

Нейропсихические нарушения при вирусном гепатите С: роль воспаления

Вирус гепатита С (HCV) поражает около 2% мировой популяции. Для HCV-инфекции характерна хронизация патологического процесса, однако терминальная стадия болезни печени и гепатоцеллюлярная карцинома развиваются только у 30% хронически инфицированных больных.

Развитие печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени вирусной и другой этиологии является хорошо изученным феноменом. Однако в последние годы появляется все больше данных о том, что нарушения церебральной функции у больных с HCV-инфекцией могут появляться задолго до развития выраженного фиброза и цирроза печени, причем эти нарушения нельзя описать как печеночную энцефалопатию. Примерно 50% пациентов с HCV-инфекцией предъявляют жалобы на нейропсихические симптомы – «туман в голове», общую слабость, а также испытывают некоторое снижение качества жизни независимо от тяжести заболевания печени. Эти проявления, по-видимому, не связаны с генотипом и репликацией вируса. Их этиология остается невыясненной, однако высказываются предположения, что они могут быть следствием непосредственного влияния HCV на головной мозг или представлять собой нейротоксический эффект системного воспаления, вызванного HCV-инфекцией.

В настоящем обзоре суммированы имеющиеся на сегодня доказательства, касающиеся когнитивных нарушений у пациентов с HCV-инфекцией, а также роли церебрального и системного воспаления.

Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью печени, вызванной HCV

На ранних этапах HCV-инфекции пациенты жалуются на общую слабость, недомогание, проблемы с памятью и трудности в удержании внимания. Эти нарушения могут отрицательно сказываться на способности больных совершать привычные действия и таким образом ухудшать качество жизни, связанное со здоровьем. Также известно, что лечение хронической HCV-инфекции может временно ухудшать качество жизни, однако устойчивый вирусологический ответ ассоциируется с улучшением этого показателя.

Первые доказательства специфической роли HCV в развитии дисфункции головного мозга получили Forton и соавт. (2001). Используя протонную магнитно-резонансную спектроскопию (¹H-MRS), исследователи выявили у HCV-инфицированных больных метаболические отклонения (в частности, повышенное соотношение холина и креатина) в белом веществе лобных долей и базальных ганглиях; у здоровых добровольцев и у пациентов с HBV-инфекцией подобные нарушения отсутствовали. В 2002 г. эти же авторы продемонстрировали значительные нарушения концентрации и рабочей памяти у 27 HCV-инфицированных больных с активной вирусной репликацией по сравнению с 20 здоровыми добровольцами и 16 анти-HCV-положительными, но РНК HCV-отрицательными пациентами.

В последующие годы было опубликовано 10 исследований, в которых оценивались нейропсихические функции пациентов с HCV-инфекцией и различной степени печеночной дисфункцией. К сожалению, в эти исследования часто включали больных с циррозом (которые с высокой вероятностью уже имели минимальную печеночную энцефалопатию); лиц, инфицированных вследствие нелегального потребления внутривенных наркотических веществ; пациентов, относительно недавно завершивших интерферонотерапию или предъявляющих жалобы на выраженную общую слабость, — у всех этих категорий больных существует высокая вероятность ухудшения определенных когнитивных способностей — мотивации и скорости психомоторных реакций. Кроме того, в разных исследованиях использовали различные нейропсихологические тесты, оценивающие различные когнитивные домены, что делает затруднительным сравнение полученных в них результатов.

По данным Hilsabeck и соавт. (2002), распространенность когнитивных нарушений у 66 HCV-инфицированных пациентов, из которых 44 (66%) имели цирроз, варьировала от 0% (тест с копированием предметов) до 49% (оценка устойчивого внимания). В этом исследовании HCV-инфицированных сравнивали с 14 пациентами с заболеваниями печени другой этиологии. Однако у больных основной

группы часто встречались факторы, которые могли вносить вклад в когнитивную дисфункцию, такие как злоупотребление алкоголем в анамнезе и коинфекция ВИЧ, а в контрольную группу включали в том числе больных циррозом, у которых с высокой вероятностью присутствовала минимальная печеночная энцефалопатия. Авторы выявили корреляцию степени фиброза печени с таковой когнитивных нарушений и предположили, что последние у пациентов с HCV-инфекцией могут прогрессировать параллельно с повреждением печени. Тем не менее эта корреляция могла быть следствием включения в исследование небольшого количества пациентов с печеночной энцефалопатией. Кроме того, нарушение устойчивого внимания, наблюдавшееся почти у половины пациентов основной группы, является хорошо описанным проявлением печеночной энцефалопатии.

В 2003 г. эти же авторы обследовали другую группу HCV-инфицированных пациентов (33% с циррозом) и не обнаружили корреляции между жалобами на когнитивные нарушения, общую слабость и депрессию и оценкой по нейропсихологическим тестам, т. е. последняя была клинически незначимой. Как и в предыдущем исследовании, наблюдалась корреляция между объективной оценкой когнитивных функций и выраженностью фиброза, на основании чего авторы предположили, что прогрессирующее поражение печени может ухудшать нейропсихические способности у HCV-инфицированных пациентов. Однако это не объясняет, почему у многих больных HCV-ассоциированным циррозом, как и у пациентов с циррозом другой этиологии, всесторонний скрининг на печеночную энцефалопатию показывает полностью нормальные нейропсихические функции.

Возможная взаимосвязь между когнитивными нарушениями и жалобами на общую слабость у пациентов с HCV-инфекцией стала предметом исследования Weissenborn и соавт. (2004), которые сравнили нейропсихические способности 30 ПЦР-положительных HCV-инфицированных больных с нормальной функцией печени, из которых 15 жаловались на выраженную общую слабость. Пациентов, имеющих в анамнезе наркозависимость или психические заболевания либо получавших лечение интерферонами или психоактивными препаратами, в исследование не включали. Авторы обнаружили значительный дефицит внимания и высших исполнительных функций, а также повышение депрессии и тревоги у пациентов с жалобами на общую слабость по сравнению с контролем. В то же время корреляция между нейропсихическими способностями и депрессией/тревогой не прослеживалась. В этом исследовании у пациентов с HCV-инфекцией проведение ¹H-MRS показало значительное снижение соотношения

N-ацетиласпартата и креатина в коре головного мозга, а электроэнцефалограммы были замедлены на 25% от нормы. В то же время Montagnese и соавт. (2005) сообщили о неожиданно высокой распространенности «быстрых» (с доминированием β-ритма) электроэнцефалограмм у пациентов с HCV-инфекцией, отобранных по схожим критериям. Такой тип электроэнцефалограммы также наблюдается у ВИЧ-инфицированных лиц и предположительно связан с десинхронизацией электрической активности головного мозга.

McAndrews и соавт. (2005) установили наличие невыявленного дефицита внимания и нарушенной способности к вербальному обучению у 37 пациентов с HCV-инфекцией, не имеющих отягощающих факторов в анамнезе (наркотической зависимости, цирроза и депрессии). По сравнению с 46 сопоставимыми по возрасту здоровыми добровольцами у 13% инфицированных HCV больных наблюдалось ухудшение способности к вербальному обучению; тем не менее пограничным значением, определяющим патологию, авторы считали 1,5 SD (стандартного отклонения), что меньше общепринятого значения 2 SD. Авторы сами расценили выявленные нарушения как имеющие ограниченную клиническую ценность. Как и в предыдущих исследованиях, McAndrews и соавт. также обнаружили повышение холина и снижение N-ацетиласпартата по данным MRS в центральном белом веществе у больных по сравнению с контролем.

По данным Fontana и соавт. (2005), из 177 пациентов с HCV-инфекцией и выраженным фиброзом печени, включенных в исследование HALT-C, у 33% еще до начала терапии интерфероном и рибавирином присутствовала когнитивная дисфункция (на основании суммарной оценки по 10 нейропсихологическим тестам). В наибольшей мере снижались способность к вспоминанию вербальной информации и рабочая память. Однако у 38% больных был цирроз, и ухудшение рабочей памяти является хорошо описанным нарушением у пациентов с циррозом и печеночной энцефалопатией, что, очевидно, могло повлиять на результаты исследования. Кроме того, у 50% участников в анамнезе были указания на злоупотребление алкоголем и у 46% — на потребление внутривенных наркотических веществ. В отличие от наблюдений Hilsabeck и соавт. в исследовании Fontana и соавт. выраженность когнитивных нарушений не коррелировала со степенью фиброза и тяжестью депрессии и тревоги.

Lowy и соавт. (2010) изучали нейропсихическую функцию в хорошо отобранной однородной группе из 20 ятрогенно инфицированных HCV женщин, из которых 11 были положительными по РНК HCV и у 9 произошло спонтанное выздоровление. Исследователи установили, что ПЦР-положительные пациентки имели

значительно худшие оценки по доменам «память», «узнавание на слух» и «устойчивое внимание» по сравнению с 9 здоровыми женщинами.

Результаты двух завершившихся на сегодня исследований, в которых изучалась когнитивная функция у пациентов с хронической HCV-инфекцией, можно расценивать как отрицательные. Первая работа была опубликована Cordoba и соавт. (2003), которые наблюдали нормальные нейропсихические способности у 40 HCV-инфицированных с нормальной функцией печени; тем не менее у некоторых участников имело место снижение качества жизни. В этом же исследовании у пациентов контрольной группы с HCV-ассоциированным циррозом были выявлены нарушения внимания, исполнительной функции и двигательных способностей. В отличие от большинства предыдущих подобных исследований Cordoba и соавт. отбирали HCV-положительных пациентов среди практически здоровых доноров крови, которым проводился соответствующий скрининг; эта популяция, очевидно, отличается от больных с верифицированной хронической HCV-инфекцией.

В другом исследовании (Soогоor et al., 2006) приняли участие 103 молодых (в возрасте от 6 до 19 лет) пациента, положительных по РНК HCV, которых обследовали с помощью адаптивной поведенческой шкалы (ADS) и шкалы интеллекта Веслера для взрослых (WAIS). Наиболее вероятно, что в этой популяции от момента инфицирования до оценки когнитивной функции проходило значительно меньше времени, чем в подобных исследованиях с участием взрослых, что, по крайней мере, частично объясняет полученные отрицательные результаты.

В единственном исследовании, в котором проводилась сравнительная оценка когнитивных способностей у пациентов с хроническим гепатитом С (n=32) и у больных хроническим гепатитом В (n=29), у пациентов с HCV-инфекцией способность к вербальному обучению и память были значительно хуже по сравнению с контролем, однако достоверно не отличались от таковых у участников, инфицированных HBV (Karaivazoglou et al., 2007). Примечательно, что у 20% пациентов обеих групп был выявлен цирроз. Кроме того, гистологическое исследование биопатов печени было осуществлено только у 50% больных, а у остальных пациентов клиническое исключение цирроза не проводилось.

Воспаление и HCV

Этиология когнитивной дисфункции у пациентов с хронической HCV-инфекцией остается неясной. Согласно двум основным гипотезам, вирус может оказывать непосредственное повреждающее действие на головной мозг или проявлять нейротоксические эффекты, опосредованные церебральным и/или системным воспалением.

Прямая нейротоксическая роль HCV подтверждается сообщениями о возможности репликации HCV в пределах центральной нервной системы (Radkowski et al., 2002; Forton et al., 2004; Vargas et al., 2002). Было высказано предположение, что вирус попадает в головной мозг путем инфицирования мононуклеарных клеток периферической крови, которые являются предшественниками микроглии и могут выступать в роли троанского коня (Wilkinson et al., 2009). Тем не менее данных относительно взаимосвязи между вирусом в головном мозге и нарушенными

когнитивними функціями пока недостатньо. Известно, что репликация HCV в головном мозге очень ограничена, РНК HCV в спинномозговой жидкости практически не определяется (Murray et al., 2008; Maggi et al., 1999), и вирусная нагрузка у пациентов с HCV-инфекцией не коррелирует со степенью когнитивных нарушений (Weissenborn et al., 2004). Однако подобные «пробелы» в изучении патогенеза справедливы и для других осложнений HCV-инфекции, таких как криоглобулинемия и васкулит.

Хорошо известно, что цитотоксический эффект HCV в печени связан с активацией иммунитета. Вероятно, хроническая активация иммунной системы может, по крайней мере, частично обуславливать наблюдаемые церебральные нарушения вследствие системного и/или локального воспаления. В настоящее время появляется все больше данных о том, что иммунная система и головной мозг постоянно обмениваются информацией, при этом периферическая иммунная активация сопровождается поведенческими, аффективными и когнитивными изменениями. Опосредуются эти эффекты, по-видимому, периферическими провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (IL)-1 и IL-6, проникающими непосредственно в головной мозг путем активного транспорта; активацией блуждающего нерва; стимуляцией нейротрансмиттерных систем и, следовательно, модуляцией активности головного мозга. Основные доказательства, указывающие на взаимосвязь между периферическими цитокинами и нейрокогнитивными функциями, были получены в экспериментальных моделях у животных, у которых повышение IL-1 и IL-6 в периферической крови ассоциировалось с повышенными уровнями этих цитокинов в префронтальной коре и гиппокампе (Palin et al., 2007).

Повышенные уровни IL-6 связаны с нарушениями пространственного восприятия и памяти, причем эти нарушения можно предотвратить с помощью назначения специфических антагонистов; это позволяет говорить о значимой роли провоспалительных цитокинов в патогенезе когнитивной дисфункции при хроническом воспалении (Sarigon et al., 2004; 2005). В исследовании Marskand и соавт. (2006), в котором изучалась взаимосвязь IL-6 и когнитивных способностей у здоровых взрослых, была обнаружена обратная корреляция между циркулирующими уровнями IL-6 и слуховой памятью, вниманием, рабочей памятью и исполнительской функцией.

При хронической HCV-инфекции начинают продуцироваться провоспалительные цитокины, в частности IL-6, IL-4 и фактор некроза опухоли α (TNF α), которые могут оставаться повышенными на протяжении десятилетий. В течение этого периода провоспалительные цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер и таким образом вносить свой вклад в когнитивную дисфункцию.

Определенную роль в нейрокогнитивной дегенерации у пациентов с HCV-инфекцией может принадлежать локальному воспалению в головном мозге. Установлено, что небольшие количества HCV, проникая в головной мозг, вызывают локальный воспалительный ответ, проявляющийся в частности повышением выработки TNF α и IL-8 (Wilkinson et al., 2009). В недавно завершившемся исследовании по данным аутопсии была выявлена активация макрофагов/микроглии в головном мозге HCV-положительных больных (Wilkinson et al., 2010). Gess и соавт. (2010) изучали периферические маркеры активации клеточного иммунитета у 53 HCV-инфицированных пациентов с начальными признаками заболевания печени и не обнаружили корреляции между активированным клеточным иммунитетом и субъективно или объективно определяемыми когнитивными нарушениями.

Перспективные исследования проблемы

Исследования, в которых оценивались когнитивные способности у пациентов с хронической HCV-инфекцией, были в высокой степени гетерогенными в отношении характеристик больных, сопутствующих факторов (потребления внутривенных наркотических средств, злоупотребления алкоголем и т. д.), контрольных групп, методологии и используемых нейрокогнитивных тестов. Спектр участников исследований варьировал от пациентов, выздоровевших от HCV-инфекции, до больных с HCV-ассоциированным циррозом, причем часто в одной и той же исследуемой группе. Кроме того, роль системного воспаления в патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с HCV-инфекцией специально не изучалась.

Пациенты с хронической HCV-инфекцией, имеющие стойкие нормальные уровни трансаминаз (≥ 6 мес), по-видимому, являются наиболее подходящей популяцией для получения дополнительной информации, в частности касающейся роли HCV per se в развитии нейрокогнитивной дисфункции. В ходе собственного исследования мы не обнаружили активации системного воспаления в этой группе больных (D'Aloiso et al., 2006). Следовательно, профиль иммунологического ответа у пациентов с нормальными уровнями трансаминаз может отличаться от такового у больных со стойкой гипертрансаминаземией. Эту гипотезу поддерживают результаты предыдущих исследований, которые продемонстрировали повышение HCV-специфических CD4+/CD25+ регуляторных Т-клеток и снижение ответа CD4+ у пациентов с нормальными трансаминазами по сравнению с больными с высокой активностью данных ферментов (Bolacchi et al., 2006).

Предварительные результаты нашего исследования показали, что у HCV-инфицированных пациентов с нормальными сывороточными уровнями АЛТ и провоспалительных цитокинов память, внимание и когнитивные вызванные потенциалы N400 (связанные с семантической и вербальной рабочей памятью) находились на таком же уровне, как и у здоровых добровольцев. Больные хроническим гепатитом С имели нарушения памяти в 60% случаев; эти нарушения сопровождались увеличением амплитуды N400, что указывает на повышенный нейрональный рекрутинг для выполнения требуемой задачи (D'Aloiso et al., 2006).

В двух исследованиях, не выявивших когнитивных нарушений у пациентов с HCV, HCV-положительных лиц отбирали среди доноров крови, проходящих предварительный скрининг, и среди молодых пациентов с гемофилией. Участников этих исследований классифицировали как HCV-положительных с нормальным уровнем трансаминаз, однако другие важные характеристики, в частности длительность сохранения нормальных уровней трансаминаз, не указывались.

В будущие исследования, вероятно, целесообразно включать больных хронической HCV-инфекцией с минимальным фиброзом или его отсутствием и стойким сохранением нормальных уровней трансаминаз, а также HBsAg-положительных пациентов с гипертрансаминаземией и без нее, при этом контрольную группу следует формировать из пациентов, страдающих заболеваниями, для которых характерно системное воспаление (например, воспалительными заболеваниями кишечника). Помимо нейрокогнитивных способностей, необходимо оценивать выраженность нарушений настроения и общей слабости, а также качество жизни. Такой комплексный подход может предоставить более убедительные данные об ассоциированных с HCV когнитивных расстройствах и (если они существуют) их клинической значимости.

Список литературы находится в редакции.

World Journal of Gastroenterology 2011; 17: 3369-3374

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



КАРСИЛ®

надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:

✓ **Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або циррозом печінки**

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

КАРСИЛ® ФОРТЕ 90 мг ГЕПАТОПРОТЕКТОР
30 капсул

КАРСИЛ® 22,5 мг Таблетки, вкриті оболонкою
30 таблеток, вкриті оболонкою

ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71