УДК 616.36-002.14-022.7-06:616.8

Ю.Ю. Рябоконь

Клінічні особливості HCV-асоційованих уражень нервової системи у хворих на хронічний гепатит С

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *хронічний гепатит С, нервова система.*

Ключевые слова: *хронический гепатит С, нервная система.*

Key words: *chronic hepatitis C, nervous system.*

Аналіз клінічної симптоматики хронічної HCV-інфекції у 154 хворих показав, що клінічні прояви ураження нервової системи в більшості випадків мають функціональний характер. Ознаки органічних уражень були у 7,1% пацієнтів і поєднувались зі змішаною кріоглобулінемією. Розширення знань про позапечінкові прояви, зокрема про особливості неврологічної симптоматики, дозволить покращити своєчасність діагностики HCV-інфекції.

Анализ клинической симптоматики хронической HCV-инфекции у 154 больных показал, что проявления поражения нервной системы в большинстве случаев имеют функциональный характер. Признаки органических поражений выявлены у 7,1% пациентов в сочетании с криоглобулинемией. Расширение знаний о внепеченочных проявлениях, в том числе об особенностях неврологической симптоматики, позволит улучшить диагностику HCV-инфекции.

The analysis of clinical semiology chronic HCV-infection at 154 patients has shown that implications of a lesion of nervous system in most cases have functional character. Signs of organic lesions are taped at 7,1 % of patients in a combination with mixed cryoglobulinemia. Expansion of knowledge of extrahepatic implications, including about features of neurologic semiology, will allow to improve HCV-infection diagnostics.

Актуальність хронічної HCV-інфекції зумовлена не лише широким розповсюдженням і високим ризиком розвитку цирозу печінки, але й системністю уражень. У системних проявах хронічної HCV-інфекції провідним є розвиток імунокомплексного ураження судин з відкладанням кріоглобулінів, імуноглобулінів і білків системи комплементу в місцях уражень. У патологічний процес можуть бути залучені судини дерми, інших органів, однак найчастіше уражаються нирки й периферичні нерви [1]. Нині недостатньо вивченою залишається проблема уражень нервової системи у хворих на хронічний гепатит С (ХГС).

Ряд дослідників [2,3] вважають, що ураження нерва є вторинним внаслідок епіневрального васкуліту та порушення мікроциркуляції через інтраваскулярне відкладання кріоглобулінів, що призводить до ішемії, дегенерації аксонів і демієлінізації. При цьому існує пряма кореляція між її клінічними проявами та ступенем виразності епіневрального васкуліту [4]. Інші дослідження свідчать, що наявність кріоглобулінемії (КГЕ) не є обов'язковим фактором розвитку ураження периферичної нервової системи. Однією з провідних ланок патогенезу розвитку полінейропатії в таких випадках автори [5,6] вважають прямий цитопатичний ефект вірусу та імуноопосередкований механізм ураження, що підтверджується виявленням HCV-RNA у тканині периферійних нервів і наявністю активованих Т-лімфоцитів в епіневральних інфільтратах за відсутністю ознак васкуліту. На сьогодні в розвитку таких органічних HCV-асоційованих уражень нервової системи, як підгостра дистальна симетрична сенсомоторна нейропатія та менш поширена мононейропатія, розглядається не тільки імунокомплексні, але й імуноклітинні механізми [6–8].

Мета роботи

Визначити частоту розвитку та особливості клінічної симптоматики HCV-асоційованих уражень нервової системи у хворих на хронічний гепатит С.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням в гепатологічному центрі ЗОІКЛ перебували 154 хворих на ХГС віком від 23 до 64 років, середній вік склав 41,2±1,4 років. Чоловіків було 87, жінок – 67. Всі хворі залучені в дослідження за випадковою ознакою і підписували інформовану згоду. Проведено традиційні клініко-біохімічні, серологічні та вірусологічні дослідження, а також визначено вміст кріоглобулінів у сироватці крові спектрофотометричним методом.

Отримані дані опрацьовано методом варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

За результатами досліджень у хворих на ХГС виявлено широкий спектр позапечінкових проявів: найчастіше виявляли лабораторні ознаки змішаної КГЕ (116 – 75,3%) з рівнем кріокриту в середньому 3,1±0,2 опт. од., клінічні ознаки КГЕ-синдрому з формуванням повної тріади Мельтцера виявлялись у 36 (23,4%) хворих, наявністю HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-ваускуліту у 19 (12,3%), ураженням нирок у 10 (6,5%) пацієнтів. Крім позапечінкових проявів, що чітко асоціюються з КГЕ, у хворих на ХГС відзначено також наявність тіреопатії (51 – 33,1%), сухого синдрому (12 – 7,8%), цукрового діабету 2-го типу (13 – 8,4%), червоного плоского лишаю (8 – 5,2%), синдрому Рейно (5 – 3,2%), В-клітинної неходжкінської лімфоми (2 – 1,3%), вузлової еритеми (2 – 1,3%).

© Ю.Ю. Рябоконь, 2012

Аналіз проявів ураження нервової системи показав, що найчастіше (96 – 62,3%) у хворих на ХГС виявлялись функціональні порушення у вигляді антено-вегетативних проявів: хворі скаржились на слабкість, швидку втомлюваність, пітливість, відзначали емоціональну лабільність, у деяких випадках були схильні до депресивних станів. Проте клінічні прояви органічних уражень нервової системи траплялись тільки у 11 (7,1%) пацієнтів та проявлялись ознаками дистальної симетричної нейропатії з сенсорними або сенсомоторними порушеннями. Ці прояви у всіх випадках поєднувались зі змішаною кріоглобулінемією. У переважної більшості хворих на ХГС клінічні ознаки периферичної полінейропатії відступали на другий план, порівняно з печінковою симптоматикою або іншими позапечінковими проявами. Однак в одному випадку прояви полінейропатії виявились провідними в клінічній маніфестації хронічної HCV-інфекції та зумовили труднощі діагностики ХГС.

Наводимо клінічне спостереження. Хворій М., 54 років, діагноз ХГС вперше встановлено в травні 2011 року. При первинному зверненні до гепатологічного центру ЗОІКЛ в листопаді 2011 року стало відомо, що раніше маніфестної форми вірусного гепатиту не було, в 2008–2009 роках мали місце часті стоматологічні втручання. За даними анамнезу, з жовтня 2010 року з'явились та поступово наростали загальна слабкість, артралгії, відчуття оніміння пальців рук, тягнучий біль, пастозність рук особливо вночі, обмеження руху в суглобах рук. Вперше хвора звернулась до невролога в квітні 2011 року, виникла підозра на розвиток полінейропатії. В стаціонарі здійснено електроміографічне дослідження, за результатами якого відзначено вогнищеве ураження серединного нерву з обох сторін, блок проведення з права і зліва I ступеня та діагностовано «Вторинну нейропатію серединних нервів з обох сторін, помірний больовий і нейротрофічний синдром». У біохімічних показниках відзначено підвищення активності АлАТ у сироватці крові в 1,2 рази, однак на той час обстеження на маркери вірусних гепатитів не проводили. Пацієнтка отримала курс лікування α-ліпоєвою кислотою, вітаміни групи В, магнітотерапію на кисті рук та передпліччя, ультразвук з гідрокортизоном. Після курсу лікування пацієнтка виписана без суттєвої динаміки. Через 3 місяці хвора стала відзначати оніміння та поколювання в області носа й губ, періодично осиплість голосу, ще через місяць приєдналось оніміння в оромандибулярній зоні. При огляді неврологом виявлено зміну голосу, гіпомімічність лиця, очні щілини S<D, опущення лівого кута рота, девіацію язика вправо, гіпоанальгезію шкіри носа та шкіри в зонах Зельцера, виражену «мармуровість» пальців рук, діагностовано вторинну полінейропатію з ураженням черепних нервів. Надалі приєдналась виражена сухість шкірних покривів і слизових оболонок очей і рота, відчуття «грудки» в горлі, утруднення при ковтанні твердої їжі, підсилилась загальна слабкість. Часто, інколи декілька разів на день, стали виникати епізоди похолодіння пальців рук з відчуттям оніміння й парестезій, що супроводжувались зміною їх кольору до побіління, що змінювалось на виражену синюшність. При обстеженні виявлено високий рівень антинуклеарних антитіл – 4,9 од. (референтний інтервал <0,9 од.), збереження підвищеної активності АлАТ в сироватці крові в 1,5 рази, в маркерах вірусних гепатитів виявились позитивними «anti-HCV+», у зв'язку з чим хвора направлена в гепатологічний центр.

При обстеженні в листопаді-грудні 2011 року в гепатологічному центрі ЗОІКЛ підтверджено виявлення антитіл до вірусу гепатиту С, в крові виявлено «HCV-RNA 1b генотип», у результатах лабораторних досліджень: активність АлАТ в сироватці крові 3,8 ммоль/год.л, лейкопенія $3,2x10^9$/л, вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 3,54 од. (референтний інтервал <2,0 од.), показники вмісту гормонів щитоподібної залози та органоспецифічних аутоантитіл були в межах референтних інтервалів. За результатами УЗД органів гепатобіліарної системи відзначено підвищення ехогенності паренхіми печінки та помірне збільшення розмірів селезінки. Проведено неінвазивне визначення стадії захворювання Fibrotest, за результатами якого виявлено фіброз печінки F2 (портальний фіброз з рідкими септами) та високу запальну активність гепатиту А3. Крім того, пацієнтка додатково направлена на спектральну допплерографію артерій верхніх кінцівок. За результатами цього дослідження кровотік по артеріям верхніх кінцівок магістральний, по локтевим артеріям у дистальних відділах з обох сторін виражено знижений. Кровотік по пальцевим артеріям практично не лоцірований (лоціровані лише 2–3 сегменти пальцевих артерій з 28 в нормі).

Отже, у хворої діагностовано хронічний гепатит С (HCV-RNA 1b генотип), високої активності А3, стадія фіброзу печінки F2, що супроводжувався такими системними проявами, як змішана кріоглобулінемія, вторинна полінейропатія, синдром Рейно, сухий синдром. У зв'язку з превалюванням позапечінкових проявів ХГС, пов'язаних з ураженням нервової системи, для подальшого лікування хвора переведена в неврологічне відділення.

За даними сучасної наукової літератури, ураження периферичної нервової системи виявляється у 4–17% хворих на хронічну HCV-інфекцію, збільшуючись до 20–56% у хворих з наявністю змішаної КГЕ [1,4,9–11]. Проявляється HCV-асоційована периферична полінейропатія сенсорними або сенсо-моторними порушеннями: парестезіями, онімінням, моторними порушеннями кінцівок та/або множинними невритами [4]. Проте при застосуванні електроміографічного методу ознаки полінейропатії визначають значно частіше й, за даними різних авторів, реєструють у 69–73% пацієнтів зі змішаною HCV-асоційованою КГЕ [9,12].

Останніми роками у спеціалізованій літературі також з'являються повідомлення про зв'язок між розвитком депресивних розладів і безпосередньою реплікацією HCV у нервових клітинах глії головного мозку, що призводить до порушення їх функціонального стану та навіть до загибелі [13–15].

Висновки

1. Клінічні прояви ураження нервової системи у хворих на хронічну HCV-інфекцію в більшості випадків (62,3%) мають функціональний характер. Клінічні ознаки органічних уражень нервової системи у поєднанні зі змішаною кріоглобулінемією виявлено у 7,1% пацієнтів.

2. Розширення знань про позапечінкові прояви ХГС, зокрема особливості неврологічної симптоматики, дозволить покращити своєчасність діагностики HCV-інфекції.

Список літератури

1. *Федорченко С.В.* Хроническая HCV-инфекция: Монография. – К.: ВСИ "Медицина", 2010. – 272 с.
2. *Ladove O.* Hepatitis C virus infection with peripheral neuropathy is not always assotiated with thrombocytopenia / O. Ladove, P. Cocaub, T. Maisonobe // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60 (3). – P. 290–292.
3. *Nemni R.* Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinemia / R. Nemni, L. Sanvito, A. Quatrini // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2003. – Vol. 74. – P. 1267–1271.
4. *Мальков П.Г.* Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор) / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современного естествознания. – 2008. – №11. – С. 4–12.
5. *Bonetti B.* Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinemia / B. Bonetti, M. Scardoni, S. Monaco // Virchows. Arch. – 1999. – Vol. 434. – P. 533–535.
6. *Rafai M.A.* The presentation of viral hepatitis C infection without cryoglobulinemia with a peripheral neuropathy. Five case reports / M.A. Rafai, I. Gam, H. Fadel // Rev. Neurol. – 2006. – Vol. 162 (5). – P. 623–627.
7. *Acharya J.N.* Neurologic complications of hepatitis C / J.N. Acharya, V.H. Pacheco // Neurologyst. – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 151–156.
8. *McKee D.H.* Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection / D.H. McKee, A.C. Young, A. Alonso-Domingues // Neurology. – 2000. – Vol. 55 (3). – P. 459.
9. *Migliaresi S.* Peripheral nervous system involvement in HCV-realted mixed cryoglobulinemia / S. Migliaresi, G. Diorio, A. Ammendola // Reumatol. – 2001. – Vol. 53. – P. 26–32.
10. *Ярош О.О.* Ускладнення з боку нервової системи при хронічному гепатиті С – сучасний стан проблеми / О.О. Ярош, П.В. Кругліков // Інфекційні хвороби. – 2011. – №3. – С. 85–88.
11. *Khella S.L.* Hepatitis C: a review of its neurologic complications / S.L. Khella, N. Souayah // Neurologist. – 2002. – Vol. 8 (2). – P. 101–106.
12. *Warren N.* Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / N. Warren, J. Schmidt, T. Jack // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 737–744.
13. *Lengyel G.* Hepatitis C viral infection and depression / G. Lengyel, Z. Aszalos, Z. Tulassay // Orv. Hetil. – 2007. – Vol. 148 (1). – P. 11–15.
14. *Wilkinson J.* Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells / J. Wilkinson, M. Radkowski, T. Laskus // J. Virol. – 2009. – Vol. 83 (3). – P. 1312–1319.
15. *Bednarska A.* Central nervous system as a possible site of HCV replication / A. Bednarska, A. Horban, M. Radkowski // Przegl. Epidemiol. – 2007. – Vol. 61 (4). – P. 739–745.

Відомості про автора:
Рябоконь Ю.Ю., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.
Адреса для листування:
Рябоконь Юрій Юрійович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, курс дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.
Тел.: (061) 214 95 20.

Надійшла в редакцію 07.12.2011 р.