

- related diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 2: 5—9. (in Russian)
31. Organov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N. et al. Inflammatory reaction in acute coronary syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 5: 15—9. (in Russian)
32. Chukaeva I.I., Bogova O.T., Korochkin I.M. et al. Myocardial infarction and inflammation. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 4 (11): 19—23. (in Russian)
33. Arkhipova S.V., Zorin N.A., Yankin M.Yu. et al. The cytokine levels and acute phase reactants in myocardial infarction in men. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 2: 20—3. (in Russian)
34. Mezhirova N.M., Danilova V.V., Ovcharenko S.S. Pathophysiologi-

- cal and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2011; 1(2): 32—3. (in Russian)
35. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Methodology of systemic inflammation study. *Citokiny i vospalenie*. 2008; 7(1): 15—23. (in Russian)
36. Frolov A.G., Nekrasov A.A., Kuznecov A.N. et al. Predictors of myocardial infarction and peculiarities of post-infarction remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 4: 66—9. (in Russian)
37. Chan D., Leong L.N. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010; 8: 34.

Поступила (received) 17.06.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.13-044.6-039.36-02:616.36-002-022.6

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Лопаткина Т.Н.¹, Стрижаков Л.А.¹, Танащук Е.Л.¹, Коньшева А.А.², Моисеев С.В.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», 119991 Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», 119991 Москва

Для корреспонденции: Стрижаков Леонид Александрович — д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; e-mail: strizhakov76@mail.ru

Проанализированы данные отечественных и зарубежных авторов о взаимосвязи хронического гепатита С и атеросклероза. Рассмотрена роль хронического гепатита С как возможного фактора риска развития раннего атеросклероза даже у молодых больных хроническим гепатитом С, обусловленного свойствами вируса гепатита С, медиаторами воспаления и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: хронический гепатит С; атеросклероз; сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (2): 9—13.

THE INFLUENCE OF CHRONIC HEPATITIS C ON ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION

Lopatkina T.N.¹, Strizhakov L.A.¹, Tanashchuk E.L.¹, Konysheva A.A.², Moiseev S.V.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Russia

Correspondence to: Leonid A. Strizhakov — ////////////////; e-mail: strizhakov76@mail.ru

We analysed the data of domestic and foreign authors on the relationship between hepatitis C and atherosclerosis. The possible role of the former condition as a risk factor of atherosclerosis even in very young patients is due to the properties of hepatitis C virus, mediators of inflammation, and metabolic disorders.

Key words: chronic hepatitis C; atherosclerosis; cardiovascular complications.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (2): 9—13. (In Russian)

Возможная роль инфекции в развитии атеросклероза рассматривалась более 120 лет назад в работе А. Gilbert и G. Lion [1]. Введение инфекционных патогенов в аорту кролика вызывало развитие атеросклеротических изменений. В последние 10—15 лет обсуждается значение хронического гепатита С (ХГС) в прогрессировании атеросклероза [2—7] и подвергается сомнению точка зрения о том, что наличие вируса гепатита С (HCV) может снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности из-за благоприятного влияния на липидный спектр. Участие в патогенезе атеросклероза свойственно инфекциям, имеющим особый тропизм к клеткам сосудистой стенки. Например, *Chlamydia pneumoniae* способна инфицировать эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, в то время как цитомегаловирус и вирус простого герпеса способствуют участию моноцитов/макрофагов и

T-клеток в повреждении сосудов. HCV обладает особым тропизмом к клеткам сосудистой стенки, что, по-видимому, позволяет ему влиять на прогрессирование атеросклероза [8, 9].

В Японии проведено исследование частоты атеросклероза у 4784 человек в возрасте от 24 до 86 лет за период с 1994 по 2000 г. на основании изучения толщины комплекса интима — медиа сонных артерий [8]. Признаки атеросклероза в сонных артериях обнаружены у 1070 (22%) обследованных. При наличии атеросклеротических бляшек в сонных артериях HCV-инфекция выявлялась чаще (3,7%), чем у пациентов, у которых не было изменений в сонных артериях (1,7%). При многофакторном анализе наличие антител к HCV оказалось независимым фактором риска формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях ($p = 0,002$) и увеличения толщины комплекса интима — медиа со-

судов ($p < 0,00001$). Авторы сделали вывод о роли хронической HCV-инфекции в патогенезе атеросклероза.

В исследовании M. Boddi и соавт. [3] РНК HCV обнаружена в ткани атеросклеротических бляшек сонных артерий. Известно, что некоторые белки вируса способны вызывать оксидативный стресс с локальной выработкой реактивных форм кислородных радикалов. HCV потенцирует окисление липидов и в итоге может вносить вклад в развитие атеросклероза [3, 10, 11].

C. Vassalle и соавт. [12] провели сравнительный анализ данных обследования 491 больного ишемической болезнью сердца (ИБС) с документированным стенозом более 50% коронарных артерий и 195 больных с некоронарогенными поражениями сердца (пороки сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатии) без патологических изменений коронарных артерий по данным ангиографии. В 1-ю (основную) группу вошли 399 мужчин и 92 женщины (средний возраст 66 лет), во 2-ю (контрольная группа) — 115 мужчин и 80 женщин (средний возраст 61 год). Частота выявления антител к HCV у больных ИБС составила 6,3%, в контрольной группе — 2% ($p < 0,05$). Отмечена прямая корреляция между частотой выявления хронической HCV-инфекции и количеством пораженных коронарных артерий: у пациентов без признаков стеноза антитела к HCV выявляли в 2% наблюдений, при стенозе одной коронарной артерии — в 4,5%, двух артерий — в 6,6%, трех — в 8,4%.

Наряду с традиционными факторами риска, такими как мужской пол ($p < 0,001$), возраст ($p < 0,001$), сахарный диабет ($p < 0,001$), дислипидемия ($p < 0,001$), установлено значение HCV-инфекции как независимого фактора риска развития ИБС ($p < 0,05$).

Стеатоз печени, по современным представлениям, является одним из компонентов метаболического синдрома, лежащего в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в ряде случаев стеатоз печени ассоциируется с повышенным уровнем маркеров воспаления (С-реактивный белок — СРБ, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей α и эндотелиальной дисфункцией). При хронической активации иммунного ответа создаются условия для гиперпродукции провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных медиаторов. Многие иммунологические маркеры атеросклероза — белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, клеточные молекулы адгезии — отражают течение хронического воспалительного процесса и одновременно являются факторами риска развития атеросклероза [13—17]. Ключевое звено в нарушении липидного и углеводного обмена принадлежит печени, которая вместе с тем является и одним из главных органов-мишеней метаболического синдрома [18—20]. У части больных ХГС определяется стеатоз печени в сочетании с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа. L. Adinolfi и соавт. [21] изучали стеатоз печени как фактор риска развития атеросклероза при ХГС. Обследовано 326 больных ХГС в возрасте от 22 до 70 лет (средний возраст 54 года), из них у 175

пациентов наблюдался стеатоз печени. Контрольную группу составили 292 обследованных без стеатоза печени и 185 больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с ХГС. В каждой группе изучены индекс массы тела, индекс НОМА, толщина комплекса интима — медиа сонных артерий. Частота атеросклероза сонных артерий у больных ХГС составила 53,7%, что значительно превышает показатели в контрольной группе — 34,3% ($p < 0,0001$). В группе больных ХГС без стеатоза печени также отмечено превалирование атеросклероза сонных артерий в сравнении с показателями в контрольной группе (26 и 14,8% соответственно; $p < 0,02$). У больных ХГС со стеатозом печени частота выявления атеросклеротических бляшек была наиболее высокой (77,7%) по сравнению с показателями у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (57,8%, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов с ХГС в возрасте менее 50 лет по сравнению с показателями в контрольной группе также достоверно чаще диагностировался атеросклероз (34% против 16%; $p < 0,04$). Средняя толщина комплекса интима — медиа сонных артерий в группе больных ХГС составила 1,04 мм, в контрольной группе — 0,89 мм ($p < 0,001$). Атеросклероз чаще встречался при ХГС с высокой вирусной нагрузкой и повышенным уровнем фибриногена в сыворотке крови. Генотип вируса не влиял на частоту атеросклероза. Артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, уровень триглицеридов, а также показатели воспаления (фибриноген и СРБ) и гипергомоцистеинемия ассоциировались с высоким риском развития атеросклероза. Независимыми факторами риска развития атеросклероза были высокая вирусная нагрузка и стеатоз печени. Кроме того, HCV-ассоциированный стеатоз печени сочетается с гипoadипонектиемией, повышением уровня цитокинов и оксидативным стрессом.

Известно, что каждый из компонентов метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность, является значимым фактором риска развития атеросклероза. Японские авторы изучили связь между инсулинорезистентностью и умеренным атеросклерозом в гиперэндемичном по HCV регионе Японии [22]. В группе больных ХГС ($n = 40$) показатели индекса НОМА были достоверно выше ($3,0 \pm 0,39$), чем у неинфицированных ($n = 1780$) здоровых людей ($1,3 \pm 0,03$) или у людей с транзиторной HCV-инфекцией ($n = 88$), у которых индекс НОМА составил $1,5 \pm 0,14$ ($p < 0,001$). Индекс массы тела был значительно ниже у больных ХГС, чем у обследованных остальных популяционных групп. Результаты исследования позволили сделать заключение о том, что хроническая HCV-инфекция сопровождается выраженной инсулинорезистентностью. Обсуждены молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности у больных ХГС: инактивация субстрата половины инсулиновых рецепторов под влиянием HCV. Следует обратить внимание на то, что клиренс HCV-инфекции в результате противовирусной терапии восстанавливает экспрессию субстрата половины ин-

сулиновых рецепторов на гепатоцитах и улучшает показатели инсулинорезистентности.

Для хронической HCV-инфекции характерны не только поражение печени, но и внепеченочные проявления, в большей степени у женщин среднего и пожилого возраста [23—26]. Наиболее частым внепеченочным проявлением HCV-инфекции является смешанная криоглобулинемия типа II, которая наблюдается у 20—50% больных [27—29].

В последние годы получены убедительные данные, указывающие на высокую частоту атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, включая системные васкулиты [30—33]. У 10—30% больных ХГС с криоглобулинемией выявляются симптомы криоглобулинемического васкулита — одного из значимых факторов повреждения сосудистой стенки; при этом характерно поражение сосудов мелкого калибра [26].

Крупные клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, также показывают влияние ХГС на развитие атеросклероза и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В 2009 г. в США обследованы 82 083 ветерана войн с признаками хронической HCV-инфекции и 89 582 ветерана без маркеров HCV [5]. HCV-инфицированные ветераны по сравнению с ветеранами контрольной группы были моложе, у них реже наблюдались гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет. В то же время пациенты с HCV-инфекцией чаще употребляли алкоголь и наркотики и страдали почечной недостаточностью и анемией. Более низкий уровень липидов объяснялся способностью HCV нарушать сборку липопротеинов очень низкой плотности в гепатоцитах, что обусловлено ингибированием комплекса HCV-липопротеинов низкой плотности с С-рецепторами на поверхности гепатоцитов для проникновения вируса в клетку. При многофакторном анализе у инфицированных HCV ветеранов отмечена высокая вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС), несмотря на молодой возраст и более благоприятный профиль факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний (относительный риск 1,27, 95% доверительный интервал 1,22—1,31; $p < 0,05$). При этом в обеих исследуемых группах возраст, артериальная гипертензия, сахарный

диабет и гиперлипидемия ассоциировались с более высоким риском развития ИБС. Увеличение толщины комплекса интима — медиа сонных артерий более 1 мм отмечалось значительно чаще ($p < 0,001$) у больных с HCV-инфекцией, чем у пациентов без HCV-инфекции, сопоставимых по возрасту [2, 5]. Больные ИБС с хронической HCV-инфекцией по сравнению с больными ИБС без HCV-инфекции имели более высокую частоту госпитализации и риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в 2008 г. в США и включавшем 21 018 доноров крови, у 10 259 из которых была выявлена хроническая HCV-инфекция, было установлено трехкратное повышение показателя общей смертности у больных ХГС по сравнению с таковым в общей популяции [4] (см. таблицу). Наряду с ожидаемым ростом смертности от заболеваний печени выявлено достоверное повышение частоты летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы обсуждают вклад атеросклероза в развитие сердечно-сосудистых осложнений у HCV-инфицированных доноров.

Аналогичные данные получены J. Tsui и соавт. [33] при обследовании 981 пациента; из них 84 (8,6%) имели в крови антитела к HCV. У HCV-инфицированных в период наблюдения отмечались более высокие показатели смертности, частоты сердечно-сосудистых осложнений, сердечной недостаточности и госпитализации. При многофакторном анализе установлено значение HCV-инфекции как независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [33].

В ретроспективном исследовании, проведенном в 2013 г. L. Adinolfi и соавт. [34], сопоставлены данные 78 больных с ХГС и 742 обследованных без ХГС, сравнимых по полу и возрасту. Установлен более высокий риск развития осложнений ИБС при наличии HCV-инфекции (22% против 13%; $p = 0,031$). В этом же исследовании выявлена очень высокая частота возникновения инсульта у HCV-инфицированных пациентов (26,8%) по сравнению с показателем в контрольной группе (6,6%; $p = 0,0001$). Доказано значение HCV-инфекции как независимого фактора риска возникновения инсульта (относительный риск 2,04, доверительный интервал 1,69—2,46; $p = 0,0001$). Результаты других исследований также подтверждают повышение

Основные причины смерти у доноров крови в США (1991—2003 гг.)

Причина смерти	HCV+ (n = 10 259)	HCV- (n = 10 759)	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Заболевания печени	90	2	45,99	11.33, 186.74
Онкологические заболевания	56	53	1,09	0.75, 1.58
Сердечно-сосудистые заболевания	60	28	2,21	1.41, 3.46
Заболевания легких	8	7	1,18	0.43, 3.26
Травма/суицид	106	36	2,99	2.05, 4.36
Наркотики/алкоголь	64	6	10,81	4.68, 24.96
Инфекция	23	2	11,73	2.77, 49.77
Другие/неизвестные причины	33	8	4,23	1.95, 9.15

ние риска возникновения инсульта при ХГС [35, 36]. У больных с HCV-инфекцией по сравнению с пациентами без ХГС инсульт происходит в более молодом возрасте, не связан с полом, уровень проатерогенных липидов более низкий и реже встречается артериальная гипертензия. Вместе с тем в ряде исследований не выявлено связи ХГС и ИБС, в частности инфаркта миокарда [37, 38]. По данным Z. Younossi и соавт. [39], HCV-инфекция является независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности, но не ИБС.

В пользу участия HCV в развитии ИБС свидетельствуют данные о прогрессирующем коронарном атеросклерозе и снижении выживаемости реципиентов HCV-инфицированного трансплантата сердца или почек [40—43]. L. Gasing и соавт. [43] провели анализ мультицентрового когортного исследования исхода трансплантации сердца у 10 915 пожилых пациентов. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений была выше в той группе, в которой доноры были инфицированы HCV ($n = 261$), и составила 16,9% в течение 1 года, 41,8% через 5 лет и 50,6% через 10 лет наблюдения, что статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от показателей

у реципиентов неинфицированного донорского сердца (смертность 8,2, 18,5 и 24,3% через 1, 5 и 10 лет соответственно).

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют, что хроническая HCV-инфекция предрасполагает к развитию атеросклероза, несмотря на более благоприятный липидный спектр сыворотки крови и меньшую частоту артериальной гипертензии. Повышенный риск развития ИБС и атеросклероза сонных артерий при ХГС может быть обусловлен активацией факторов воспаления (цитокинов, фактора некроза опухоли α , фибриногена, гомоцистеина) и возможным повреждением сосудов в связи с криоглобулинемией. Кроме того, большое значение имеют сопутствующий стеатоз печени, дислипидемия и инсулинорезистентность. Данные ряда исследований показывают, что инфицирование HCV является независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза и повышения сердечно-сосудистой смертности, что подтверждает многофакторный генез атеросклероза у человека. Необходимо дальнейшее изучение влияния HCV-инфекции на развитие атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gilbert A., Lion G. Arterites infectieuses experimentales. *C. R. Soc. Biol. Fil.* 1889; 41: 583—4.
2. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997; 350: 430—62.
3. Boddi M., Abbate R., Chellini B. et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J. Clin. Virol.* 2010; 47: 72—5.
4. Guiltinan A., Kaidarova Z., Custer B. et al. Increased all-cause, liver and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(6): 743—50.
5. Butt A.A., Xiaoqiang W., Budoff M. et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 225—32.
6. Alyan O., Kacmaz F., Ozdemir O. et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified reardon severity score system. *Circ. J.* 2008; 72: 1960—5.
7. Ishizaka Y., Ishizaka N., Takahashi E. et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ. J.* 2003; 67: 26—30.
8. Ishizaka N., Ishizaka Y., Takahashi E. et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet.* 2002; 359: 133—5.
9. Shah P.K. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? *Circulation.* 2001; 103: 5—6.
10. Agnello V., Abel G., Elfaham M. et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 12766—71.
11. Peng Y.S., Chiang C.K., Hsu S.P. et al. Influence of hepatitis C virus infection on soluble cellular adhesion molecules in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23: 106—12.
12. Vassalle C., Masini S., Bianchi F., Zucchelli G.C. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90(5): 565—6.
13. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Терапевтический архив.* 2002; 5: 80—5.
14. Насонов Е.Л. Ревматология. *Клинические рекомендации.* М.: Гэотар-медиа; 2010.
15. Wick G., Romen M., Amberger A. et al. Atherosclerosis, autoimmunity and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J.* 1997; 11: 1199—207.
16. Tureson C., Jacobsson L.T., Matteson E.L. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2008; 4: 605—14.
17. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005; 112: 3337—47.
18. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007; 17 (1, прил. 29): 65.
19. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буевров А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005; 4: 24.
20. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола. *Фарматека.* 2010; 15: 28—33.
21. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R. et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV — related steatosis. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 496—502.
22. Miyajima I., Kawaguchi T., Fukami A. 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: 92—100.
23. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. *Терапевтический архив.* 1998; 11: 9—16.
24. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. *Российский медицинский журнал.* 2001; 2: 13—8.
25. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронические HBV-, HCV-, HDV-гепатиты — системные инфекции. *Терапевтический архив.* 1998; 2: 80—2.
26. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. и др. Клинико-патогенетическое значение определения РНК и антигена вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и периферических мононуклеарных клетках крови больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003; 13(2): 42—50.
27. Игнатова Т.М. Вирус гепатита С как основной этиологический фактор смешанной криоглобулинемии. *Гепатологический форум.* 2005; 3: 11—3.
28. Takada S., Shimizu T., Hadano Y. et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol. Med. Rep.* 2012; 6(1): 3—8. doi: 10.3892/mmr.2012.861. Epub 2012 Apr 6.
29. Retamozo S., Diaz-Lagares C., Bosch X. et al. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: Clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine (Baltimore).* 2013; Aug 22. [Epub ahead of print].
30. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А. и др. Факторы риска атеросклероза и клинико-морфологические сопоставления при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 53(4): 18—23.
31. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз. *Терапевтический архив.* 2007; 79(3): 84—92.
32. Leuven S.I., Franssen R., Kasteilen J.J. Systemic inflammation as a risk factor for atherosclerosis. *Rheumatology.* 2008; 47: 3—7.

33. Tsui J.I., Whooley M.A., Monto A. et al. Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *J. Card. Fail.* 2009; 15(5): 451—6.
34. Adinolfi L.E., Restivo L., Guerrero B., Sellitto A., Ciervo A., Iuliano N. et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2013; 231: 22—6.
35. Gutierrez J., Elkind M.S.V. Chronic inflammatory diseases and stroke: Evidence for heterogeneous mechanisms. *Ann. Neurol.* 2012; 72: S6—7.
36. Hsu C.S., Kao J.H., Chao Y.C., Lin H.H., Fan Y.C., Huang C.J., Tsai P.S. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 415—23.
37. Arcari C.M., Nelson K.E., Netski D.M., Nieto F.J., Gaydos C.A. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: e53—6 [PMID: 16912934].
38. Maruyama S., Koda M., Oyake N., Sato H., Fujii Y., Horie Y., Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J. Hepatol.* 2013; 58: 11—5.
39. Younossi Z.M., Stepanova M., Nader F., Younossi Z., Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 647—52.
40. Marelli D., Bresson J., Laks H. et al. Hepatitis C — positive donors in heart transplantation. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 443—7.
41. Haji S.A., Starling R.C., Avery R.K. et 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: 277—83.
42. Younossi Z.M., Braun W.E., Protiva D.A. et al. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation.* 1999; 67: 272—5.
43. Gasink L.B., Blumberg E.A., Localio A.R. et al. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *J.A.M.A.* 2006; 296(15): 1843—50.
19. Korneeva O.N., Drapkina O.M., Bueverov A.O., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease like manifestation metabolic syndrome. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2005; 4: 24. (in Russian)
20. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: influence the female sex. *Farmateka.* 2010; 15: 28—33. (in Russian)
21. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R. et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV — related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 496—502.
22. Miyajima I., Kawaguchi T., Fukami A. 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: 92—100.
23. Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Serov V.V. et al. Extrahepatic manifestations chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1998; 11: 9—16. (in Russian)
24. Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Serov V.V. et al. Extrahepatic manifestations chronic HCV-infection. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 2: 13—8. (in Russian)
25. Nikitin I.G., Storozhakov G.I. Chronic HBV-, HCV-, HDV-hepatitis — systemic infection. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1998; 2: 80—2. (in Russian)
26. Bushueva N.V., Krel P.E., Isaeva E.I. et al. Clinical-pathogenic meaning identification RNA and antigen of virus hepatitis C in liver tissue, serum and peripheral mononuclear blood cells patients chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2003; 13(2): 42—50. (in Russian)
27. Ignatova T.M. Virus hepatitis C as main etiological factor of mixed cryoglobulinemia. *Gepatologicheskii forum.* 2005; 3: 11—3. (in Russian)
28. Takada S., Shimizu T., Hadano Y. et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol. Med. Rep.* 2012; 6(1): 3—8. doi: 10.3892/mmr.2012.861. Epub 2012 Apr 6.
29. Retamozo S., Diaz-Lagares C., Bosch X. et al. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: Clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine (Baltimore).* 2013; Aug 22. [Epub ahead of print].
30. Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Kogan E.A. et al. Risk factors of atherosclerosis and clinical-morphologic comparison at systemic vasculitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012; 53(4): 18—23. (in Russian)
31. Shilkina N.P., Drayzhenskova I.V. Systemic vasculitis and atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007; 79(3): 84—92. (in Russian)
32. Leuven S.I., Franssen R., Kasteilen J.J. Systemic inflammation as a risk factor for atherosclerosis. *Rheumatology.* 2008; 47: 3-7.
33. Tsui J.I., Whooley M.A., Monto A. et al. Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *J. Card. Fail.* 2009; 15(5): 451—6.
34. Adinolfi L.E., Restivo L., Guerrero B., Sellitto A., Ciervo A., Iuliano N. et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2013; 231: 22—6.
35. Gutierrez J., Elkind M.S.V. Chronic inflammatory diseases and stroke: Evidence for heterogeneous mechanisms. *Ann. Neurol.* 2012; 72: S6—7.
36. Hsu C.S., Kao J.H., Chao Y.C., Lin H.H., Fan Y.C., Huang C.J., Tsai P.S. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 415—23.
37. Arcari C.M., Nelson K.E., Netski D.M., Nieto F.J., Gaydos C.A. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: e53—6 [PMID: 16912934].
38. Maruyama S., Koda M., Oyake N., Sato H., Fujii Y., Horie Y., Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J. Hepatol.* 2013; 58: 11—5.
39. Younossi Z.M., Stepanova M., Nader F., Younossi Z., Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 647—52.
40. Marelli D., Bresson J., Laks H. et al. Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 443—7.
41. Haji S.A., Starling R.C., Avery R.K. et 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: 277—83.
42. Younossi Z.M., Braun W.E., Protiva D.A. et al. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation.* 1999; 67: 272—5.
43. Gasink L.B., Blumberg E.A., Localio A.R. et al. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *J.A.M.A.* 2006; 296(15): 1843—50.

REFERENCES

1. Gilbert A., Lion G. Arterites infectieuses experimentales. *C. R. Soc. Biol. Fil.* 1889; 41: 583—4.
2. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997; 350: 430—6.
3. Boddi M., Abbate R., Chellini B. et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J. Clin. Virol.* 2010; 47: 72—5.
4. Guiltinan A., Kaidarova Z., Custer B. et al. Increased all-cause, liver and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(6): 743—50.
5. Butt A.A., Xiaoqiang W., Budoff M. et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 225—32.
6. Alyan O., Kacmaz F., Ozdemir O. et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified reardon severity score system. *Circ. J.* 2008; 72: 1960—5.
7. Ishizaka Y., Ishizaka N., Takahashi E. et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ. J.* 2003; 67: 26—30.
8. Ishizaka N., Ishizaka Y., Takahashi E. et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet.* 2002; 359: 133—5.
9. Shah P.K. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? *Circulation.* 2001; 103: 5—6.
10. Agnello V., Abel G., Elfallah M. et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 12766—71.
11. Peng Y.S., Chiang C.K., Hsu S.P. et al. Influence of hepatitis C virus infection on soluble cellular adhesion molecules in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23: 106—12.
12. Vassalle C., Masini S., Bianchi F., Zucchelli G. C. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90(5): 565—6.
13. Nasonov E.L. Immunologic markers of atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2002; 5: 80—5. (in Russian)
14. Nasonov E.L. Rheumatology. *Clinical Practice Guidelines.* Moscow: Geotar-media; 2010. (in Russian)
15. Wick G., Romen M., Amberger A. et al. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J.* 1997; 11: 1199—207.
16. Tureson C., Jacobsson L.T., Matteson E.L. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2008; 4: 605—14.
17. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005; 112: 3337—47.
18. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2007; 17(1, pril. 29): 65. (in Russian)

Получила (received) 02.07.14