

О.О. Ярош, П.В. Кругліков

УСКЛАДНЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ», м. Київ

Представлено огляд літератури, присвяченої сучасним уявленням та концепціям щодо патогенезу та клініки, методик лікування пацієнтів з ускладненнями з боку нервової системи при хронічному гепатиті С (ХГС). Особливу увагу приділено ролі імунної системи, а саме інтерлейкінам, системі комплементу. Порушується питання щодо особливостей ведення таких хворих. Акцентується увага на необхідності подальшого дослідження патогенетичних чинників неврологічних ускладнень при ХГС.

Ключові слова: неврологічні ускладнення, органічні порушення, функціональні порушення, нейропатії, інтерлейкіни, система комплементу.

Останніми роками поширеність гепатиту С набуває все більшого розмаху. Згідно з даними літератури, в деяких регіонах світу кількість хворих на ХГС сягає 25-30 % від загальної кількості населення. На сьогодні до 2,5-3 % українців інфіковано ВГС. Кількість хворих невпинно зростає. Очікується, що ця тенденція буде лише набирати обертів і через 15-20 років може стати однією з головних проблем у галузі охорони здоров'я в Україні та світі [1].

Відомо, що понад 40 % хворих на ХГС мають позапечінкові прояви [2]. Такі клінічні особливості обумовлені кількома причинами. Серед них виділяють позапечінкову реплікацію вірусу, підвищення вмісту криоглобулінів, аутосенсibiliзацію, зміни цитокінового профілю тощо [2-5].

Проте сьогодні лишається недостатньо вивченою проблема саме уражень нервової системи у хворих на ХГС. Цей факт має цілу низку пояснень. Зокрема, така патологія не є лідером серед позапечінкових проявів. Так, згідно з останніми повідомленнями, органічні ураження нервової системи при ХГС спостерігаються у 7-17 % хворих [2]. Водночас функціональні розлади нервової системи є більш поширеними, проте їх діагностика лишається низькою. Цьому сприяє відсутність належної уваги до такої патології з боку лікарів, не-

специфічність та строкатість клінічних проявів, небажання пацієнтів у багатьох випадках розповідати про свій психо-емоційний стан (на жаль, у нашій медицині ця проблема загалом притаманна відносинам «пацієнт-лікар»).

Отже, мова у статті піде саме про сучасні дані літератури стосовно ускладнень з боку нервової системи при ХГС, які, без сумніву, із плином часу будуть доповнюватись і розширюватись.

Насамперед відзначимо, що в даному огляді не будуть розглядатися досить поширені випадки функціональних порушень у хворих, які отримують протівірусну терапію (ПВТ). Не будуть включені також дані літератури, присвячені хворим, у яких мають місце початкові патологічні зміни при цукровому діабеті (діабетична нейропатія). Ми не будемо торкатися випадків уражень нервової системи вірусної природи (герпесвірусами тощо) та хворих з психічними розладами, які не пов'язані з позапечінковими проявами ХГС.

На сьогодні у хворих з ХГС виділяють функціональні та органічні ураження нервової системи.

До найбільш частих функціональних порушень належить астено-невротичний синдром, який діагностують майже у 50 % хворих [2, 6-8]. При цьому у клінічній картині домінують церебральні, емоційно-вольові та астено-вегетативні порушення, а також субдепресивні розлади [2, 5, 6, 8, 9]. Великий вплив на розвиток функціональних захворювань нервової системи при ХГС має незадовільний стан навколишнього середовища, а також різноманітні стресорні ситуації серед працездатного населення. Подібні стани не є рідкістю і серед здорових людей. Тому у клінічній практиці на відзначені розлади лікарі рідко звертають увагу. Проте у хворих з астено-невротичним синдромом існує ризик виникнення та поглиблення різноманітних порушень з боку психо-емоційної сфери, особливо під час інтерферонотерапії. Важливою проблемою може стати погіршення порозуміння та взаємодії між

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

лікарем і пацієнтом, який проходить ПВТ. Це може призвести до порушення схеми лікування, ігнорування інструкцій лікаря та навіть до самовільного переривання лікувального процесу. Відзначені фактори не лише погіршують кінцеві результати лікування, а й можуть звести нанівець усі зусилля лікаря. Тому під час проведення ПВТ одночасно застосовують селективні антидепресанти оберненого захоплення серотоніна, що не лише покращує психо-емоційний стан пацієнта, але й відіграє помітну роль у досягненні позитивних клінічних результатів.

За останні роки у закордонній літературі з'явилися повідомлення про зв'язок між психічними порушеннями, зокрема глибокою депресією із суїцидальними думками, та безпосередньою реплікацією ВГС у нервових клітинах глії (астроцити, мікроглія) головного мозку [8, 10-12].

На сьогодні єдиної концепції патогенезу вищенаведених розладів нема. Щодо походження психо-емоційних розладів у хворих на ХГС, висунуто одразу кілька теорій. Серед них провідне місце посідає реплікація вірусу в клітинах глії [10-14], що призводить до порушення їх функціонального стану і навіть до загибелі. Від початку досліджень у полі зору знаходиться концепція автоімунних уражень, які викликані як реплікацією вірусу в астроцитах і мікроглії, так і великою кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в організмі хворого [2, 5, 7, 15]. Заслуговує на увагу, що останнім часом з'являються повідомлення про роль ВГС як можливого тригерного фактору при демієлінізуючих захворюваннях [6, 16]. Залишається актуальною версія про токсичний вплив продуктів цитолізу гепатоцитів та інших тканин (оскільки для ВГС притаманна позапечінкова реплікація), а також імунних реакцій [2, 6, 9, 13-16]. Недостатньо дослідженою залишається роль інтерлейкінового профілю у хворих з функціональними розладами при ХГС. Однак на сьогодні саме ця версія є однією з найцікавіших та перспективних, оскільки роль прозапальних цитокінів у ланці згаданих процесів (реплікація вірусу в астроцитах, мікроглії тощо) заперечувати важко.

Наведені дані є свого роду «містком», що патогенетично пов'язує функціональні та органічні ураження нервової системи у хворих на ХГС.

Вважають, що серед інших причин органічних уражень нервової системи велика роль належить кріоглобулінам та васкулітам, які вони спричиняють [2, 5, 16]. Кріоглобуліни утворюються внаслідок притаманної для цієї інфекції активізації та

проліферації В-лімфоцитів. При цьому підвищується продукція Іg та імунних комплексів, зростає вміст полі- та моноклонального ІgM, активність ревматоїдного фактору, виникає змішана кріоглобулінемія. У результаті це призводить як до ураження судин периферійних нервів та головного мозку, так і до безпосереднього пошкодження структурних елементів нервових волокон та розвитку невротатії. Спрощено механізм кріоглобулінемічного васкуліту, асоційованого з ВГС, виглядає так: взаємодія ВГС та імунної системи (особливо з В-лімфоцитами) призводить до полі/оліго/моноклональної активації В-лімфоцитів, що викликає гіперпродукцію Іg. В свою чергу, це сприяє утворенню кріопреципітуючих імунних комплексів та порушує їх печінковий кліренс. Внаслідок цього відбувається відкладання імунних комплексів у тканинах та активація системи комплементу, який сприяє накопиченню лейкоцитів у місцях скупчення імунокомплексних депозитів. Описаний механізм лежить в основі пошкодження тканин [2, 17-19]. Звідси випливає важливе питання про роль системи комплементу у розвитку неврологічних ускладнень при ХГС, яка активно бере участь у запальних реакціях. При цьому слід підкреслити значення компоненту С2b, що відповідає за активацію кінінової системи та компоненту С4 [16].

Останнім часом у літературі з'явилися публікації про розвиток нейропатії у деяких хворих з ХГС за відсутності у них кріоглобулінемії. У цих дослідженнях автори побачили зв'язок між віком пацієнтів та тривалістю захворювання [20, 21]. Це питання вимагає подальшого поглибленого дослідження.

Вважають, що на сьогодні в основі патогенезу таких органічних уражень нервової системи, як підгостра дистальна симетрична сенсомоторна нейропатія та менш поширена мононейропатія, є не тільки імунокомплексні (епіневральні васкуліти), але й імуноклітинні механізми (реєстрація активізованих Т-лімфоцитів в епіневральних інфільтратах за відсутності ознак васкуліту) [2, 4-7, 14, 22]. З'являються також повідомлення про розвиток при HCV-інфекції синдрому Гієна-Барре, високу частоту виникнення двобічної нейро-сенсорної туговухості і вестибулярних порушень з можливим імунокомплексним механізмом пошкодження присінково-завиткового нерва [22, 23]. Разом з тим роль імунної системи в патогенезі органічних уражень нервової системи при ХГС далека від свого остаточного вивчення.

Привертають увагу встановлені випадки поперечного мієліту у хворих на ХГС [21]. Поки реєструються лише поодинокі випадки цієї патології. Ймовірно, внаслідок недостатньої поінформованості лікарів щодо неврологічної патології, етіологічна діагностика залишається низькою.

Особливу увагу необхідно приділити досить проблемному питанню ведення та лікування таких хворих.

При домінуванні у клінічній картині помірно виражених астено-невротичних розладів лікування пацієнтів відповідними селективними антидепресантами можна поєднувати з противірусною терапією (ПВТ). Проте при тяжкій депресії із схильністю до суїцидальних вчинків проведення ПВТ категорично протипоказано. Такий пацієнт потребує попереднього лікування у психіатра.

Пацієнтам з органічними ураженнями нервової системи ПВТ протипоказана, так як інтерферонотерапія може спровокувати загострення їх клінічних проявів. Таким чином, з одного боку, пацієнт потребує лікування етіотропними засобами ПВТ, з іншого – викликане ВГС ускладнення заважає проведенню цього лікування. Це питання і досі тлумачиться неоднозначно та остаточно не вирішене. Проте останніми роками набуває широкого застосування попереднє призначення хворим нейротропних та вітамінних препаратів, а також препаратів α -ліпоєвої кислоти. Три-п'ятикурс такого лікування (протягом кількох місяців) дозволяє досягти помітного згасання клінічних проявів нейропатії та розпочати етіотропну ПВТ.

Представлені дані літератури показали, що на сьогодні багато аспектів патогенезу неврологічних ускладнень при ХГС вивчені недостатньо. У повсякденній клінічній практиці лікарі мало поінформовані щодо функціональних та органічних порушень у таких хворих. У результаті знижується ефективність лікування та зростає кількість неврологічних пацієнтів, у яких причина захворювання залишається невідомою. За останні роки зусиллями багатьох учених сформульована концепція неврологічних ускладнень при ХГС. Згідно з нею, головну роль у таких випадках відіграють імунологічні порушення, зокрема зміни у цитокіновому профілі та у системі комплементу. Разом з тим, багато питань стосовно етіопатогенезу, особливостей неврологічних проявів, перебігу, наслідків та ефективних методів лікування у хворих з ХГС потребують подальших досліджень.

Література

1. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 22-26.
2. Ворожбит О.Б. Проблема позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С // Практична медицина. – 2003. – № 3. – С. 97-101.
3. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (27). – С. 20-29.
4. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. // Росс. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
5. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Гепатит С – российский консенсус: Матер. конф. – М., 2005. – С. 63.
6. Khella S.L. Hepatitis C: a review of its neurologic complications / S.L. Khella, N. Souayah // Neurologist. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 101-106.
7. McKee D.H. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection / D.H. McKee, A.C. Young, A. Alonso-Dominguez // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 459.
8. Hepatitis C viral infection and depression / Lengyel G., Aszalas Z., Tulassay Z. [et al.] // Orv. Hetil. – 2007. – Vol. 148, № 1. – P. 11-15.
9. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal, P. Cocoub // Metabolic diseases. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
10. 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.
11. 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.
12. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation / Vargas H.E., Laskus T., Radkowski M. [et al.] // Liver Transpl. – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 1014-1049.
13. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Ramos-Casals, O. Irijo, M. Garsia Carrasco, J. Font // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 818-824.
14. Zignego A.I. Extrahepatic manifestations of HCV-infection: facts and contraversions / A.I. Zignego, C. Brechot // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 19, № 3. – P. 366-367.
15. Франциску С.А. Гепатит С – внепеченочные проявления // ППБТ. – 2005. – № 3. – С. 68-74.
16. Дранник Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія. – Київ, 2006. – 342 с.
17. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов / Представительство компании «Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в Украине // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2. – С. 42-43.
18. Cryoglobulinemia vasculitis / P. Cacoub, N. Costedoat-Chalumeau, O. Lidove, L. Alric // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 29-35.
19. Lamprecht P. Cryoglobulinemic vasculitis / P. Lamprecht, A. Gause, W.L. Gross // Arthritis and rheumatism. – 1999. – Vol. 42, № 12. – P. 2507-2516.
20. The presentation of viral hepatitis C infection without cryoglobulinemia with a peripheral neuropathy. Five case reports /

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

M.A. Rafai, I. Gam, H. Fadel [et al.] // Rev. Neurol. (Paris). – 2006. – Vol. 162, № 5. – P. 623-627.

21. Transverse myelitis associated with chronic hepatitis C / G. Zandman-Goddard, Y. Levy, P. Weiss [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 111-113.

22. Tabor E. Guillain-Barre syndrome and other neurologic syndromes in hepatitis A, B, and non-A, non-B / E. Tabor // J. Med. Virol. – 1987. – Vol. 21, № 3. – P. 207-216.

23. Acharya J.N. Neurologic complications of hepatitis C / J.N. Acharya, V.H. Pacheco // Neurologist. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 151-156.

clinical signs, therapeutic methods in treatment of patients with neurological complications of chronic hepatitis C. Special attention is paid to the role of the immune system – interleucins, compliment system and necessity in research of another pathogenetic factors of the neurological complications of chronic hepatitis C.

Key words: *neurological complications, organic violations, functional violations, neuropaties, interleukines, system of complement.*

COMPLICATIONS IN THE NERVOUS SYSTEM AT CHRONIC HEPATITIS C – THE MODERN STATE OF THE PROBLEM

O.O. Yarosh, P.V. Kruhlikov

SUMMARY. *This article contains the literature review about present-day conceptions of pathogenesis and*

Отримано 22.04.2011 р.

© Дуда О.К., Жигарев Ю.О., 2011
УДК 616.986.7

О.К. Дуда, Ю.О. Жигарев

ЛЕПТОСПИРОЗ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА АСПЕКТИ ВІДОМОЇ ХВОРОБИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Лептоспіроз вважається найбільш поширеним зоонозом у світі. Захворювання часто мають професійний характер. Ураження нирок при лептоспірозі визнано обов'язковим проявом інфекційного процесу. Своєрідним і патогномонічним проявом є ураження м'язів, особливо литкових. Останнім часом більше заговорили про персистуючі форми лептоспірозу.

Ключові слова: *лептоспіроз, персистуючі форми, діагностика, профілактика.*

Лептоспіроз вважається найпоширенішим зоонозом у світі, особливо у країнах з тропічним кліматом. Він найбільш розповсюджений у районах з густою річковою мережею, частими багаторазовими річними паводками та з високою щільністю

поголів'я сільськогосподарських тварин. Джерелами інфекції є різні тварини: полівка, землерийка, хатня миша, щури, собаки, свині, велика рогата худоба та ін. Людина, хвора на лептоспіроз, не є джерелом збудника [1].

Для лептоспірозу характерна виражена сезонність з максимумом захворюваності у серпні місяці. Захворюваність має спорадичний характер. В окремі роки реєструються групові спалахи інфекції. Результати епідеміологічного спостереження свідчать про те, що основним джерелом лептоспірозу є дрібні ссавці, сільськогосподарські та свійські тварини. Важлива роль у підтримці інфекції в природних осередках належить гризунам – сірим та чорним пацюкам, польовим мишам та ін. [2]