

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

А. М. Майбогин, М. К. Недзведь

Городская клиническая больница № 13, Москва, Россия

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Гепатит С является антропонозной вирусной инфекцией с парентеральным механизмом передачи возбудителя. По данным ВОЗ, число инфицированных вирусом гепатита С (HCV), равняется 130–170 млн человек, что составляет 2–3 % мирового населения. Из них ежегодно умирают от осложнений данного заболевания 250 тыс. человек, среди которых 80 тыс. в странах Европы. Сложившаяся эпидемическая обстановка делает HCV-инфекцию одним из наиболее распространенных в мире инфекционных заболеваний, характеризующихся поражением печени. Течение около 50 % случаев хронической HCV-инфекции сопровождается различной психогенной и неврологической симптоматикой [1,2]. Известно, что HCV проникает через гематоэнцефалический барьер из периферической крови в инфицированных макрофагах, которые становятся основным источником репликации вируса в мозге. Реализация жизненного цикла HCV вызывает активацию клеток микроглии в подкорковом белом веществе и запускает каскад аутоиммунных и воспалительных реакций, следствием которых являются структурные и функциональные изменения в различных отделах мозга. По существующим данным проявления HCV-ассоциированного поражения мозга не зависят от степени печеночного фиброза, показателей вирусной нагрузки и иных факторов, что отличает их от церебральных расстройств при других заболеваниях печени. При этом особый интерес вызывают изменения в белом веществе головного мозга, которые являются важным звеном в патогенезе энцефалопатии у инфицированных [1–5]. Несмотря на успехи,

достигнутые методами нейровизуализации, морфологические изменения белого вещества мозга при рассматриваемом заболевании остаются недостаточно изученными. В доступной литературе имеются лишь отдельные гистологические описания воспалительного и демиелинизирующего процессов в головном мозге умерших с HCV-инфекцией, у которых отмечались клинические признаки энцефалита в терминальном периоде [6,7]. В связи с этим **целью настоящей работы** явилось изучение морфологических изменений миелиновых волокон и осевых цилиндров белого вещества на аутопсийном материале головного мозга умерших в исходе хронической HCV-инфекции.

Объекты и методы исследования. Работа выполнена на базе Гомельского областного клинического патологоанатомического бюро, Республика Беларусь. Проведено морфологическое исследование головного мозга 40 умерших от цирроза печени в исходе хронического гепатита С (29 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 35 до 76 лет, медиана возраста 47,0 (42,0–49,0) года. Диагноз основного заболевания во всех случаях был подтвержден прижизненными молекулярно-генетическими методами. Для гистологического исследования вырезали кусочки из глубокого подкоркового белого вещества в проекции лобной и височной долей больших полушарий (поля Бродмана 10 и 21), тела гиппокампа, мозжечка и ствола мозга на уровне олив. После стандартной проводки и заливки в парафин срезы окрашивали гематоксилином и эозином, на микроглию по Миягава-Александровской и на миелин по Клювер-Баррера. Критерием включения в исследуемую группу явилась положительная иммуногистохимическая экспрессия вирусного неструктурного белка NS3 в исследованном гистологическом материале. Аналитический этап исследования проводили с использованием автоматизированного иммунофлуоресценци Leica Bond и коммерческих моноклональных антител к HCV NS3 (клон МММ 33) согласно протоколам компании-производителя.

Демиелинизацию и аксональную дегенерацию оценивали полуколичественным методом в 10 случайных полях зрения при среднем увеличении микроскопа (объектив 20). При этом: 100% сохранных миелиновых волокон (или аксонов) в поле зрения оценивали как — 0 баллов, демиелинизация (или аксональная дегенерация) до 1/3 волокон — 1 балл, свыше 1/3 до 2/3 — 2 балла, свыше 2/3 — 3 балла. Наибольший результат принимался как итоговый показатель степени выраженности признака в исследуемом участке [9, 10]. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета SPSS Statistics 20.0. Сравнительный анализ между группами проводили с использованием статистики Краскела — Уоллиса для множественных сравнений независимых групп. В качестве независимых переменных выступали отделы мозга. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. Признаки деструкции миелина отмечались во всех наблюдениях хронической HCV-инфекции (таблица 1). В 100% случаев демиелинизация встречалась в подкорковом белом веществе в виде небольших очагов, которые имели тенденцию к слиянию (рисунок 1А). Повреждение миелиновых оболочек в них варьировало от слабых тинкториальных изменений при окраске по Клювер-Баррера до полного распада миелина в отдельных участках. Вне подкоркового белого вещества признаки демиелинизации имели менее выраженный характер и были представлены в виде небольших фокусов в слое белого вещества гиппокампа, вблизи зубчатых ядер мозжечка, а также в белом веществе стволовых отделах мозга (рисунок 1Б). Обращало на себя внимание, что проявления демиелинизации сопровождалось продуктивными изменениями клеток микроглии и признаками круглоклеточной воспалительной инфильтрации как в поврежденных участках, так и в перифокальном белом веществе (рисунок 1В).

Таблица 1

Степень выраженности демиелинизации в белом веществе из различных отделов мозга при хронической HCV-инфекции

В процентах

Отдел мозга	Степень выраженности (баллы)			
	0	1	2	3
Подкорковое белое вещество из области лобной доли	0,00	80,00	15,00	5,00
Подкорковое белое вещество из области височной доли	0,00	90,00	10,00	0,00
Белое вещество ствола мозга	20,00	72,50	7,50	0,00
Белое вещество гиппокампа	30,00	60,00	10,00	0,00
Белое вещество мозжечка	35,00	62,50	2,50	0,00

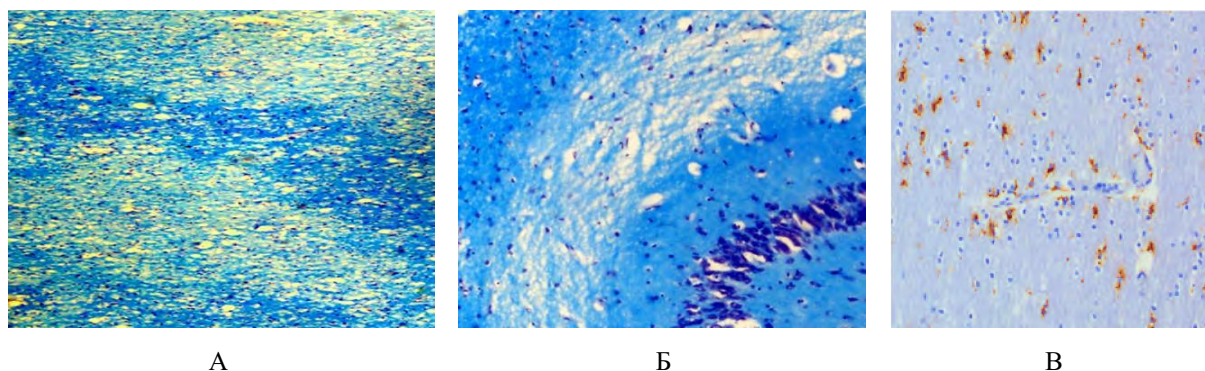


Рисунок 1. Изменения в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: А — очаги облаковидной демиелинизации в белом веществе в области лобной доли. Окраска люксолом по Клювер — Баррера, ув. $\times 200$; Б — демиелинизация и разрежение белого вещества в области тела гиппокампа. Окраска люксолом по Клювер — Баррера, ув. $\times 400$; В — реакция маркера HCV в клетках микроглии в подкорковом белом веществе в области лобной доли. Иммуногистохимическое окрашивание на HCV NS3, ув. $\times 400$

В периваскулярных пространствах вблизи очагов демиелинизации встречались глиальные клетки по типу зернистых шаров, содержащие продукты распада миелина, что указывало на активный характер дистрофического процесса (рисунок 2А). Аксональная дегенерация отмечалась во всех случаях в подкорковом белом веществе из области лобной доли, что позволяет рассматривать ее наряду с демиелинизацией как постоянный морфологический признак повреждения миелиновых волокон в головном мозге при рассматриваемом заболевании (таблица 2).

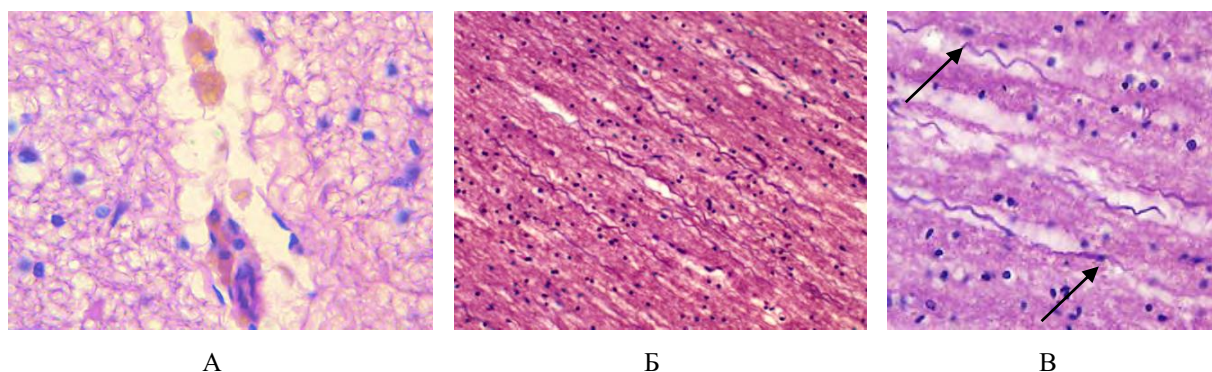


Рисунок 2. Аксональная дегенерация в подкорковом белом веществе при хронической HCV-инфекции. Окраска гематоксилином и эозином: А — зернистые шары в периваскулярных пространствах вблизи очагов демиелинизации в подкорковом белом веществе больших полушарий мозга (ув. $\times 400$); Б — аксональная дегенерация в подкорковом белом веществе в области лобной доли (ув. $\times 200$); В — осевые цилиндры в состоянии деструкции с формированием концевых утолщений (указано стрелками), расширение периаксональных пространств (ув. $\times 400$)

Таблица 2

Показатели аксональной дегенерации в белом веществе мозга при хронической HCV-инфекции

В процентах

Отдел мозга	Степень выраженности (баллы)			
	0	1	2	3
Подкорковое белое вещество в проекции лобной доли	0,00	25,00	67,50	7,50
Подкорковое белое вещество в проекции височной доли	12,50	27,50	57,50	2,50
Белое вещество ствола мозга	22,50	72,50	5,00	0,00
Белое вещество гиппокампа	40,00	60,00	0,00	0,00
Белое вещество мозжечка	40,00	55,00	5,00	0,00

При микроскопическом исследовании в участках белого вещества, подверженных аксональной дегенерации, поврежденные осевые цилиндры выглядели извитыми, утолщенными, неравномерно набухшими. Отмечалась фрагментация отдельных аксонов или их небольших групп с формированием концевых утолщений и расширением периаксональных пространств (рисунки 2Б, 2В). В белом веществе ствола мозга, гиппокампа и мозжечка данный признак имел менее интенсивный характер и проявлялся селективным повреждением отдельных осевых цилиндров в поле зрения.

В результате статистической обработки полученных результатов показано, что наибольшие ранговые показатели демиелинизации наблюдались в подкорковом белом веществе в области лобной и височной долей ($N = 1,702$, $p = 0,192$; здесь и далее «р» означает двухсторонний критерий значимости; достигнутый уровень значимости $< 0,001$). Менее выраженные значения признака имели место в белом веществе ствола мозга, гиппокампа и мозжечка ($N = 2,637$, $p = 0,268$). Аналогичное распределение было характерно и для аксональной дегенерации, которая имела более выраженный характер в подкорковом белом веществе в проекции лобной и височной долей ($N = 3,460$, $p = 0,063$) по сравнению с белым веществом ствола мозга, мозжечка и гиппокампа ($N = 3,908$, $p = 0,142$). Полученные данные указывают на то, что интенсивность процессов демиелинизации и аксональной дегенерации при хронической HCV-инфекции в целом соответствуют друг другу, что отличает рассматриваемую патологию от проявлений первичных демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний, при которых на первый план выходит деструкция миелиновых оболочек [10].

Выводы. Показано, что в белом веществе головного мозга умерших в исходе хронической HCV-инфекции развиваются дистрофические изменения по типу демиелинизации и аксональной дегенерации, интенсивность которых различается в зависимости от отделов мозга и имеет наиболее выраженный характер в подкорковом белом веществе больших полушарий. Изменения нервных волокон сопровождаются пролиферацией клеток микроглии и круглоклеточной воспалительной инфильтрацией в белом веществе, что согласуется с данными литературы об аутоиммунном механизме повреждения миелиновых оболочек при хронической HCV-инфекции [6, 7, 9]. Демиелинизация и аксональная дегенерация нервных волокон в глубоких подкорковых отделах мозга имеют важное значение в развитии энцефалопатической симптоматики у пациентов с хронической HCV-инфекцией [1–7, 9, 10]. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых патогенетически обоснованных методов лечения HCV-ассоциированного поражения головного мозга.

Список литературы:

1. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders — A review. *J Advanced Resources*. 2017;8(2):139–48.
2. Prell T, et al. Cerebral patterns of neuropsychological disturbances in hepatitis C patients. *K J Neurovirol*. 2019;25(2):229–38.
3. Amirsardari Z, et al. Cognitive impairments in HCV infection: From pathogenesis to neuroimaging. *N J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41(10):987–1000.
4. Pflugrad H, et al. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat*. 2016;23(5):348–57.
5. Fatoba O, Itokazu T, Yamashita T. Microglia as therapeutic target in central nervous system disorders. *J Pharmacol Sci*. 2020;144(3):102–18.
6. Adinolfi LE, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2269–80.
7. Monaco S, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11974–83.
8. Höftberger R, et al. Fulminant central system demyelination associated with interferon- α therapy and hepatitis C infection. *Multiple Sclerosis*. 2007;13(8):1100–6.
9. Herder V, et al. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants [Internet]. *PLoS One*. 2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557993>
10. Майбогин АМ. Характерные морфологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции, выявляемые на аутопсийном материале. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(1):34–43.

Представительство Министерства здравоохранения России
в Уральском федеральном округе
Министерство здравоохранения Челябинской области
Челябинское отделение Российского общества патологоанатомов
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Челябинское областное патологоанатомическое бюро»

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием, посвященной 80-летию
кафедры патологической анатомии и судебной медицины
имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
и 40-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро

Челябинск, 18–19 октября 2024 г.

Под редакцией профессора Е. Л. Казачкова