

# VIRUSUL HEPATITEI C ȘI AFECTAREA MIOCARDICĂ – O ASOCIERE POSIBILĂ

## *Hepatitis C virus and myocardial dysfunction – possible association*

Dr. Drd. Eliza Acatrinei<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Petre Calistru<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Virusul hepatitei C (HCV) este un virus cu tropism hepatic. În ultimii ani s-au acumulat dovezi care demonstrează prezența și posibilă replicare activă a HCV în țesuturi extrahepatice. Există în prezent date epidemiologice, clinice, imunohistochimice și imagistice care sugerează implicarea HCV în afectarea miocardică. Prezența disfuncției miocardice asociate HCV, precum și recunoașterea ei ca manifestare extrahepatică a infecției cronice HCV este de importanță deosebită, cu impact semnificativ clinic și terapeutic.

**Cuvinte cheie:** virusul hepatic C, disfuncție miocardică, troponină, NT proBNP

### ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) is a virus known to infect the liver. In last years, accumulated evidences has demonstrate the presence and active HCV replication in extrahepatic tissues. There are currently epidemiological, clinical, immunohistochemical and imaging data suggesting involvement of HCV in myocardial disease. The recognition of myocardial dysfunction as extrahepatic manifestations of chronic HCV infection is of special importance with significant clinical and therapeutical impact.

**Keywords:** hepatitis C virus, myocardial dysfunction, troponine, TNT proBNP

Virusul hepatitei C (HCV) este un virus hepatotropic. Interacțiunea inițială a virionului HCV cu hepatocitul este necesară pentru inițierea ciclului de viață al HCV (1). Este demonstrat că particula HCV se leagă de cel puțin șase receptori celulari pe suprafața hepatocitară: heparan sulfat proteoglycan (HSPGs), low density lipoprotein receptor (LDLR), CD81, scavenger receptor class B type 1 (SR-B1), claudin 1 (CLDN1) și occluding (1).

Deși hepatocitul reprezintă celula țintă pentru infecția HCV, a fost dovedită replicarea sa și în celulele sistemului limfatic: în special limfocitul B și celulele monocite din sângele periferic (2). A fost izolat, de asemenea, în leziunile cutanate ale pacienților cu vasculită crioglobulinemică (3), în țesuturile din biopsia renală a pacienților cu glomerulonefrită membranoproliferativă HCV (4), în țesutul cerebral și în LCR (5), în țesutul miocardic al pacienților cu cardiomiopatie (6) și în plăcile de ateromatoză carotidiană (7). Intrarea în aceste celule este facilitată de existența unuia sau a mai multor

receptori necesari intrării HCV în celulă, cei mai frecvenți fiind CD81 și SR-B1(1).

S-a luat în discuție faptul că detectarea HCV în alte țesuturi decât cel hepatic nu reflectă neapărat locuri de replicare active, VHC neavând abilitatea de a-și integra materialul genetic în ADN-ul cromozomial al celulei gazdă (8). Însă multiple studii recente demonstrează prezența produșilor intermediari de replicare ai HCV-RNA în țesutul cerebral, țesutul miocardic, plăcile ateromatoase carotidiene sugerând replicare virală activă extrahepatică (5).

Toți pacienții transplantați hepatic pentru ciroză hepatică și carcinom hepatocelular determinate de infecția cronică HCV (reprezentând principala indicație de transplant hepatic la adulți) (9), cu infecție cronică activă în momentul transplantului, se reinfectează imediat după reperfuzie (10). Reinfectarea allogrefei este frecvent asociată cu o modificare a cvasispeciilor virale, ceea ce ar putea sugera existența de situs-uri extrahepatice de replicare a HCV (5,11). Monitorizarea cvasispeciilor HCV

Adresa de corespondență:

Dr. Drd. Eliza Acatrinei, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Șoseaua Mihai Bravu nr. 281, București

E-mail: acatrinei.eliza@gmail.com

plasmatică la momentul transplantului, precum și identificarea HCV-RNA și a produșilor intermediari de replicare au determinat autorii să concluzioneze că până la 4% dintre virionii circulanți au origine extrahepatică (5,11).

În acest sens, Radowski et al publică rezultatele unui studiu în care observă că secvențele HCV-NS3 izolate din mai multe regiuni cerebrale au fost similare cu cele izolate din ganglionii limfatici, dar diferite față de cele din plasmă, sugerând evoluție independentă virală în sistemul nervos central. În acest studiu nu au fost depistate VCH-RNA cu polaritate negativă în ser, făcând autorii să concluzioneze că secvențele virale detectate în țesutul cerebral nu au fost rezultatul contaminării din sânge (12).

Există multiple studii care sugerează implicarea HCV în dezvoltarea miocarditei, cardiomiopatiei dilatative CMD, cardiomiopatiei hipertrofice CMH, displazie aritmogenă VD ARVD, anevrism VS (13).

Începând cu anul 1995 au fost publicate primele studii ale cercetătorilor japonezi privind posibila asociere a infecției HCV cu forme diferite de afectare miocardică. Primul a fost Matsumori care constata că infecția HCV este frecvent întâlnită la pacienții cu CMD și că HCV este un agent cauzal important în patogeneza acestei afecțiuni, iar terapia antivirală ar putea fi indicată la acești pacienți (14). Ulterior, în anul 1996, se izolează genomul HCV – RNA în țesutul miocardic provenind de la pacienți cu CMH (forma apicală și septală) (15). În anul 1997, Otake și colaboratorii săi, publică în revista *Circulation* un articol privind asocierea unei variante de miocardită cronică activă cu infecția HCV (16).

De atunci s-au acumulat dovezi epidemiologice, clinice, biochimice, imagistice privind această asociere, în prezent HCV fiind considerat alături de alte virusuri RNA cu tropism cardiac (echovirus, coxsackievirus A, B, HIV, virus influenza A și B), agent etiologic al miocarditelor (17,18).

## DATE EPIDEMIOLOGICE

Există o mare variabilitate privind rata detectării genomului HCV-RNA în țesutul miocardic al pacienților cu cardiomiopatie, în diferite regiuni ale lumii, ceea ce sugerează că frecvența cardiomiopatiei asociată infecției HCV poate fi diferită în zone diferite și populații diferite (19).

Societatea japoneză a condus un studiu epidemiologic de supraveghere în cardiomiopatii pentru: CMD, CMH, CMR, displazia aritmogenă VD, boli mitocondriale, boala Fabry cardiacă și QT lung congenital.

La 24% (506) dintre pacienții cu CMD (17.700) și 15% (330) dintre pacienții cu CMH (21.900) la care s-a efectuat biopsie miocardică, s-a descoperit prezența de infiltrat inflamator semnificativ cu celule mononucleare. Anticorpii anti HCV au fost pozitivi la 6,7% dintre pacienți CMD și 9,5% dintre pacienții CMH, ceea ce a sugerat că infecția HCV poate determina miocardita CMD și CMH (19).

Într-un alt studiu, au descoperit prezența genomului HCV-RNA la 19% dintre pacienții cu CMD (14). Genomul HCV-RNA cu polaritate pozitivă și negativă a fost detectat în cordul acestor pacienți și datorită faptului că moleculele RNA cu polaritate negativă sunt produși intermediari de replicare ai genomului HCV-RNA, autorii au concluzionat că HCV se poate replica în țesutul miocardic (20).

În aceeași perioadă, 14,7% dintre pacienții identificați cu CMH au avut dovada infecției HCV. Niciunul dintre aceștia nu avea istoric familial de CMH. CMH apicală a fost diagnosticată la 8% dintre pacienți. Studiile histopatologice au arătat grade diferite de hipertrofie miocitară, de la ușoară până la severă, atât în VS cât și în VD; fibroză ușoară-moderată și infiltrat celular minim (21). Mai recent: Teragaki a descoperit 18 din 80 de pacienți japonezi cu CMH (adică 22,5%) cu Ac anti HCV +, o prevalență semnificativ crescută față de grupul de control (22).

În SUA: un alt studiu multicentric indică existența genomului HCV la 18% dintre pacienții cu CMD și miocardită (21), 2% cu ARVD. National Cardiovascular Center Yuntendo University au detectat HCV-RNA în secțiunile de parafină ale țesuturilor cardiace provenite din autopsie la: 26% dintre pacienții CMH, 12% CMD, 33% miocardită (23).

În China, 37% dintre pacienții cu hepatită HCV au afectare cardiacă, iar în Pakistan 17% (19).

## MECANISME PATOGENICE IMPLICATE

Mecanismele patogenice ale dezvoltării cardiomiopatiei asociată HCV nu sunt complet elucidate, însă au fost incriminate mecanismele virale, imunologice, apoptozice ce acționează conjugat pentru a produce leziuni miocardice la indivizi cu susceptibilitate genetică (24).

### 1. Susceptibilitatea genetică pentru cardiomiopatia mediată HCV

Se pare că dezvoltarea cardiomiopatiei asociate infecției HCV poate avea loc doar la pacienții cu susceptibilitate genetică, anumite haplotipuri ale sistemului major de histocompatibilitate HLA și non-HLA fiind implicate în acest sens (24).

Există studii care au raportat că anumite alele ale sistemului HLA: DQB1\*0301 și DRB1\*1101 se asociază cu clearance-ul virusului HCV din organism, în timp ce DQB1\*0401 și DRB1\*0405 se asociază cu dezvoltarea progresivă a bolii hepatice cronice (25).

Asemănător, studii recente indică dezvoltarea cardiomiopatiei asociate HCV în prezența anumitor alele ale sistemului HLA, și anume HLA DPB1\*0901 și HLA DRB1\*1201 (au prevalență crescută la pacienții infectați HCV care dezvoltă CMD), în timp ce haplotipurile HLA DRB1\*0901 și HLA DQB1\*0303 sunt prezente la pacienții infectați cronic HCV cu CMH (13,26).

Însă și un alt studiu în care cardiomiopatia asociată HCV a fost puternic corelată cu alelele genelor non HLA, mai degrabă decât cu genele HLA (27).

Această diferență marcată între susceptibilitatea determinată de sistemul major de histocompatibilitate pentru cardiomiopatia asociată HCV, sugerează că dezvoltarea CMD și CMH se află sub controlul unor mecanisme patogene diferite (27).

## 2. Mecanismul imun

Mecanismul imun contribuie pe calea recrutării de celule inflamatorii și producerii de citokine. (24)

În cadrul cardiomiopatiei inflamatorii, existența mediului bogat în citokine contribuie esențial la patogeneză sa (28,29). Dintre toate citokinele, cea care pare să joace un rol major în dezvoltarea și progresia miocarditei HCV este TNF $\alpha$  (30-32).

Multiple studii arată că există o asociere semnificativă între funcția miocardică scăzută și creșterea expresiei TNF $\alpha$ , m RNA și a concentrației proteinei TNF $\alpha$  în plasmă și în miocardul pacienților cu miocardită (24,33) și cu CMD (24,34).

Mecanismul prin care TNF $\alpha$  acționează la nivel celular pare a fi în parte, prin interferența cu mecanismele intracelulare eliberate de calciu (împiedică creșterea concentrației de calciu intracelular în timpul sistolei) (24,31). Alte mecanisme: stimularea producției NO (oxid nitric) cu efect inotrop – și recrutarea de celule inflamatorii (35).

Dovezile prezentate mai sus indică faptul că HCV determină prin mecanisme indirecte, leziuni miocardice: HCV poate promova dezvoltarea cardiomiopatiei prin inducerea miocarditei cronice active, similar altor infecții virale, prin stimularea răspunsului inflamator și imun specific, care determină hipertrofia și apoptoza celulelor cardiace (36).

## 3. HCV și lezarea directă miocardică

Însă există și dovezi ce demonstrează că HCV poate fi direct implicat în dezvoltarea cardiomiopa-

tiei (36) prin existența unei proteine virale HCV implicate în perturbarea proceselor intracelulare miocardice. Această proteină este proteina core C: componentă majoră a nucleocapsidei virale, care reglează creșterea celulară prin afectarea transcripției protooncogenelor celulare ca: oncogena – ras, c – myc, c – jun (37,38). Studiul lor arată că exprimarea genei proteinei C – HCV determină modificări morfologice și funcționale progresive care în final duc la dezvoltarea cardiomiopatiei (36).

## DATE BIOLOGICE ȘI IMAGISTICE

**DETERMINĂRI SERICE.** Au fost studiați biomarkeri ai leziunii miocardice: troponina T și biomarkeri ai stresului miocitar: NTproBNP la pacienții infectați cronic HCV.

**Troponina T.** Sato a raportat în anul 2000 rezultatele tratamentului cu interferon (IFN $\alpha$ ) la pacienții cu CMD și infecție cronică HCV, monitorizarea fiind efectuată prin măsurători seriate ale nivelului seric HCV-RNA și ale troponinei T (39). Concentrația serică a troponinei T rămâne crescută anormal pe o perioadă de mai mult de trei ani în pofida tratamentului clasic al insuficienței cardiace cu inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei, beta blocant, digoxin, dopamină, dobutamină. Manifestările clinice de insuficiență cardiacă progresează, cu scăderea fracției de ejeție de la 49% la 29%, iar volumul telediastolic al ventriculului stâng crește de la 60 mm la 69 mm. De menționat că HCV-RNA în țesutul miocardic a fost pozitiv prin PCR la acești pacienți (39). A fost introdus tratamentul cu IFN, cu monitorizarea concentrației serice a troponinei T, care a scăzut în paralel cu scăderea HCV-RNA în cursul tratamentului. După întreruperea tratamentului cu IFN, concentrația serică a troponinei T și a HCV-RNA au revenit la valorile base line. Aceste date sugerează că infecția HCV este implicată în etiologia și patogeneză cardiomiopatiei (39).

**NT PRO BNP.** Extinderea utilizării NT pro BNP ca marker pentru aprecierea disfuncției subclinice asimptomatice de ventricul stâng (VS), în acord cu ghidurile ACC/AHA în populația generală, a făcut ca acesta să fie folosit și la pacienții cu boală hepatică cronică și în infecția cronică HCV (40).

Raedle Hurst a testat în 2008 validitatea NT pro BNP ca factor predictiv pentru disfuncția diastolică de VS la pacienții cu boală hepatică cronică. Concluzia a fost că NT pro BNP este un marker util pentru detectarea disfuncției diastolice VS la pacienții cu boală hepatică cronică (41). Antonelli și

colaboratorii săi au constatat niveluri crescute de NT pro BNP la pacienții cu infecție HCV. Studiul efectuat de el a inclus 50 de pacienți HCV pozitivi și 50 de pacienți grup control. Pacienții infectați HCV au avut un nivel seric mediu semnificativ crescut al NT proBNP comparativ cu grupul de control, ceea ce poate indica prezența disfuncției cardiace subclinice (42).

Mai mult, ulterior s-a stabilit și cea mai bună valoare cut-off a NT proBNP pentru detectarea disfuncției diastolice la pacienții infectați HCV: 213 pg/ml (43).

**ECOGRAFIA CARDIACĂ.** Există câteva rapoartări ale studiilor ce au avut ca scop evaluarea efectului infecției HCV asupra funcției sistolice și diastolice, folosind ecografia cardiacă 2D, tissue Doppler, strain, strain-rate. Primele rezultate indică o creștere a rigidității peretelui VS la pacienții infectați cronic HCV, aflați în stadiul precirotic, corelată direct cu gradul de fibroză hepatică, evaluată prin puncție biopsie hepatică, indicând posibilul rol direct al HCV în apariția acestor anomalii structurale (44).

**REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ CARDIACĂ** – folosită ca test diagnostic în suspiciunea de miocardită și pentru localizarea zonei de biopsie endomiocardică.

Caracterizează țesuturile în raport cu conținutul lor de apă și schimburile în cinetica contrastului. Fenomenul ameliorării contrastului este prezent în necroza cardiacă recentă sau în miocardul vindecat după infarctul miocardic acut.

În aprilie 2016 au fost publicate rezultatele studiului lui Phillip Ngu, care a avut ca scop aprecierea remodelării cardiace prin evaluarea RMN a structurii miocardice, a funcției și structurii tisulare

la pacienții infectați HCV și dovada histologică de afectare hepatică la PBH. Pacienții infectați cronic HCV au avut volum telediastolic VS mai scăzut, scăderea volumului bătaie al VS cu contrast scăzut în T1 postcontrast-sugestiv pentru fibroza miocardică difuză (45).

**SCINTIGRAFIA MIOCARDICĂ DE PERFUZIE** a fost utilizată de Maruyama și colaboratorii săi pentru investigarea asocierii între infecția HCV și afectarea miocardică. A inclus în studiu 217 pacienți cu infecție cronică HCV, fără patologie cardiacă asociată, care au fost evaluați cardiologic prin: electrocardiogramă, ecografie cardiacă, teste serologice de injurie miocardică și scintigramă miocardică cu thalium 201(46). Injuria miocardică a fost confirmată prin scorul de severitate – calculat prin suma defectelor de perfuzie, înainte și după tratamentul cu IFN (46). Rezultatele studiului: au fost descoperite defecte de perfuzie miocardică la 87% dintre pacienții cu hepatită cronică HCV, care s-au ameliorat după eradicarea virusului HCV prin tratament cu IFN (46).

## CONCLUZII

Înțelegerea afectării miocardice ca o manifestare extrahepatică a infecției cronice HCV este de importanță deosebită, cu implicații clinice și terapeutice. În prezent, tratamentele valabile pentru hepatita cronică HCV sunt considerate contraindicații relative la pacienții cu disfuncție miocardică. Prin elucidarea mecanismelor fiziopatologice ce determină cardiomiopatia asociată HCV, pacienții cu hepatită cronică HCV și CMP nonischemică ar putea beneficia de tratament etiologic cu eradicarea infecției virale și recuperarea funcției cardiace (24).

## BIBLIOGRAFIE

- Bartenschlager R.** Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy. *Current topics in microbiology and immunology*. 2013. Vol. 369, Springer Ed.
- Zignego Al. et al.** Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992; 15:382-386
- Agnello V. et al.** Localisation of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patient with type II cryoglobulinemia. *Arthritis and Rheumatism*. 1997, 40:2007-2015
- Sansonno D. et al.** Hepatitis C virus related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997, 25:1237-1244
- Fletcher N.F. et al.** Hepatitis C virus and the brain. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012, 19:301-306;
- Takeda A. et al.** Detection of hepatitis C virus RNA in the hearts of patients with hepatogenic cardiomyopathy. *Mol. Cell. Biochem*. 1999, 195:257-261
- Boddi et al.** HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV-RNA localisation in human carotid plaques. *Dig and Liver Dis*. 2007; 39:S55-60
- Anzola M. et al.** Hepatocellular carcinoma role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepatol*. 2004, 11:383-393
- European Liver Transplant Registry ELTR. <http://www.eltr.org>
- Garcia-Retortillo M. et al.** Hepatitis C kinetics during and immediately after transplantation. *Hepatology*. 2002; 35:680-687
- Ramirez S. et al.** Hepatitis C virus superinfection of liver grafts: a detailed analysis of early excision of non-dominant virus strain. *J Gen Virol*. 2010, 91:1183-1188
- Radowski M. et al.** Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002; 76:600-608
- Matsumori A. et al.** Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. *Circulation Research* 2005; 96:144-147.
- Matsumori A. et al.** Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995; 92:2519-2525.
- Matsumori A. et al.** Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem. Biophys Res Commun* 1996; 222:678-682.

16. **Okabe M.** Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1997; 96:22-24.
17. **Andreoletti L. Et al.** Viral causes of human myocarditis. *Archives of Cardiovascular Disease* 2009; 102:559-568.
18. **Brawnwald's Heart Disease.** A textbook of Cardiovascular Medicine – ninth edition 2012.
19. **Mohammad Patwary, et al.** Cardiac involvement of Hepatitis B and C virus Infection. *University Heart Journal* 2012 vol. 8,no 12.
20. **Matsumori A.** Introductory chapter. In: Matsumori A, editor. *Cardiomyopathy and heart failure. Biomolecular infections and immune mechanisms*, Boston: Kluwer Academic Publisher 2003;1-5.
21. **Matsumori A.** Role of hepatitis C virus in myocarditis and cardiomyopathies. *J Geriatr. Cardiol.* 2004; 1:83-89.
22. **Teragoki M.** Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2003; 18:167-170.
23. **Matsumori A.** Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab. invest* 2000; 80:1137-1142.
24. **Mayra J. Sanchez.** Hepatitis associated cardiomyopathy: potential pathogenic mechanisms and clinical implications *Med Sci Monitor* 2008; 14:RA 55-63.
25. **Matsumori A.** Apical hypertrophic cardiomyopathy and hepatitis C virus infection. *Jpn Circ. J.* 1999; 63:433-438.
26. **Naruse T.K.** HLA and hepatitis C virus positive cardiomyopathy. *Nippon Rinsho* 2000; 58:212-217.
27. **Shichi D. et al.** The haplotype block, NFK BIL 1 – ATP6VIG2 – 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.
28. **May Neuman D.A.** Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: do cytokines contribute to pathogenesis? *Clin Immunol. Immunopathol* 1993; 68:181-190.
29. **Ghick B.** Persistent expression of cytokines in the chronic stage of CVB3 induces myocarditis in NMRI mice. *J Moll Cell Cardiol.* 2001; 33:1615-1626.
30. **Matsumori A.** Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br. Heart J*, 1994; 72:561-566.
31. **Kelleher D.M.** Cytokines in murine Lyme carditis: The cytokine expression follows expression of proinflammatory cytokines in a susceptible mouse strain. *J Infect Dis.* 1998; 177: 242-246.
32. **Torre-Aminone.** Expression and functional significance of tumor necrosis factor alpha. *Circulation*, 1998; 97:1375-1381.
33. **Calabrese F.** Over expression of tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF alpha receptors in the failing human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol* 2004; 17:1108-1118.
34. **Satoh et al.** Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissue of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch*; 1996; 427:503-509.
35. **Frustaci A. et al.** Lone Hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest* 2002, 122:1348-1356.
36. **Omura T. et al.** Core protein of hepatitis C virus induces cardiomyopathy. *Circ Res.* 2005; 96:148-150.
37. **Ray R.B. et al.** Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Viral* 1996; 70:4438-4443.
38. **Tsutsumi T.** Alteration of intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in transgenic mice expressing hepatitis C virus core protein. *Virology.* 2002; 304:415-424.
39. **Sato Y.** Interferon treatment for dilated cardiomyopathy and striated myopathy associated with hepatitis C virus infection based on serial measurements of serum concentration of cardiac troponin. *T. Japan Circ. J* 2000; 64:321-324.
40. **ACC/AHA Practice Guidelines.** Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2005.
41. **Raed-Hurst T.M.** Validity of N terminal propeptide of the brain natriuretic peptide in predicting left ventricular diastolic dysfunction diagnosed by tissue Doppler imaging in patients with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:865-873.
42. **Antonelli A., et al.** High levels of circulating N terminal pro BNP in patients with hepatitis C. *J. of Viral Hepatitis.* 2012 dec; 17:851-853.
43. **Saleh A.** Assessment of cardiac involvement of hepatitis C virus; tissue Doppler imaging and NT pro BNP. *J. Saudi Heart Assoc.* 2011 oct; 23:207-223.
44. **Pozzi M.** Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2005 jun; 51:179-186.
45. **Ngu P.J. et al.** Cardiac remodelling identified by cardiovascular magnetic resonance in patients with hepatitis C infection and liver disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2016; 32:629-636.
46. **Maruyama S., et al.** Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2013; 58:11-15.