути пов'язана з ушкодженням судин, ендотеліальною дисфункцією, окисним стресом, порушеннями ліпідів, метаболічними порушеннями, аутоімунною реакцією та подальшим розвитком атеросклерозу, який є основною причиною ІХС [16]. Тайванської вчені у своєму дослідженні, яке включало 9856 учасників виявили більш високу поширеність гіпертензії, метаболічного синдрому та інфекції HCV у осіб, ЕКГ яких відповідає ІХС (25,3% проти 11,6%; $p < 0,001$), ніж у групі осіб неішемічної ЕКГ. Вони встановили, що згідно з багатовимірним скоригованим аналізом, інфекція HCV призведе до збільшення ризику ішемічної ЕКГ у 1,8 разу порівняно з суб'єктами, які не мають HCV [17]. Тобто, у цьому дослідженні HCV був тісно пов'язаний з ішемічними змінами на ЕКГ і міг бути нетрадиційним фактором ризику розвитку ІХС.

Про взаємозв'язок ІХС та ВГС повідомили Shoeib O, Ashmawy M (2018), які при вивченні кількості уражених судин у пацієнтів з аномальною ангіографією зазначили, що багатосудинне ураження траплялося переважно у HCV-позитивних пацієнтів (47,8% проти 22,2% серед HCV-позитивних і негативних відповідно), а ураження однієї судини трапляється переважно у HCV-негативних пацієнтів (59,3% порівняно з 17,4% серед HCV-негативних та позитивних пацієнтів) [18].

Domont F, Sacoub P. проаналізували опубліковані дослідження серцево-судинних захворювань, власне ІХС у пацієнтів із HCV-інфекцією, на основі чого виявили, що у осіб з ХГС спостерігається підвищена поширеність атеросклерозу сонних артерій та збільшення товщини інтими-медіа порівняно зі здоровими людьми або особами з гепатитом іншої етіології. Також вони виявили, що ризик серцево-судинних подій є вищим у пацієнтів



з HCV-інфекцією у порівнянні із контрольною групою, незалежно від важкості захворювання та загальних серцево-судинних ризиків. Тобто активна хронічна інфекція HCV пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [19].

Механізм розвитку індукованого HCV-інфекцією ураження кровоносних судин є складним. Amr Shaaban Kanafi та ін. (2020) [20] визначили, що протеїни HCV можуть виступати в якості тригера атерогенезу і брати участь в розвитку оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. A Bassendin, Nilsen та ін. (2017) висунули гіпотезу, що HCV запускає утворення специфічних антитіл до аполіпопротеїнів, що зумовлює дисбаланс між ліпопротеїнами високої та низької щільності, з перевагою останніх. Після ерадикації HCV, рівень загального холестерину в крові зростає, а внаслідок вже існуючого дисбалансу між фракціями ліпопротеїнів, атеросклеротичні ураження прогресують (автори назвали це «Спадок після персистенції HCV») [21]. Також велике значення має пряма цитопатична дія вірусу. Patric Casoub (2019) описали випадки виявлення HCV РНК з біоптатів міокарда хворих на кардіоміопатії та міокардити, що робить можливим прямий цитопатичний вплив HCV на серцевий м'яз [22].

Boddy M, Abbate R та ін. [23] були описані випадки виявлення HCV РНК у біоптатах каротидної бляшки серопозитивних хворих, за відсутності HCV РНК у крові. Це свідчить про тривалу персистенцію збудника у каротидних бляшках, яка підтверджує гіпотезу про те, що HCV відіграє пряму проатерогенну роль, викликаючи запалення артерій, ймовірно через прозапальний цитокін інтерлейкін 1 β [15]. Не виключено, що вірус призводить до деструкції ендотеліоцитів, що сприяє подальшому розвитку атеросклеротичних патоморфологічних змін. Також Adinolfi LE, Rinaldi L встановили, що HCV живе та розмножується у каротидних бляшках, створюючи локальне середовище проатерогенних факторів. Крім того, структурні та неструктурні білки HCV відіграють важливу роль в ініціюванні та підтримці хронічного запалення, а також у генерації окислювального стресу, який запускає атерогенез. Доведено, що HCV порушує метаболізм глюкози та ліпідів, модулює внутрішньопечінкові шляхи біосинтезу холестерину, сприяючи реплікації вірусу та прогресуванню захворювання. Це веде до резистентності до ін-

суліну, діабету та стеатозу печінки, які є відомими факторами, що індукують атеросклероз. Вірусне навантаження було пов'язане з рівнями С-реактивного білка та фібриногену в сироватці, стеатозом з метаболічним синдромом, НОМА-IR, гіпергомоцистеїнемією та фіброзом печінки. Вірусне навантаження та стеатоз були незалежно пов'язані з атеросклерозом. ЦД II типу та метаболічний синдром були пов'язані з атеросклеротичними бляшками [24, 25].

Експериментальні дослідження останніх десятиліть встановили роль запальних цитокінів при ІХС, а саме інтерлейкінів (IL), фактора некрозу пухлин α (TNF- α), інтерферону γ (IFN- γ) та хемокінів, які беруть участь у формуванні та розриві атеросклеротичної бляшки [26]. Dimitris Tousoulis та ін. [27] вказують, що цитокіни відіграють центральну роль у виникненні та підтриманні низькоінтенсивного системного запалення. Також відомо про імунний механізм впливу HCV на інші системи організму. Персистенція HCV в організмі людини призводить до виділення великої кількості прозапальних цитокінів, які також беруть участь у підтриманні системного запального процесу. Прикладами таких цитокінів є TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ . З цими медіаторами запалення пов'язують виникнення альтерації клітин, міграції мононуклеарів та проліферації фіброзної тканини у вогнищі [27]. У пацієнтів, інфікованих ВГС, виявлено високе співвідношення TNF- α /адипонектин, що пов'язане з розвитком інсулінорезистентності й атеросклерозу та із прогресуючим фіброзом печінки [28].

Дискусійним залишається ефект проти-запальних (IL-4, IL-10, IL-5, IL-13) цитокінів. З одного боку вони пригнічують розвиток запального процесу на всіх його ланках. З іншого боку, згідно з матеріалами Kamal M. Kassem та ін. IL-4, типовий протизапальний цитокін, що виробляється Т-хелперами 2 типу, тісно пов'язаний з фіброзним ремоделюванням шкіри, дихальних шляхів, міокарда та м'язової оболонки кровоносних судин [29]. Дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів відіграє значну роль в розвитку системного запального процесу, що призводить до розвитку фібротичних змін паренхіми печінки та ремоделювання стінок кровоносних судин.

У контексті вищевказаного буде доцільно згадати про вплив етіотропної терапії HCV на ліпідний обмін та кардіоваскулярний ризик.



Adeel A. Butt, Peng Yan та ін. (2018) дослідили, що застосування деяких комбінацій проти-вірусних засобів прямої дії (інгібіторів вірусних протеаз та інгібіторів NS5A; софосбувір-велпатасвір, софосбувір-ледіпасвір) асоціюється зі значним зниженням частоти серцево-судинної смертності та гострих станів, пов'язаних з даною системою органів [30].

Відповідно у хворих на ХГС, які приймали противірусні засоби, тривалість життя є більшою, порівняно з хворими, які їх не приймали, або з хворими, що були ліковані препаратами пегільованого інтерферону та рибавірину (зараз в лікуванні ВГС майже не застосовуються). Водночас тайванськими вченими було доведено, що досягнення HCV кліренсу чітко пов'язане з порушенням ліпідного обміну [31]. У хворих, які були ефективно проліковані противірусними засобами спостерігалось збільшення рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та інших «проатерогенних» показників ліпідного профілю, а також підвищення центральної артеріальної ригідності, що є несприятливими факторами серцево-судинної патології.

У італійському багатоцентровому дослідженні [32] у 182 послідовних пацієнтів з ВГС з вираженим фіброзом (F3) або компенсованим цирозом печінки (66% пацієнтів) оцінювався вплив кліренсу HCV на субклінічний атеросклероз сонних артерій порівняно з нелікованою контрольною групою. Вимірювання сонної артерії проводилися стартово до початку лікування та через 9-12 місяців після завершення лікування препаратами прямої противірусної дії (ПППД). Атеросклероз сонних артерій виявили у 42,8% пацієнтів, а середня товщина інтими-медіа сонної артерії склала 0,94 мм. Наприкінці спостереження спостерігалось достовірне зниження товщини інтими-медіа сонних артерій (з 0,94 мм до 0,81 мм, $p < 0,001$), тоді як впливу на каротидні бляшки не спостерігалось. ІМТ цих пацієнтів не змінився за час спостереження, при цьому спостерігалось значне підвищення холестерину в сироватці крові. Результати дослідження показали, що ерадикація HCV за допомогою ПППД призвела до покращення показників атеросклерозу сонних артерій і, зокрема, значного зниження товщини інтими-медіа. Також важливо відзначити, що у пацієнтів з поширеним атеросклерозом, про що свідчить наявність бляшок каротиду, кліренс HCV не призводив до значних змін кількості

бляшок. Це важливе дослідження демонструє, як кліренс HCV за допомогою ПППД покращує атеросклероз сонних артерій у пацієнтів з вираженим фіброзом печінки, але також наголошує, що пацієнти з поширеним атеросклерозом не отримують користі від цього ефекту і, отже, потребують раннього лікування [32].

Також за даними А. Ісаак (2021) у хворих з персистенцією HCV спостерігається підвищений рівень ліпопротеїнліпази в крові [33]. Це біологічний маркер, який виробляється макрофагами та «опасистими клітинами» в атеросклеротичних бляшках, і, здійснюючи гідроліз окислених фосfolіпідів сприяє утворенню атерогенних сполук та остаточному формуванню атеросклеротичної бляшки. Даний показник є високоспецифічним відносно саме судинної локалізації запального процесу, і не є маркером системного запалення, чи показником, рівень якого безпосередньо пов'язаний з активністю запального процесу в гепатоцитах. Також виявлено, що підвищення ліпопротеїнліпази А2 більше ніж 235 нг/мл пов'язане зі збільшенням кардіоваскулярного ризику.

Досягнення повного вірусологічного кліренсу призводить до зменшення рівня даного ензиму, що є ще одним фактором, який підтверджує ефективність ПППД в якості не тільки ерадикації HCV, а і зменшення атерогенезу, покращення стану стінки кровоносних судин, попередження тромбоутворення і зменшення серцево-судинної летальності.

Нещодавно італійські вчені у своєму багатоцентровому дослідженні показали, що елімінація ВГС покращує перебіг атеросклерозу сонних артерій [15]. Два дослідження [34, 35] показали, що лікування ПППД значно знижує ризик серцево-судинних подій. У кількох дослідженнях оцінювався вплив кліренсу HCV на метаболічні стани, що сприяли атеросклерозу, і було показано покращення біомаркерів серцево-судинного ризику, зникнення або покращення резистентності до інсуліну, зниження ризику розвитку ЦД II типу та покращення глікемічного контролю. Є також дані про те, що кліренс HCV сприяє нормалізації рівнів цитокінів та маркерів запалення, пов'язаних з атеросклерозом, та зникненню кріоглобулінемії. Наявні дані показують, що кліренс HCV за допомогою ПППД пов'язаний з покращенням стану атеросклерозу, а також метаболічних та імунологічних станів, які сприяють розвитку серцево-судинних захворювань. Од-



нак, наявних даних недостатньо для остаточних висновків, і потрібні подальші дослідження для з'ясування впливу кліренсу HCV на атеросклероз та серцево-судинні захворювання.

Цікавими є дані про NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) як білкової сполуки, яка синтезується в кардіоміоцитах лівого шлуночка серця. Він є попередником мозкового натрійуретичного пептиду – гормону, який здійснює регуляцію об'єму циркулюючої крові [36]. Мозковий натрійуретичний пептид здійснює вазодилататорний вплив, пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, чим знижує навантаження на серцевий м'яз та покращує його кровопостачання. Відповідно, у відповідь на затримку рідини в організмі концентрація NT-proBNP в крові зростає, що робить дану сполуку цінним діагностичним маркером серцевої недостатності.

Вчені Пекінського університету виявили, що середні значення цього ферменту та частота відхилень від норми у хворих, з прогресуючим ураженням печінки, викликаним HCV та HBV інфекціями, є значно вищим, порівняно з контрольною групою [37]. А серед хворих, з HCV-індукованим ураженням печінки воно було дещо вище, ніж серед пацієнтів з HBV-індукованим. Отже, вірус-індуковане ураження печінки може бути окремим фактором розвитку серцевої недостатності. Інфекція, викликана HCV більш прогностично неспри-

ятлива, ніж HBV-інфекція. В той же час єгипетськими вченими виявлено, що у хворих, які мали виражені фібротичні зміни в печінці викликані HCV після проведення етіотропного лікування та досягнення вірусологічного кліренсу, рівні NT-proBNP в плазмі крові були значно нижчими, порівняно з вихідними рівнями, навіть при малозмінній функціональній активності печінки [38]. Ймовірно, це може бути ознакою персистуючого (навіть на мінімальному рівні) запального процесу в міокарді, що потребує подальшого пошуку лабораторних маркерів ураження серцевого м'язу та визначення наявності зв'язку між запальними процесами в міокарді та серопозитивністю або рівнями вірусного навантаження HCV.

Висновки

Враховуючи обмежену кількість досліджень із цього питання, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити, що елімінація HCV не тільки зумовлює нормалізацію функціонального стану печінки, але й має позитивний вплив на позапечінкові прояви ВГС, такі як атеросклероз та ІХС. Оскільки деякі фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як товщина інтима-медіа та рівень холестерину в сироватці мають тенденцію збільшуватися після елімінації HCV, такі хворі потребують подальшого спостереження та обстеження.

REFERENCES

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia» [Stable coronary heart disease]. Kyiv. 2021;58. [in Ukrainian] URL: https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf
2. Trybrat TA, Shut SV, Sakevych VD. Metabolichnyi syndrom i zdorovy obraz zhyttia [Metabolic syndrome and healthy lifestyle]. Bulletin of problems biology and medicine. 2017(2):30-3. [in Ukrainian] URL: [https://vpbm.com.ua/vyipusk-2-\(136\),-2017/8817](https://vpbm.com.ua/vyipusk-2-(136),-2017/8817)
3. Shut SV, Trybrat TA, Borysova ZO, Trybrat AA. Osoblyvosti urazhennia sertsia pry metabolichnomu syndromi u patsientiv molodoho i serednoho viku [Features of heart involvement in metabolic syndrome in young and middle-aged patients]. Bulletin of problems biology and medicine. 2018;2(4 (147)):201-3. [in Ukrainian] DOI: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-201-203
4. Virovic Jukic L, Kralj D, Smolic M, Vcev A, Wu GY, editors. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. Update on hepatitis C. IntechOpen. 2017:111–124. DOI: 10.5772/intechopen.70728.
5. Dedania B, Wu GY. Dermatologic extrahepatic manifestations of hepatitis C. Journal of clinical and translational hepatology. 2015 Jun 6;3(2):127. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00010
6. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Therapeutic advances in infectious disease. 2016 Feb;3(1):3-14. DOI: 10.1177/2049936115585942
7. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015 Nov 1;149(6):1345-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.035



8. Rudyk YuS, Pyvova SM. COVID-19 i zakhvoriuvannia sertsevo-sudynnoi systemy: u fokusi –sertseva nedostatnist [COVID-19 and diseases of the cardiovascular system: the focus is on heart failure]. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;4:42-4. [in Ukrainian] URL: <https://health-ua.com/article/64444-COVID19--zahvoryuvannya-sertcevosudinno-sistemi-ufokus--sertseva-nedostatn>
9. Bentsa TM. Terapevtychni aspekty nealkoholnoi zhyrovoi khvoroby pechinky [The therapeutic aspects of non-alcoholic fatty liver disease]. *Medicine of Ukraine*. 2022 Nov 22(8 (264)):18-21. [in Ukrainian] DOI: 10.37987/1997-9894.2022.8(264).271835
10. Zviahintseva TD, Chernobai AI. Metabolichno asotsiovana zhyrova khvoroba pechinky: fokus na metabolichni porushennia ta yikh korektsiiu [Metabolically associated fatty liver disease: focus on metabolic abnormalities and their correction]. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;4(62):15-16. [in Ukrainian] URL: <https://health-ua.com/article/68944-metabolchno-asotcjovana-zhirova-hvoroba-pechnki-fokus-nametabolchn-porushen>
11. Vorozhbyt OB. Problema pozapechinkovykh urazhen pry khronichnomu hepatyti C [The problem of extrahepatic lesions of chronic hepatitis C]. *Praktychna medytsyna*. 2003(3):97-101. [in Ukrainian] URL: <http://infectio.lviv.ua/problema-pozapechinkovykh-urazhen-pry-hronichnomu-hepatyti-s/>
12. Mokhles MA. Extrahepatic manifestations of HCV where do we stand?. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2024 Mar 8;162(5):231-7. DOI: 10.1016/j.medcle.2023.10.014
13. Moll J, Isailovic N, De Santis M, Selmi C. Rheumatoid Factors in Hepatitis B and C Infections: Connecting Viruses, Autoimmunity, and Cancer. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2019 Jul 1;21(7):480-6. URL: <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/371/185518.pdf>
14. Boleto G, Vieira M, Saadoun D, Cacoub P. Hepatitis C virus-related vasculitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021 Sep 1;45(5):101575. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.11.005
15. Adinolfi LE, Rinaldi L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: What impact of direct-acting antiviral treatments?. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Nov 11;24(41):4617. DOI: 10.3748/wjg.v24.i41.4617
16. Wen D, Du X, Dong JZ, Ma CS. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2019 May 1;63:69-73. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.03.004
17. Lin MS, Guo SE, Chen MY, et al. The impact of hepatitis C infection on ischemic heart disease via ischemic electrocardiogram. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):478-484. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182a5587d
18. Shoeib O, Ashmawy M, Badr S, El Amroosy M. Association between coronary artery disease and hepatitis C virus seropositivity. *East Mediterr Health J*. 2018;24(7):618-623. DOI: 10.26719/2018.24.7.618
19. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor?. *Liver International*. 2016 May;36(5):621-7. DOI: 10.1111/liv.13064
20. Hanafy AS, Basha MA, Wadea FM. Novel markers of endothelial dysfunction in hepatitis C virus-related cirrhosis: More than a mere prediction of esophageal varices. *World Journal of Hepatology*. 2020 Oct 10;12(10):850. DOI: 10.4254/wjh.v12.i10.850
21. Bassendine MF, Nielsen SU, Bridge SH, Felmlee DJ, Sheridan DA, Packard CJ, Neely RD. Hepatitis C virus and atherosclerosis: A legacy after virologic cure?. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2017 Feb 1;41(1):25-30. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.09.008
22. Cacoub P. Hepatitis C virus infection, a new modifiable cardiovascular risk factor. *Gastroenterology*. 2019 Mar 1;156(4):862-4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.009
23. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, Rossi L, Pratesi C, Gensini GF, Paperetti L, Zignego AL. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *Journal of Clinical Virology*. 2010 Jan 1;47(1):72-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.10.005
24. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012 Apr 1;221(2):496-502. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051
25. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, McHutchison J, Subramanian M, Sampson M, Naggie S, Patel K. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1–infected patients. *Hepatology*. 2015 Mar 1;61(3):790-801. DOI: 10.1002/hep.27424
26. Tsioufis P, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Dec 14;23(24):15937. DOI: 10.3390/ijms232415937



27. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European heart journal*. 2016 Jun 7;37(22):1723-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv759
28. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Licata A, Marchesini G, Mazzola A, Parrinello G, Novo S. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1317-23. DOI: 10.1002/hep.25508
29. Kassem KM, Ali M, Rhaleb NE. Interleukin 4: its role in hypertension, atherosclerosis, valvular, and nonvalvular cardiovascular diseases. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2020 Jan;25(1):7-14. DOI: 10.1177/1074248419868699
30. Butt AA, Yan P, Shuaib A, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Freiberg MS. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology*. 2019 Mar 1;156(4):987-96. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.022
31. Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML, et al. The effect of antiviral therapy on serum lipid profiles in chronic hepatitis C. *Oncotarget*. 2018;9(30):21313-21321. DOI: 10.18632/oncotarget.25092
32. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, Cammà C, Ciaccio M, Di Marco V, Grimaudo S, Licata A. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2018 Jul 1;69(1):18-24. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.015
33. Isaac A, Elmarashy B, El Saeed K, Mohamed RS, Ibrahim SA, Safwat E. The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarker lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relation to serum lipids. *Egyptian Liver Journal*. 2021 May 26;11(1):42. DOI: 10.1186/s43066-021-00110-x
34. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, Cammà C. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology*. 2016 Jan 1;150(1):145-55. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.007
35. Huang H, Kang R, Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013 Nov 12;8(11):e81305. DOI: 10.1371/journal.pone.0081305
36. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *European journal of heart failure*. 2004 Mar;6(3):257-60. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
37. Ling W, Jiabao G, Yibin C, Tong L, Akira M, Hui Z. e0239 N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a potential diagnostic biomarker for predicting cardiac dysfunction in patients with liver diseases. *Heart*. 2010 Oct 1;96(Suppl 3):A76-. DOI: 10.1136/hrt.2010.208967.239
38. Nada A, Sabry A, Elabd NS, Abdu Allah AM, Elnaidany N, Abbasy M. B-type natriuretic peptide (BNP) in HCV-positive Egyptian patients: the impact of HCV eradication on plasma BNP levels. *Egyptian Liver Journal*. 2021 Dec;11:1-1. DOI: 10.1186/s43066-021-00133-4

Отримано 12.03.2024 р.