

Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья

Л.А. СТРИЖАКОВ, С.Ю. КАРПОВ, В.В. ФОМИН, Т.Н. ЛОПАТКИНА, Е.Л. ТАНАШУК, М.В. ТАРАНОВА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Поражение сердца — одно из внепеченочных проявлений хронического гепатита С (ХГС). Представлены данные отечественных и зарубежных авторов о взаимосвязи ХГС и поражения миокарда. Обсуждаются различные патогенетические звенья (прямое воздействие вируса, иммунологические), через которые вирус гепатита С может индуцировать развитие миокардита и кардиомиопатий у больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, миокардит, кардиомиопатия.

Myocardial injury associated with chronic hepatitis C: Clinical types and pathogenetic components

L.A. STRIZHAKOV, S.YU. KARPOV, V.V. FOMIN, T.N. LOPATKINA, E.L. TANASHCHUK, M.V. TARANOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Heart injury is one of the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C (CHC). The paper gives Russian and foreign authors' data on a relationship between CHC and myocardial injury. It discusses different pathogenetic components (the direct effect of the virus, immunological components), through which hepatitis C virus can induce myocarditis and cardiomyopathies in patients with CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, myocarditis, cardiomyopathy.

АФК — активные формы кислорода
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ГКГ — главный комплекс гистосовместимости
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ИЛ — интерлейкин
ИФН — интерферон
КМП — кардиомиопатия

КМЦ — кардиомиоцит
ПВТ — противовирусная терапия
СН — сердечная недостаточность
ХГС — хронический гепатит С
НСV — вирус гепатита С
NT-pro-BNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

Хронический гепатит С (ХГС) — актуальная междисциплинарная проблема. Хорошо изучены различные внепеченочные проявления ХГС, такие как смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, синдром Шегрена и др. Однако существует целый ряд системных проявлений, которые нуждаются в более тщательном изучении, в частности поражение сердца. При ХГС описаны миокардит, гипертрофическая (ГКМП) и дилатационная (ДКМП) кардиомиопатии, коронарит вследствие криоглобулинемического васкулита мелких сосудов сердца, аритмогенная дисплазия правого желудочка, аневризма левого желудочка, раннее развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца [1–6]. Возможно развитие цирротической кардиомиопатии (КМП), которая наблюдается при циррозах печени различной этиологии, в том числе вирусной. Развивается диастолическая дисфункция миокарда и синдром удлинённого интервала Q–T, выраженность которого увеличивается по мере нарастания декомпенсации функции печени [7–11]. Наконец, широко используемая противовирусная терапия (ПВТ) ХГС может сопровождаться кардиотоксичностью интерферона (ИФН), имеющей клинические особенности и нередко проявляющейся развитием декомпенсации деятельности сердца.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (НСV), и поражение миокарда. Клинические проявления вирусного миокардита варьируют от стертых, латентных форм до ярких признаков миокардита с быстрым развитием застойной сердечной недостаточности (СН) [3–5, 12, 13]. Отечественными авторами предложен ряд признаков, обнаружение которых помогает в диагностике хронического миокардита [14–16]. К наиболее важным клиниче-

ским диагностическим признакам относят связь дебюта аритмий с перенесенной инфекцией; выявление диагностически значимого титра специфических антимиеокардиальных антител (IgG >1:200) и антител к «кардиотропным» вирусам, признаки поражения проводящей системы сердца, зоны гипоперфузии миокарда по данным сцинтиграфии. «Золотым стандартом» диагностики миокардитов считается морфологическая диагностика — эндокардиальная биопсия миокарда.

Миокардит является одним из мало изученных внепеченочных проявлений ХГС [3, 4]. В клинике им. Е.М. Тареева описана серия наблюдений из 22 больных хроническим гепатитом вирусной этиологии с миокардитом, у 13 из которых диагностирован цирроз печени. Поражение сердца у 4 больных стало причиной летального исхода. В 3 наблюдениях на аутопсии выявлена картина хронического активного миокардита: обширные очаги лизиса кардиомиоцитов (КМЦ) с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией; многочисленные продуктивные и продуктивно-деструктивные эндофлебиты; диффузный фиброз стромы; лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы. В одном случае диагностированы диффузный кардиосклероз, миокардиофиброз, диффузный склероз эндокарда. Особенностью двух других наблюдений явились выраженные изменения в проводящей системе сердца: волокна проводящей системы замурованы в грубоволокнистую фиброзную ткань, отмечены резко выраженная дистрофия и некролиз КМЦ. У этих больных наблюдались различные нарушения проводимости [4].

Первичные КМП представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда различной этиологии. Наибольший интерес к проблеме миокардитов и КМП, ассоциированных с НСV-

инфекцией, отмечен у исследователей из Японии. Выявлена высокая распространенность HCV-инфекции у больных ГКМП, ДКМП и миокардитом [17–20]. При многоцентровом исследовании по программе Комитета по изучению идиопатических КМП в Японии, антитела HCV в сыворотке выявлены у 74 (10,6%) из 697 больных ГКМП и у 42 (6,3%) из 633 больных ДКМП, значительно превышая частоту обнаружения антител HCV у сопоставимых по возрасту доноров крови (2,4%) [20].

По данным А. Matsumori [1], у 113 больных ГКМП, HCV-инфекция диагностирована у 16 (14,1%), причем ни у одного из них не было семейного анамнеза по ГКМП. В 4 наблюдениях имелись указания на гемотрансфузии в анамнезе, у 10 больных определялся повышенный уровень трансаминаз в сыворотке, у 7 выявлен гепатоцеллюлярный рак. При морфологическом исследовании отмечены умеренная или выраженная гипертрофия правого и левого желудочков, фиброз различной степени и умеренная клеточная инфильтрация миокарда. РНК HCV генотипа 1b выявлена в сыворотке у 7 больных, РНК HCV в ткани миокарда — у 6, минус-цепи РНК HCV обнаружены в биоптатах сердца у 2 больных. Другая группа исследователей выявила антитела HCV у 18 (22,5%) из 80 больных ГКМП [21].

Многоцентровое исследование, проводимое научным комитетом по изучению КМП Всемирной федерации заболеваний сердца, ставило задачу выявления вирусных геномов энтеровирусов, аденовируса, цитомегаловируса и HCV в формалиновых срезах ткани сердца. Геном HCV выявлен в 2 (18%) из 11 биоптатов больных ДКМП и миокардитом в Италии и у 4 (36%) из 11 больных в США, у 2 из них выявлен миокардит и у 2 — аритмогенная дисплазия правого желудочка. Несмотря на то что метод выявления генома HCV в парафиновых (фиксированных в формалине) срезах менее чувствительный, чем в замороженных образцах, предполагается, что HCV-инфекция может быть более частой причиной ряда заболеваний миокарда, в первую очередь миокардита [22]. Показано также, что частота развития КМП, обусловленных HCV, варьирует в различных регионах мира и различных популяциях. Среди больных КМП в Канаде (Ванкувер) РНК HCV не обнаружена ни в одном из 24 образцов ткани сердца. Ряд европейских исследователей также высказываются против связи HCV-инфекции и заболеваний сердца [23].

В последние годы также изучается вопрос о взаимосвязи ХГС и уровня натрийуретических пептидов. Так, в крупном ретроспективном исследовании антитела к HCV выявлены у 59 (4,4%) из 1355 больных с СН неясной этиологии, что значительно превышало частоту HCV-инфекции в общей популяции (1,8%). Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) в сыворотке у больных с СН и ХГС достоверно выше, чем у больных с СН без маркеров HCV ($p < 0,0001$) [24]. Интересным представляется исследование А. Antonelli и соавт. [25], которые выявили повышенный уровень NT-pro-BNP у 34% больных ХГС, в то время как в группе неинфицированных, сопоставимых по полу и возрасту, повышение данного лабораторного показателя отмечалось лишь в 6% наблюдений. Это может свидетельствовать в пользу субклинического поражения сердца у некоторых больных ХГС.

Генетические факторы и патогенетические звенья поражения сердца при HCV. Несмотря на то что в последнее время в литера-

туре описываются клинические наблюдения ДКМП и ГКМП, ассоциированных с HCV [1, 6, 18, 21]; механизм, посредством которого HCV приводит к их развитию, полностью не изучен. У ряда пациентов с ассоциированной с HCV КМП идентифицированы HLA- и не-HLA-гаплотипы, которые дают основание полагать, что фактором развития данного вида поражения сердца является генетическая предрасположенность. Так, в развитии ДКМП участвует α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) — один из ключевых цитокинов, усиление синтеза которого наблюдается при HCV-инфекции [26].

Причиной миокардита, приводящего к ДКМП и СН, могут быть некоторые вирусы, обладающие тропизмом к миокарду [27, 28]. Считается, что в основе развития вирусного миокардита и прогрессирования его в КМП лежат механизмы смерти клетки в результате апоптоза, а также индуцированные вирусами иммунные реакции [29]. Предполагаемым иммунным механизмом является постоянное обновление иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов [30, 31]. Среди всех цитокинов, участвующих в развитии и прогрессировании миокардита, наиболее важную роль играет α -ФНО [32–34]. Отдельные исследования показали, что имеется связь как между сниженной функцией миокарда и повышенной экспрессией α -ФНО, так и между концентрацией α -ФНО в плазме и миокарде у больных миокардитом [35] и ДКМП [36]. С помощью иммуногистохимического анализа установлено, что α -ФНО продуцируется КМП при вирусных миокардитах, ассоциированных с аденовирусом, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна—Барр, вирусами гриппа А и В, а также HCV [35, 37]. Отрицательный инотропный эффект α -ФНО обусловлен связыванием α -ФНО со специфическими рецепторами TNFR1 и TNFR2, которые экспрессируются на мембране КМП [38]. Также вероятно, что α -ФНО ингибирует кальциевые каналы L-типа, что приводит к снижению систолической функции миокарда [39]. Другим механизмом, посредством которого α -ФНО влияет на миокард, является стимулирование продукции оксида азота (NO), который оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, действуя как эндогенный ингибитор и фактически уменьшая положительный инотропный ответ на β -адренергическую стимуляцию [40].

Некоторые гены, например гены системы HLA, причастны к клиренсу и персистенции HCV-инфекции [41]. В нескольких исследованиях сообщалось, что ДКМП и ГКМП ассоциируются с некоторыми аллелями системы HLA. Так, у инфицированных HCV пациентов, у которых развивается ДКМП, более часто выявляются гаплотипы HLA-DPB1*0901 и HLA-DRB1*1201, а у инфицированных HCV пациентов с ГКМП — гаплотипы HLA-DRB1*0901 и DQB1*0303 [1, 42]. По данным других авторов, развитие ДКМП, ассоциированной с HCV, наиболее отчетливо коррелирует с аллелями не-HLA-генов, чем с генами системы HLA [43]. Таким образом, пилотные исследования демонстрируют, что имеется генетическая предрасположенность к развитию поражения миокарда у пациентов с ХГС (рис. 1).

По данным N. O'Garra и соавт. [44], в печени развивается выраженный CD4⁺ Th1 клеточный ответ, наиболее вероятно индуцируемый интерлейкином (ИЛ) 12, ИФН- α и ИФН- β , которые продуцируются моноцитами, нейтрофилами и макрофагами после стимуляции Toll-like-рецепторов HCV производными продуктами. Если определенные гаплотипы кодируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса с более высоким сродством к производным пептидам HCV, то их функция как молекул, презентующих антигены клеткам Th1 CD4⁺, повышается. После активации клетки Th1 CD4⁺ продуцируют ИФН- γ , который активирует макрофаги к продукции провоспалительных цитокинов [44]. Главными цитокинами, продуцируемыми макрофагами, являются ИЛ-1 и α -ФНО [45], которые могут приводить к обновлению иммунных клеток и высокой концентрации α -ФНО в миокарде.

Контактная информация:

Стрижаков Леонид Александрович — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; e-mail: strizhakov76@mail.ru

Сведения об авторах:

Карпов Станислав Юрьевич — к.м.н., с.н.с. НИО Здоровьесберегающие технологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, проректор по лечебной работе

Лопаткина Татьяна Николаевна — к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Танащук Елена Львовна — к.м.н., с.н.с. НИО Здоровьесберегающие технологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранова Марина Владимировна — к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

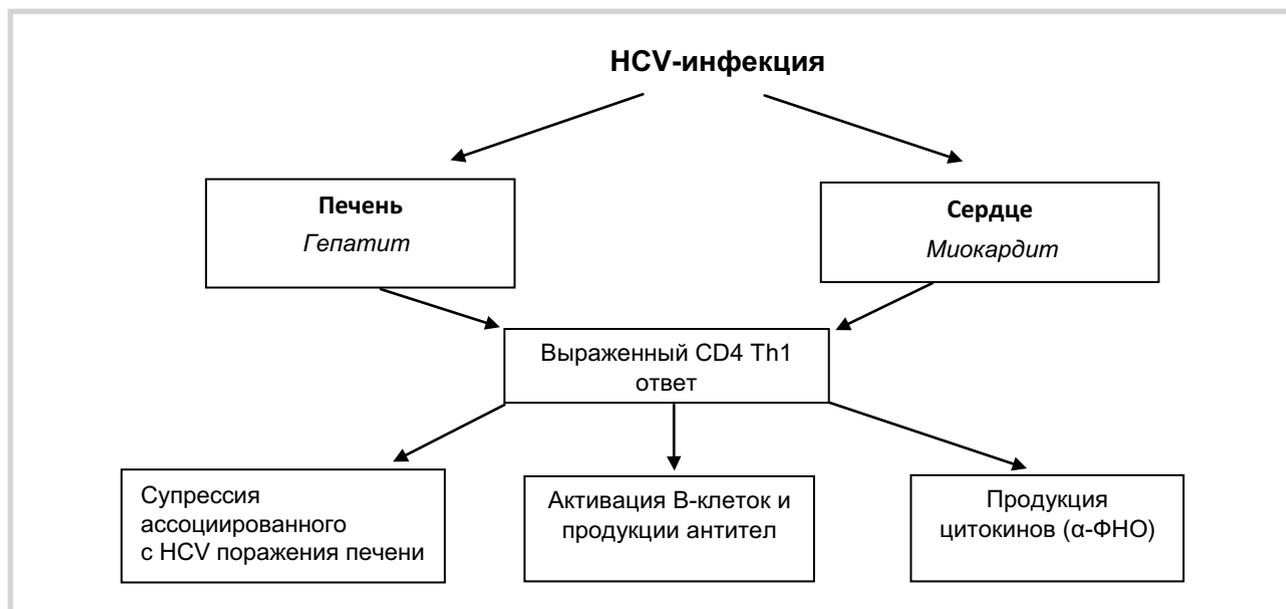


Рис. 1. Генетическая предрасположенность к поражению миокарда при НCV-инфекции.

Другим механизмом, посредством которого гаплотипы HLA могут влиять на развитие ДКМП, ассоциированной с HCV, в контексте α -ФНО является так называемая неклассическая функция клеток ГКГ II класса, т.е. их роль в качестве сигнальных трансдукционных молекул, активируемых суперантигенами в клетках некоторых типов [46, 47]. Суперантигены являются протеинами бактериального или вирусного происхождения, которые активируют до 20% T-клеточной популяции путем одновременного связывания T-клеточных рецепторов и молекул ГКГ II класса, что приводит к массивному высвобождению цитокинов, которые секретируются как T-клетками, так и антигенпрезентирующими клетками [48–50]. В контексте полиморфизма HLA предполагалось, что они принимают непосредственное участие в исходе, к которому приводит продукция цитокинов, стимулируемая суперантигенами [51, 52]. Можно предположить, что определенные гаплотипы HLA кодируют эпитопы молекул ГКГ II класса с высоким сродством к производным HCV суперантигенам или антителам, а это ведет к чрезмерной продукции цитокинов, в частности α -ФНО. Более активное обновление иммунных клеток может привести у генетически предрасположенных инфицированных HCV пациентов к развитию миокардита и впоследствии к ДКМП. Следует отметить, что часто при ассоциированном с HCV хроническом активном миокардите у пациентов отмечался нормальный уровень активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови вплоть до формирования терминальной стадии СН [53].

Развитие и прогрессирование вирусного миокардита, в том числе у больных ХГС, осуществляется через различные патогенетические звенья (рис. 2): 1) прямое действие вируса на миокард; 2) не прямое (иммунологическое) действие; 3) смерть клеток в результате апоптоза.

Воздействие HCV на миокард. Ряд исследователей указывают на возможность прямого воздействия HCV на миокард. Показано, что HCV реплицируется в миокарде, о чем свидетельствует выявление там негативных цепей РНК [53–55]. Механизм, посредством которого протеин HCVcore вызывает повреждение миокарда, остается неясным; однако он может быть сходным с механизмом поражения печени. Показано, что изменения в структуре рецепторов TNFR1, вызываемых протеином HCVcore, повышают чувствительность клеток к цитолизу, опосредованному α -ФНО [56]. Кроме того, протеин HCVcore вызывает дисфункцию митохондрий, что приводит к развитию окис-

лительного стресса клеток печени [57, 58]. Фактически, протеин HCVcore ограничивает свое действие в митохондриях, в частности он взаимодействует с наружной мембраной митохондрий, повышает поглощение кальция митохондриями и вызывает окисление глутатиона, что приводит к дальнейшему повышению продукции АФК [59, 60]. Повышение образования АФК инициирует продукцию α -ФНО [61], который, как отмечено ранее, оказывает отрицательное инотропное действие на миокард. В некоторых ранее проводимых исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с острой и хронической СН, развившихся в исходе КМП, в миокарде определяется повышение выработки АФК [62, 63].

К тому же ряд исследований на животных подтверждают роль протеина HCVcore в развитии КМП. В частности, развитие КМП наблюдалось у трансгенных мышей, носителей гена *HCVcore*, в возрасте 12 мес. Гистологический анализ миокарда этих мышей выявил гипертрофию КМЦ, кардиальный фиброз, дезорганизацию, дефицит и лизис миофибрилл, вакуолизацию и деформацию ядер, повышенное количество митохондрий неправильной формы [55], что убедительно подтверждает определяющее действие протеина HCVcore на развитие КМП, ассоциированной с HCV.

Непрямой иммунологический механизм поражения миокарда включает вовлечение в патологический процесс В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Участие В-клеток в КМП, ассоциированной с HCV, предположено в результате обследования 3 пациентов с ассоциированным с HCV миокардитом, ответивших на иммуносупрессивную терапию. В сыворотке крови этих больных выявлены антитела к миокарду, что дало основание предполагать иммунологический механизм повреждения клеток. В дальнейшем подтверждение иммуноопосредованного механизма КМП, ассоциированной с HCV, было основано на эффективности иммуносупрессивных препаратов (преднизолон и азатиоприн), терапия которыми привела к нормализации размеров камер сердца и регрессу признаков СН, несмотря на продолжающуюся персистенцию HCV [54].

Прямой и непрямой механизмы развития ДКМП, ассоциированной с HCV, связаны со смертью клеток через апоптоз. Благодаря способности повышать продукцию АФК, протеин HCVcore может инициировать митохондриальный путь апоптоза. АФК могут вызывать диссоциацию цитохрома С на внутренней мембране митохондрий, что приводит к активации каспаз, ре-

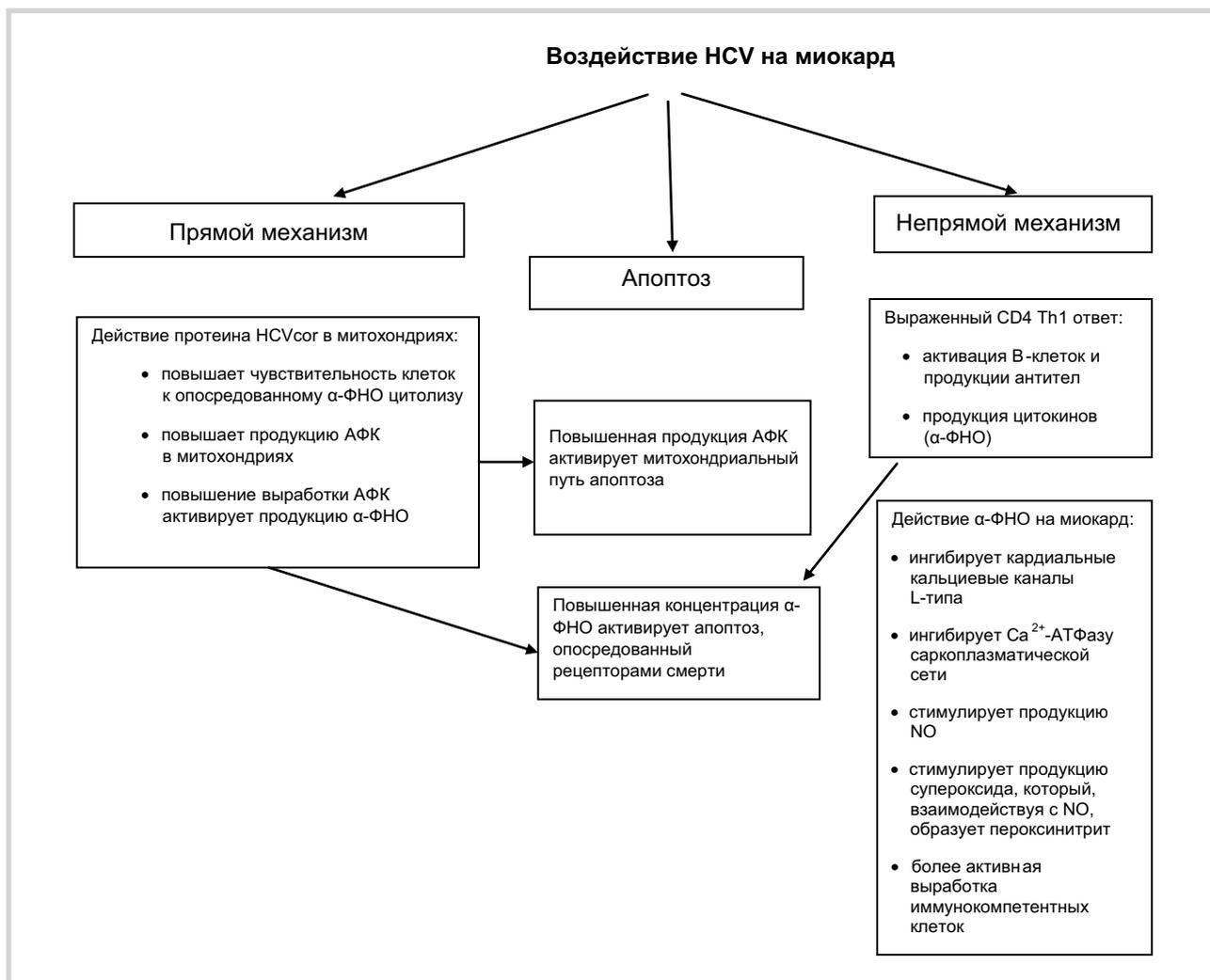


Рис. 2. Механизмы поражения миокарда при HCV-инфекции.

АФК — активные формы кислорода.

зультатом чего является фрагментация геномной ДНК и смерть клетки [64]. В результате связывания лигандов с внеклеточными рецепторами суперсемейства рецепторов α-ФНО происходит активация рецепторзависимого сигнального пути апоптоза [65]. Наиболее важными лигандами этих рецепторов являются α-ФНО и Fas-лиганд (FasL). Высокий уровень α-ФНО в миокарде у пациентов с ассоциированным с HCV миокардитом может активировать данный механизм смерти клеток путем взаимодействия с рецепторами ФНО [66].

Заключение

Имеются убедительные доказательства того, что поражение сердца служит одним из внепеченочных проявлений HCV-инфекции. Механизм, посредством которого HCV может приводить к поражению миокарда у генетически предрасположенных пациентов, является многофакторным и включает прямое повреждающее действие вируса, аутоиммунный механизм и апоптоз.

Поражение миокарда при ХГС может прогрессировать в хронический персистирующий миокардит через прямой (вирусный) и непрямой (иммунный) механизмы повреждения, которые приводят к активации зависимой от рецепторов смерти КМЦ,

результатом чего является развитие фиброза миокарда с возможной трансформацией в ДКМП. Кроме того, описаны случаи взаимосвязи HCV и ГКМП.

До настоящего момента HCV-инфицированным больным с вовлечением сердца ПВТ, как правило, не проводилась из-за побочных эффектов ИФН. Однако за последние несколько лет в ПВТ вирусного гепатита С произошли кардинальные изменения. Длительное изучение механизмов репликации HCV привело к созданию ингибиторов протеаз HCV (NS3/4A, NS5A, NS5B), которые позволяют достичь элиминации вируса у 90—99% пациентов за существенно более короткий срок (как правило, 12 нед) без применения препаратов ИФН (так называемая безинтерфероновая терапия). Это делает данную терапию гораздо более безопасной и хорошо переносимой, в том числе в отношении миокарда [67—69].

Нуждается в отдельном изучении вопрос эффективности и безопасности ПВТ у пациентов с ХГС и ассоциированного с ним поражения сердца, включая сравнение только ПВТ и сочетания ПВТ с сердечно-сосудистыми препаратами и/или иммуносупрессорами. Выявление антител к миокарду и определение уровня α-ФНО в сыворотке крови во время терапии может быть использовано для оценки влияния терапии на данные маркеры.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Matsumori A. Hepatitis C Virus Infection and Cardiomyopathies. *Circ Rec*. 2005;96:144-147.
doi:10.1161/01.res.0000156077.54903.67.
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 1998;11:9-16.
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Белокриницкая О.А. и соавт. Миокардит, полимиозит и синдром Рейно у больной хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 1999;12:56-58.
- Крель П.Е., Апросина З.Г., Белокриницкая О.А. и соавт. Миокардит при хроническом активном гепатите. *Клиническая медицина*. 1989;2:78-83.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронические HBV, HCV, HDV — гепатиты — системные инфекции. *Терапевтический архив*. 1998;2:80-82.
- Фомин В.В., Никулкина Е.Н., Седов В.П., Гирина С.С., Дольский А.А., Моисеев С.В. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с HCV-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2011;1:24-29.
- Kelbaek H, Eriksen J, Brynjoef I et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):852-855.
doi:10.1016/s0002-9149(84)80220-9.
- Wong F, Liu P, Lilly L et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(3):259-267.
doi:10.1042/cs0970259.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26(5):1131-1137.
doi:10.1002/hep.510260507.
- Коньшева А.А., Сагинова Е.А., Моисеев С.В., Краснова Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала Q—Т при хроническом гепатите С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(6):38-43.
- Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Коньшева А.А., Танашук Е.Л., Таранова М.В., Моисеев С.В. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;4:90-93.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-842.
doi:10.1161/01.cir.93.5.841.
- Matsumori A. Animal model: pathological findings and therapeutic consideration. In Banatvala JE. ed. *Viral Infection of the Heart*. London, UK: E. Arnold; 1993:351-362.
doi:10.1007/978-3-642-77891-9_31.
- Дерюгин М.В., Бойцов С.А. *Хронические миокардиты*. Элбис-СПб; 2005.
- Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. *От «идиопатической» мерцательной аритмии к постановке нозологического диагноза. Клинические разборы в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова. Редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
- Недоступ А.В., Благова О.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. *Миокардиальный васкулит: путь к диагнозу, клинические варианты, попытки патогенетической терапии. Клинические разборы в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова. Редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
- Kawano H, Kawai S, Nashijo T et al. An autopsy case of hypertrophic cardiomyopathy with pathological findings suggesting chronic myocarditis. *Jpn Heart J*. 1994;35:95-105.
doi:10.1536/ihj.35.95.
- Matsumori A, Matoba Y, Sasyama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis virus infection. *Circulation*. 1995;92:2519-2525.
doi:10.1161/01.cir.92.9.2519.
- Matsumori A, Matoba Y, Nishino R et al. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;222:678-682.
doi:10.1006/bbrc.1996.0803.
- Okabe M, Fukuda K, Arakava K, Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with HCV — PHK. *Circulation*. 1997;96:22-24.
doi:10.1161/01.cir.96.1.22.
- Teragaki M, Nishiguchi S, Takeuchi K et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2003;18:167-170.
doi:10.1007/s00380-003-0705-0.
- Matsumori A. Role of hepatitis C virus in myocarditis and cardiomyopathies. *Geriatr Cardiol*. 2004;1:99-120.
doi:10.1007/3-540-30822-9_7.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-436.
doi:10.1016/s0140-6736(97)03079-1.
- Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and Heart Failure Associated With Hepatitis C Virus Infection. *J Card Fail*. 2006;12(4):293-298.
doi:10.1016/j.cardfail.2005.11.004.
- Antonelli A, Ferri C, Ferrari S. High levels of circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2010;12:851-853.
doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01237.x.
- Bristow MR. Tumor Necrosis Factor- α and Cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97:1340-1341.
doi:10.1161/01.cir.97.14.1340.
- Billingham ME, Tazelaar HD. The morphological progression of viral myocarditis. *Postgrad Med J*. 1986;62:581-584.
doi:10.1136/pgmj.62.728.581.
- O'Connell JB. The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Inst J*. 1987;14:268-275.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanism of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99:1091-1100.
doi:10.1161/01.cir.99.8.1091.
- Neumann DA, Lane JR, Alen GS et al. Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: do cytokines contribute to pathogenesis? *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;68:181-190.
doi:10.1006/clin.1993.1116.
- Gluck B, Schmidtke M, Merkle I et al. Persistent expression of cytokines in the chronic stage of CVB3-induced myocarditis in NMRI mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1615-1626.
doi:10.1006/jmcc.2001.1416.

32. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72:561-566. doi:10.1136/hrt.72.6.561.
33. Satoh M, Tamura G, Segawa I et al: Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch*. 1996;427:503-509. doi:10.1007/bf00199511.
34. Kelleher DM, Telford SR, Criscione L et al. Cytokines in murine Lyme carditis: Th1 cytokine expression follows expression of pro-inflammatory cytokines in a susceptible mouse strain. *J Infect Dis*. 1998;177:242-246. doi:10.1086/517364.
35. Calabrese F, Carturan E, Chimenti C et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF-alpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol*. 2004;17:1108-1118. doi:10.1038/modpathol.3800158.
36. Torre-Aminone G, Kapadia S, Lee J et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93:704-711. doi:10.1161/01.cir.93.4.704.
37. Bryant D, Becker L, Richardson J et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998;97:1375-1381. doi:10.1161/01.cir.97.14.1375.
38. Torre-Aminone G, Kapadia S, Lee J et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*. 1995;92:1487-1493. doi:10.1161/01.cir.92.6.1487.
39. Krown KA, Yasui K, Brooker MJ et al. TNF alpha receptor expression in rat cardiac myocytes: TNF alpha inhibition of L-type Ca²⁺ current and Ca²⁺ transients. *FEBS Lett*. 1995;376:24-30.
40. Hare JM, Keaney JF Jr, Balligand JL et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest*. 1995;95:360-366. doi:10.1172/jci117664.
41. Hong X, Yu RB, Sun NX et al. Human leukocyte antigen class II DQB1*0301, DRB1*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7302-7307. doi:10.3748/wjg.v11.i46.7302.
42. Naruse TK, Inoko H. HLA and hepatitis C virus positive cardiomyopathy. *Nippon Rinsho*. 2000;58:212-217.
43. Shichi D, Kikkawa EF, Ota M et al. The haplotype block, NFKB1L1-ATP6V1G2-BAT1-MICB-MICA, within the class III-class I boundary region of the human major histocompatibility complex may control susceptibility to hepatitis C virus-associated dilated cardiomyopathy. *Tissue Antigens*. 2005;66:200-208. doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00457.x.
44. O'Garra N, Robinson D. Development and function of T helper 1 cells. *Adv Immunol*. 2004;83:133-162.
45. Izumi T, Takehana H, Matsuda S et al. Experimental autoimmune myocarditis and its pathomechanism. *Herz*. 2000;25(3):274-278. doi:10.1007/s000590050020.
46. Mourad W, Al-Daccak R, Chatila T, Geha RS: Staphylococcal superantigens as inducers of signal transduction in MHC class II-positive cells. *Semin Immunol*. 1993;5:47-55. doi:10.1006/smim.1993.1007.
47. Mourad W, Mehindate K, Schall TJ, McColl SR. Engagement of major histocompatibility complex class II molecules by superantigens induces inflammatory cytokines gene expression in human rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med*. 1992;175:613-616. doi:10.1084/jem.175.2.613.
48. Li H, Lera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA. The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:435-466. doi:10.1146/annurev.immunol.17.1.435.
49. Al-Daccak R, Mehindate K, Hebert J et al. Mycoplasma arthritis-derived superantigen induces proinflammatory monokine gene expression in the THP-1 human monocytic cell line. *Infect Immun*. 1994;62:2409-2416.
50. Mehindate K, Al-Daccak R, Schall TJ, Mourad W. Induction of chemokine gene expression by major histocompatibility complex class II ligands in human fibroblast-like synoviocytes. Differential regulation by interleukin-4 and dexamethasone. *J Biol Chem*. 1994;269:32063-32069.
51. Alvarez-Ossorio L, Johannsen M, Alvarez-Ossorio R et al. Cytokine induction by Mycoplasma arthritis-derived superantigen (MAS), but not TSST-1 or SEC-3, is correlated to certain HLA-DR types. *Scand J Immunol*. 1998;47:43-47. doi:10.1046/j.1365-3083.1998.00252.x.
52. Rink L, Nicklas W, Luhm J et al. Induction of proinflammatory cytokine network by Mycoplasma arthritis-derived superantigen (MAS). *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16:861-868. doi:10.1089/jir.1996.16.861.
53. Matsumori A, Sasayama S. Never Aspects of Pathogenesis of Heart Failure: Hepatitis C virus infection in myocarditis and cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996;2(4 Suppl.):187-194. doi:10.1016/s1071-9164(96)80076-5.
54. Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C et al. Lone Hepatitis C virus Myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest*. 2002;122:1348-1356. doi:10.1378/chest.122.4.1348.
55. Omura T, Yoshiyama M, Hayashi T et al. Core protein of hepatitis C virus induced cardiomyopathy. *Circ Res*. 2005;96(2):148-150. doi:10.1161/01.res.0000154263.70223.13.
56. Meldrum DR, Dinarello CA, Cleveland JC Jr et al. Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor alpha-mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *Surgery*. 1998;124(2):291-296. doi:10.1016/s0039-6060(98)70133-3.
57. Korenaga M, Okuda M, Otani K et al. Mitochondrial dysfunction in hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl.2):162-166. doi:10.1097/01.mcg.0000155517.02468.46.
58. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122(2):366-375. doi:10.1053/gast.2002.30983.
59. Korenaga M, Wang T, Li Y et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem*. 2005;280(45):37481-37488. doi:10.1074/jbc.m506412200.
60. Taylor ER, Hurrell F, Shannon RJ et al. Reversible Glutathionylation of Complex I Increases Mitochondrial Superoxide Formation. *J Biol Chem*. 2003;278(22):19603-19610. doi:10.1074/jbc.m209359200.

61. Meldrum DR, Dinarello CA, Cleveland JC Jr et al. Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor alpha-mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *Surgery*. 1998;124(2):291-296.
doi:10.1016/s0039-6060(98)70133-3.
62. Ungvari Z, Gupte SA, Recchia FA et al. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3(3):221-229.
doi:10.2174/1570161054368607.
63. Sam F, Kerstetter DL, Pimental DR et al. Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidant enzymes in human failing myocardium. *J Card Fail*. 2005;11(6):473-480.
doi:10.1016/j.cardfail.2005.01.007.
64. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*. 2001;15(22):2922-2933.
65. Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene*. 1999;17:3261-3270.
doi:10.1038/sj.onc.1202568.
66. Adhietty PJ, Hood DA: Mechanisms of Apoptosis in Skeletal Muscles. *Basic Appl Myol*. 2003;13(4):171-179.
67. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother*. 2015;49(5):566-581.
doi:10.1177/1060028015570729.
68. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-221.
doi:10.1056/nejmx140011.
69. Buti M, Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Therapy for hepatitis C genotype 3: moving forward. *J Viral Hepat*. 2015;22(9):683-690.
doi:10.1111/jvh.12419.

Поступила 15.11.2015