

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ HBV-ИНФЕКЦИИ

Т.В. Антонова¹, В.Б. Барановская²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова;

² Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова

Cardiovascular aspects of HBV-infection

T.V. Antonova¹, V.B. Baranovskaya²

¹ St.Petersburg State Medical University by I.P. Pavlov;

² Federal Heart, Blood and Endocrinology Center by V.A. Almazov

Резюме. В обзоре представлены данные о состоянии сердечно-сосудистой системы при различных формах и вариантах течения HBV-инфекции, охарактеризованы основные механизмы, лежащие в основе функциональных и органических нарушений ее деятельности при остром и хроническом гепатите В; подчеркивается значение сосудистых поражений в формировании внепеченочных проявлений заболевания. Обсуждены результаты исследований, направленных на выяснение связи HBV-инфекции с развитием миокардита, атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, сердечно-сосудистая система, внепеченочные проявления, миокардит, васкулит, атеросклероз.

Abstract. The overview presents the data on the cardiovascular system (CVS) conditions adherent to cases with different forms and variants of HBV-infection. The main mechanisms responsible for CVS functional and organic disturbances in cases with acute and chronic hepatitis B have been characterized. The highlighted is the vascular lesion role in the forming of the disease extrahepatic signs. The results of the researches dedicated to reveal the association of HBV-infection with the development of myocarditis, atherosclerosis and other cardiovascular diseases have been discussed.

Key words: viral hepatitis B, cardiovascular system, extrahepatic signs, myocarditis, vasculitis, atherosclerosis.

В литературе последних лет широко обсуждается роль микроорганизмов в возникновении некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, которые прежде считались исключительно терапевтическими. При этом речь идет не о возбудителях с известной кардиотропностью (дифтерийная палочка, лептоспиры, энтеровирусы), а о хламидиях, микоплазмах, вирусах герпеса и гепатита, *Helicobacter pylori* и др. и их участии в развитии атеросклероза, миокардита, дилатационной кардиомиопатии.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при вирусных гепатитах (болезни Боткина, инфекционном, эпидемическом гепатите) были описаны задолго до появления возможности верификации диагноза, еще в 1940–1960-х гг. (А.А. Мясников, М.А. Ясиновский и др.) [9]. Было замечено, что в желтушный период заболевания и при обострении хронической формы болезни Боткина пульс замедляется, хотя у детей и лиц пожилого возраста этот признак, как правило, отсутствует [1, 2]. Появление брадикардии объясняли воздействием на блуждающий нерв или желчных кислот [3], или избытка холина, который возника-

ет при заболеваниях печени в связи с нарушением регуляции соотношения адреналина и холина [4].

При анализе аускультативных данных, как свидетельствует И.К. Мусабаев (1961), в разгар и во время угасания желтухи характерных, присущих только инфекционному гепатиту, проявлений обнаружить не удалось. Лишь у части больных отмечались такие признаки, как приглушение или глухость сердечных тонов, систолический шум или расщепление II тона на верхушке сердца (в 36% случаев), расширение его границ влево (17%), акцент II тона на легочной артерии и аорте (26%). При тяжелых формах заболевания регистрировалась тахикардия, в некоторых случаях — экстрасистолия, а у пациентов старше 40 лет (0,2%) — другие аритмии, исчезающие почти во всех случаях по мере выздоровления [4]. К сожалению, отсутствие сведений о сопутствующей патологии у обследованных больных существенно снижает ценность полученной информации.

В некоторых случаях при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании, наряду с замедлением ритма, отмечались удлинение интервала

P-Q, изменение зубца Р, его инверсия, изменения зубца Т, снижение интервала ST [2, 5]. ЭКГ данные расценивали как проявления очаговых или диффузных изменений миокарда преходящего характера [6], обусловленных дистрофическими процессами в сердечной мышце. Однако Л.М. Рахлин (1942), Р.И. Зеттель-Коган и Н.В. Дмитриева (1945), М.Я. Арьев (1951), И.М. Ганджа (1961) (цит. по И.К. Мусабаеву) указывали на возможность развития миокардита при инфекционном гепатите, приводили клинические случаи миокардита, ассоциированного с вирусным гепатитом [4]. Дистрофические и воспалительные изменения в миокарде авторы часто обнаруживали не в начале и в разгаре гепатита, а в периоде выздоровления — на 4–6-й неделях заболевания. В те же сроки, когда желтуха уже исчезала, у больных были зафиксированы жалобы на боли в сердце, сердцебиение, одышку. Обсуждали возможность необратимых изменений миокарда, преимущественно в случаях тяжелого поражения печени [2].

При гистологическом исследовании миокарда умерших от инфекционного гепатита выявлялись глубокие дистрофические изменения его волокон вплоть до их некроза, распада и фрагментации, отек миокарда, кровоизлияния в сердечную мышцу, иногда отмечалась гнездная инфильтрация лейкоцитами [4].

Артериальная гипотензия со снижением как систолического, так и диастолического давления является одним из характерных признаков инфекции, на который давно обратили внимание клиницисты [8, 9]. Снижение артериального давления объясняли токсическим поражением миокарда и сосудов, действием желчных кислот на блуждающий нерв и сосудодвигательный центр, а выдающийся отечественный терапевт А.Л. Мясников, научные интересы которого распространялись и на эпидемические гепатиты, — обеими этими причинами [9]. Другой замечательный клиницист и ученый Е.М. Тареев полагал, что артериальная гипотония при инфекционном гепатите обусловлена нервно-рефлекторными и гуморальными факторами [10]. Уточняя это положение, И.К. Мусабаев (1961) главной причиной снижения артериального давления считал развивающуюся при гепатите гипопункцию адрено-кортикотропной системы [3].

Наряду с артериальной гипотензией, очевидными свидетельствами вовлечения сосудов в патологический процесс для клиницистов были кожные проявления геморрагического синдрома, носовые, маточные кровотечения, кровохарканье, нередко выявляемые при болезни Боткина. Следует заметить, что за несколько лет до работ М.И. Barnhart и G.F. Anderson (1961), представивших убедительные доказательства синтеза протромбина в печеночных клетках (цит. по Б.А. Кудряшову),

кровоточивость у больных гепатитом связывали с недостатком протромбина и повышением проницаемости сосудистой стенки, которое объясняли токсическим повреждением сосудов вследствие нарушений функции печени [8, 10, 11].

Еще одним видимым признаком сосудистых изменений, на который обращали внимание старые авторы, были телеангиоэктазии, описанные при циррозах печени, в том числе послеинфекционных — возникших после болезни Боткина. Е.М. Тареев (1952, 1956) объяснял их появление недостаточным расщеплением гормонов и падением сосудистого тонуса при функциональной недостаточности печени [8, 10]. И.К. Мусабаев [4] и ряд других исследователей — действием гистамина и гистаминоподобных веществ.

Таким образом, к концу 60-х — началу 70-х годов XX века, в довирусологический период гепатологии, было подробно, с использованием доступных инструментальных методов, охарактеризовано состояние сердечно-сосудистой системы при вирусных гепатитах и высказаны предположения о патогенезе изменений сосудов и сердечной деятельности. Причем нельзя не отметить, что авторы опирались на данные обследования больных с манифестными (желтушными) формами заболевания: рассматривались острый инфекционный гепатит или хронический гепатит в стадии обострения. В соответствии с уже сформировавшимися к тому времени представлениями о роли печени в обменных процессах непосредственной (главенствующей) причиной кардиоваскулярных нарушений считали те или иные метаболические расстройства, обусловленные функциональной недостаточностью печени.

Успехи вирусологии и кардиологии в последние годы существенно расширили возможности для изучения сердечно-сосудистых расстройств, свойственных разным формам гепатитов.

С открытием вирусов-возбудителей и внедрением в практику методов отдельной диагностики вирусных гепатитов (ВГ) выяснилось, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при острых гепатитах разной этиологии (в первую очередь, ВГА и ВГВ как наиболее актуальных) однотипны и соответствуют описанному ранее при болезни Боткина. Своеобразной иллюстрацией сказанного являются сообщения S.C. Gordon et al. (1989) и М.Е. Atabek et al. (2007), наблюдавших больных, у которых острый ВГА дебютировал с выраженной брадикардией и гипотонии, необъяснимых первоначально, до подтверждения инфекционного диагноза [12, 13].

Вместе с тем, по мере изучения проблемы хронических вирусных гепатитов (ХВГ) неожиданно был выявлен целый комплекс прежде не известных внепеченочных проявлений, включающих поражения сердца и сосудов [14].

Появившиеся недавно сведения об индикации специфических вирусных маркеров у больных с традиционной кардиоваскулярной патологией привлекли особое внимание исследователей, но пока не получили однозначной трактовки [15, 16, 17]. Поэтому неудивительно, что интерес к «сердечно-сосудистым аспектам» проблемы вирусных гепатитов в настоящее время возрастает.

Сердечно-сосудистые изменения при HBV-инфекции

Несмотря на то, что вирус гепатита В (HBV) был открыт гораздо раньше возбудителя гепатита С, перечень публикаций по проблеме HCV-обусловленных поражений сердечно-сосудистой системы за последнее десятилетие существенно превосходит список работ, в которых обсуждается потенциальная связь между ВГВ и развитием кардиоваскулярной патологии.

На основании современных представлений о патогенезе ВГВ [18, 19] поражения сердца и сосудов при HBV-инфекции могут быть обусловлены несколькими причинами.

Первая, как и при других инфекционных заболеваниях, — непосредственное действие возбудителя [20]. Тропностью вируса к кардиомиоцитам, по мнению П.Е. Крель и соавт. (1989), объясняется развитие миокардита [21], а репликация вируса в эндотелии, доказанная А. Mason и соавт. (1993), приводит к структурным нарушениям сосудов [22] или обеспечивает возникновение эндотелиальной дисфункции — одного из ключевых механизмов кардиоваскулярной патологии [23].

Однако, согласно недавно опубликованным данным Q. Rong и соавт. (2007), HBV не реплицируется в эндотелии, а первично поражает эндотелиальные клетки-предшественники, которые могут служить своеобразными внутрисосудистыми переносчиками вируса, так как, циркулируя в крови и участвуя в формировании капиллярной сети различных органов, осуществляют доставку возбудителя к ишемизированным тканям. Результаты проведенного экспериментального исследования позволили китайским авторам высказать предположение о потенциальной роли циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников в развитии миокардита и других внепеченочных проявлений HBV-инфекции [24].

Вторая причина — разнообразные иммунные нарушения, индуцированные вирусом. Так, развитие васкулитов связывают с реакциями гиперчувствительности замедленного типа и/или иммунокомплексными механизмами [25, 26], отводя особую роль аутоиммунным реакциям [27, 28]. Нельзя не отметить, что иммуноопосредованные сердечно-сосудистые поражения могут возникать в связи с прямым воздействием вируса на клетки,

обеспечивающим иммунный ответ [29, 30]. Установлено, что HBV обладает способностью реплицироваться в макрофагах [31], лимфоцитах и моноцитах [32, 33, 34].

Перечисляя причины кардиоваскулярных поражений при HBV-инфекции, третьей по порядку, но не по значимости, следует назвать уже упомянутые метаболические расстройства. В последние годы удалось значительно расширить представления о характере и степени нарушений гомеостаза при гепатитах вообще и таким образом уточнить генез сердечно-сосудистых реакций, возникающих, в частности, при ВГВ.

Среди патофизиологических процессов, создающих условия для развития внепеченочных, в том числе кардиоваскулярных, проявлений HBV-инфекции, центральное место принадлежит гипоксии. В разгаре заболевания, на пике метаболических нарушений, выявляется сочетание признаков гипоксической [35, 36, 37], гемической [38, 39], циркуляторной [37] и гистотоксической (тканевой) гипоксии [40, 41, 42, 43].

Роль гипоксии в возникновении свободнорадикального повреждения сердца и сосудов при различной кардиологической патологии в настоящее время общепризнана [44]. Как известно, при ВГ одним из универсальных механизмов деструкции печеночных клеток является интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [40, 45], продукты которого, попадая в системный кровоток, способны оказывать повреждающее действие на сосудистую стенку [46]. Кроме того, согласно данным А.М. Fogelman и соавт. (1980), под действием малонового диальдегида — конечного продукта ПОЛ — могут изменяться структура и физико-химические свойства липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Такие модифицированные ЛНП в стенке артерий распознаются иммунокомпетентными клетками как чужеродные, что влечет за собой инициацию аутоиммунного ответа [47]. Косвенным доказательством вероятности свободнорадикального повреждения сосудов при HBV-инфекции могут служить нарушения в системе антиоксидантной защиты, выявленные многими исследователями [48, 49, 50].

Энергетический дефицит, возникающий в гепатоцитах и в клетках других органов и тканей в результате гипоксии, становится своеобразной ареной и одновременно участником тех событий, которые характеризуются понятием «метаболический дисбаланс» и могут завершиться биохимическим хаосом при тяжелых, с развитием острой печеночной недостаточности (ОПН), формах гепатита [51].

Всестороннее изучение метаболических нарушений при осложненном ОПН ВГВ, предпринятое в 1970-1980-е гг. прошлого столетия, позво-

лило не только уточнить причины печеночной энцефалопатии, но и конкретизировать механизмы возникновения гемодинамических расстройств, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы при массивном или субмассивном некрозе печени. Было показано, что нарушения сердечного ритма — тахикардия, экстрасистолия и др. — непосредственно связаны с водно-электролитным дисбалансом, сдвигами кислотно-основного равновесия, гипоксией, причем в развитии последней особо подчеркивалось значение микроциркуляторных расстройств, обусловленных эндотоксинемией. Усугубляет состояние миокарда появление кровоизлияний в сердечную мышцу в связи с манифестацией геморрагического синдрома [52].

К возникновению артериальной гипотензии у больных с ОПН, как выяснилось, приводит нарушение регуляции сосудистого тонуса вследствие энцефалопатии, вместе с тем, не менее важную роль играют метаболические расстройства. Установлено, что уровень фальшмедиатора октопамина в плазме крови, отражающий изменения аминокислотного обмена и недостаточность детоксикационной функции печени, коррелирует со степенью снижения артериального давления [53]. При массивных кровотечениях непосредственной причиной артериальной гипотензии и иных гемодинамических нарушений может быть гиповолемия [18, 51].

В результате расшифровки механизмов развития геморрагического синдрома удалось дополнить представления о генезе сосудистых поражений при ВГ, в частности, доказать, что в повышении проницаемости сосудистой стенки имеет значение нарушение функционального состояния калликреин-кининовой системы, возникающее в связи с угнетением белковосинтетических процессов в печени [54]. Говоря о метаболических расстройствах, нельзя не упомянуть о том, что холемия может быть причиной поражения сердца и сосудов [55, 56].

Особого внимания заслуживают данные Д.В. Комаровой и В.А. Цинзерлинга (1999) о патоморфологических изменениях сердца погибших от вирусного гепатита больных [57]. На основе анализа обширного секционного материала, собранного за 40 лет, авторы сделали заключение об отсутствии специфических, присущих только ВГ, изменений миокарда. Независимо от формы (острой или хронической) и этиологии ВГ при макро- и микроскопическом исследовании выявлялись признаки дистрофии сердечной мышцы разной степени выраженности. Аналогичные изменения миокарда авторы наблюдали при всех тяжело протекавших инфекционных заболеваниях, завершившихся летальным исходом, хотя кровоизлия-

ния в эпи-, эндо- и миокард, как было замечено, несколько чаще встречались именно при остром или обострении хронического ВГ, чем, например, при лептоспирозе. Вместе с тем, при изучении танатогенеза при ХВГ установлено, что причиной смерти больных может быть острая сердечно-сосудистая недостаточность, причем частота такого осложнения, по данным разных лет, колебалась от 8–11% (в 1960-е и 1970-е годы) до 38% (в 1980 году). Авторы указывают, что сердечная декомпенсация возникает при прогрессировании портальной гипертензии у больных ХВГ в цирротической стадии в связи с напряженным асцитом и высоким стоянием купола диафрагмы с развитием ателектазов в легких и гидротораксом.

Сердечно-сосудистые заболевания и HBV-инфекция

Гипотезы о роли микроорганизмов в возникновении самой разнообразной кардиологической патологии, безусловно, являются заманчивыми для инфекционистов. Тем не менее, прежде чем перейти к описанию конкретных сердечно-сосудистых заболеваний, развитие которых связывают с HBV-инфекцией, необходимо сделать два замечания. Во-первых, интерпретация результатов исследований, согласно которым маркеры HBV с большей частотой выявляются при том или ином заболевании, должна основываться на знании нозогеографии инфекции, так как известно, что в ряде регионов мира число инфицированных этим вирусом весьма велико. Во-вторых, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с HBsAg-емией могут быть обусловлены не ВГВ, а другой — сопутствующей — патологией, причем не только кардиоваскулярной (за счет висцеро-висцеральных рефлексов). Это создает дополнительные трудности в трактовке данных и требует углубленного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов.

Поражения сердца при HBV-инфекции можно условно разделить на первичные, без предшествующих сосудистых повреждений, и вторичные, возникающие при васкулитах или иных поражениях сосудов.

В литературе имеются буквально единичные сообщения о развитии миокардита при остром ВГВ [57, 58, 59, 60, 61], хотя в фундаментальном руководстве по сердечно-сосудистой патологии, изданном в Филадельфии еще в 1992 году, HBV фигурирует среди инфекционных агентов, вызывающих миокардит [62].

Р.С. Ursell et al. (1984), на работу которых ссылаются все исследователи, изучающие внепеченочные проявления HBV-инфекции, описывают острый миокардит у больного с серологически подтвержденным острым ВГВ, завершившимся

летальным исходом. При гистологическом исследовании миокарда умершего были выявлены признаки, свидетельствующие о вирусном поражении сердечной мышцы. Используя иммунопероксидазный метод, авторы обнаружили HBsAg в эндотелии мелких интрамиокардиальных сосудов. Это позволило им сделать вывод о том, что HBV способен инфицировать кардиомиоциты, а развитие миокардита при острой форме HBV-инфекции может быть обусловлено или прямым, или опосредованным, за счет иммунных механизмов, действием возбудителя [58].

R.K. Mahapatra и G.H. Ellis (1985) наблюдали 2 больных с проявлениями сердечной недостаточности и аритмией, возникшими при остром ВГВ вследствие миокардита. Иммунокомплексные реакции, как было показано, играли главную роль в патогенезе воспалительного поражения сердца. По мнению авторов, среди заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз, выясняя этиологию миокардита, должна быть и HBV-инфекция [63].

Необычное течение миокардита описано при фулминантной форме ВГВ японскими клиницистами (1988) [64]. У 48-летнего больного развитие глубокой печеночной комы на 7-й день болезни сопровождалось появлением инфарктоподобных изменений на ЭКГ, однако при аутопсии — пациент умер на 12-й день болезни — диагноз инфаркта миокарда не подтвердился. Гистологическое исследование позволило выявить признаки миокардита с характерной воспалительной клеточной инфильтрацией вокруг поврежденных кардиомиоцитов, при этом ни HBsAg, ни HBcAg в миокарде не обнаружили, не было у больного и патологических, в том числе атеросклеротических, изменений в сосудах сердца. Анализируя лабораторные данные, авторы обратили внимание на резкое повышение уровней адреналина и норадреналина в крови, совпавшее по времени с периодом максимальной выраженности ЭКГ-изменений. Было высказано предположение о том, что при печеночной коме у больного могла развиться морфологически сходная с миокардитом [65, 66] катехоламиновая кардиопатия, в соответствии с теми механизмами гиперсекреции катехоламинов, которые известны при геморрагических инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях [67].

На редкие случаи возникновения миокардита при остром ВГ, осложненном ОПН, указывали и отечественные морфологи: Д.В. Комарова и В.А. Цинзерлинг (1999) при микроскопическом исследовании миокарда обнаружили в периваскулярных отделах лейкоцитарную инфильтрацию на фоне умеренного оживления стромальных элементов и гиперхроматоза ядер отдельных кардиомиоцитов; очаговую мононуклеарную инфильтрацию

они выявили и в эпикарде. К сожалению, авторами не представлены сведения о том, были ли у больных при жизни зафиксированы клинические или ЭКГ-признаки миокардита [57].

Поражения сердца при хроническом гепатите В (ХГВ), по литературным данным, встречаются гораздо чаще, чем при остром. З.Г. Апросина и соавт. (2002) сообщают, что в 8% случаев хронической HBV-инфекции они наблюдали развитие миокардита, причем у 2 больных в сочетании с перикардитом [27]. Кстати, описание изолированного острого перикардита при ВГВ нам удалось встретить лишь в работе R. Adler et al. (1978), которые объясняли возникновение воспалительных изменений в перикарде воздействием иммунных комплексов [68].

Миокардит при ХГВ может протекать тяжело, с аритмией, застойной сердечной недостаточностью, повторными эпизодами клинической смерти [69]. В таких ситуациях, как подчеркивают П.Е. Крель и соавт. (1989), оказывается эффективной кортикостероидная терапия. Авторы обращают внимание на частое сочетание миокардита и поражения скелетных мышц у больных ХГВ, связывая полученные данные с тропностью возбудителя к сходным антигенным структурам сердечной и скелетных мышц.

В ряде случаев именно миокардит является непосредственной причиной смерти больных хронической HBV-инфекцией. З.Г. Апросина и соавт. (2002) свидетельствуют, что четверо из 22 наблюдаемых ими больных миокардитом умерло. В 2 случаях при гистологическом исследовании миокарда обнаружена картина обострения хронического миокардита, в одном — дилатационной кардиомиопатии. В одном случае аутопсия не проводилась [27].

Поражения сердца, как уже упоминалось, могут быть обусловлены сосудистой патологией, однако лишь в нескольких работах нам удалось обнаружить описание конкретных вазогенных кардиальных нарушений. Развитие миокардита, связанное с васкулитами миокарда у больного с цирротической стадией ХГВ, наблюдали З.Г. Апросина и соавт. (1987), подобный миокардит описан в книге В.В. Серова и К. Лапиша (1989). Клиническими проявлениями миокардита в этих случаях были выраженные кардиалгии, на ЭКГ регистрировались ишемические изменения [70, 71]. Поражения миокарда вследствие васкулитов могут возникать при HBV-индуцированных системных заболеваниях соединительной ткани [72, 73]. По данным Е.Н. Семенковой и соавт. (1992), инфаркт миокарда и тяжелая сердечная недостаточность, осложнившие течение узелкового периартериита, стали причиной смерти 4 больных. Е.М. Тареев и соавт. (1979) описали больную, у которой на фоне хронической HBV-инфекции наблюдалось развитие ревматоидного артрита с полиорганными про-

явлениями, включая миокардит типа Абрамова — Фидлера и перикардит. Летальный исход наступил в результате сердечно-сосудистой недостаточности, диагноз был подтвержден при вскрытии.

Сосудистые поражения при ВГВ представлены различными вариантами васкулитов, определяющих в значительной степени особенности клинической манифестации и многообразие внепеченочных проявлений заболевания [27, 74, 75, 76, 77, 78]. Васкулит при HBV-инфекции может быть системным и изолированным, причем характерно вовлечение в патологический процесс сосудов разного калибра: мелких и средних артерий, артериол, венул и капилляров. Среди HBV-индуцированных системных васкулитов особое место занимает узелковый периартериит [74]. Первые описания узелкового периартериита, сочетающегося с HBsAg-емией, относятся к 1970-м гг. и принадлежат D.J. Gocke et al. (1970) и C. Trépo et al. (1972) [79, 80]. В те годы HBsAg в крови обнаруживали у 30 — 50% больных узелковым периартериитом [74, 77]. Отечественные авторы сообщали, что HBsAg-емия наблюдалась в 56,9% случаев узелкового периартериита [72]. Как свидетельствует L. Guillemin (2004), в последнее время благодаря вакцинации против ВГВ во Франции число ежегодно выявляемых больных узелковым периартериитом с HBsAg в крови не превышает 10 случаев [77].

Патогенез HBV-индуцированного узелкового периартериита связывают с активной репликацией HBV, которая сопровождается постоянной стимуляцией образования циркулирующих иммунных комплексов при избытке антигена. Отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке ведет к развитию васкулита [79, 81, 82]. При микроскопическом исследовании сосудов обнаруживают фибриноидный некроз, периваскулярную инфильтрацию средних, мелких артерий и артериол, то есть те изменения, которые характерны для узелкового периартериита без HBsAg-емии [27, 83]. Манифестация HBV-индуцированного узелкового периартериита, как правило, происходит не ранее 12 месяцев после заражения. Заболевание часто регистрируется у лиц моложе 40 лет и протекает остро, рецидивы наблюдаются лишь у 6% больных [77]. В клинической картине на первый план выступают признаки поражения периферической нервной системы и почек. В большинстве случаев симптомы гепатита отсутствуют, хотя вовлечение печени в патологический процесс, о чем судят по лабораторным или морфологическим данным, отмечается у 94,5% больных [72].

Тяжелые последствия васкулита определяют плохой прогноз при HBV-индуцированном узелковом периартериите. Летальность может составлять от 30% до 50% [84]. Причиной смерти явля-

ются полиорганная недостаточность [77] или, как свидетельствуют Е.Н. Семенкова и соавт. (1992), осложнения артериальной гипертензии (инсульты, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда) и хроническая почечная недостаточность [72].

Еще одним вариантом клинической манифестации иммунокомплексного васкулита, ассоциированного с HBV-инфекцией, могут быть проявления, свойственные смешанной криоглобулинемии (пурпура, артралгии или артриты, поражение почек) [85, 86]. Несмотря на то, что ведущая роль в возникновении смешанной криоглобулинемии принадлежит HCV, известно, что ее частота при ВГВ, по данным разных авторов, составляет от 20,6% [87] до 74% [88, 89].

Ссылаясь на литературные данные, З.Г. Апросина и соавт. (2002) подчеркивают значение смешанной криоглобулинемии в развитии болезни Рейно и синдрома Рейно и сообщают, что выявили этот синдром у 7% больных ХГВ [27].

Следует отметить, что поражение почек при ВГВ может быть следствием не только узелкового периартериита и смешанной криоглобулинемии. Иммуногистохимические находки свидетельствуют о значении сосудистых повреждений при разных вариантах HBV-ассоциированных заболеваний почек. В стенке почечных капилляров больных с мембранопротрофиеративным и мембранозным гломерулонефритом обнаруживают депозиты, содержащие HBsAg и HBeAg. Это свидетельствует о вирусной репликации [89, 90].

Деструктивно-продуктивный и некротизирующий гранулематозный васкулит иммунокомплексного генеза наблюдается при развитии фиброзирующего альвеолита у пациентов с HBV-инфекцией [91], причем легочный васкулит может сочетаться с васкулитами кожи, мышц, почек [27]. Гистологическое исследование биоптатов кожи больных с полиморфными высыпаниями (макулы, папулы, уртикарные, геморрагические элементы, нодозная эритема) при ВГВ позволяет обнаружить разные проявления кожного васкулита: периваскулярную инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками [92], лимфоцитарный венулит с фокальным некрозом [93]. В сосудистой стенке иммунофлюоресцентным методом удается выявить иммунные комплексы. J.W. Rorр и соавт. (1981) обращают внимание на сочетание острого ВГ с лимфоцитарным кожным васкулитом, с одной стороны, и хронического гепатита с нейтрофильным кожным васкулитом — с другой, что, по мнению авторов, отражает различие типов иммунных комплексов и продолжительность их циркуляции при остром и хроническом ВГ [92].

Развитие синдрома, подобного сывороточной болезни, при остром и хроническом ВГВ [14] также связывают с отложением иммунных комплексов, содержащих HBsAg и HBsAb, в синовии и стенках

сосудов кожи с микроскопической картиной васкулита.

В единичных сообщениях представлены данные о развитии васкулит-индуцированной нейропатии [94], возникновении васкулитов головного мозга [95], манифестации синдрома Гийена-Барре [27, 96, 97] у больных ХГВ вследствие иммунокомплексного поражения сосудов в эндоневрии [98].

Необычное течение изолированного васкулита описали А.Н. Fischer и соавт. (1998). Авторы наблюдали двух больных с васкулитом мочевого пузыря, клинические проявления которого потребовали проведения дифференциального диагноза с опухолью, причем в одном случае у пациента с ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции HBsAg удалось обнаружить не только в уротелии, но и в сосудах [99].

Развитие системного васкулита может определять поразительное разнообразие мультисистемных, неврологических, экзокринных, кожных, мышечных проявлений HBV-инфекции. Иллюстрацией сказанного являются 2 наблюдения З.Г. Апросиной и соавт. (1987, 1996). У одного больного ХГВ в цирротической стадии следствием продуктивного и продуктивно-деструктивного артериита, флебита и капиллярита было возникновение синдрома Рейно, осложнившегося гангреной и мутиляцией пальцев кистей и стоп; миокардита; поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [100]. В другом случае при ХГВ отмечалось вовлечение в патологический процесс, помимо печени и селезенки, лимфатических узлов, легких, головного мозга, миокарда, поперечно-полосатых мышц, экзокринных желез, почек, тонкой кишки [101].

Признаки системного васкулита обнаруживают и тогда, когда у больных с HBV-инфекцией выявляют системные заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит [102, 103], системную красную волчанку [104], системную склеродермию [27]. Интересно, что не только текущая инфекция, но даже иммунизация против ВГВ может вызвать развитие системной патологии, в частности, привести к развитию васкулита [105].

Говоря о кардиоваскулярных аспектах ВГВ, в заключение нельзя не остановиться на обсуждаемом с 2002 года вопросе о том, существует ли взаимосвязь между атеросклерозом и HBV-инфекцией. С появлением воспалительной теории атеросклероза [106, 107, 108, 109] внимание исследователей было обращено на выяснение роли микроорганизмов в возникновении заболевания. В последние годы установлено, что на начальных стадиях атеросклеротического процесса инфекции могут иметь существенное значение в первичном повреждении эндотелия и развитии локальной воспалительной реакции [110, 111, 112, 113]. Однако мнения ученых об атерогенных свойствах конкретных инфекционных агентов противоречивы [114, 115, 116, 117].

По-прежнему загадочным остается инфекционный этиологический фактор, а специфичность инфекционного процесса при атеросклерозе не доказанной.

Аргументируя выбор HBV в качестве потенциального кандидата на участие в атерогенезе, японские и китайские ученые приводят следующие доводы: во первых, возможность длительной персистенции возбудителя при ХГВ с формированием пролонгированного иммунного ответа [118, 119], во-вторых, сопутствующий хронической HBV-инфекции окислительный стресс [120] и, наконец, способность HBV колонизировать и повреждать сосудистую стенку, а также индуцировать возникновение иммуноопосредованных системных проявлений, включая васкулиты [121, 122].

К настоящему времени опубликовано несколько работ, посвященных выявлению зависимости между HBV-инфекцией и атеросклерозом. Результаты исследований, проведенных в разных странах, оказались прямо противоположными.

Впервые об увеличении частоты атеросклеротического поражения сонных артерий у носителей HBsAg сообщили N. Ishizaka [et al.]. (2002), проанализировавшие данные регулярного медицинского обследования (юридически обязательного в Японии) 4686 мужчин и женщин с 1994 по 2001 гг. [118]. Исключив при статистической обработке материала влияние других факторов риска атеросклероза, авторы установили достоверную связь между наличием HBsAg в крови и выявлением бляшек в сонных артериях при ультрасонографии (отношение шансов 1,57; $p < 0,005$), что позволило им сделать заключение о возможной роли хронической HBV-инфекции в патогенезе атеросклероза.

Противоположное мнение высказывается другими авторами. Согласно данным, полученным в ходе исследования, осуществленного в Померании (северная Германия), связи между маркерами HBV и риском атеросклероза не существует [123]. Однако в правомочности подобного вывода нельзя сомневаться, если учесть, что в качестве маркера HBV-инфекции HBsAg фигурировал лишь у 15 человек (0,4% обследованных), а у 213 (5% обследованных) — анти-HBs Ig G.

Не выявили статистически достоверной связи HBV-инфекции и атеросклероза и китайские исследователи, показавшие, что серопозитивными по HBV являются 77% пациентов с ангиографическими признаками атеросклеротического поражения коронарных артерий и 73,4% — без таковых [119]. Серопозитивными по HBV — и это следует особо подчеркнуть — авторы считали пациентов, в крови которых обнаруживали один или несколько из пяти маркеров: HBsAg, HBeAg, HBcorAb, HBeAb и HBsAb, причем HBsAb-позитивными, то есть имевшими протективный иммунитет неизвестной

давности, оказались каждый второй (213 — 49,1%) из числа обследованных.

На отсутствие связи HBV-инфекции и атеросклероза указывают ученые из Ирана — страны, в которой, как и в Китае, доля инфицированных HBV велика [124]. Проанализировав результаты обследования 830 пациентов, A. Amirzadegan et al. (2007) сообщают, что HBsAb с фактически равной частотой ($p=0,954$) выявляется как у больных с коронарным атеросклерозом, так и у лиц без атеросклеротического поражения венечных артерий. Результаты обследования гораздо большего числа больных — 5004 человек — представлены в работе R. Ghotaslou et al. (2008) [125]. Авторы показывают, что HBsAg чаще обнаруживается у больных с атеросклерозом коронарных артерий, чем у пациентов без него (3,28% против 2,17%), однако различия не являются статистически значимыми.

Наряду с гипотезой о HBV-индуцированном атерогенезе, которая имеет свои *pro et contra*, существует еще одна точка зрения на взаимоотношения ВГВ и атеросклероза, а именно: хроническая инфекция, вызванная HBV, может предотвратить развитие атеросклероза [126]. Как свидетельствуют F. Bilora et al. (2002), риск атеросклеротического поражения брюшной аорты, сонных и бедренных артерий у больных ХГВ (и ХГС) снижен, что, по мнению авторов, объясняется глубокими метаболическими расстройствами, возникающими при дисфункции печени. Следует упомянуть, что T.W. Meade et al. еще в 1987 году связывали уменьшение числа летальных исходов от ишемической болезни сердца у «носителей HBsA» с нарушением синтеза факторов свертывания — фибриногена, протромбина и проконвертина [127], а G. Marchesini et al. (1999) указывали на своеобразную защитную роль гипокоагуляции и гипохолестеринемии, предупреждающих развитие осложнений атеросклероза у больных с циррозом печени [128]. К сожалению, в сообщении ученых из Болонского университета данные об этиологии цирроза печени не приведены.

Особый интерес в связи с изложенным представляют недавно опубликованные (2007) результаты крупномасштабного исследования, проводившегося с 1990 по 2001 гг. в Корее — стране с высоким уровнем инфицированности вирусом гепатита В [129]. На основании результатов обследования 521 421 мужчины в возрасте от 30 до 64 лет было установлено, что инсульт и инфаркт миокарда с равной частотой возникают как у HBsAg-положительных лиц с сохранной функцией печени, так и у HBsAg-негативных пациентов. Однако при нарушении функционального состояния печени у HBsAg-положительных больных существенно повышается риск геморрагического инсульта, а угро-

за ишемического инсульта и инфаркта миокарда уменьшается. Авторы подчеркивают, что клинические проявления атеросклеротического поражения коронарных и мозговых артерий при ВГВ зависят в первую очередь от функционального состояния печени, поэтому выявленную связь между HBV-инфекцией и угрозой инсульта и инфаркта миокарда считают вторичной, обусловленной печеночной дисфункцией. Согласно полученным данным, гипокоагуляционные сдвиги, присущие хронической HBV-инфекции, оказываются более значимыми для манифестации осложнений атеросклероза в сравнении с вероятным атерогенным действием самого возбудителя.

Как сторонники, так и противники гипотезы о возможной связи атеросклероза с HBV-инфекцией единодушны в том, что отсутствие сведений о детекции HBV DNA у обследованных лиц является уязвимым звеном их работ, снижающим ценность полученной информации. Следует подчеркнуть, что проблема унификации диагностики ВГВ приобретает особую актуальность в связи с появившимися сообщениями о возможности первичной и вторичной, (после перенесенного острого гепатита) скрытой инфекции (occult HBV-infection), для которой характерно отсутствие серологических маркеров гепатита и чрезвычайно низкий уровень репликации вируса преимущественно в клетках лимфоидной системы [130]. Выявить и оценить роль этого варианта инфекционного процесса чрезвычайно трудно, но нельзя исключить его влияние на патологию человека, в том числе и кардиоваскулярную.

Таким образом, различия в масштабе и дизайне исследований, региональные особенности распространенности HBV-инфекции, наконец, использование лишь серологических маркеров для верификации диагноза не позволяют в настоящее время сделать окончательный вывод о месте ВГВ в патогенезе атеросклероза.

В заключение необходимо отметить, что интерес к изучению сердечно-сосудистых аспектов HBV-инфекции в последние годы возрастает. Тем не менее, отсутствие единого общепринятого методического подхода к решению диагностических задач, фрагментарность и противоречивость данных о роли вируса гепатита В в возникновении кардиоваскулярной патологии свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этом неожиданном, но привлекательном для инфекционистов и необычном для кардиологов направлении.

Литература

1. Билибин, А.Ф. Курс инфекционных болезней / А.Ф. Билибин, К.В. Бунин — М.: Медгиз, 1956. — С. 147—157.
2. Инфекционный гепатит (болезнь Боткина): методическое пособие для врачей / под ред. проф. Б.Л. Угрюмова и проф. Л.А. Громашевской. — М.: Медицина. — 1964. — 88 с.

3. Wakim, K.G. The effects of whole bile and bile salts on the innervated and the denervated heart / K.G. Wakim, H.E. Essex, F.C. Mann // *Am. Heart J.* — 1940. — V. 20. — P. 486—491.
4. Мусабаев, И.К. Инфекционный гепатит (болезнь Боткина) / И.К. Мусабаев. — Ташкент: Медгиз УЗССР, 1961. — 210 с.
5. Dehn, H. Electrocardiographic changes in cases of infectious hepatitis / H. Dehn, H. Feil, R. Rinderknecht // *Am. Heart J.* — 1946. — V. 31. — P. 183—190.
6. Муханова, О.Н. Сердечно-сосудистые изменения при остром паренхиматозном гепатите: автореф. дис.... д-ра мед. наук / О.Н. Муханова. — Ижевск, 1947. — 38 с.
7. Saphir, O. Myocarditis in viral (epidemic) hepatitis / O. Saphir, G.D. Amronin, H. Yokoo // *Am. J. Med. Sci.* — 1956. — V. 231, Issue 2. — P. 168—176.
8. Тареев, Е.М. Внутренние болезни / Е.М. Тареев. — М.: Медгиз, 1952. — С. 652—669.
9. Мясников, А.А. Болезни печени / А.А. Мясников — М.: Медгиз, 1956. — 350 с.
10. Тареев, Е.М. Болезнь Боткина / Е.М. Тареев. — М.: Медгиз, 1956. — 402 с.
11. Кудряшов, Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания / Б.А. Кудряшов — М.: Медицина, 1975. — 488 с.
12. Gordon, S.C. Acute type A hepatitis presenting with hypotension, bradycardia, and sinus arrest / S.C. Gordon, A.S. Patel, R.J. Veneri et al. // *J. Med. Virol.* — 1989. — V. 28, № 4. — P. 219—222.
13. Atabek, M.E. Unusual cardiac features in cholestatic hepatitis A in an adolescent: improvement with corticosteroid treatment / M.E. Atabek, O. Pirgon // *J. Infect.* — 2007. — V. 54, № 2. — P. 91—93.
14. Апросина, З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание / З.Г. Апросина. — М.: Медицина, 1981. — 248 с.
15. Zhu, J. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis / J. Zhu, A.A. Quyyumi, J.E. Norman et al. // *J. Infect. Dis.* — 2000. — V. 182. — P. 1583—1587.
16. Volzke, H. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population / H. Volzke, C. Schwahn, B. Wolff et al. // *Atherosclerosis.* — 2004. — V. 174, № 1. — P. 99—103.
17. Ishizaka, N. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque and intima-media thickening / N. Ishizaka, Y. Ishizaka, E. Takahashi et al. // *Lancet.* — 2002. — V. 359, Issue 9301. — P. 133—135.
18. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули : пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГОЭТАР Медицина, 1999. — 864 с.
19. Апросина, З.Г. Патогенез хронического гепатита В / З.Г. Апросина, В.В. Серов // *Архив патологии.* — 2001. — № 2. — С. 58—62.
20. Шляхто, Е.В. Поражения сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях / Е.В. Шляхто, Т.В. Антонова. — СПб.: 2000. — 58 с.
21. Крель, П.Е. Миокардит при хроническом активном гепатите / П.Е. Крель, З.Г. Апросина, О.А. Белокриницкая и др. // *Клин. медицина.* — 1989. — № 2. — С. 78—83.
22. Mason, A. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection / A. Mason, M. Wick, H. White et al. // *Hepatology.* — 1993. — V. 18, Issue 4. — P. 781—789.
23. Агеев, Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев и др. // *Consilium medicum.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 61—63.
24. Rong, Q. Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells / Q. Rong, J. Huang, E. Su et al. // *Virol. J.* — 2007. — № 4. — P. 36.
25. Gocke, D.J. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis / D.J. Gocke // *Am. J. Med. Sci.* — 1975. — V. 270, № 1. — P. 49—52.
26. Апросина, З.Г. Системные проявления хронического вирусного гепатита / З.Г. Апросина, В.В. Серов, Т.М. Игнатова и др. // в кн. Хронический вирусный гепатит. — М.: Медицина, 2002. — С. 221—295.
27. Хронический вирусный гепатит / под ред. В.В. Серова и З.Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
28. Pyrsopoulos, N.T. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis / N.T. Pyrsopoulos, K.R. Reddy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2001. — V. 3, № 1. — P. 71—78.
29. Jonasson, L. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque / L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli et al. // *Arteriosclerosis.* — 1986. — V. 6. — P. 131—138.
30. Fabricant, C.G. Virus-induced atherosclerosis / C.G. Fabricant, J. Fabricant, M.M. Litrenta et al. // *J. Exp. Med.* — 1978. — V. 148. — P. 335—340.
31. Mason, A. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection / A. Mason, M. Wick, H. White et al. // *Hepatology.* — 1993. — № 18, Issue 4. — P. 781—789.
32. Michalak, T.I. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis / T.I. Michalak, C. Pasquinelli, S. Guilhot et al. // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93, № 1. — P. 230—239.
33. Rehmann, B. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response / B. Rehmann, C. Ferrari, C. Pasquinelli et al. // *Nat. Med.* — 1996. — № 2. — P. 1104—1108.
34. Murakami, Y. Hepatitis B virus DNA in liver, serum, and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen / Y. Murakami, M. Minami, Y. Daimon et al. // *J. Med. Virol.* — 2004. — V. 72, № 2. — P. 203—214.
35. Безуглый, В.П. Гипоксия и ее роль в патологии печени / В.П. Безуглый // *Успехи гепатологии.* — Рига, 1971. — Вып. 3. — С. 94—110.
36. Вискна, Л.М. Определение насыщения капиллярной крови кислородом в целях прогнозирования печеночно-клеточной прекомы и комы при вирусном гепатите В / Л.М. Вискна // *Вирусные гепатиты: сб. трудов.* — Рига, 1981. — С. 9—11.
37. Баран, В.М. Гипоксические процессы в патогенезе и лечении вирусного гепатита В: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.М. Баран. — М., 1983. — 34 с.
38. Пронько, Н.В. Нарушение активности АТФаз эритроцитов при вирусных гепатитах и степень коррекции их при патогенетической терапии / Н.В. Пронько // *Патогенетическая терапия вирусных гепатитов и их исходов: тезисы докл. науч. конф.* — Гродно, 1982. — С. 90—91.
39. Третьякевич, В.К. Влияние интоксикации на сродство гемоглобина к кислороду при вирусном гепатите В / В.К. Третьякевич // *Молекулярные механизмы развития инфекционных заболеваний: тезисы докл. Всесоюз. конф.* — Звенигород, 1990. — С. 115—116.
40. Блюгер, А.Ф. Вирусный гепатит / А.Ф. Блюгер. — Рига: Звайгзне, 1978. — 398 с.
41. Вишневецкая, И.Ф. Активность ключевых дегидрогеназ в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах

крови больных вирусным гепатитом / И.Ф. Вишневецкая, К.Ф. Ветлугина // Казан. мед. журн. — 1987. — № 3. — С. 222—223.

42. Варганова, Е.И. Нарушение энергетического обмена в гепатоцитах — важное звено в механизме цитолиза при вирусном гепатите / Е.И. Варганова, А.Я. Майоре // Молекулярные механизмы развития инфекционных заболеваний: тезисы докл. Всесоюз. конф. — Звенигород, 1990. — С. 17.

43. Юсупов, Г.К. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в эритроцитах при вирусном гепатите у детей / Г.К. Юсупов, Д.Х. Юсупова, С.Б. Немцова: тезисы докл. Второго Всесоюз. съезда инфекционистов. — Ташкент: Медицина, 1985 — С. 301—302.

44. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина, 1984. — 269 с.

45. Sumida, Y. Serum thioredoxin elucidates the significance of serum ferritin as a marker of oxidative stress in chronic liver diseases / Y. Sumida, T. Nakashima, T. Yoh et al. // Liver. — 2001. — V. 21, № 5. — P. 295—299.

46. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой и др. — СПб.: Наука, 1992. — 292 с.

47. Fogelman, A.M. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesterol ester accumulation in human monocytes — macrophages / A.M. Fogelman, I. Shechter, J. Seager et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 1980. — V. 77, № 4. — P. 2214—2218.

48. Altomare, E. Decrease of hepatic glutathion levels during nonalcoholic liver injury / E. Altomare, G. Vendemiale, G. Palasciano et al. // Pathophysiology of the liver // ed. by P. Gentilini and M.U. Dianzani. — Amsterdam: Excerpta medica, 1988 (b). — P. 131—137.

49. Бондаренко, И.Г. Молекулярные механизмы формирования цитолиза в печеночной паренхиме при острых вирусных гепатитах: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Г. Бондаренко. — Л.: ВМедА, 1988. — 20 с.

50. Шувалова, Е.П. Прогностическое значение показателей системы антиоксидантной защиты при вирусном гепатите В / Е.П. Шувалова, Т.В. Антонова, В.Б. Барановская и др. // Нижегородский мед. журнал, 1981. — № 2. — С. 8—10.

51. Шувалова, Е.П. Метаболическая дизадаптация в патогенезе вирусных гепатитов / Е.П. Шувалова, Т.В. Антонова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 53—55.

52. Шувалова, Е.П. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите / Е.П. Шувалова, А.Г. Рахманова. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с.

53. Neurotransmitters in cerebral coma and stroke / Eds. K. Jellinger, I. Klatzo, P. Riederer. — Wien-New-York, 1978. — 177 p.

54. Антонова, Т.В. Клинико-биохимическая характеристика геморрагического синдрома у больных вирусным гепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Антонова. — Л., 1980. — 15 с.

55. Wakim, K.G. The effects of whole bile and bile salts on the innervated and the denervated heart / K.G. Wakim, H.E. Essex, F.C. Mann // Am. Heart J. — 1940. — V. 20. — P. 486—491.

56. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: учеб. пособие / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. — СПб.: Специальная литература, 1999. — 255 с.

57. Комарова, Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: практическое рук-во / Д.В. Комарова, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: Сотис, 1999. — 245 с.

58. Ursell, P.C. Hepatitis B virus and myocarditis / P.C. Ursell, A. Habib, P. Sharma et al. // Hum Pathol. — 1984. — V. 15, № 5. — P. 481—484.

59. Mahapatra, R.K. Myocarditis and hepatitis B virus / R.K. Mahapatra, G.H. Ellis // Angiology. — 1985. — V. 36, № 2. — P. 116—119.

60. Manoharan, S. Acute myocarditis associated with hepatitis B virus infection — a case report / S. Manoharan, H. Vijayaraghavan, H.N. Madhavan et al. // Indian Heart J. — 1983. — V. 35, № 4. — P. 245—246.

61. Hayashi, J. Electrocardiographic changes related to hypersecretion of catecholamine in a patient with fulminant hepatitis / J. Hayashi, S. Kashiwagi, T. Okeda et al. // Jpn. J. Med. — 1988 May. — V. 27, № 2. — P. 187—190.

62. Adapted from Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides: toxic, chemical, and physical damage to the heart // In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. — Philadelphia, Pa: WB Saunders. — 1992. — P. 1394—1450.

63. Mahapatra, R.K. Myocarditis and hepatitis B virus / R.K. Mahapatra, G.H. Ellis // Angiology. — 1985. — V. 36, № 2. — P. 116—119.

64. Hayashi, J. Electrocardiographic Changes Related to Hypersecretion of Catecholamine in a Patient with Fulminant Hepatitis / J. Hayashi, S. Kashiwagi, T. Okeda et al. // Japanese Journal of Medicine. — 1988. — V. 27, № 2. — P. 187—190.

65. Ferrans, V.J. A histochemical and electron microscope study of epinephrine-induced myocardial necrosis / V.J. Ferrans, R.G. Hibbs, H.S. Weily et al. // J. Mol. Cell. Card. — 1970. — Vol. 1, № 1. — P. 11—22.

66. Cho, T. Catecholamine-induced cardiopathy accompanied with pheochromocytoma / T. Cho, A. Tanimura, Y. Saito // Pathology International 1987. — V. 37, issue 1. — P. 123—132.

67. Fujino, T. Catecholamine Cardiopathy / T. Fujino, H. Mashiba // Respiration and Circulation (in Japanese). — 1972. — V. 20. — P. 928—939.

68. Adler, R. Acute Pericarditis Associated With Hepatitis B Infection / R. Adler, M. Takahashi, H.T. Wright // Pediatrics. — 1978. — V. 61, № 5. — P. 716—719.

69. Крель, П.Е. Миокардит при хроническом активном гепатите / П.Е. Крель, З.Г. Апросина, О.А. Белокрыничкая и др. // Клин. медицина. — 1989. — № 2. — С. 78—83.

70. Апросина, З.Г. Синдром Рейно с гангреной концевых фаланг кистей и миокардит при вирусном (HBsAg-положительном) циррозе печени (клинико-морфологическое наблюдение) / З.Г. Апросина, М.С. Попов, Л.А. Гусейнова и др. // Тер. архив. — 1987. — № 2. — С. 136—139.

71. Морфологическая диагностика заболеваний печени / под ред. В.В. Серова, К. Лапиш. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.

72. Семенкова, Е.Н. Узелковый периартериит и инфицирование вирусом гепатита В / Е.Н. Семенкова, З.Г. Апросина, Т.Н. Лопаткина // Тер. архив. — 1992. — № 11. — С. 116—121.

73. Тареев, Е.М. Острый вирусный гепатит как дебют ревматоидного артрита / Е.М. Тареев, З.Г. Апросина, Т.Н. Лопаткина и др. // Тер. архив. — 1979. — № 10. — С. 4—9.

74. Gocke, D.J. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis / D.J. Gocke // Am. J. Med Sci. — 1975. — V. 270, № 1. — P. 49—52.

75. Mason, A. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection / A. Mason, M. Wick, H. White et al. // Hepatology. — 1993. — V. 18, Issue — P. 781—789.

76. Guillevin, L. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides / L. Guillevin, F. Lhote, R. Gherardi // *Curr Opin Rheumatol.* — 1997. — V. 9, № 1. — P. 31–36.
77. Guillevin, L. Virus-induced Systemic Vasculitides: New Therapeutic Approaches / L. Guillevin // *Clinical & Developmental Immunology*, September/December 2004, V. 11, № 3/4. — P. 227–231.
78. Shim, M. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B / M. Shim, S.H. Han // *Hepatitis B Annual.* — 2006. — V. 3, № 1. — P. 128–154.
79. Gocke, D.J. Association between polyarteritis and Australia antigen / D.J. Gocke, K. Hsu, S. Morgan et al. // *Lancet.* — 1970. — V. 5, № 2 (7684). — P. 1149–1153.
80. Trépo, C. Hepatite virale B et périartérite nodeuse / C. Trépo // *Nouv. Presse Med.* — 1972. — V. 1, № 28. — P. 1879–1881.
81. Michalak, T. Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. A study of seven necropsy cases / T. Michalak // *Am. J. Pathol.* — 1978. — V. 90, № 3. — P. 619–632.
82. Nowoslawski, A. Hepatitis B virus-induced immune complex disease / A. Nowoslawski // *Prog. Liver Dis.* — 1979. — № 6. — P. 393–406.
83. Dienstag, J.L. Immunopathogenesis of the extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection / J.L. Dienstag // *Springer Semin Immunopathol.* — 1981. — V. 3, № 4. — P. 461–472.
84. Willson, R.A. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis / R.A. Willson // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — V. 92. — P. 3–17.
85. Levo, Y. Extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection / Y. Levo // *Isr. J. Med. Sci.* — 1979. — V. 15, № 3. — P. 276–282.
86. Dienstag, J.L. Hepatitis B and essential mixed cryoglobulinemia / J.L. Dienstag, J.R. Wands, K.J. Isselbacher // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — V. 297, № 17 — P. 946–947.
87. Donada, C. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia / C. Donada, A. Crucitti, V. Donadon et al. // *J. Viral Hepat.* — 1998. — V. 5, № 3. — P. 179–185.
88. Levo, Y. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia / Y. Levo, P.D. Gorevic, H.J. Kassab et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — V. 296, № 26. — P. 1501–1504.
89. Shim, M. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B / M. Shim, S.H. Han // *Hepatitis B Annual.* — 2006. — V. 3. — № 1. — P. 128–154.
90. Combes, B. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane / B. Combes, J. Shorey, A. Barrera et al. // *Lancet.* — 1971. — V. 2, № 7788. — P. 234–237.
91. Лопаткина, Т.Н. Гранулематоз легких при хроническом активном гепатите (описание случая) / Т.Н. Лопаткина, З.Г. Апросина, Б.М. Корнев и др. // *Тер. архив.* — 1985. — № 6. — С. 136–139.
92. Popp, J.W. Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis / J.W. Popp, T.J. Harnist, J.L. Dienstag et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1981. — V. 141, № 5. — P. 623–629.
93. Dienstag J.L. Immunopathogenesis of the extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection / J.L. Dienstag // *Springer Semin Immunopathol.* — 1981. — V.3, № 4. — P. 461–472.
94. Marconi, G. Immunological vasculitis-induced neuropathies during chronic hepatitis with Australia antigen positivity / G. Marconi, P. Serra, G. Arnetoli // *Acta Neurol (Napoli).* — 1982. — V. 4, № 2. — P. 98–109.
95. Апросина, З.Г. Хронические вирусные заболевания печени: пато- и морфогенез, клиническая характеристика / З.Г. Апросина, В.В. Серов // *Тер. архив.* — 1995. — № 5. — С. 77–80.
96. Гусейнова, Л.А. Синдром Гийена-Барре при хроническом активном вирусном (HBsAg-положительном) гепатите (описание случая) / Л.А. Гусейнова, Н.А. Альина, Ю.В. Мозалевский и др. // *Клин. мед.* — 1986. — № 10. — С. 133–135.
97. Niermeijer, P. Guillain-Barre syndrome in acute HBs Ag-positive hepatitis / P. Niermeijer, C.H. Gips // *Br. Med. J.* — 1975. — V. 4, № 5999. — P. 732–733.
98. Tsukada, N. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune complexes composed of hepatitis B virus surface antigen / N. Tsukada, C.S. Koh, A. Inoue et al. // *J Neurol Sci.* — 1987. — V.77, № 2–3. — P. 203–216.
99. Fischer, A.H. Two cases of vasculitis of the urinary bladder: diagnostic and pathogenetic considerations / A.H. Fischer, V.L. Wallace, T.E. Keane et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1998. — V.122, № 10. — P. 903–906.
100. Апросина, З.Г. Синдром Рейно с гангреной конечных фаланг кистей и миокардит при вирусном (HBsAg-положительном) циррозе печени (клинико-морфологическое наблюдение) / З.Г. Апросина, М.С. Попов, Л.А. Гусейнова и др. // *Тер. архив.* — 1987. — № 2. — С. 136–139.
101. Апросина, З.Г. Своеобразное течение хронической инфекции вируса гепатита В (Клинико-морфологическое наблюдение) / З.Г. Апросина, В.В. Борисова, П.Е. Крель и др. // *Тер. архив.* — 1996. — № 11 — С. 16–19.
102. Тареев, Е.М. Острый вирусный гепатит как дебют ревматоидного артрита / Е.М. Тареев, З.Г. Апросина, Т.Н. Лопаткина и др. // *Тер. архив.* — 1979. — № 10. — С. 4–9.
103. Апросина, З.Г. Ревматоидный артрит и периферическая иммунная панцитопения вследствие посттрансфузионного гепатита В (описание случая) / З.Г. Апросина, Л.А. Гусейнова, Л.И. Идельсон // *Тер. архив.* — 1983. — № 10. — С. 25–29.
104. Канн, В.В. Системный васкулит как исход НВ-вирусной инфекции / В.В. Кан // *Сов. мед.* — 1990. — № 12. — С. 114.
105. Geier, D.A. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization / D.A. Geier, M.R. Geier // *Autoimmunity.* — 2005. — V. 38, № 4. — P. 295–301.
106. Ross, R. Atherosclerosis: An inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — V. 340, № 2. — P. 115–126.
107. Epstein, S.E. Infection and atherosclerosis: Tong DY et al. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis 1295 emerging mechanistic paradigms. / S.E. Epstein, Y.F. Zhou, J. Zhu // *Circulation.* — 1999. — V. 100. — P. 20–28.
108. Mattila, K.J. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke / K.J. Mattila, V.V. Valtonen, M.S. Nieminen // *Clin. Infect. Dis.* — 1998, March. — № 26. — P. 719–734.
109. Muhlestein, J.B. Chronic infection and coronary artery disease / J.B. Muhlestein // *Med. Clin. North. Am.* — 2000. — V. 84, № 1. — P. 123–148.
110. Stary, H.C. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H.C. Stary, A.B. Chandler, S. Glagov et al. // *Special report. Arterioscler Thromb.* — 1994. — V. 14. — P. 840–856.
111. Jonasson, L. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human

atherosclerotic plaque / L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli et al. // *Arteriosclerosis*. — 1986. — V. 6. — P. 131–138.

112. Fabricant, C.G. Virus-induced atherosclerosis / C.G. Fabricant, J. Fabricant, M.M. Litrenta et al. // *J. Exp. Med.* — 1978. — V. 148. — P. 335–340.

113. Gurevich, V.S. Influenza, autoimmunity and atherogenesis / V.S. Gurevich // *Autoimmun Rev.* — 2005. — V. 4, № 2. — P. 101–105.

114. Wald, N.J. Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: Negative result from a large, prospective study / N.J. Wald, M.R. Law, J.K. Morris et al. // *Br. Med. J.* — 1997. — V. 315, № 7117. — P. 1199–1201.

115. Ridker, P.M. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, M.J. Stampfer et al. // *Circulation*. — 1998. — V. 98. — P. 2796–2799.

116. Rohde, L.E. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men / L.E. Rohde, C.H. Hennekens, P.M. Ridker // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — V. 84, № 9. — P. 1018–1022.

117. White, A.D. Community surveillance of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Methods and initial 2 years' experience / A.D. White, A.R. Folsom, L.E. Chambless et al. // *J. Clin. Epidemiol.* — 1996. — V. 49. — P. 223–233.

118. Ishizaka, N. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers / N. Ishizaka, Y. Ishizaka, E. Takahashi et al. // *Circulation*. — 2002. — V. 105. — P. 1028–1030.

119. Tong, D.Y. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis: results from a population with relatively high prevalence of hepatitis B virus / D.Y. Tong, X.H. Wang, C.F. Xu et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — V. 11, № 9. — P. 1292–1296.

120. Sumida, Y. Serum thioredoxin elucidates the significance of serum ferritin as a marker of oxidative stress in chronic liver diseases / Y. Sumida, T. Nakashima, T. Yoh et al. // *Liver*. — 2001. — V. 21, № 5. — P. 295–299.

121. Mason, A. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection / A. Mason,

M. Wick, H. White et al. // *Hepatology*. — 1993. — V. 18, Issue 4. — P. 781–789.

122. Guillemin, L. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides / L. Guillemin, F. Lhote, R. Gherardi // *Curr. Opin Rheumatol.* — 1997. — V. 9, № 1. — P. 31–36.

123. Volzke, H. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population / H. Volzke, C. Schwahn, B. Wolff et al. // *Atherosclerosis*. — 2004. — V. 174, № 1. — P. 99–103.

124. Amirzadegan, A. Association between hepatitis B surface antibody seropositivity and coronary artery disease / A. Amirzadegan, G. Davoodi, M.A. Boroumand et al. // *Indian J. Med. Sci.* — 2007. — V. 61, № 12. — P. 648–655.

125. Ghotaslou, R. Hepatitis B virus infection and the risk of coronary atherosclerosis / R. Ghotaslou, N. Aslanabadi, M. Ghojzadeh // *Annals of the Academy of Medicine*. — 2008. — V. 37, № 11. — P. 913–915.

126. Bilora, F. Chronic viral hepatitis: a prospective factor against atherosclerosis: a study with echo-color Doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta / F. Bilora, R. Rinaldi, V. Bocciolotti et al. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2002. — V. 26, № 11. — P. 1001–1004.

127. Meade, T.W. Carriers of hepatitis B surface antigen: possible association between low levels of clotting factors and protection against ischaemic heart disease / T.W. Meade, Y. Stirling, S.G. Thompson et al. // *Thromb Res.* — 1987. — V. 45, № 5. — P. 709–713.

128. Marchesini, G. Cardiovascular disease in cirrhosis: a point-prevalence study in relation to glucose tolerance / G. Marchesini, M. Ronchi, G. Forlani et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — V. 94, № 3. — P. 655–662.

129. Sung, J. Hepatitis B Virus Seropositivity and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction / J. Sung, Y.-M. Song, Y.-H. Choi et al. // *Stroke*. — 2007. — V. 38, № 5. — P. 1436.

130. Mulrooney-Cousins, P.M. Persistent occult hepatitis B virus infection: Experimental findings and clinical implications / P.M. Mulrooney-Cousins, T.I. Michalak // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — V. 21, № 43. — P. 5682–5686.

Контактная информация:

Антонова Т.В. тел.: 499-70-58, e-mail: nikolaenko@spm4.rssi.ru