

# ХЕПАТИТ С И РИСК ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**ИНФЕКЦИЯТА С ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV) Е СИСТЕМНО ЗАБОЛЯВАНЕ, СВЪРЗАНО С МНОЖЕСТВО ЗНАЧИМИ ЕКСТРАХЕПАТАЛНИ УВРЕЖДЕНИЯ И ЗАБОЛЯВАНИЯ**, вкл. сърдечно-съдови (ССЗ). Ерадикацията ѝ може да предложи нови перспективи за намаляване на сърдечно-съдовия риск (ССР) и сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), както и предотвратяване на техните усложнения. Механизмите включват хронично системно възпаление, повишени нива на проатерогенни цитокини, ендотелна дисфункция и директна инвазия на артериалната стена. Инфекцията с HCV е рисков фактор за ССЗ, но данните са противоречиви. Доказана е връзката на HCV инфекцията с атеросклерозата. Циркулиращият ядрен протеин на HCV е силен независим предиктор на развитие на каротидните плаки. Установена е връзка между каротидната атеросклероза, стеатозата и вирусния товар. Има доказателства за връзка на коронарната артериална болест с HCV инфекцията. Хроничният хепатит С (ХХС) е независим предиктор за инсулт и мозъчно-съдова смърт. Хроничната HCV инфекция увеличава както чернодробната, така и екстрахепаталната смъртност.

## **АКТИВНАТА ИНФЕКЦИЯ ИМА ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ПРОГНОЗИРАНЕТО НА РИСКА ОТ СМЪРТНОСТ.**

Следователно лечението на HCV намалява рисковете, свързани с черния дроб и извънчернодробните изяви. Намалява честотата на ЗД и ИР. Подобрява се гликемичният контрол и намалява употребата на антидиабетните средства. Отговорът към антивирусна терапия е придружен от подобрене на сърдечната функция и атеросклеротичните плаки. Намалява рискът от развитие на исхемичен инсулт и от краен стадий на хронично бъбречно заболяване при лица със ЗД. Подобвени са субклиничните и клиничните крайни точки на ССЗ. Терапевтичните режими, базирани на ДДАС, намаляват риска от ССЗ с 43%. Освен това, ликвидирането на HCV с ДДАС води до положителен ефект върху рисковите фактори за ССЗ.



д-р Георги  
Бориславов  
Владимиров

Национална кардиоло-  
гична болница,  
гр. София

**Ключови думи:**  
хроничен хепатит  
С, ХХС, HCV,  
сърдечен риск,  
ССЗ, СС риск, ЗД,  
ИР, ДДАС

Инфекцията с вируса на хепатит С (HCV), включително хроничният вирусен хепатит С (ХХС), е системно заболяване, свързано с множество значими екстрахепатални увреждания и заболявания, включително сърдечно-съдови (ССЗ). Тази заболяемост и свързаната с нея смъртност често се подценяват и не се отчитат, а от друга страна, видът и еволюцията на извънхепатални прояви са трудни за предсказване. Точното значение на екстрахепаталните последици

от тази инфекция значително увеличава тежестта на отражението ѝ върху здравето и обществото. Днес все още остава ненапълно изяснен въпросът, дали ерадикацията на хроничната HCV инфекция и в кой етап от провеждането ѝ ще доведе до намаляване на тежестта на извънчернодробните увреждания, вкл. СС. Директно действащите антивирусни средства (ДДАС) представляват безопасно и високоефективно лечение на HCV инфекцията гнес. Освен подобренето на чернодробното

заболяване, те показват благоприятен ефект и върху извънчернодробните прояви. Излекуването ѝ може да предложи нови перспективи за намаляване на сърдечно-съдовия риск (ССР) и ССЗ, както и предотвратяване на техните усложнения.

Фактът, че HCV увеличава риска от заболяемост и смъртност само за някои ССЗ и наблюдението, че атерогенната роля на HCV изглежда независима от класическите ССР фактори, повдигат въпроса за патогенезата

на HCV индуцираните СС увреждания. Възможните основни директни и индиректни патогенетични механизми включват на първо място хронично системно възпаление с повишени нива на циркулиращи провъзпалителни/профибротични проатерогенни цитокини, хемокини и хепатокини, както и други молекули; ендотелна дисфункция и директна инвазия на артериалната стена<sup>[1-4]</sup>. Фактът, че HCV инфектира и се размножава в атеросклеротичните плаки, както и в мозъчните ендотелни клетки, подкрепя теорията за локално възпаление и директен проатерогенен ефект на вируса<sup>[1,2,4]</sup>. Индуцираната от гостоприемника (метаболитна) и/или от HCV стеатоза играе важна роля в патогенезата на СС нарушения<sup>[1,4,5]</sup>. При HCV генотип 3 стеатозата е индуцирана от вируса, корелира с вирусния товар и изчезва при успешна ерадикация. Метаболитната стеатоза е пряко свързана с метаболитните нарушения, характерни за пациентите с ХХС – чернодробна ИР, хипергликемия и ЗДТ2, дислипидемия, метаболитен синдром. Всички тези кардиометаболитни рискови фактори са свързани със ССЗ и СС смъртност. Наличието на стеатозен, възпален и фибротичен черен дроб може да бъде важен фактор както за развитието на ЗДТ2, така и за ССЗ<sup>[6,7]</sup>. Предложени са множество обяснения, за да се изясни механизмът на развитие на ИР при HCV инфекция.

Особености на гостоприемника и фактори, свързани с вируса корелират с появата на ИР. Днес се приема, че протеините от сърцевината (core protein) на HCV са основният движещ фактор при тяхното взаимодействие с експресиранието SOCS3 или SOCS7 и PPAR-γ и PPAR-α. Пациентите с HCV имат липиден профил, зависим от директното вза-

имодействие на HCV вирусона, който използва LDL рецептора да инфектира хепатоцитите с липидна молекула от метаболизма на гостоприемника<sup>[1,4,8-11]</sup>. Инфекцията с HCV индуцира разграждането и намалява секрецията на аполipoprotein В (АpoВ). Нарушеното производство и секреция на АpoВ-съдържащ липопротеин допринася за развитие на чернодробна стеатоза и намалена секреция на липопротеини<sup>[10]</sup>. Нокдаунът на АpoВ повишава съдържанието на клетъчни липиди и осигурява сглобяването на хепатит С вирусните частици.

Честотата на сериозните нежелани СС събития, като коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност, инсулт и заболяване на периферните артерии, е по-висока от тази на общото население<sup>[2]</sup>. Последните данни определят HCV инфекцията като рисков фактор за ССЗ, но други данни са противоречиви<sup>[1]</sup>. Хроничната HCV инфекция изглежда води до повишена честота на субклинично ССЗ, последователно и потенциално – до повишени клинично изяви ССЗ, съответно до повишена заболяемост и смъртност<sup>[3]</sup>. Доказано е, че HCV инфекцията е свързана с атеросклероза.

Според анализа на *Francesco Negro* ранните проучвания оценяват сурогатни маркери на ССЗ, като дебелна на артериалната интима-медия (IMT) и наличие на атеросклеротични плаки<sup>[1]</sup>. Наличието на HCV антигени се свързва с повишен риск от плака на каротидната артерия (OR 1.92 [95% CI 1.56-2.38]) и задебеляване на интима медия на каротидната артерия (OR 2.85 [2.28-3.57]). Показано е, че циркулиращият ядрен протеин на HCV е силен независим предиктор на каротидните плаки. Намерена е

асоциация между скоростта на пулсовата вълна и HCV инфекцията, независимо от други рискови фактори. Градиентът на дебелната на каротидната интима медия нараства от контролите към инфектирани с хепатит В вирус, към HCV-инфектирани и накрая при пациенти с неалкохолна стеатозен хепатит, вкл. след корекции за различни други рискови фактори. Независимите фактори, свързани с каротидните плаки, са по-напредналата възраст и ХХС с тежка чернодробна фиброза, което предполага, че пациентите с хроничен хепатит С и тежка фиброза трябва да се изследват за ранна изява на атеросклероза независимо от възрастта им. Доказан е риск от атеросклероза при млади хора, заразени с HCV. Установена е връзка между каротидната атеросклероза със стеатозата и вирусния товар (количество HCV-RNA).

## HCV и сърдечни заболявания

Налице са редица доказателства за връзката на коронарната артериална болест с HCV инфекцията<sup>[1]</sup>. Честотата на HCV положителните е значимо по-висока сред пациентите с коронарна артериална болест, отколкото сред контролите с нормални коронарни артерии (6.3% срещу 2%) и се увеличава с броя на засегнатите артерии. HCV независимо повишава риска от коронарна артериална болест с фактор от четири. HCV повишава риска от коронарна артериална болест и в обсервационни проучвания, включващи голям брой изследвани лица. Други данни показват, че HCV е независимо свързан с ИР, диабет, артериална хипертония и застойна сърдечна

недостатъчност, но не и с исхемична болест. При ХХС са установяват миокардни перфузионни нарушения в 87% от изследваните.

Тежестта им е във връзка със степента на чернодробната некровъзпалителна активност.

Данните от проведените проучвания показват, че ХХС е независим предиктор за инсулт, както и независим предиктор за мозъчно-съдова смърт. Установената значима връзка между количеството на HCV РНК в серума и мозъчно-съдова смъртност, предполага причинно-следствена връзка<sup>[1,12]</sup>.

Оценен е 10-годишният риск от ССЗ, изчислен с помощта на Framingham Risk Score (FRS) при участници от Canadian Health Measures Survey (CHMS; 2007-2015, n=10,115) и US-National Health (NHANES; 2007-2016, n=16 668) без предишна анамнеза за ССЗ<sup>[13]</sup>. Средният FRS при HCV позитивни пациенти е в диапазона на „междинен“ 10-годишен риск от ССЗ (т.е. 10-20%), значимо по-висок от HCV-отрицателните контроли с FRS в рамките на „ниския“ 10-годишен диапазон на риска от ССЗ ( $\leq 10\%$ ). HCV инфекцията е значимо свързана с 2.5-3.5% увеличение на абсолютния риск от ССЗ ( $P < 0.01$ ). Резултатите от това проучване предполагат потенциална връзка между HCV инфекцията и риска от субклинични и клинични ССЗ.

## HCV и СС смъртност

Повишена СС смъртност е показана от проучвания, свързващи големи бази данни със смъртни регистри<sup>[1]</sup>. ССЗ са третата най-честа причи-

на за смърт сред пациенти с ХХС. Анти-HCV позитивни донори показват повишена смъртност от ССЗ (HR=2.21, 95% CI: 1.41-3.46). Обширно проучване (от кохортата REVEAL) в Тайван показва, че персистиращата HCV инфекция увеличава както чернодробната, така и екстрахепаталната смъртност в сравнение с неинфектирани контроли<sup>[14]</sup>. По-специално, анти-HCV позитивните участници са имали по-висок риск от смърт поради заболявания на кръвообращението и бъбречни заболявания, с мултивариационен коригиран HR от 1.50 (95% CI 1.10-2.03) и 2.77 (1.49-5.15), съответно в сравнение със серонегативни лица. Връзката между HCV РНК и СС смърт показва, че активната инфекция (размножаване на HCV), а не предишна инфекция (т.е. серопозитивни за анти-HCV, но отрицателен за HCV РНК), има значение при прогнозиране риска от смъртност<sup>[12]</sup>. Тези данни дават основание да се заключи, че лечението на HCV намалява рисковете, не само свързани с черния дроб, но също и тези с извънчернодробна изява.

Има несъответствия и противоречиви резултати между проучванията относно асоциацията между хроничната HCV инфекция и ССС<sup>[1]</sup>. Множество методологични критики са отправени към проучванията, които не са успели да открият връзка между HCV инфекцията и СС заболяемост, например включване на малък брой пациенти с активна HCV инфекция; (намаляване на ефекта на HCV), липса на данни относно класически, метаболитни и свързани с HCV рискови фактори; несравними групи по риск. И накрая, голямо ретроспективно кохортно проучване, проведено в Обединеното кралство е регистрирало 4809 лица, инфектирани с HCV, съответстващи по възраст,

пол и медицинска практика с го 15 избрани на случаен принцип пациенти без HCV, което води до огромен брой 71 668 контроли. Честотата на МИ по време на средно проследяване от 3.2 години е сравнима между HCV-инфектирани и незаразените. Само внимателно проведени, проспективни кохортни проучвания, използващи подходящи стратификации и използване на високата ефикасност на новите антивирусни средства може да докаже ефекта на HCV върху всяко отделно сърдечно-съдово нарушение. За съжаление, подобни проучвания все още няма.

## Противовирусно лечение

Ерадикацията на HCV инфекцията води до значими промени в серумните липиди. Общият и LDL холестерол, и нивата на ApoB се повишават значително в края на противовирусното лечение (ЕОТ) в сравнение с изходните стойности и остават стабилни след това<sup>[8-10,15-20]</sup>. В повечето случаи се наблюдава повишение и на HDL-С холестерола<sup>[8-10,16-19]</sup>. В повечето проучвания триглицеридите (TG) намаляват, но в други нарастват. По-високите нива на холестерол води до повишаване на риска от развитие на стеатозна чернодробна болест при китайски пациенти с ХХС<sup>[15]</sup>. D. Iossa и сътр. докладват, че общият и LDL холестеролът се повишават значимо само при пациенти с по-голяма коремна обиколка, по-тежка фиброза и стеатоза<sup>[8]</sup>. Пациентите с ерадикация на HCV след лечение с ДДАС развиват проатерогенен липиден профил, който варира в зависимост от антропометричните параметри и чернодробните хистологични промени/наличие на цироза<sup>[8,21]</sup>.

Общият и LDL холестерол трябва да се проследяват дългосрочно при пациенти с ХХС, излекувани от инфекция<sup>[8,19]</sup>. *Kawagishi N* и сътр. анализират как ерадикацията на HCV чрез ДДАС влияе върху чернодробната стеатоза (параметър CAP от преходна еластография) и атерогенния риск<sup>[22]</sup>. Успешната ерадикация на HCV намалява CAP и LDL-C при пациенти с високи изходни стойности. Въпреки това повишеният LDL-C е придружен от повишение на LDL-C с малка плътност (sdLDL-C) само при пациенти с чернодробна стеатоза и дислипидемия. Поради това тези пациенти може да се нуждаят от по-внимателно наблюдение<sup>[22]</sup>. Постигането на траен вирусен отговор (ТВО) доведе до намаляване на заболеваемостта и разпространението на ЗДТ2 още по време на интерфероновата ера на лечение на HCV.

Ефектът на успешната ерадикация на инфекцията с ДДАС върху метаболитните параметри и ИР при пациенти без диабет е важен фактор в дългосрочен план. При тях се очаква антивирусната терапия да намали риска от развитие на ЗД. Глюкозата на гладно и постпрандиално, инсулина на гладно и гликираният хемоглобин намаляват<sup>[9,16,17]</sup>. Оценката на хомеостазния модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) значимо намалява, докато количественият индекс за оценка на инсулиновата чувствителност (QUICKI) и индексът Matsuda се увеличават<sup>[9]</sup>. Лечението с DAA при пациенти без диабет, повлиява метаболитния профил и инсулиновата резистентност и чувствителност, със сходен ефект сред различните режими на DAA<sup>[9]</sup>. При пациенти с ХХС и преддиабет/ЗДТ2, терапията с ДДАС е свързана с по-добър гликемичен контрол<sup>[6,17]</sup>. Употребата на антидиабетните

лекарствени препарати също намалява, особено тази на инсулин<sup>[6]</sup>.

Плазменият B-тип натриуретичен пептид (BNP) значително намаляват след успешно лечение с ДДАС при пациенти с по-високи изходни стойности на BNP и по-напреднало чернодробно заболяване (по-висок FIB4, APRI и наличие на чернодробна цирроза)<sup>[23]</sup>. Заедно с промените в липидите се наблюдава подобряване на ригидността на съдовата стена след ерадикация на вируса чрез ДДАС. Това може да доведе до краткосрочна редукция на СС риск.

Отговорът към антивирусната терапия е придружен от подобрене на промените на сърдечната функция и атеросклеротичните плаки<sup>[1,17]</sup>. Намалява риска от развитие на исхемичен инсулт и от краен стадий на хронично бъбречно заболяване при лица със ЗД<sup>[1]</sup>.

По-голямата част от проучванията, оценяващи въздействието на HCV терапията върху заболеваемостта и смъртността от ССЗ, показват подобрене в субклиничните и клиничните крайни точки на ССЗ при пациенти, които са били успешно лекувани и са постигнали трайна вирусна ерадикация<sup>[3]</sup>. Наскоро беше доказано, че пациентите с хронична HCV инфекция, успешно лекувани с терапевтичните режими, базирани на ДДАС, имат 43% намаление на риска от ССЗ.

Освен това, ликвидирането на HCV с ДДАС води до значителен положителен ефект върху рисковите фактори за ССЗ въпреки общото влошаване на липидния профил. Тези положителните ефекти се дължат главно на подобряване на ендотелната функция и метаболизма на глюкозата<sup>[2]</sup>. Въпреки благоприятно-

то въздействие на ДДАС върху СС нежелани събития са необходими допълнителни изследвания, за да се изяснят напълно механизмите за взаимосвързаност между тези нозологични единици. ■

## Книгопис:

1. F. Negro, "Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases," *J. Hepatol.*, vol. 61, no. 1, Supplement, pp. S69-S78, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.003>.
2. H. Roguljic et al., "Impact of DAA Treatment on Cardiovascular Disease Risk in Chronic HCV Infection: An Update," *Front. Pharmacol.*, vol. 12, 2021, doi: [10.3389/fphar.2021.678546](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.678546).
3. A. Babiker, J. Jeudy, S. Kligerman, M. Khambaty, A. Shah, and S. Bagchi, "Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review," *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 5, no. 4, pp. 343-362, Dec. 2017, doi: [10.14218/JCTH.2017.00021](https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00021).
4. T. Voulgaris and V. A. Sevastianov, "Atherosclerosis as Extrahepatic Manifestation of Chronic Infection with Hepatitis C Virus," *Hepat. Res. Treat.*, vol. 2016, p. 7629318, Jan. 2016, doi: [10.1155/2016/7629318](https://doi.org/10.1155/2016/7629318).
5. P. Y. Siphoph et al., "The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments," *Biomedicines*, vol. 9, no. 10, p. 1491, Oct. 2021, doi: [10.3390/biomedicines9101491](https://doi.org/10.3390/biomedicines9101491).
6. J. Hum et al., "Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 9, pp. 1173-1180, Jun. 2017, doi: [10.2337/dct17-0485](https://doi.org/10.2337/dct17-0485).
7. A. Lonardo et al., "Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 44, pp. 9674-9693, Nov. 2016, doi: [10.3748/wjv22.44.9674](https://doi.org/10.3748/wjv22.44.9674).
8. D. Iossa et al., "Anthropometric parameters and liver histology influence lipid metabolic changes in HCV chronic hepatitis on direct-acting antiviral treatment," *Ann. Transl. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 35-35, Jan. 2021, doi: [10.21203/atm-20-669](https://doi.org/10.21203/atm-20-669).
9. T. Yosel, W. A. Ibrahim, A. El-Ghandour, S. Attia, and S. El-Nakeep, "Effect of different direct-acting antiviral regimens for treatment of nondiabetic hepatitis C virus-infected Egyptian patients on insulin resistance and sensitivity," *Egypt. J. Intern. Med.*, vol. 33, no. 1, p. 45, Nov. 2021, doi: [10.1186/s43162-021-00075-8](https://doi.org/10.1186/s43162-021-00075-8).
10. B. Wang et al., "Hepatitis C virus induces oxidation and degradation of apolipoprotein B to enhance lipid accumulation and promote viral production," *PLoS Pathog.*, vol. 10, no. 9, p. e1009889, Sep. 2014, doi: [10.1371/journal.ppat.1009889](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009889).
11. A. A. Butt, P. Yan, T. G. Simon, R. T. Chung, A.-B. Abo-Samra, and ERCHIVES study team, "Changes in circulating lipids level over time after acquiring HCV infection: results from ERCHIVES," *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, pp. 510-510, Nov. 2015, doi: [10.1186/s12879-015-1268-2](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1268-2).
12. M.-H. Lee et al., "Hepatitis C Virus Infection and Increased Risk of Cerebrovascular Disease," *Stroke*, vol. 41, no. 12, pp. 2894-2900, Dec. 2010, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.598136](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598136).
13. A. Badawi, G. Di Giuseppe, and P. Arora, "Cardiovascular disease risk in patients with hepatitis C infection: Results from two general population health surveys in Canada and the United States (2007-2017)," *PLOS ONE*, vol. 13, no. 12, p. e0208839, Dec. 2018, doi: [10.1371/journal.pone.0208839](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208839).
14. P. Piselli et al., "Hepatitis C virus infection and risk of liver-related and non-liver-related deaths: a population-based cohort study in Naples, southern Italy," *BMC Infect. Dis.*, vol. 21, no. 1, p. 667, Jul. 2021, doi: [10.1186/s12879-021-06336-9](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06336-9).
15. X. Li, L. Wang, and P. Gao, "Chronic hepatitis C virus infection: Relationships between inflammatory marker levels and compensated liver cirrhosis," *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, no. 39, pp. e17300-e17300, Sep. 2019, doi: [10.1097/MD.00000000000017300](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017300).
16. A. F. Alaaag, A. M. Hamam, and O. A. Amin, "The Safety of The Directly Acting Antiviral Treatment For Hepatitis C Virus According To The Egyptian National Program Protocol in Patients With Mildrange Ejection Fraction," *Glob. Heart*, vol. 16, no. 1, pp. 3-3, Jan. 2021, doi: [10.5334/gh.906](https://doi.org/10.5334/gh.906).
17. S. Drazilova, J. Gazda, M. Janicko, and P. Jarcuska, "Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy," *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2018, p. 6150861, Aug. 2018, doi: [10.1155/2018/6150861](https://doi.org/10.1155/2018/6150861).
18. R. Villani, F. Di Cosimo, A. D. Romano, M. Sanginetto, and G. Serviddio, "Serum lipid profile in HCV patients treated with direct-acting antivirals: a systematic review and meta-analysis," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 13944, Jul. 2021, doi: [10.1038/s41598-021-93251-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93251-3).
19. A. El-Leihy, M. El-Shiekh, and M. El-Hamouly, "Study of serum lipid profile before and after hepatitis C virus treatment," *Menoufia Med. J.*, vol. 32, no. 3, pp. 1126-1131, Jul. 2019, doi: [10.4103/mmj.141\\_19](https://doi.org/10.4103/mmj.141_19).
20. P.-N. Cheng, J.-Y. Chen, Y.-C. Chiu, H.-C. Chiu, and L.-M. Tsai, "Augmenting central arterial stiffness following eradication of HCV by direct acting antivirals in advanced fibrosis patients," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1426-1426, Feb. 2019, doi: [10.1038/s41598-018-37829-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37829-4).
21. B. Batsaikhan et al., "The effect of antiviral therapy on serum lipid profiles in chronic hepatitis C," *Oncotarget*, vol. 9, no. 30, pp. 21313-21321, Apr. 2018, doi: [10.18632/oncotarget.25092](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25092).
22. N. Kawagishi et al., "Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risks of atherosclerosis," *PLOS ONE*, vol. 13, no. 12, p. e0209615, Dec. 2018, doi: [10.1371/journal.pone.0209615](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209615).
23. A. Nada, A. Sabry, N. S. Etabd, A. M. Abdu Allah, N. Elnaidany, and M. Abbasy, "B-type natriuretic peptide (BNP) in HCV-positive Egyptian patients: the impact of HCV eradication on plasma BNP levels," *Egypt. Liver J.*, vol. 11, no. 1, p. 62, Jul. 2021, doi: [10.1186/s43066-021-00133-4](https://doi.org/10.1186/s43066-021-00133-4).