

Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова

УДК 616.36-002.2-06(574.5)

На правах рукописи

ПОЛУКЧИ ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА

**Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными
гепатитами**

8D10103 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
кандидат медицинских наук,
доцент
Е.А. Славко

кандидат медицинских наук,
профессор
Г.Н. Абуова
кандидат медицинских наук,
доцент
Г.Б. Абасова

Зарубежный консультант
доктор медицинских наук,
профессор
Н.Ю. Пшеничная
(Москва)

Республика Казахстан
Алматы, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Проблема хронических вирусных гепатитов на современном этапе.....	16
1.2 Современное представление о хроническом вирусном гепатите как о системном заболевании.....	20
1.3 Современные представления о когнитивных нарушениях.....	23
1.4 Патогенез поражения головного мозга при хронических вирусных гепатитах.....	26
1.5 Синдром хронической усталости у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.....	30
1.6 Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах.....	33
1.7 Современные возможности диагностики когнитивных нарушений.....	41
1.8 Качество жизни у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.....	46
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 Общая характеристика больных.....	49
2.1.1 Общеклинические методы обследования.....	53
2.2 Неврологические методы обследования.....	53
2.3 Лабораторные методы обследования.....	53
2.4 Инструментальные методы обследования.....	54
2.5 Нейропсихологические методы обследования.....	55
2.6 Статистические методы обработки данных.....	57
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Результаты изучения заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в городе Шымкент и Туркестанской области.....	58
3.2 Анализ клинической картины и стадий фиброза у больных с хроническими вирусными гепатитами.....	62
3.3 Результаты оценки когнитивных нарушений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.....	66
3.4 Характеристика неврологического статуса у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.....	70
3.5 Результаты оценки синдрома патологической усталости у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.....	72

3.6	Результаты оценки тревоги и депрессии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.....	76
3.7	Характеристика качества жизни согласно опроснику качества жизни EQ-5D (EUROQUAL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.....	82
3.8	Критерии раннего выявления когнитивных нарушений у больных вирусными гепатитами.....	86
	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	97
	ПРИЛОЖЕНИЕ А – Заключение ЛЭК.....	114
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акты внедрения.....	115
	ПРИЛОЖЕНИЕ В – Дипломы.....	120
	ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Авторское свидетельство	122

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации.

Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта: утв. на 18-й Генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

ГОСТ 7.32-2001. (изменения от 2006 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления;

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Государственный общеобязательный стандарт образования всех уровней образования: утв. 31 октября 2018 года. №604.

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении Типового положения о диссертационном совете: утв. 31 марта 2011 года, №126 (с изменениями и дополнениями от 28 сентября 2018 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении Правил присуждения ученых степеней: утв. 31 марта 2011 года, №127 (с изменениями и дополнениями от 28 сентября 2018 г.).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины и определения:

Хронический вирусный гепатит В – некрвоспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, характеризующееся наличием определяемого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в крови или сыворотке длительностью более 6 месяцев.

Хронический вирусный гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев. В 10 – 40% случаев хронический гепатит С прогрессирует до цирроза печени, а в 5% случаев – до гепатоцеллюлярной карциномы (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

Хронический вирусный гепатит Д – инфекция, вызываемая вирусом гепатита Д, характеризующаяся симптомами поражения печени и интоксикации, в большинстве случаев протекающая тяжелее, чем другие вирусные гепатиты. Обязательным условием проявления негативного действия вируса гепатита Д является наличие размножающегося вируса гепатита В. Дельта-инфекция существует в двух формах: острой инфекции с одновременным заражением вирусным гепатитом В и дельта-вирусом – коинфекция; острой инфекции с заражением ВГД носителей поверхностного антигена вируса гепатита В – суперинфекция.

Фиброз печени – состояние, характеризующееся разрастанием соединительной (коллагеновой) ткани в печени без изменения ее структуры. При фиброзе в печени можно обнаружить неизменные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани. В большинстве случаев фиброз представляет собой сопутствующий морфологический синдром, сопровождающий любое хроническое заболевание печени. Реже он может быть первичной формой патологического процесса.

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации. Цирроз печени представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени (определение ВОЗ).

Когнитивные нарушения – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности.

Синдром хронической усталости – состояние постоянной, меняющейся образ жизни, усталости, длящейся более 6 месяцев, которое является необъяснимым и сопровождается рядом сопутствующих симптомов.

Тревожные расстройства – группа психических расстройств, определяющаяся преобладанием тревоги, не достигающей психотического уровня.

Депрессии без психотических симптомов – состояния патологически сниженного настроения, различной степени тяжести без психотических симптомов.

Качество жизни, связанное со здоровьем – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и на него влияющими. Качество жизни – это также степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ:

АЛТ	– аланиламинотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВГ	– вирусный гепатит
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусный гепатит С
ВН	– вирусная нагрузка
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГИБ	– городская инфекционная больница
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	– иммуноферментный анализ
кПа	– килопаскаль
МЕ	– международная единица
Мл	– миллилитр
МПЭ	– минимальная печеночная энцефалопатия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НХЛ	– Неходжкинская лимфома
ОБП	– органы брюшной полости
ОКБ	– областная клиническая больница
ПВТ	– противовирусная терапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– печеночная энцефалопатия
РК	– Республика Казахстан
РНК	– рибонуклеиновая кислота
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФП	– фиброз печени
ХВГ	– хронический вирусный гепатит
ХВГВ	– хронический вирусный гепатит В
ХВГС	– хронический вирусный гепатит С
ХВГД	– хронический вирусный гепатит Д
ХЗП	– хронические диффузные заболевания печени
ЦНС	– Центральная нервная система
ЦП	– цирроз печени
ТО	– Туркестанская область
HBV	– вирус гепатита В
HCV	– вирус гепатита С
HDV	– вирус гепатита D
IgM	– иммуноглобулин M
IgG	– иммуноглобулин G
IL	– интерлейкин

- METAVIR – система полуколичественной гистологической оценки фиброза печени
- N – норма
- TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа
- F – фиброз

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезни органов пищеварения в последние годы занимают особое место в современном здравоохранении, которые составляют одну из пяти групп нозологий, оказывающих существенное влияние в структуре мировой инвалидизации и летальности [1]. Повышение количества пациентов, особенно лиц трудоспособного возраста, инфицированных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), больных с метаболическими расстройствами, алкоголизмом и потребителей инъекционных форм наркотиков приводят к тому, что увеличивается общий процент заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП) [2].

В структуре ХЗП значительную роль играют вирусные гепатиты (ВГ), характеризующиеся одними из важных мировых социально-значимых проблем. ВГ являются одной из важных причин непосредственного роста заболеваемости и смертности, а также оказывают существенное влияние на жизнь и деятельность сотен миллионов людей. Наибольшее количество случаев из общего числа гепатитов приходится на вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС), при длительном течении которых, возможно появление фиброза и цирроза печени [2, р. 1045; 3]. По последним подсчетам, во всем мире зарегистрировано более 350 миллионов случаев активной HBV-инфекции, более 150 миллионов человек поражены вирусным гепатитом С [2, р. 1045; 4-6]. Согласно последним данным, во всем мире 5% пациентов с хронической HBV-инфекцией инфицированы хроническим вирусным гепатитом D, из которых 20 миллионов имеют ко-инфекцию с ВИЧ [7].

Согласно современным гипотезам, в ближайшие годы ожидается рост числа людей с запущенными стадиями заболеваний печени и количества смертей от них. Однако, может отмечаться и некоторое снижение числа заболеваемости ХВГ, в связи с достижением существенного прогресса качества диагностики и лечения [6, с. 42; 8]. ХВГВ и ХВГС характеризуются как системные заболевания, обладающие широким спектром внепеченочных проявлений, обусловленных различными иммунологическими нарушениями. Причиной данных расстройств служит репликация вирусов как в печеночных тканях, так и за их пределами, хотя может играть непосредственную роль и само прямое воздействие вирусных агентов. Многочисленные внепеченочные проявления могут служить индикаторами присутствия вирусов и играть главную роль в клинической картине заболевания [9].

В современной литературе часто применяется определение «CHASM», означающее системные явления, вызванные непосредственно HCV-инфекцией. Указанные системные проявления включают в себя широкий диапазон заболеваний, таких как тиреоидит, атеросклероз, гломерулонефрит, нервные болезни [10].

Нередко, внепеченочные явления имеют способность опережать клинические симптомы, возникающие при самом поражении печени, что в

последующем требует применения дополнительных методов диагностики и терапии. Кроме того, они способны значительно изменять стратегию лечения и прогноз болезни [11, 12]. К одним из главных внепеченочных проявлений у больных с ХВГ относятся расстройства центральной и периферической нервной системы, развивающиеся в разное время после заражения. Данные нарушения обусловлены как непосредственным нейротоксическим воздействием вирусных частиц на клетки головного мозга, так и непрямым действием, вызванным влиянием вирусов на иммунную систему или же в результате используемой противовирусной терапии (ПВТ) [13].

По мнению различных исследователей, расстройства когнитивной сферы и психоэмоциональные нарушения отмечаются почти у половины больных с ХВГ, независимые от тяжести и степени активности заболевания, репликации вирусов. Более того, такие проявления как хроническая усталость, расстройства сна, тревожно-депрессивные расстройства и ухудшение качества жизни, связанного со здоровьем у больных с ХВГ могут отмечаться даже при нецирротической хронической HCV-инфекции, независимо от стадии ФП, заражающего генотипа или же при отсутствии значимых структурных повреждений головного мозга, выявленных магнитно-резонансной томографией [14]. Существуют также различия в нарушениях когнитивной сферы при инфицировании тем или иным вирусом гепатита, так, отмечено, депрессивные расстройства реже выявляются у больных с ВГВ, находящихся на противовирусной терапии, при которой применяется интерферон в сравнении с больными с ВГС. Данный факт, доказывает непосредственную роль самих вирусных частиц в формировании нейропсихических расстройств [15]. Исходя из этого, представляет безусловный интерес изучение формирования когнитивных нарушений у пациентов с ХВГ, циррозами вирусной этиологии, а также их роли в инвалидизации и смертности населения.

Цель исследования - определить клинико-неврологические особенности у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в городе Шымкент и Туркестанской области на современном этапе.
2. Установить характеристики неврологического статуса и когнитивных функций у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.
3. Провести оценку синдрома патологической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.
4. Оценить качество жизни согласно опроснику качества жизни EQ-5D (EUROQUAL) у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.
5. Изучить корреляцию изменений когнитивных функций с активностью клинико-биохимических проявлений, этиологией ХВГ, стадией фиброза печени.

6. Разработать алгоритм диагностики когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

Материалы и методы исследования.

В основу данной работы легли результаты анализа данных 233 пациентов с хроническими вирусными гепатитами у которых установлены характеристики неврологического статуса и когнитивных функций, проведена оценка синдрома патологической усталости, качества жизни согласно опроснику качества жизни EQ-5D (EUROQUAL), на базе гепатологического центра Областной клинической больницы и Городской инфекционной больницы г. Шымкент за период с 2019 по 2022 гг. (Приложение А).

Научная новизна исследования.

1. Впервые в г.Шымкенте и в Туркестанской области дана характеристика неврологического статуса и когнитивных функций у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

2. Проведена оценка синдрома патологической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

3. Оценено качество жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

4. Изучена корреляция неврологических нарушений и изменения когнитивных функций с активностью клинико-биохимических проявлений, этиологии, стадии фиброза.

5. Разработан алгоритм диагностики когнитивных нарушений больных с хроническими вирусными гепатитами при различных стадиях фиброза, позволяющий проводить ранние лечебные мероприятия.

Основные положения работы, выносимые автором на защиту:

1. В Туркестанской области и г. Шымкент в последние годы (период 2011-2022 г.г.) сложилась сложная эпидемиологическая ситуация по хроническим вирусным гепатитам с ростом заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С, D.

2. У пациентов с ХВГ отмечается нарастание неврологических проявлений с увеличением степени фиброза печени. Наиболее частыми неврологическими расстройствами на различных стадиях фиброза являются головная боль, расстройство сна, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, парестезии.

3. У пациентов с ХВГ наблюдается синдром патологической усталости, который имеет тесную связь с возрастом, женским полом, стадией фиброза, степенью гиперферментемии и показателем вирусемии.

4. Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами снижено и коррелирует с возрастом, женским полом, степенью фиброза печени, уровнем АЛТ, вирусной нагрузкой.

5. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническими вирусными гепатитами выявляются на всех стадиях фиброза печени и существенно связаны с возрастом, длительностью заболевания.

6. Разработанный алгоритм выявления когнитивных дисфункций на ранних стадиях у больных с хроническими вирусными гепатитами заболевания позволит осуществлять своевременную коррекцию лечения и улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

Практическая значимость.

1. Данное исследование позволяет выявить частоту и выраженность когнитивных нарушений, синдрома патологической усталости у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, которые служат показанием для своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

2. Оценено качество жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

3. Сопоставлены клинико-биохимические, неврологические нарушения у больных на различных стадиях фиброза печени.

4. Разработан алгоритм диагностики и рекомендаций по снижению когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени, который может быть использован в качестве улучшения диагностики когнитивных нарушений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

Реализация результатов работы. Теоретические положения и практические результаты данной диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе баз кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, а также внедрены в практическую деятельность Городской инфекционной больницы г. Шымкента (Приложение Б).

Апробация результатов.

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на:

– международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика», посвященной 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии (Шымкент, 2019 – 11-12 октября);

– научно-практической конференции с международным участием «Современные инновационные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний» (Ташкент, 2019 – 18 октября);

– конференции 1-е международное книжное издание стран Содружества Независимых Государств «Лучший молодой ученый – 2020» (Нур-Султан, 2020 – 13-17 марта);

– международной студенческой научной конференции «IV Междисциплинарный научный форум» (Москва, 2020), International Congress on Infectious Diseases (19th ICID) (Куала-Лумпур, 2020 – 10-14 сентября),

– международном конгрессе «COVID-19: Пандемия XXI века» (Уфа, 2020 – 13-14 ноября);

- международной научно-практической конференции «Заболевания мозга: Вызов XXI века» (Шымкент, 2020 – 13-14 ноября);
- 7-й международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2020 – 10-11 декабря);
- российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2021 – 03-04 февраля);
- республиканской междисциплинарной научной конференции «Пандемия COVID-19: актуальные проблемы и пути решения» для резидентов, магистрантов, докторантов, посвященной 30-летию Независимости Республики Казахстан (Алматы, 2021 – 12 февраля);
- международном конгрессе «IMED 2021. Many voices. One health». 4-6 ноября 2021 г. (Постерный доклад);
- международной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 30-летию независимости Республики Узбекистан «Иммунология и генетика: Современные достижения» (Ташкент, 2021 – 15 сентября);
- 2-м казахстанском конгрессе «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения» (Нур-Султан, 2021 – 6-7 октября) (Приложение В);
- 7-й Центрально-Азиатской гастроэнтерологической неделе-2021 (Алматы, 2021 – 7-9 октября);
- 8-й международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2021 – 9-10 декабря);
- международной научно-практической конференции «COVID-19 и другие актуальные инфекции Центральной Азии» (Шымкент, 2022 – 23-24 июня) (Приложение В);
- международной конференция молодых ученых «Инфекционные заболевания: междисциплинарные проблемы в постковидный период» (Астана, 2023 – 17 февраля).

Достоверность результатов работы: Фундаментом для изложенных в диссертационном исследовании научных положений, выводов, рекомендаций послужили материалы статистических отделов областного управления здравоохранения Туркестанской области, стационарных карт, заключений непрямой ультразвуковой эластометрии, результаты которых были обработаны с помощью современных методов статистической обработки. Действительность полученных результатов аргументирована непротиворечивостью теоретических и экспериментальных позиций, логичными выводами, а также публикациями основных данных исследования.

Публикации по теме работы:

По материалам диссертационной работы автором опубликовано 18 работ, из них: 5 статей – в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; в международном рецензируемом научном

журнале, имеющий импакт-фактор по данным JCR (индексируемый в базе данных Web of science Core Collection, Science Citation Index Expanded, показатель процентиля по CiteScore не менее 25 в базе данных Scopus) - 1, 11 тезисов представлены на зарубежных международных конференциях.

1. Chronic fatigue in patients with chronic viral hepatitis // EuroMediterranean Biomedical Journal. – 2022. – №17(19). – P. 84-88 (статья в журнале Scopus-44-й перцентиль).

2. Assessment of cognitive impairment in patients with chronic viral hepatitis // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. – 2023. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 65-73. (статья в журнале Scopus-36-й перцентиль).

3. The Neuropsychiatric Aspect of the Chronic Viral Hepatitis // Prague Medical Report. – 2023. – Vol. 124, Iss. 2. – P. 94-107. (статья в журнале Scopus-32-й перцентиль).

4. Quality of life assessment in chronic viral hepatitis // J Clin Med Kaz. – 2022. – №19(3). – P. 19-23.

5. Современные представления о роли хронических вирусных гепатитов в развитии нарушений когнитивных функций // Наука и Здравоохранение. – 2021. – Т. 23, №4. – С. 58-65.

6. Когнитивные нарушения у больных хроническими вирусными гепатитами в Туркестанской области // Наука и Здравоохранение. – 2022. – Т. 24, №2. – С. 71-77.

7. Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. – 2022. – Т. 24, №4. – С. 206-215.

8. Тревога и депрессия у больных с хроническими вирусными гепатитами // Фармация Казахстана. – 2022. – Т. 4. – С. 84-90.

Получено одно авторское свидетельство «Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами». № 20871 от «14» октября 2021 года (Приложение Г).

Личный вклад автора:

Автор в течение 3 лет непосредственно участвовала в диагностике и выявлении когнитивных нарушений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, находящихся на стационарном лечении в Городской инфекционной больницы г. Шымкент и гепатологическом центре Областной клинической больницы г. Шымкент.

В рамках диссертационной работы автором были проведены клинические обследования (осмотр пациентов, сбор анамнеза, проведение скрининга, оценки высших психических функций, оценка неврологического статуса).

Были проведены литературный поиск по заданной проблеме, сбор базы данных, первичная обработка материала, статистический анализ, интерпретация полученных результатов с разработкой алгоритма диагностики когнитивных нарушений.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 122 страницах, состоит из введения, трех разделов, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы, включающего 209 источников, из них 45 отечественных и 164 зарубежных авторов. Диссертация содержит 27 таблиц, 11 диаграмм, 3 рисунка, 5 приложений.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема хронических вирусных гепатитов на современном этапе

Болезни органов пищеварения в последние годы занимают особое место в современном здравоохранении, входя в одну из пяти групп болезней, оказывающих существенное влияние на инвалидизацию и летальность среди мирового населения [1, с. 3]. Повышение количества пациентов, особенно лиц трудоспособного возраста, инфицированных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), больных с метаболическими расстройствами, алкоголизмом и потребителей инъекционных форм наркотиков приводят к тому, что увеличивается общий процент заболеваемости хронических заболеваний печени (ХЗП) [2, р. 1042].

В структуре ХЗП значительную роль играют вирусные гепатиты (ВГ), являющиеся причиной неуклонного роста заболеваемости и смертности. Вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС) имеют тенденцию к хронизации инфекции и способностью с течением времени трансформироваться в фиброз и цирротические изменения [2, р. 1042; 3, р. 78]. Статистически установлено, что глобально более 257 миллионов человек имеют хронический вирусный гепатит В в анамнезе, а по подсчетам различных авторов, количество инфицированных пациентов превышает 350 миллионов случаев, более 150 миллионов человек поражены хроническим вирусным гепатитом С [2, р. 1042; 4, р. 6; 5, р. 114-2; 6, с. 41]. Также в ближайшие годы ожидается рост числа людей с запущенными стадиями заболеваний печени и количества смертей от них, хотя может отмечаться некоторое снижение числа заболеваемости ХВГ, в связи с достижением существенного прогресса качества диагностики и лечения [6, с. 42; 8, р. 62].

Многие страны, придерживаясь принятой ВОЗ Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусному гепатиту (ВГ) в период с 2016 по 2021 годы, внедрили в свои Национальные планы основные принципы по элиминации ВГ, что значительно повысило результативность и доступность терапии [1, с. 5]. Независимо от того, что общее количество больных с ХВГ, по прогнозам уменьшится, возможно то, что больные с ранее установленным диагнозом перейдут на более поздние стадии болезни печени и, из-за этого, произойдет резкий рост случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), декомпенсированного цирроза печени (ЦП) [16, 17].

При развитии ЦП, помимо существенной характерной симптоматики у пациентов добавляются явления полиорганной недостаточности, усугубляющие течение ЦП и приводящие к необходимости последующего повышенного наблюдения динамики заболевания. Экспертами ВОЗ статистически установлено, что свыше 20 млн. человек по всему миру поражены ЦП, который является наиболее распространенной причиной смертности и заболеваемости среди мирового населения, при этом сообщается, что ЦП занимает 14 место по причине смертности в мире и четвертое место в Европе, летальность от которого варьирует в диапазоне от 1 до 57% [18]. Между тем отмечается, что в 10-35%

случаев причина, приводящая к формированию ЦП, остается неустановленной [19]. Наличие ЦП приводит к высокому риску развития злокачественного новообразования печени - ГЦК, при этом в 25% случаев ЦП может не распознаваться до постановки диагноза ГЦК [20, 21].

Согласно статистическим данным, заболеваемость и смертность от ГЦК так же является одной из самых высоких среди всех видов рака, так в 2012 году по всему миру было зарегистрировано 0,8 миллионов случаев ГЦК [22]. В связи с широкой распространенностью ГЦК отмечается высокая экономическая нагрузка на общество, в особенности в странах Восточной Азии, где инфекция ВГВ является эндемичной. ГЦК по смертности занимает третье место в мире и седьмое место в США как наиболее распространенная причина смерти от рака [20, р. 1118; 22, р. 145-22]. Заболеваемость ГЦК демонстрирует географическое расхождение, так, если в большинстве случаев в Азии и Африке ГЦК связано с ВГВ, то в западных странах основной фактор риска представляет собой ВГС. Ежегодно риск развития ГЦК достигает 3% у пациентов с ЦП и активной инфекцией ВГС [21, р. 527-2].

Результаты глобальной оценки по смертности в мире на 2010 год продемонстрировали, что от терминальной стадии заболеваний печени умерло более 1 миллиона пациентов, что составляет 2% от всех смертей [22, р. 145-1]. Терминальная стадия заболеваний печени в большинстве случаев необратима, а единственным лечебным средством может служить только трансплантация органа.

В Республике Казахстан пациенты с терминальной стадией заболевания также как и во всем мире представляют значительную проблему, в связи с этим, с декабря 2011 года в стране начата программа по трансплантации печени. Несмотря на проблему донорства, в стране только за май 2015 года осуществлено более 80 операций по трансплантации органа в 7 различных больницах страны, а в 2016 году проведено более 50 операций, причиной 28% которых служил ВГС [23, 24]. Исследователями отмечено, что ХВГ у большей части пациентов может протекать со скудно выраженными клиническими симптомами или же бессимптомно, дефицитом патологических изменений печени, с связи с чем отмечается несвоевременное обращение за медицинской помощью, результатом чего служит запоздалая диагностика заболевания. Таким образом, у некоторых больных возможно первоначальное проявление ХВГ только при развитии ЦП и портальной гипертензии как его грозного осложнения [25].

По данным ВОЗ 90% пациентов с HbV-инфекцией и 80% больных с HCV-инфекцией не подозревают о имеющейся у них инфекции [26]. Также некоторые данные исследователей гласят, что большая часть пациентов с ХВГ в Европе не знает о своем неблагоприятном состоянии, что вероятно связано с существующими значительными расхождениями в отношении скрининга больных на ВГС. Факторы, способствующие низким показателям скрининга, имеют возможную связь с ограниченной осведомленностью и настороженностью врачей касательно вирусов гепатитов, нежелание самих пациентов признавать свое небезопасное поведение в прошлом, а также

отсутствие эффективной политики общественного здравоохранения в отношении скрининга на HCV-инфекцию [27].

Приведенные исследователями результаты распространенности ВГС показывают, что на долю вируса в Центральной Азии, включающей в себя большую часть Содружества Независимых Государств (СНГ), приходится 5,8% от общего глобального бремени вируса, при этом преобладающим генотипом в регионах СНГ и Украины является генотип 1, за которым следует генотип 3. Ученые утверждают, что отсутствие достаточных эпидемиологических данных, неравенство в распределении генотипов, барьеры в доступе к диагностике, отсутствие обновленных национальных руководств и финансовые ограничения создают ряд проблем в оптимальном лечении больных с ВГС [28, 29].

Еще одной актуальной проблемой в последние годы является рост частоты сочетанной HCV-инфекции и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), усугубляющего формирование фиброза печени (ФП) и повышающего риск развития ЦП, даже в связи с разной этнической принадлежностью [30, 31]. Клиническое течение ко-инфекции ВГС и ВИЧ у больных может различаться в зависимости от пути передачи инфекций. Так отмечено, что пациенты с указанными инфекциями, которые передались им половым путем, переносят бессимптомное течение в сравнении с потребителями инъекционных наркотиков, у которых наблюдается значительная клиническая симптоматика и умеренный уровень активности инфекционного процесса [30, р. 49; 31, р. 599]. ВИЧ-инфицированные пациенты, имеющие сочетанную инфекцию с ВГС, пожилой возраст, с фактом злоупотребления алкоголем, наличием в анализах соотношение клеток CD4 и CD8 в отдельности или в комбинации, имеют высокую корреляцию с фиброгенезом печени [23, р. 43].

В эпоху современной комбинированной антиретровирусной терапии при наличии у больных хронического вирусного гепатита С (ХВГС) повышен риск развития лимфомы Ходжкина, имеющей тенденцию к негативному влиянию на общую выживаемость [32]. Предполагается, что не только вирус гепатита С, но и вирус гепатита В, связаны с формированием Неходжкинской лимфомы (НХЛ) [33]. HBV и HCV-инфекции значительно повышают риск возникновения внутриспеченочной и внепеченочной холангиокарциномы [34].

ХВГС и ХВГВ могут не только повышать риск развития рака печени, но и множественного внепеченочного рака [35]. Частота заболеваемости ВГВ в различных регионах мира варьирует от 0,1 до 20%, при этом высокий уровень инфекции наблюдается у подростков и представителей трудоспособного возраста [36]. В отличие от ХВГС, хроническая инфекция ХВГВ распространена более широко и на сегодняшний день зарегистрировано более чем 350 млн. случаев в мире, однако отмечается, что процент хронизации при нем существенно ниже, чем при ХВГС и составляет 5-7% [37]. Одним из главных аспектов прогрессирования HBV-инфекции является суперинфекция дельта-агентом (или хронический гепатит D), встречающийся у 15-20 млн. населения в мире [37, р. 13]. Немаловажным фактором трансформации в более тяжелые стадии является и сам генотип вируса. Так, наиболее часто и повсеместно

встречающимся генотипом ХВГВ является генотип D, характеризующийся благоприятным течением заболевания по сравнению с другими генотипами и более низким риском развития ГЦК и ЦП. Генотип А характерен для стран Африки и Азии, генотип В для Китая, генотип С чаще всего встречается в Корее. Плохой прогноз и неблагоприятное клиническое течение, по данным исследователей, чаще связаны с генотипами С и D. Однако имеются несколько противоречивых мнений некоторых авторов, гласящих что у больных ХВГВ, имеющие генотип D, наблюдается более легкое течение болезни в сравнении с пациентами, инфицированными генотипом А [38].

В Республике Казахстан ежегодно выявляется порядка 30-50 тысяч новых случаев ХВГ, из общего количества которых, 25% приходится на хронический вирусный гепатит [39]. В независимости от проведения многочисленных профилактических мер, в частности использование вакцинации от вирусного гепатита В, снизившей заболеваемость вирусным гепатитом в 40 раз, сохраняются высокий процент инфицированности среди населения [38, с. 276; 40]. Проведенное в 2014 году скрининговое исследование установило, что у 2,3% населения Республики Казахстан имеется HBsAg, при этом среди доноров и беременных показатель в крови не превышает 2% [41].

Согласно показателям Регистра «Вирусный гепатит» на июнь 2017 года численность больных с ХВГВ на учете составила 19183 человек (44% от всего количества ХВГ) [42]. Недавно проведенный скрининг у жителей Актобе и Актюбинской области показал, что степень носительства HBV-инфекции составляет в среднем 6,8% и соответствует среднемировому уровню заболеваемости, при этом среди позитивных пациентов около 4% имеют HDV ко-инфекцию [43]. Статистически установлено, на июнь 2019 года всего в стране на учете находятся 27646 пациентов с хронической HCV-инфекцией, 20664 пациентов с ХВГВ (без дельта-агента) и 1253 пациентов ХВГD (ХВГВ с дельта-агентом), из которых, по данным проведенной непрямой ультразвуковой эластографии печени, тяжелый фиброз выявлен и ЦП у 15% пациентов с ХВГВ (2567 человек), у 31% пациентов с ХВГС (6354 человек), у 56% пациентов с ХВГD (655 человек) [1, с. 4]. В 2020 году общее количество пациентов с ХВГ, находящихся на учете в РК, составило 57 167 пациентов, из них 41% с ХВГВ (23 583 человек), 55% с ХВГС (31 189 человек), 4% с ХВГD (2 389 человек) [1, с. 5].

Показатели кросс-секционного, неинтервенционного исследования REPAIR, проведенного недавно в 5 крупных городах Республики Казахстан, также указывают на актуальность проблемы ХЗП, в связи с их широким и повсеместным распространением [41, с. 17; 42, р. 181]. По итогам масштабного проекта международного уровня MOSAIC, который был проведен в РК, было установлено, что в стране среди больных с хронической HCV-инфекцией 55% инфицированы 1 генотипом, 10% больных 2 генотипом и 35% 3 генотипом [32, р. 1214; 41, с. 17]. Таким образом, все проведенные клинико-эпидемиологические исследования по ХВГ демонстрируют актуальность ситуации ХЗП ввиду широкой распространенности, их медико-социальных

последствий, а также их взаимосвязи с поведенческими факторами риска и наличие региональных особенностей.

1.2 Современное представление о хроническом вирусном гепатите как о системном заболевании

Парентеральные формы гепатитов представляют собой системные заболевания, при которых наблюдается широкий спектр внепеченочных проявлений, вызванных различными иммунологическими нарушениями. Патологические процессы при них обусловлены репликацией вирусных агентов как в печеночной ткани, так и вне ее границ [9, с. 107]. Зачастую, внепеченочные проявления служат единственным признаком присутствия и манифестации вирусов [9, с. 106].

В настоящее время в современной литературе применяется специальное определение «CHASM», которое означает системные проявления, связанными с гепатитом С. В большинстве случаев внепеченочные проявления могут превосходят клиническую симптоматику заболевания печени, что в последующем приводит к необходимости использования дополнительных диагностических методов и терапии [11, с. 220; 12, с. 249].

Установлено, что 3% населения мира имеют в анамнезе ХВГС, при этом у 50% больных с HCV-инфекцией наблюдается, по крайней мере, одно внепеченочное проявление, что в последующем ухудшает прогноз и смертность [45]. В настоящее время HCV-инфекция трактуется как один из независимых факторов риска эндокринной патологии, при этом заболевание щитовидной железы и ВГС характеризуется не как коморбидность, а как внепеченочное проявление HCV-инфекции, так как нарушение функции щитовидной железы имеет прямую связь с длительностью течения вирусного гепатита [43, р. 606]. Побочные эффекты, вызванные применением интерферона-альфа в качестве средства для лечения ХВГС могут способствовать развитию тяжелого тиреотоксикоза с последующим развитием гипотиреоза, болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото [10, р. 355; 44].

Ранние эпидемиологические исследования пациентов, инфицированных ВГС, показали сильную связь между инфекцией и некоторыми относительно редкими нарушениями зрения, такими как язвы роговицы Мурена и синдром Сикки [10, р. 355; 45]. У больных, имеющих в анамнезе вирусный гепатит С наблюдаются изменения как переднего, так и заднего отделов глаза, а также увеличение среднего глазного давления. Хотя, и увеличения процента заболеваемости глаукомой при ВСГ все еще не описаны [10, р. 355; 46]. У пациентов с ХВГ могут выявляться такие изменения как синдром «сухого глаза», кератит, увеит и нейроретинопатия, которые характеризуются как одни из ранних проявлений болезни печени [47]. Офтальмологические изменения появляются не только под неблагоприятным воздействием вируса, но и могут усиливаться на фоне противовирусной терапии (ПВТ), что в свою очередь, может проявляться снижением остроты зрения, сужением периферических границ поля зрения на белый и хроматические цвета, изменением

цветоощущения, изменением преломляющих сред, нарушением микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и изменением со стороны структур глазного дна, что в последующем требует наблюдения в динамике для своевременности их выявления и коррекции развившихся офтальмологических нарушений [48].

При хронической HCV-инфекции возможно поражение сердца у пациентов, посредством включения патогенетических звеньев (прямое воздействие вируса, иммунологические), которые приводят к индуцированному развитию миокардита и кардиомиопатий [10, p. 358]. В настоящее время описана взаимосвязь между атеросклерозом и ХВГС, при котором отмечается независимая связь между вирусной нагрузкой, стеатозом и атеросклерозом сонных артерий. Однако отмечается тот факт, что риск развития острого коронарного синдрома и ишемического инсульта значительно ниже у пациентов с ХВГС, принимающих терапию пег-интерферонами и рибавирином по сравнению с теми пациентами, которые ее не принимают [10, p. 358].

Многочисленные исследования сообщают о связи между непереносимостью глюкозы и HCV-инфекцией. Результаты исследования продемонстрировали, что примерно у 1/3 пациентов с ХВГС развивается диабет 2 типа. Отмечается более высокая распространенность сахарного диабета среди пациентов с ВГС по сравнению с пациентами с другими хроническими заболеваниями печени, такими как ВГВ, алкогольное заболевание печени и первичный билиарный цирроз печени [10, p. 359]. Имеются сообщения, что наличие СД II типа у больных с хронической HCV-инфекции сопровождается выраженным дисбалансом системы цитокинов, превышающий уровень в 1,3 раза по сравнению с пациентами без СД II типа, что указывает на существование обратной корреляционной связи между уровнями IL-2 и концентрацией вируса ХГС, которые значительно влияют на элиминацию вируса из организма и приводят к длительной персистенции вируса с развитием хронизации процесса и возникновением внепеченочных проявлений [49].

При ХВГ, в частности при ХВГС риск диагностирования хронического холецистита, желчно-каменной болезни, хронического панкреатита, СД равен 99%. Хронический панкреатит обнаруживается в каждом десятом случае, при этом может быть обструктивным или аутоиммунным, а СД у каждого десятого больного с ХВГ, что обусловлено аутоиммунными поражениями эндокринной ткани поджелудочной железы [50]. По данным исследователей, при ХГС риск развития инсулинорезистентности и СД II типа увеличивается четырехкратно, что, вероятно, обусловлено хронической персистенцией вируса, приводящей к циркуляции иммунных комплексов (смешанная криоглобулинемия) и других аутоиммунных явлений, внепеченочным тропизмом вируса к другим тканям [51]. Хотя и существует доказанная взаимосвязь между СД и ХГС, связь между СД и ГЦК на сегодняшний день остается неустановленной и неизученной [52].

Другим внепеченочным из возможных проявлений ХВГ является гломерулонефрит, который считается наиболее распространенным типом заболеваний почек как у пациентов с гепатитом, так и у пациентов с ЦП, при

этом отмечается, что повреждение клубочков более тесно связано с наличием ВГС, чем с вирусом гепатита В [52, с. 65]. Поражение почек встречается у 35-60% с ХГС – ассоциированной смешанной криоглобулинемией. Самым распространенным типом гломерулонефрита при HCV-инфекции является мембранопролиферативный гломерулонефрит. В 30% случаев поражение почек начинается с синдрома нефрита и острой почечной недостаточности, в то время как в 55% случаев наблюдается только легкая гематурия, микроальбуминурия, протеинурия и почечная недостаточность [51, р. 484]. Установление диагноза мембранопролиферативный гломерулонефрит, который имеет способность имитировать заболевание печени, может указывать на дебют HBV-инфекции [53].

Одним из внепеченочных проявлений при ХВГВ является узловой полиартериит, представляющий собой васкулитоподобное расстройство, характеризующийся в подострой или хронической фазе заболевания включением в патологический процесс висцеральных и системных сосудов. Имеются данные о необычном внепеченочном проявлении ХВГВ в форме узлового полиартериита почек. Известно, что узловой полиартериит развивается как внепеченочное проявление заболевания печени у 1% пациентов, инфицированных HBV-инфекцией, и менее одного процента пациентов с HCV-инфекцией [54].

Вирус гепатита С предрасполагает к развитию обструктивных и интерстициальных заболеваний легких, аутоиммунного тиреоидита, бесплодия, дефицита гормона роста и надпочечников, остеопороза и, возможно, рака легких и щитовидной железы [55]. ВГС может оказывать существенное влияние и на состояние здоровья полости рта пациентов, способствуя развитию таких заболеваний, как пародонтоз и рак полости рта [56].

Различные иммунологические свойства вируса ХГС могут так же приводить аутоиммунному гепатиту 1 или 2 типа, синдрому Шегрена, красному плоскому лишая и аутоиммунному тиреоидиту, кожной порфирии [57]. Наряду с общими кожными симптомами, связанными с холестатическим заболеванием печени, которое может возникнуть во время инфекции, характерны некоторые кожные проявления гепатотропных вирусных инфекций, позволяющие заподозрить основную инфекцию. Наиболее распространенным кожным проявлением, связанным с HBV-инфекцией, является синдром, подобный сывороточной болезни [58].

Полиартериит является так же одним из наиболее распространенных и серьезных кожных проявлений при ВГВ. У детей инфекция гепатита В может проявляться остро как папулезный акродерматит детского возраста (синдром Джанотти-Крости) с незудящими, не срачивающимися круглыми папулами. Что касается плоского лишая, связь с ВГВ и ВГС в его формировании до сих пор до конца не изучен, хотя отмечается, что у пациентов с пероральным красным плоским лишаем более высокий риск развития плоскоклеточного рака полости рта [58, с. 87].

Смешанная криоглобулинемия при ХВГ вовлечена в широкий спектр клинических проявлений, от артралгии до васкулита и гломерулонефрита, она тесно связана с развитием НХЛ. У пациентов, инфицированных ВГС вероятность развития НХЛ примерно в 35 раз выше, чем у населения в целом [10, р. 360]. Зачастую ХВГС протекает бессимптомно, в 6% случаев может проявляться только астеническим синдромом [59-61].

У пациентов, инфицированных ХВГ, выявляются различные внепеченочные проявления, одними из которых являются болезни центральной и периферической нервной системы. Вирусы гепатитов В и С могут напрямую воздействовать на ткани головного мозга. Данный патологический процесс связан со сложными механизмами, обусловленные с прямым и косвенным воздействием вирусных частиц [62].

По мнению различных исследователей, нарушения когнитивной сферы и тревожно-депрессивные расстройства могут выявляться почти у половины больных с хроническим вирусным гепатитом С, не зависящие ни от степени тяжести болезни печени, ни от скорости репликации вируса [63].

По данным различных авторов, депрессивные расстройства реже выявляются у больных с вирусным гепатитом В, получающих интерфероновую терапию, в сравнении с пациентами с вирусным гепатитом С, что указывает о непосредственном участии самого вируса в формировании неврологической симптоматики [13, р. 353]. Вместе с тем, у больных С ХВГ возможно поражение как центральной нервной системы (ЦНС), так и периферической, что приводит к формированию широкого разнообразия симптомов. Более того, известно, что HCV-инфекция вызывает как моторную, так и сенсорную периферическую невропатию в контексте со смешанной криоглобулинемии, которая недавно была признана независимым фактором риска развития инсульта [64, с. 152; 65-67]. Приблизительно 1% всех случаев острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии связаны с ВГВ. Синдром Гийена-Барре представляет собой удивительно клинически разнообразное заболевание с типичными вариантами, характеризующимися иммуноопосредованной атакой на компоненты периферической нервной системы [65, р. 312].

По результатам многих исследователей, HCV-инфекция и болезнь Паркинсона имеют общую сверхэкспрессию маркеров воспаления. Так вирус гепатита С может высвобождать воспалительные цитокины, играющие основную из главных ролей в патогенезе болезни Паркинсона [66, р. 784]. Исходя из этого, ХВГ должны всегда рассматриваться как системные заболевания, при которых внепеченочные проявления увеличивают вес их патологического бремени, что в последующем требует необходимости эффективных мер по ликвидации вируса.

1.3 Современные представления о когнитивных нарушениях

С конца XX века повысился интерес к значимости нарушений когнитивных функций, актуальность которых связана как с открытием их механизмов патогенеза и появлением новых методов по восстановлению

нейронов головного мозга, так и с увеличением числа людей старшего возраста и внезапным ростом выживаемости больных с инсультом и инфарктом миокарда [68]. Так как когнитивные функции всецело взаимосвязаны с работой головного мозга, недостаточность когнитивных функций является следствием различных его очаговых и диффузных осложнений [68, p. e12615-1].

Согласно данным ВОЗ, свыше 20 миллионов людей по всему миру имеют деменцию и когнитивные нарушения, более того, число новых случаев заболеваний неуклонно увеличивается как у лиц старческого и пожилого возраста, так и у лиц трудоспособного возраста [68, p. e12615-2]. По прогнозам ожидается, что к 2030 году заболеваемость деменцией увеличится с 35 миллионов до 70 миллионов [69]. В свою очередь, когнитивные нарушения включают в себя снижение памяти, умственной работоспособности и других когнитивных функций по сравнению с индивидуальной нормой. На данный момент существует классификация когнитивных нарушений, предложенная академиком Н.Н. Яхно (2005), включающая в себя 3 степени когнитивных нарушений. Лёгкая степень или минимальный когнитивный дефицит, при которой больной полностью ориентирован, хорошо выполняет психологические тесты, определяющие состояние оперативной памяти, контролирует своё поведение и эмоции, легко выполняет 2-3 сложные инструкции, при котором могут отмечаться определённое снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала. Умеренной степенью считается периодический допуск пациентом ошибок во времени и пространстве, то есть, умеренное снижение оперативной памяти, при выполнении двусложных инструкций. Выраженная степень или деменция считается то состояние, при котором отмечаются разной степени нарушения памяти и интеллекта, сочетающиеся с разной степенью социальной дезадаптации [68, p. e12615-3].

Изменение нейропсихологических показателей и когнитивные нарушения часто регистрируются у пациентов с ХВГС, на стадиях, характеризующихся отсутствием значительного ФП и ЦП. Эти изменения обычно происходят независимо от генотипа HCV-инфекции и при отсутствии структурного повреждения головного мозга или патологического сигнала при применении обычной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [61, p. 110; 70].

Исследователями отмечается, что сама по себе хроническая HCV-инфекция может вызывать умеренные когнитивные нарушения, даже в отсутствие цирроз-обусловленной печеночной энцефалопатии [70, p. 294]. У больных с ХВГС могут выявляться нарушения памяти, внимания, исполнительной функции, и скорости обработки на нецирротической стадии заболевания [70, p. 294].

Пациенты с ХВГС могут помимо нейрокогнитивных нарушений испытывать ряд симптомов, таких как депрессия и усталость, ухудшающие качество жизни [71]. Депрессия в данном случае может служить ответной реакцией на психосоциальный стресс и физические симптомы прогрессирующего ВГС или сопутствующие заболевания. Однако даже

пациенты на ранней стадии инфекции ВГС с минимальным воспалением или сопутствующими заболеваниями печени сообщают о большем количестве симптомов депрессии и усталости, чем популяция в целом. Аналогичным образом, специфические когнитивные нарушения возникают на ранней стадии HCV-инфекции и не зависят от наличия депрессии или энцефалопатии [72].

Согласно результатам некоторых авторов, было выдвинуто предположение, что депрессия и когнитивные нарушения могут быть связаны с нейротоксичностью самого ВГС [73]. Так, в исследованиях, в которых применялась безинтерфероновая терапия у пациентов с ХВГС обнаружено, что у больных данной категории наблюдаются психоневрологические симптомы, такие как усталость, бессонница, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция, поддерживая гипотезы о нейротоксичности HCV-инфекции [74]. Согласно последним данным, у 50% инфицированных ХГС, могут выявляться как клинические и субклинические проявления расстройств когнитивной сферы [75].

Вместе с тем, необходимо принимать во внимание и другие факторы риска, оказывающие негативное действие на когнитивные нарушения. Несмотря на возможное влияние противовирусных препаратов на когнитивные функции, высокий уровень злоупотребления психоактивными веществами и распространенность психических расстройств среди пациентов, инфицированных ВГС, являются важными факторами, связанными с когнитивными нарушениями, которые снижают приверженность и эффективность терапии [76].

Различными авторами установлена возможная зависимость у больных с ХВГ между полом и когнитивными нарушениями. В частности, в недавнем проведенном исследовании обнаружено, что женский пол, по-видимому, влияет на депрессию, тревогу и на некоторые показатели когнитивных функций у пациентов с ХВГС до лечения [75, р. 167]. Также ВГС может вызывать длительную мозговую дисфункцию, которая значительно ухудшает качество жизни и может наблюдаться длительно после устранения вируса [77]. При хронической HCV-инфекции может быть также ухудшено качество жизни за счет появления усталости, когнитивных нарушений и нарушения сна [78].

Ко-инфекция ХВГ и других инфекций может приводить к более выраженным нарушениям когнитивной сферы. Так, у больных с ко-инфекцией ХВГС и ВИЧ степень когнитивной дисфункции значительно выражена, в сравнении с пациентами, у которых имеется только моноинфекция ВИЧ. Однако, у моноинфицированных пациентов с ВИЧ существенно выше показатели общих нарушений, в сравнении с больными с ко-инфекцией ВГС. Отмечено, что пациенты с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС имеют более низкую скорость восприятия информации, в сравнении с больными с моноинфекцией ВИЧ [79].

Нарушения когнитивных функций у пациентов с ХВГС обусловлены особой формой минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ) и проявляются как тест-зависимые нарушения головного мозга у пациентов с ХВГ, которые не дезориентированы и выявляется астериксис. МПЭ имеет клиническое значение, в связи с ее влиянием на качество жизни и трудовую деятельность пациентов с

ХЗП и потому, что является признанным фактором риска явной печеночной энцефалопатии (ПЭ).

В действительности у многих пациентов с ХВГ, в независимости от стадии фиброза печени, наблюдаются изменения в различных когнитивных сферах, когда они выявляются с помощью подходящих нейропсихологических тестов [80]. МПЭ представляет собой самый мягкий тип печеночной энцефалопатии и является частым осложнением заболеваний печени, поражающее до 80% обследованных пациентов. Данное осложнение выявляется у пациентов с клинически бессимптомным состоянием, которое можно обнаружить только с помощью соответствующих психометрических тестов и нейрофизиологических методов, выявляющих нейропсихологические изменения, такие как нарушения пространственной ориентации, расстройства внимания, память [81]. В свою очередь, печеночная энцефалопатия так же охватывает широкий спектр когнитивных, психомоторных и психических расстройств, возникающих в результате острых или хронических тяжелых заболеваний печени. Появление ее при ЦП предвещает плохой прогноз с негативным влиянием на качество жизни, связанное со здоровьем, приоритет трансплантации печени и выживаемость пациентов [82-84].

1.4 Патогенез поражения головного мозга при хронических вирусных гепатитах

Патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при ХВГ сложены, недостаточно изучены и связан с действием различных факторов. Хотя, известно, что вирусные агенты являются триггерами лимфопролиферативных расстройств, так как имеют сродство к различным клеткам и тканям и обусловлены обширным диапазоном внепеченочных явлений [85]. Многие данные свидетельствуют, что имеется связь между вирусом гепатита С и его непосредственным нейротоксичным воздействием на клетки головного мозга, в связи с его автономностью и специфичностью [70, p. 294]. Данный факт доказывается путем аутопсии. Так было обнаружено, что генотипы вирусов, идентифицированные в клетках головного мозга и ликворе имеют существенное различие с РНК вируса, установленных в клетках печени, и имеют идентичность с генотипами лимфатической ткани [70, p. 294]. Кроме того, в микроглиях, а именно в астроцитах формируется фокус инфекций, которые и запускает процесс патологической активности, имеющий корреляцию с данными вирусемии HCV-инфекции. Благодаря этому, в эндотелиальных клетках головного мозга может существовать продуктивная, но низкоуровневая, репликативная активность вируса гепатита С [70, p. 294].

Обнаружено, что core-белок HCV-инфекции способствует нарушению нейронов путем угнетения аутофагии в комбинации с нейроиммунной активацией, однако, при высокой степени вирусемии аналогично вероятны различные дисфункции головного мозга [70, p. 295].

Существуют гипотезы о том, что микроглиальные клетки и макрофагальная популяция ЦНС являются основными клетками-мишенями для

проникновения вирусных частиц ХВГ [86]. В частности, макрофаги содействуют попаданию вирусов гепатитов в ЦНС аналогично механизму «троянский конь», характерному патогенезу ВИЧ-инфекции. Репликация ХВГС в мононуклеарных клетках в периферической системе крови способствует вирусным частицам преодолевать гематоэнцефалический барьер, и приводить к воспалительному процессу в ЦНС [87, 88]. Согласно последним данным, при инфицировании клеток микроглии происходит выделение фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-8 (IL-8), которые приводят к когнитивной дисфункции [73, p. 256]. Хотя, по результатам других исследователей, квазивиды вирусов ХВГ, идентифицированные в ЦНС и печеночной ткани значительно разнятся, что свидетельствует об автономности репликации вирусных частиц [19, p. 384, 89].

Существует мнение, что эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга имеют тропность к репликации ХВГС [90]. Появление смешанной криоглобулинемии при хронической HCV-инфекции обусловлено с реакцией комплемент-фиксирующих иммунных комплексов в стенках сосудов, при которых вовлекаются сосуды более мелкого калибра. Хроническая персистенция вирусов в клетках лимфатической ткани приводит к их моноклональному увеличению, благодаря чему образуются циркулирующие криоглобулины, которые приводят к образованию васкулита [91]. Аналогично различным вирус-ассоциированным васкулитам, степень активности ВГС-ассоциированного криоглобулинемического васкулита имеет корреляцию с вирусемией и характеризуется преципитацией комплемент-фиксирующих иммунных комплексов в стенках мелкокалиберных сосудов [92].

Шанс формирования криоглобулинемии увеличивается с длительностью HCV-инфекции, тем временем ее присутствие влияет на клиническое течение заболевания, которое может варьироваться от умеренной до тяжелой степени. Формирование криоглобулинемии приводит к ранней инвалидизации и смертности больных с ХВГС в 10-15% случаев [91, p. 39]. Результаты различных исследований показывают, что при поражении белого вещества головного мозга, способствует формированию острой или подострой энцефалопатии, которые обусловлены малыми ишемическими поражениями, ведущие к хронической гиперперфузии подкорковых областей и перивентрикулярного белого вещества [92, p. 38].

Более того, ВГС повышает шанс развития атеросклероза и инсульта, в связи в связи с предрасположенностью к таким метаболическим заболеваниям, как сахарный диабет 2 типа [92, p. 38]. Также у больных с ХВГС в независимости от наличия существенных проявлений печеночной энцефалопатии, возможно возникновение церебральных метаболических нарушений в связи с повышением холина и уменьшением уровня n-ацетил-аспартата в белом веществе мозга [84, p. 11976]. Также наличие аллеля типа 4 гена апополипротеина E (APOE- ϵ 4) приводит к появлению когнитивной дисфункции у пациентов с ХВГ, оказывающего защитное действие на печеночную ткань при повреждении вирусом ВГС. Снижение частоты аллеля APOE- ϵ 4 помогает распознаванию дефицита внимания и снижению памяти у больных с ХВГ даже на ранней стадии

болезни печени. Исходя из этого, доказывается роль непосредственного участия АРОЕ-ε4 в жизненном цикле вируса, так как полученные результаты способствуют объяснению возможных патологических механизмов, способствующих формированию нейропсихических расстройств при вирусном гепатите С [63, p. 12373].

Имеются и другие гипотезы о патогенезе психоневрологических нарушений при ХВГ, включающие в себя расстройство метаболических путей в клетках, нарушения в каскадах нейротрансмиттеров и другие механизмы [92, p. 38]. Патогенетическое участие ХВГС доказывается снижением нейропсихиатрической симптоматики у больных, достигших устойчивого вирусологического ответа после интерфероновой терапии [92, p. 38].

Однако имеется и непрямой путь влияния ХВГ на головной мозг, который обусловлен свойством к репликации в лейкоцитах, обеспечивающих доступ вирусных частиц в ЦНС [92, p. 39]. При ХВГС обнаруживается не только печеночное, но и системное воспаление, обусловленные усилением нескольких путей, способствующих эксплозии цитокинов и увеличению окислительного стресса [92, p. 39]. Сам процесс хронизации ХВГС напрямую зависит не только от целостности иммунной системы больных, но и от особенностей инфицирующих вирусных агентов. Вирус, преодолевая иммунную систему, осаждается в клетках, где он остается изолированным что вероятно имеет связь с плазматическим связыванием липопротеинов и присутствием их квазивидов [91, p. 40].

Гипотеза формирования когнитивной дисфункции на терминальной стадии болезни печени является общепризнанным фактом. Доказано, что аммиак является токсичным метаболитом, который может наблюдаться в крови в относительно малых количествах, хотя даже незначительное увеличение его уровня негативно воздействует на различные органы, в том числе и ткани головного мозга.

Чрезмерное проникновение аммиака сквозь гематоэнцефалический барьер способствует снижению пула глутамата и приводит к избыточной концентрации глутамина в клетках головного мозга, в результате чего происходит набухание и отек астроцитов. Дальнейший патологический процесс обусловлен уменьшением уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и нарушением трансмембранного переноса электролитов, следствием которого происходит дисфункция химической нейромедиации [83, p. 310].

При низкой утилизации метаболитов аммиака происходит снижение концентрации α-кетоглутарата супрессия переаминирования и снижения выделения нейромедиаторов. Указанный патологический процесс, наряду с повышением алкалоза при чрезмерном уровне аммиака, приводит к гипергипоксии и снижению энергезации астроцитов, нейронов, в последствие формирующие печеночную энцефалопатию (ПЭ) [83, p. 307].

Ранее было известно, что психоневрологические расстройства имеют связь с формированием ПЭ, которая является результатом или цирроза печени (ЦП) или же прецирроза. ПЭ характеризуется как возможно обратимый

нейропсихиатрический синдром, при котором симптомы, варьируются от клинически не устанавливаемых нейропсихологических расстройств (минимальная печеночная энцефалопатия) до тяжелого когнитивного дефицита (собственно ПЭ). Хотя по результатам недавно проведенных исследований известно, что у одной трети больных с хронической HBV-инфекцией наблюдается когнитивная дисфункция даже при отсутствии ЦП, одновременно с этим исключается их взаимосвязь с лабораторными данными, уровнем вирусемии и генотипом [13, с. 351; 85, р. 740]. Существуют данные о взаимосвязи когнитивной дисфункции с этиологией, ко-инфекцией, влиянием противовирусной терапии [84, р. 11980].

Тем временем, у пациентов с легким течением ХВГС и ХВГВ, при использовании магнитно-резонансной спектроскопии выявляются значительные нарушения в метаболизме холина и креатинина в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга. Так у пациентов печеночной энцефалопатией, инфицированных вирусами ВГВ и ВГС выявляются более высокие показатели церебрального холина [93].

Особый интерес представляет формирование нарушений когнитивных функций у больных с ХВГ при использовании противовирусной терапии (ПВТ). Лечение интерфероном, ранее активно применяющееся и имеющее большое количество побочных эффектов, продолжает использоваться в данный момент исключительно при терапии ХВГ В и D. Данные побочные эффекты обычно манифестируют на одиннадцатой неделе от начала лечения [70, р. 295].

Лечение с использованием интерферона оказывает, существенное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем у больных с хроническими вирусными гепатитами В и D, поскольку его использование способствует появлению когнитивных нарушений и провоцирует дебют у больных таких явлений как патологическая усталость, тревожно-депрессивные расстройства [91, р. 38]. Указанные негативные эффекты, вызываемые при использовании низких доз препарата обусловлены функциональными сдвигами в префронтальной коре и гиппокампе, которые характеризуются как главное противопоказание [91, р. 39]. Хотя, имеются сообщения о том, что, вопреки негативным эффектам при применении интерферона, имеется значительное число противоречивых данных, касающихся свойствам препарата снижать нейропсихические расстройства у больных с ХВГС и приводить к устойчивому вирусологическому ответу [92, р. 39].

Согласно результатам некоторых исследователей, что универсальная тактика лечения во всех международных рекомендациях APASL, EASL с использованием безинтерфероновой терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С является многообещающей и заслуживающей внимания в связи с ее значительной эффективностью и хорошей переносимостью у больных с психическими заболеваниями и у пациентов, принимающих психоактивные препараты [94]. Невзирая на то, что существует значительное число проведенных исследований, механизм формирования нейрокогнитивных нарушений при ХВГ остается не достаточно изученным, хотя и имеются данные,

касающиеся усиления структур головного мозга и повышения скорости нейротрансмиссии.

1.5 Синдром патологической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами

В последние десятилетия все большую актуальность приобретает синдром хронической усталости, затрагивающий по разным данным от 3 до 5 % взрослого населения [95]. Термин «Синдром хронической усталости» был принят в Атланте в 1994 году. Согласно классификации CDC, термин включает комплекс симптомов, таких как чувство беспричинной усталости в течение 6 и более месяцев, длительный немотивированный субфебрилитет, головные боли, боли в мышцах, в суставах, нарушение сна, состояние немотивированной депрессии. У некоторых больных возможны жалобы на нарушение кратковременной памяти и снижение способности концентрироваться [96]. Отличительной особенностью данного заболевания выступает длительное хроническое утомление, не исчезающее после продолжительного отдыха [95, с. 267].

Для постановки диагноза синдрома хронической усталости, необходимо в дополнение к усталости за период 6 месяцев присутствие четырех или более из 8 следующих симптомов: нарушение памяти или концентрации внимания, фарингит, болезненные при пальпации шейные или подмышечные лимфоузлы, болезненность или скованность мышц, болезненность суставов без покраснения или опухания, вновь возникшая головная боль или изменение ее характеристик, сон, не приносящий чувства восстановления, усугубление усталости вплоть до изнеможения после физического или умственного усилия, продолжающееся более 24 часов [97]. Все перечисленные симптомы обладают статусом диагностических критериев для постановки диагноза, хотя у пациентов так же могут регистрироваться и другие симптомы, такие как ортостатическая гипотензия, тахикардия, эпизоды потливости, бледность, вялые зрачковые реакции, запоры, учащенное мочеиспускание, дыхательные нарушения [97, р. 1005].

Отмечается факт, что прогрессирование заболевания может вызывать не только существенное снижение работоспособности, как умственной, так и физической, но и также служить фактором формирования астении и иммунодепрессивных состояний [95, с. 297]. По данным некоторых авторов, на сегодняшний день во всем мире синдромом хронической усталости страдают приблизительно 17 миллионов человек [98], между тем пик заболеваемости синдромом хронической усталости приходится на возраст 40-59 лет, из которых 60-85% составляет женский пол [97, р. 1006].

Синдром хронической усталости – это гетерогенный синдром, включающий в себя действие множества различных факторов, таких как вегетативная дисфункция, воздействие инфекционных агентов, нарушения со стороны иммунной системы, психические расстройства [97, р. 1007]. Инфекционные агенты, такие как вирус гепатита С, рассматриваются как этиологические агенты развития синдрома хронической усталости, при этом

противовирусное лечение, применяемое для их подавления, расценивается как потенциальный триггер или как содействующая причина формирования синдрома хронической усталости [99].

Усталость является важной клинической находкой у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита. Усталость, по данным зарубежных исследователей, имеет 2 основных типа - центральный и периферический, которые могут встречаться как в комбинации, так и по отдельности [100]. Центральная усталость характеризуется отсутствием самомотивации и может проявляться как в физической, так и в умственной деятельности. Периферическая усталость классически проявляется нервно-мышечной дисфункцией и мышечной слабостью. Поэтому различие часто рассматривается как разница между намерением (центральная усталость) и способностью (периферическая усталость) [101].

Усталость характеризуется как многоуровневая конструкция, разделение которой на центральную и периферическую усталость позволяет лучше оценивать состояние и выявлять потенциальные причины и корреляции. Печень занимает центральное место в патогенезе периферической и центральной усталости, которая, по мнению исследователей, зависит от регуляции энергии и перекрестных помех между кишечником, печенью, мышцами и мозгом [101, p. 181].

Усталость при заболеваниях печени в большинстве случаев проявляется как центральная усталость, не коррелирующая с традиционными маркерами активности, или с тяжестью заболевания [102]. Существует определенный консенсус в представлении о природе, механизмах и степени иммунной дисфункции при этой патологии, характеризующийся несколько увеличенными показателями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL), интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α), а также нарушение функции натуральных клеток-киллеров и изменение количества Т-лимфоцитов [103]. В нескольких предыдущих исследованиях была также предпринята попытка установить связь между усталостью и различными биомаркерами, такими как IL-6 и TNF- α в анализах цитокинов. По результатам исследования, не была зарегистрирована связь TNF- α с утомлением, в то время как IL-6 и кортизол, как сообщается, были положительно связаны с усталостью [104].

Однако, в других исследованиях усталости установлена значительная отрицательная корреляционная связь с кортизолом у пациентов с ВГВ, однако значительная положительная корреляция была замечена с IL-6 и TNF- α . Кортизол, IL-6 и TNF- α были связаны с уровнями ощущаемой усталости, особенно с когнитивными нарушениями у пациентов с HBV-инфекцией. Характеристика усталости у пациентов с хроническим заболеванием печени была отмечена как центральная усталость [105]. Однако исследования по оценке утомляемости у пациентов с ХВГ очень ограничены. Некоторые работы показали, что усталость является истинным и специфическим признаком HBV-

инфекции, отрицательно влияющей на качество жизни, при этом значительная доля усталости при ХГВ связана с наличием вегетативной дисфункции [106].

По результатам других исследований установлено, что мышечная дисфункция является ключевым механизмом синдрома хронической усталости. Отмечается, что у пациентов появление усталости напрямую зависело от низкой мышечной работоспособности и снижения уровня физической активности, что может служить потенциалом для терапии синдрома хронической усталости [107]. Недавно проведенный контент-анализ выявил, что общий уровень когнитивных нарушений и синдрома хронической усталости при хронической HCV-инфекции имел значительную отрицательную корреляцию с возрастом. Следовательно, эмоциональные и психосоциальные проблемы, связанные с усталостью, у больных с ХВГВ могут быть более распространенными, чем физические проблемы [108].

Усталость является так же одним из наиболее распространенных неспецифических симптомов при хронической HCV-инфекции, предполагается, что уровни метаболитов прогестерона, таких как аллопрегнанолон (3-альфа, 5-альфа-тетрагидропрогестерон; 3-альфа, 5-альфа-ТГФ) и изопрегнанолон (3-бета, 5-альфа-ТГП) повышены в плазме пациентов с синдромом хронической усталости. Результаты позволяют предположить, что усиление ингибирования через рецепторы ГАМК-А в связи с накоплением нейроингибирующих стероидов может представлять важный патофизиологический механизм синдрома хронической усталости при ХВГС [109].

Хроническая усталость очень распространена и в терминальной стадии заболевания печени, недавние исследования показали ее связи с физической нагрузкой у пациентов с ЦП, так при проведении 6-минутного теста ходьбы у пациентов были получены низкие его показатели и обнаружена высокая степень одышки, которые были связаны с синдромом хронической усталости [110].

Синдром хронической усталости также присутствует у значительного числа пациентов после трансплантации печени (21,5%), и почти половина пациентов страдает от сильной усталости (45,0%). Связанные с этим факторы появления синдрома хронической усталости после трансплантации печени все еще неясны и сложны, что требует дополнительных сведений для снижения течения синдрома и улучшения качества жизни реципиентов [111]. У больных с ЦП синдром хронической усталости является распространенной жалобой и может рассматриваться как изнурительный симптом, отрицательно влияющий на качество жизни, а также имеет сильную корреляцию с депрессивной симптоматикой и качеством жизни [112].

У пациентов с ХВГС тяжесть усталости может быть связана с низким уровнем карнитина, что позволяет предположить, что пероральные добавки могут быть эффективными для снятия усталости при ХВГС [113]. Синдром хронической усталости возможен быть вызван и применением интерферона-альфа (IFN- α) для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), вызывающий постоянную усталость у некоторых индивидуумов,

которая не уменьшаются после лечения, то есть после того, как перестает действовать иммунная активация.

Предположено, что у пациентов с синдромом хронической усталости это связано с низким уровнем соотношения биологических маркеров кинуренина и триптофана и 3-гидроксикинуренина [114]. Поэтому применение противовирусных препаратов прямого действия приводит к когнитивным улучшениям в области внимания, рабочей памяти, которые могут долго сохраняться в виде специфических когнитивных нарушений после эрадикации HCV-инфекции. Таким образом, лечение противовирусными препаратами прямого действия, по-видимому, оказывает положительное влияние на некоторые когнитивные области и приводит к улучшению психического здоровья и синдрома хронической усталости у пациентов, инфицированных ВГС [115, 116]. Несмотря на клиническое значение, усталость при ВГС плохо изучена и поэтому неизменно недооценивается. Исследователями отмечается, что когнитивно-поведенческий подход может применяться для понимания синдрома хронической усталости при HCV-инфекции.

Когнитивно-поведенческий подход предлагает основу для понимания и лечения синдрома хронической усталости, так как характеристики усталости при ХВГС не документируются с когнитивно-поведенческой точки зрения. Возможность выявления аспектов усталости, понимание ее последствий для инфицированных пациентов и применение когнитивно-поведенческой терапии, вероятно, открыла бы новый путь для их лечения, чтобы снизить усталость при ВГС [117]. Другие исследования предполагают, что в некоторых случаях синдром хронической усталости может быть временно связан с иммунизацией, как часть аутоиммунного (ауто-воспалительного) синдрома, индуцированного адьювантами. В качестве факторов риска можно предположить появление побочных эффектов при иммунизации, наличие аутоиммунной восприимчивости и более высоких титров аутоантител, которые могут быть связующим звеном между синдромом хронической усталости и вакцинацией против гепатита В [118].

1.6 Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах

За прошедшие 10 лет существенно возросло количество работ, посвященных диагностике и лечению психических нарушений у больных с ХВГ. Одними из часто регистрируемых сопутствующих симптомов у больных с ХВГ являются тревожно-депрессивные расстройства, хроническая патологическая усталость, изменения в эмоциональной и когнитивных сферах. Хотя, по данным современной литературы, особый интерес уделяется, в большем количестве случаев тревоге и депрессии, так как их частота у данной категории пациентов, по мнению различных исследователей, составляет от 37 до 83% [119].

Пациентам с ХВГ свойственны такие качества, как преобладание негативных эмоций, сложности в коммуникации, высокая частота астенизации, трудности при обращении за психологической помощью и социальной

поддержкой [120, 121]. У больных с ХВГ одними из причин наличия депрессивных расстройств являются вероятный ответ на повышенный психосоциальный стресс, присутствие соматической симптоматики при прогрессировании заболевания, реакция на наличие сопутствующих заболеваний [122]. Хотя, результаты многочисленных работ демонстрируют, что пациенты даже на ранних стадиях заболевания ХВГ или же с минимальной активностью заболевания предъявляют жалобы на более выраженных симптомы депрессии и хронической усталости, чем в популяции в целом [123-125].

Присутствие сопутствующих заболеваний у пациентов с ХВГ увеличивает шанс формирования психических осложнений [123, р. 989; 124, р. 74; 125, р. 72]. Хотя, по результатам одних исследователей, не установлено связи между депрессией на ранних стадиях заболевания, однако имеется факт, который гласит, что у пациентов с ХВГ депрессивные расстройства и хроническая усталость характеризуются как критические психосоциальные предикторы снижения качества жизни, связанные со здоровьем [72, р. 6247].

Депрессивные расстройства являются частыми нарушениями, обнаруживаемыми почти у одной трети больных с хроническим вирусным гепатитом С и его частота по различным источникам в 1,5-4,0 раза выше, чем у больных с ХВГВ [121, р. e146]. На данный момент, существенное число исследований проводятся с целью изучения депрессии, но не тревоги, однако, ее присутствие может значительно оказывать влияние на качество жизни пациентов ХВГ [125, р. 74].

Патогенез формирования депрессивных расстройств до сих пор является малоизученным и достаточно сложным, хотя известно, что он связан как с непосредственным нейротоксическим влиянием вирусных агентов, так и побочными реакциями от применяемой противовирусной терапии.

У больных с ХВГ в анамнезе определяются микроструктурные нарушения и существенные изменения в церебральном метаболизме, приводящие к развитию депрессивной симптоматики [126]. Так, высвобождение цитокинов и окислительный стресс являются основными механизмами формирования как печеночного, так и системного воспаления [63, р. 12373]. Системное воспаление при HCV-инфекции обусловлено воздействием множества механизмов, оказывающих прямое и косвенное действие на головной мозг, в дальнейшем запускающих иммуноопосредованный процесс, который приводит к сдвигам в обмене веществ [63, р. 12373]. Вирусные агенты гепатитов имеют способность к преодолению гематоэнцефалического барьера, доказательством которого служит обнаружение РНК вируса непосредственно в головном мозге и ликворе [127]. При этом, существенную роль в формировании данных патологических процессов играет иммунный ответ хозяина, имеющий связь с активацией цитокинов [127, р. 554].

При применении протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга (метода, дающего детальную информацию о характере метаболизма головного мозга) у пациентов с ХВГ, часто обнаруживаются патологические метаболиты, нарушения в соотношении холина и креатина в

структурах головного мозга, а именно в базальных ганглиях и белом веществе [128].

Другим немаловажным аспектом формирования тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХВГ служит снижение уровня гормонов щитовидной железы [129].

Психо-эмоциональные расстройства могут наблюдаться у пациентов и с прогрессированием заболевания или же с высокой вирусной активностью. Отмечается, что уровень АЛТ выше 40 МЕ/л и цирротические изменения в печени способствуют формированию усугублению депрессии [130]. Другим немаловажным фактором формирования депрессивных расстройств служит наличие васкулита, присутствие которого способствует формированию нервно-психических нарушений, подтвержденными результатами методов нейровизуализации [130, p. 79].

Стигматизация у больных с ХВГ обусловлена осведомленностью пациентов об их серологическом статусе, ухудшением интимных и семейных отношений, нарушением в питании, снижением чувства благополучия из-за страха заражения, возникновением чувства безнадежности, приводящих к формированию тревоги и депрессии [63, p. 12378].

Характер личностных особенностей у пациентов с ХВГ обусловлен стойкостью тревожно-депрессивных расстройств, имеющих взаимосвязь с течением заболевания и активностью процесса, при которой возникает хронический стресс, способствующий формированию тревоги и депрессии, выраженность которых доказывается результатами использования нейро-психологических инструментов [131]. Установлена также прямая корреляционная зависимость степени тревожно-депрессивных расстройств от клинико-лабораторных показателей.

Гендерные признаки оказывают значительное влияние на развитие психоэмоциональных расстройств, так было установлено, что мужчинам свойственны явления аутизации, обусловленные повышенной вовлеченностью в болезненные переживания, неудовлетворенностью ситуацией, ранимостью, снижением психопатологических процессов [132]. Хотя по данным других авторов, у лиц женского пола регистрировалась высокая частота депрессии, что возможно имело связь с малым размером выборки пациентов [133, 134]. По мнению различных исследователей, у пациентов с ХВГС распространенность депрессии выше, чем у больных с ХВГВ, к тому же наиболее устойчивыми коррелятами депрессивных расстройств у больных с ХВГ служит гендерная принадлежность к женскому полу и чрезмерное употребление алкоголя [135].

Пациентам с ХВГ свойственно уменьшение физической и социальной активности, наличие эмоционального дефицита, снижение субъективной оценки эмоционального статуса, настроения и качества жизни в целом. При этом лицам женского пола свойственно снижение показателей ролевого и эмоционального функционирования, однако, показатель физической активности вы с мужчинами, что, возможно, связано малой распространенностью или отсутствием у них вредных привычек. Пациенты с хронической HCV-инфекцией

имеют высокий риск появления клинически значимых тревожных расстройств, при этом при прогрессировании заболевания в терминальную стадию возрастает риск суицида [136].

У больных с ХВГС, которым недавно был установлен диагноз заболевания, может происходить усугубление психоэмоциональных расстройств, что вероятно связано с восприятием заболевания, низким шансом полного выздоровления и сложностью лечения. К тому же дискриминация со стороны общества может приводить к стигматизации самих пациентов, инфицированных хроническим вирусным гепатитом С [137]. Больные с хронической HBV-инфекцией в анамнезе, также испытывают негативное отношение как со стороны рабочих и образовательных учреждений, так и медицинских [138]. Стигма у пациентов с ХВГ может проявляться ощущением стыда, чувством вины и страха, беспокойным поведением [138, р. 663-4]. Больные с хроническим вирусным гепатитом В, подвергаясь негативному отношению со стороны общества, сталкиваются с дилеммой, связанной с раскрытием своего позитивного статуса, что в свою очередь, приводит к усугублению депрессивных расстройств [139]. Больные с ХВГВ могут подвержены сексуальной стигматизации и страху деторождения, при этом основную часть больных составляют лица женского пола в возрасте 31-40 лет [140].

У более половины пациентов, инфицированных ХВГ отмечаются депрессивные расстройства, главным образом в виде субдепрессий, имеющие взаимосвязь со статусом больного в обществе, продолжительностью заболевания, присутствием внепеченочных проявлений и независимые от выраженности цитолиза.

У больных ХВГ женского пола выявляется высокая частота как ситуативной, так и личностной тревоги [141]. Одним из главных специфических признаков у больных с хронической HCV-инфекцией является импульсивность, значимость которой необходимо учитывать при проведении противовирусной терапии [141, р. 870]. По данным различных авторов, тревожно-депрессивные расстройства, в частности депрессия, повышают шанс инфицирования и реинфицирования ВГС [142].

Качество жизни, связанное со здоровьем, может значительно снижаться в связи с негативным отношением со стороны общества, отсутствием надлежащей психологической поддержки и сложностей в преодолении личностных проблем. Исходя из этого, психические расстройства и трудности с социумом у больных ХВГ значительно уменьшают приверженность к терапии [13, р 358].

По результатам некоторых исследований было обнаружено, что тревога является частым симптомом, регистрируемым у больных с ХВГ, частота которой составляет от 15,6 до 41%, своевременное выявление которой положительно влияет на качество жизни пациентов и повышает приверженность пациентов к противовирусной терапии [143, 144]. Однако, по данным других авторов, показатели тревожно-депрессивных расстройств составили 58,3%, что вероятно было связано с большим числом выборки и применением разных нейропсихологических тестов [138, р. 664].

Пациентам с хронической HBV-инфекцией свойственна более высокая выраженность депрессивных расстройств, в частности у лиц пожилого возраста, при этом интенсивность депрессии усиливается с течением заболевания. Однако, депрессия и когнитивные расстройства все же менее выражены у данной категории пациентов в сравнении с больными, имеющие другие хронические заболевания печени [145].

По данным многих авторов, на степень тревожно-депрессивных расстройств у больных с ХВГС, может влиять и уровень дохода, так пациенты, имеющие постоянную работу, менее подвержены риску прогрессирования тревоги и депрессии, чем безработные [144, р. 8].

Тревожно-депрессивные расстройства имеют зависимость и от возраста пациентов, так было установлено, что у больных пожилого возраста с хронической HCV-инфекцией отмечались более высокие показатели депрессии в отличие от тревоги в сравнении с пациентами более молодого возраста [146]. Хотя, по данным других авторов, не было установлено какой-либо связи между возрастом и тревожно-депрессивными расстройствами [146, р. 994]. К тому же более высокие показатели депрессивных расстройств регистрируются чаще и у больных, находящихся в разводе в сравнении с больными, которые находятся в браке или же не женаты. По данным различных исследователей, брак является защитным фактором, препятствующим формированию депрессии [146, р. 993]. Однако, у женщин, находящихся в браке и имеющих высшее образование отмечаются более высокие показатели депрессии [147]. Данные других исследователей показывают, что больные с вирусным гепатитом В, имеют более высокую осведомленность о своей болезни, путях ее передачи и доступности вакцин в сравнении с пациентами с вирусным гепатитом С [148]. Факторы, влияющие на осведомленность о имеющейся болезни, включали более длительное течение инфекции и личный опыт с ХВГ, например как семейный анамнез или смерть члена семьи от данного заболевания. Отмечается, лица более молодого возраста лучше осведомлены о своем заболевании чем популяция в целом, что вероятно объясняется более низкой частотой депрессии у данной категории пациентов [148, р. 1577]. Другими факторами, приводящими к формированию тревоги и депрессии служат безработица, принадлежность к европеоидной расе, низкая социальная поддержка, низкий социально-экономический статус и предшествующее заболеванию, употребление наркотиков [130, р. 82; 149, 150].

Тревога и депрессия различной степени тяжести, психическое и - эмоциональное напряжение могут иметь негативный эффект на процесс терапии у данного контингента пациентов [120, р. 530]. Так, при применении успешной 12-месячного лечения с применением противовирусной терапии (ПВТ), у пациентов сохранялись существенные нейропсихические нарушения [151].

У пациентов с хронической HCV-инфекцией, применяющих противовирусную терапию, развитие симптомов депрессии взаимосвязано, как с иммунной активацией, так и с генотипом вируса, в частности генотипом 1, при

наличии которого возрастает риск формирования психоэмоциональных расстройств [152].

По данным различных авторов, установлена взаимосвязь между депрессией и полиморфизмом генов (полиморфизм C-1019G области контроля транскрипции рецептора 5-HT_{1A}) и их вариабельностью (аллель HTR1A G), благодаря которым имеется возможность проводить прогноз частоты развития депрессивных расстройств у больных с хроническим вирусным гепатитом С [152, p. 287].

Имеются факты, подтверждающие появление расстройств в психической и эмоциональных сферах на ранних этапах после начала терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые имеют обратимый характер. При этом, распространенность депрессии в периоде применения терапии интерфероном варьирует в пределах от 0 до 37%. Данная разница существенная разница в процентах вероятно связана как с выбором методологии психиатрической оценки, так и с неоднородностью выборки больных. В тоже время имеются сообщения, что применение рибавирина в комбинации с интерфероном не оказывает существенного влияния на прогрессирование депрессии [142, p. 13]. Исходя из этого, существует факт непосредственного возникновения тревожно-депрессивных расстройств и использованием интерферона [142, p. 14, 153].

У 50% больных, применяющих противовирусную терапию, может формироваться транзиторная депрессия, которая может либо самопроизвольно исчезать после окончания лечения, либо сохраняться до 6 месяцев [124, p. 71; 154, 155]. При этом, у лиц мужского пола и пациентов старше 60 лет существует риск повторения эпизодов тревожно-депрессивных расстройств [124, p 72].

В патофизиологии формирования депрессии играет важную роль и сама иммунная система, так и влияние терапии с использованием интерферона, который может участвовать в формировании нарушений в когнитивной сфере, в частности легкой деменцией и сдвигами в ЭЭГ [142, p. 8]. Результаты различных фармакологических исследований, применявшихся на людях и на животных, имеют противоречивые данные. С одной стороны, симптомы депрессии, формирующиеся при использовании интерферона могут ликвидироваться посредством участия как самой иммунной системы, так и при применении лечения с использованием антидепрессантов [142, p. 9].

Распространенность клинически значимой депрессии и депрессии в рамках коморбидности регистрируется у 26% больных с вирусным гепатитом С, в то время как тревога, имеющая связь с болью обусловлена вероятной патологической взаимосвязью с депрессией [155, с. 28]. Несмотря на то, что депрессия и хроническая патологическая усталость широко распространены среди больных с хронической HCV-инфекцией, до сих пор остается малоизученной связь депрессии и боли. Тревожные расстройства, имеющие связь с болью, существенно увеличивают риск инвалидизации среди данной категории пациентов [155, с. 30].

При применении в лечении интерферона у больных ХВГ вероятно возникновение многочисленных нейропсихиатрических расстройств, начиная от депрессии и психоза, заканчивая попытками или успешной реализацией самоубийств [119, р. 65; 155, с. 30; 156-161]. Психические негативные реакции, которые связаны терапией на основе с интерферона у пациентов ХВГС, являются основным условием остановки проводимого лечения, что в свою очередь, возникает снижение частоты устойчивого вирусологического ответа. Исходя из этого, главным часто регистрируемым побочным эффектом интерферона является депрессивные расстройства, распространенность которых может достигать 70% [125, р. 72; 158, р. 632].

Главной задачей при оценке терапии больных при ХВГС с имеющимся нейрокогнитивными нарушениями в анамнезе является шанс того, что данные психические расстройства больного усугубятся или станут неконтролируемыми. Шанс провокации депрессии, спутанности сознания, мании, психоза, галлюцинаций, суицидальных мыслей или же их реализаций являются ограничением для терапии [162]. Принимая во внимание то, что перед началом лечения интерфероном необходимо детальная психиатрическая оценка для установления больных, у которых имеется высокий риск развития депрессии, следует учитывать применение антидепрессивной терапии в рамках необходимых профилактических мер [144, р. 11]. В связи с этим, рекомендуется необходима дополнительная консультация психиатров при совместном уходе за психическими пациентами, которые инфицированы ХВГС [63, р. 12378; 163]. По данным различных авторов, у потребителей инъекционных наркотиков с установленным ХВГС в анамнезе, имеются высокий риск формирования депрессивных расстройств при применении противовирусного лечения [63, р. 2379; 164].

На данный момент использование терапии с применением интерферона при вирусном гепатите С имеет ограничение, в виду с использованием современных схем безинтерферонового лечения, при котором широко применяются противовирусные препараты прямого действия, такие как софосбувир, даклатасвир и симепревивр, в результате чего значительно снижается процент формирования тревоги и депрессии. Хотя, до сих пор пациентам с хроническими гепатитами В и D применяется лечение пегилированными интерферонами, продолжительность которого, может достигать до 48 недель [156, р. 242; 159, р. 33]. Существенным отличительным качеством депрессивных расстройств при использовании интерферона является скорость их формирования и тяжесть течения, что значительно ухудшают качество жизни больных и снижает приверженность терапии. Указанные депрессивные расстройства обусловлены уменьшением побуждений, чувством безнадежности, снижением концентрации внимания, что в будущем приводит к расстройству режима противовирусного лечения и исключению из программы терапии [119, с. 68]. По данным различных авторов, развитие депрессивных расстройств при применении интерферона, является существенным показанием к немедленной остановки терапии или же к снижению дозировок препарата, что,

приводит к снижению адекватности противовирусной терапии пациентов ХГС. [119, с. 68]. Хотя, недавно проведенные исследования демонстрируют, что при если своевременно диагностировать и проводить коррекцию лечения депрессии, то в большинстве случаев возможно пролонгировать терапию интерфероном [119, с. 68]. По мнению различных авторов, применение противовирусной терапии приводит к появлению или увеличению распространенности не только депрессии, но и тревоги, при этом максимальное формирование побочных реакций у больных с высокой приверженностью к терапии происходит к 12 неделе и сохраняется до окончания противовирусного лечения [157, р. 440; 165].

Имеются сообщения о том, что при терапии интерфероном пациенты с моно-инфекцией ХВГС имеют большую уязвимость к формированию депрессии, чем больные с имеющейся ко-инфекцией с ВИЧ в анамнезе [165, р. 349]. Результаты других исследователей доказывают высокую частоту регистрации хронической усталости и депрессивных расстройств при моно-инфекции ХВГС, что, возможно, имеет связь с структурой поддержки пациентов, у которых имеется в анамнезе ВИЧ [166]. По данным других авторов, не установлено значимых различий в тревожно-депрессивных расстройствах между больными с хронической HCV-инфекцией, применявших на протяжении 24 недель противовирусную терапию PegIFN- α -2a в комбинации с рибавирином, и больными, применявших курс терапии PegIFN- α -2b в комбинации с рибавирином [167].

Применение комплекса силибинин- витамин Е-фосфолипиды приводит к увеличению качества работоспособности и снижению тревожно-депрессивных расстройств у больных, применявших пег-ИФН и рибавирин в лечении. Указанный терапевтический эффект силибинина, возможно, обусловлен повышением антиоксидантных свойств нейронов, увеличению скопления различных нейротрансмиттеров в головном мозге [168]. Назначение безинтерферонового лечения с использованием пероральных препаратов, таких как софосбувир и симепревир, положительно влияет на здоровье больных, хотя, на данный момент не имеются достоверные доказательства о роли этих препаратов на формирование тревоги и депрессии у больных с хроническим вирусным гепатитом С, в то время как множество публикаций, сообщающих о негативных осложнениях при терапии, основанной на применении интерферона [159, р. 33]. Хотя, по мнению различных авторов, существует необходимость в проведении масштабных проспективных исследований, в целях определения того, чтобы достоверно оценить, ликвидируют ли указанные современные схемы терапии когнитивные нарушения и тревогу и депрессию у пациентов с хронической HCV-инфекцию [71, р. 584].

Отличительной чертой в психологическом статусе больных ХВГ является высокий процент формирования тревожно-депрессивных расстройств, в связи с чем возникает необходимость применения скрининговых психодиагностических тестов в алгоритме обследования больных с ХВГ, а также тщательного мониторинга осуществляемого лечения и своевременной коррекции тревоги и депрессии [131, р. 163; 137, р. 400].

1.7 Современные возможности диагностики когнитивных нарушений

Как известно, психоневрологические нарушения и нейрокогнитивная дисфункция регистрируются почти у 50% больных с ХВГС, независящие от тяжести заболевания печени или уровня репликации HCV-инфекции. Усталость, нарушение сна и инсомния, депрессивные расстройства и снижение качества жизни обычно связаны с нейрокогнитивными сдвигами у больных с отсутствием цирроза при хронической HCV-инфекции, в независимости от степени фиброза печени и генотипа вируса [14, p. 11974]. Эти проявления, как правило, происходят при отсутствии повреждения структур головного мозга или патологии сигнала при использовании рутинной магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ), хотя метаболические и микроструктурные изменения могут быть обнаружены с ее помощью [14, p. 11974].

Предполагается, что ВГС вызывает нейродегенеративные изменения посредством нейровоспаления низкой степени тяжести, что наводит на мысль об атрофии коры. Некоторыми исследователями не было обнаружено связи между усталостью и толщиной кортикального слоя. Общая разница в объеме белого и серого вещества головного мозга так же не обнаружена [169]. Другими исследователями так же не была установлена связь между ВГС и с объемом серого вещества головного мозга, полученным методом нейровизуализации. Хотя сообщается о связи кластера эндотелиальных клеток с первичной и вторичной соматосенсорной корой, а также височными и затылочными долями у пациентов с ВГС. При этом, более высокое среднее значение эндотелиальных клеток в верхней теменной части, с поправкой на среднее смещение по кадрам, было связано с улучшением памяти и показателей внимания, но не с утомляемостью, депрессией, вирусной нагрузкой или уровнем фиброза печени среди пациентов. Эти результаты, по мнению исследователей, предлагают компенсаторный механизм при ХГС и объясняют двусмысленные результаты в литературе о когнитивном дефиците у инфицированных людей [170].

HCV-инфекция, воздействуя на центральную нервную систему (ЦНС) может приводить к различным проявлениям, таким как тревога, депрессия, когнитивные нарушения и васкулит. При недавнем исследовании пациенты с HCV-инфекцией были оценены посредством использования шкалы интеллекта взрослых Векслера, шкалы памяти Векслера, шкалы депрессии Бека и компьютерной томографии (КТ) с однофотонной эмиссией. Целью исследования было выявление субклинического поражения ЦНС у пациентов с ХВГС с системным васкулитом и без него. По результатам исследования было установлено, что показатели шкалы памяти были ниже у пациентов с ВГС с васкулитом по сравнению с пациентами без васкулита, в то время как блок-тесты и тесты на понимание, показатели шкалы Бека существенно не различались в обеих группах. Достоверно не различались и показатели тестов у пациентов с циррозом и без него. Однако у некоторых пациентов имелись различные паттерны церебральной гипоперфузии при КТ, при этом у всех них был ассоциированный васкулит, что указывает на возможность развития нервно-

психического поражения у пациентов с ВГС [125, р. 74]. Так же была предпринята попытка оценить, сопровождаются ли нейропсихологические нарушения у пациентов, инфицированных ВГС, структурными изменениями в головном мозге, посредством обширного нейропсихологического тестирования и использования краниальной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Полученные данные свидетельствовали о структурных изменениях в мозге пациентов с ХВГС. Полученные данные свидетельствовали о структурных изменениях в мозге пациентов с хронической инфекцией ВГС. Нарушения церебеллоаламокортикальных областей и контуров, связывающие проекции мозжечка с префронтальной корой через таламус, по мнению исследователей, указывали на когнитивную дисфункцию, которая наблюдается у этих больных [171].

Часто ВГС может проявляться в виде заметного нарушения внимания и исполнительных функций, связанных с психоневрологическими симптомами. Методы нейровизуализации показывают преобладание лобных кортико-полосатых структур и их связей, систем, которые регулируют взаимодействие между эмоциональной и мотивационной регуляцией, исполнительными и моторными функциями. В отличие от метаболической и печеночной энцефалопатий, прямое вовлечение мозга наблюдается как воспалительная реакция в этих структурах. По-прежнему сохраняется неопределенность в отношении клинической значимости этого воспаления, причем в различных исследованиях были получены противоречивые данные о вредном или защитном его воздействии на когнитивные функции.

В соответствии с текущими гипотезами схем мозга, измененная функция также наблюдается в отдаленных структурах, связанных с лобной кортико-стриатальной сетью, при отсутствии признаков воспаления. Имеются скудные доказательства обратимости изменений визуализации после лечения и их потенциального использования в качестве биомаркера для рассмотрения возможности начала лечения. Поскольку в настоящее время доступны эффективные и хорошо переносимые методы лечения, биомаркеры визуализации могут помочь клиницистам в оценке когнитивных нарушений у больных с ВГС [172]. Роль ко-инфекции вируса гепатита ВГС в когнитивных нарушениях у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), все еще обсуждается, и функциональная оценка нейровизуализации по этому вопросу отсутствует. Недавно проведенное пилотное исследование демонстрирует, что имеются статистически значимые различия в типах связей. Так было обнаружено, что при ВГС вовлеченными областями были паллидум, ствол головного мозга, доли 1 и 10 долей правого мозжечка. Об увеличенных лобно-полосатых дисфункциях уже сообщалось, как о последствиях HCV-инфекции и они могут отражать аддитивный эффект. Изменения мозжечка связаны с ВИЧ-инфекцией, но не с ВГС, что указывает на синергетический эффект HCV-инфекции при функциональной модификации мозга, связанной с ВИЧ [173]. Несколько исследований продемонстрировали доказательства умеренного нейрокогнитивного нарушения в различных областях способностей

среди подгруппы людей, инфицированных ВГС Степень тяжести и точные нейрокогнитивные домены варьируют в зависимости от литературы, например, некоторыми исследователями обнаружены только общие умеренные когнитивные нарушения в когорте ВГС-инфицированными пациентами со специфическими нарушениями в области обучения по сравнению с серонегативными участниками [173, p. 637].

Другие данные свидетельствуют о том, что у некоторых людей, инфицированных ВГС, может быть более диффузный нейрокогнитивный дефицит в нейропсихологических областях, связанных с префронтальными системами, включая дефициты в сложной обработке информации, двигательными навыками и исполнительными функциями. Более того, примерно 30% людей, инфицированных ВГС, имели трудности с тестом, который требовал умственной гибкости, абстрактного мышления и формирования концепции [174]. Обнаружено, что инфекция ВГС была связана с легким дефицитом при выполнении заданий, которые оценивали торможение речевого ответа и беглость речи. Таким образом, легкие нейрокогнитивные нарушения наблюдаются среди подгруппы людей с ВГС даже при отсутствии выраженного заболевания печени [174, p. 11180].

В свете противоречивых результатов в литературе для изучения когнитивных нарушений, зарубежными исследователями используются различные комплексные батареи тестов. Тест Векслера для взрослых на чтение-это широко используемый тест на распознавание слов, с помощью которого имеется возможность оценки исходных когнитивных способностей до заболевания [155, с. 28]. Так же возможно применение батареи нейропсихологической оценки (NAB), характеризуемой как хорошо проверенный комплексный набор подтестов, оценивающих ряд когнитивных областей, включающий модули внимание, память и исполнительные функции, каждый из которых состоит из нескольких подтестов, относящихся к этой области. На основе демографически скорректированных норм (возраст, пол, образование) стандартные оценки выводятся для каждого подтеста, а стандартные индексы определяются как суммарные показатели эффективности по подтестам для каждого модуля [155, с. 29]. Сообщается о применении психиатрических анкет для выявления когнитивных нарушений у больных с ХВГ.

Шкала депрессии Бека хорошо подтверждает критерии тяжести депрессии, состоящей из 21 пункта с помощью которого можно определить два фактора заболевания первый из которых соматический фактор (потеря энергии, изменения в характере сна, раздражительность, изменения в аппетите, трудности с концентрацией внимания, усталость, потеря интереса к сексу), и когнитивный аффективный фактор (печаль, пессимизм, неудача в прошлом, чувство вины, чувство наказания, неприязнь к себе, самокритичность, мысли о самоубийстве, плач, волнение, бесполезность) [175, 176].

Шкала тяжести усталости (FSS) 9-балльная шкала тяжести усталости, ранее подтвержденная для применения у пациентов с ВГС, рассеянным

склерозом и другими хроническими заболеваниями [177]. Хотя имеется множество инструментов измерения для оценки усталости, но не существует инструмента, который мог бы обеспечить как специфичность, так и чувствительность для измерения усталости. Недостаток инструмента является частью проблемы, которая приводит к недооценке, распознаванию и лечению усталости у пациентов. Частично проблема заключается в том, что используемые в настоящее время инструменты неадекватно отражают сложность и размерность усталости. Ни один из часто используемых инструментов не затрагивает все аспекты усталости. Обычно оцениваемые области включают в себя: описания или характеристики усталости, ощущения дистресса, связанные с усталостью, предполагаемые причины усталости и последствия усталости. Важно понимать, какие компоненты усталости оцениваются и какие компоненты усталости следует оценивать. Поскольку не существует инструментов, которые бы охватили все эти компоненты, исследователям важно рассмотреть, что такое усталость, которая имеет отношение к текущему исследованию или пациенту, и использовать ее для выбора конкретной меры [101, p. 182].

При оценке тяжести тревоги возможно применение обобщенного кадастра тревожных расстройств, состоящего из 18 пунктов [176, p. 409]. Другим, не менее эффективным методом диагностики тревоги и депрессии является Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Она характеризуется как инструмент, измеряющий психическое напряжение среди соматических пациентов. Он состоит из двух подшкал: подшкала тревоги (HADS-D A) и подшкала депрессии (HADS-D D). Каждая состоит из семи вопросов и должна быть проанализирована независимо. Более высокие значения указывают на большее ухудшение. Были представлены средние значения по шкалам тревоги и депрессии (0–21 п на шкалу, ≤ 7 п = нормальное, ≥ 11 п = заслуживающие внимания симптомы) [178].

Когнитивная и физическая слабость часто встречаются у пациентов с циррозом. Имеются данные о применении комбинированной оценки (MoCA-CFS), разработанной с использованием Монреальской когнитивной оценки (MoCA) для оценки степени тяжести печеночной энцефалопатии. Составной балл MoCA-CFS позволяет прогнозировать ухудшение показателей качества жизни связанного со здоровьем и всех причин в течение 6 месяцев. Последние данные подтверждают прогностическую ценность «многомерного» инструмента слабости для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов и подчеркивают потенциал многогранного подхода к терапии, направленной на когнитивные нарушения, физическую слабость и депрессию [179].

Печеночная энцефалопатия представляет собой сложный неврологический синдром, типичный для ЦП, который вызывает широкий и сложный спектр неспецифических неврологических и психиатрических проявлений. В своем мягком выражении, то есть минимальная печеночная энцефалопатия, имеет изменения в выполнении психометрических тестов, рабочей памяти, психомоторной скорости и зрительно-пространственных способностей, а также электрофизиологических и других функциональных показателей мозга [180]. На сегодняшний день не существует единой оптимальной меры для оценки наличия

минимальной печеночной энцефалопатии. Фактически, ни один из предложенных методов не охватывает все ее аспекты. Существует множество тестов для ее определения. PHES тест-это набор тестов, состоящий из пяти бумажно-карандашных тестов, которые оценивают когнитивную и психомоторную скорость обработки, зрительно-моторную координацию. Тесты относительно просты в применении и имеют хорошую внешнюю валидность. PHES - это сумма баллов по всем подтестам батареи, нормированная по возрасту и уровню образования [180, р. 222]. SCAN-тест - это компьютеризированный тест, который измеряет скорость и точность выполнения задачи памяти для распознавания цифр возрастающей сложности. Было также показано, что тест имеет прогностическое значение [180, р. 223]. Тест на название животных, который подсчитывает максимальное количество животных, перечисленных в 1 мин, также является эффективным инструментом для неграмотных пациентов; это обеспечивает легкодоступную полезную меру для оценки печеночной и минимальной печеночной энцефалопатии [180, р. 223].

Тест CFF – это психофизиологический инструмент, который изучает частоту, с которой плавный свет (представленный от 60 Гц вниз), кажется, мигает наблюдателю. Предыдущие исследования показали снижение его производительности с ухудшением познавательной способности и улучшением после терапии. Тест CFF требует нескольких испытаний, неповрежденного бинокулярного зрения, отсутствия красно-зеленой слепоты и специального оборудования [180, р. 223].

Струп-тест, также доступный в виде приложения для смартфона или планшета, используется для оценки психомоторной скорости и когнитивной гибкости путем выявления интерференции между временем реакции распознавания на цветное поле и письменным именем цвета [180, р. 224].

ICT тест – это компьютеризированный тест, который изучает реакцию на тормозные стимулы и рабочую память [180, р. 224]. Тест на ICT был оценен как имеющий хорошую валидность, но требует пациентов с высокой функциональностью.

PHES-тест представляет собой набор тестов, состоящий из пяти бумажно-карандашных тестов, которые оценивают когнитивную и психомоторную скорость обработки и зрительно-моторную координацию. Тесты относительно просты в использовании и имеют хорошую внешнюю валидность [27, р. 3897]. PHES тест – это сумма баллов по всем подтестам батареи, нормированная по возрасту и уровню образования. Упрощенная форма PHES, разработанная с использованием только трех из пяти первоначальных тестов, может быть такой же хорошей, как и PHES для диагностики МПЭ и прогнозирования возникновения ОПЭ [72, р. 593].

ЭЭГ используется для выявления изменений активности коры головного мозга в широком спектре печеночной энцефалопатии без сотрудничества с пациентом или риска эффекта обучения. Надежность анализа ЭЭГ может возрасти с количественным анализом (включая фоновую частоту со средней доминирующей частотой или анализ спектральной полосы). Тем не менее, он

неспецифичен и может зависеть от сопутствующих метаболических нарушений, таких как гипонатриемия, а также применения лекарственных препаратов. В большинстве ситуаций ЭЭГ требует институциональной установки и неврологической экспертизы в оценке, а стоимость варьирует в зависимости от больницы [180, p. 219].

1.8 Качество жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами

Качество жизни представляет собой совокупность характеристик, состоящих из физической, психологической и социальной деятельности индивидуума, основанной на его субъективном восприятии. Показатели качества жизни в достаточной степени демонстрируют статус здоровья популяции, а также содействуют оценке эффективности проводимой терапии [156, p. 242]. В настоящее время в медицинской литературе возросла актуальность изучения качества жизни у больных с разными патологиями внутренних органов, включая пациентов с ХВГ [156, p. 242]. Пациенты с желудочно-кишечными заболеваниями, в частности с ВГС, имеют более низкое качество жизни, связанное со здоровьем, чем население в целом [131, p. 163; 181]. Такие факторы у больных с ВГС, как плохая социальная адаптация, низкое восприятие болезни, высокая стигматизация, слабые нейрокогнитивные функции и концентрация, высокий уровень субъективных физических симптомов связаны с более низким качеством жизни и тесно связаны с симптомами депрессии [181, p. 497]. Некоторые исследования показывают, что у пациентов с ХВГ, в особенности с ВГС, также непропорционально высоки показатели боли, которые могут нарушать их деятельность [181, p. 497].

НСV-инфекция связана с различными сопутствующими заболеваниями, такими как периферическая невропатия, артрит и фибромиалгия. Дополнительные исследования показывают, что биопсихосоциальные факторы в значительной степени связаны с выраженностью боли и вмешательством, где эмоциональный дистресс, симптомы нарушения настроения, такие как депрессия, и нарушение сна демонстрируют выраженность боли [181, p. 497]. Известно, что ВГС снижает качество жизни, что может также усугубиться различными психосоциальными факторами и психическими заболеваниями. Противовирусная терапия ВГС часто осложняется уже существующей депрессией, а также другими психическими заболеваниями, включая шизофрению, биполярное расстройство [181, p. 498].

Общие психоневрологические расстройства, в частности депрессия, возникающая при терапии на основе интерферона, затрудняют противовирусную терапию и часто приводят к ее отмене у пациентов, у которых имелись в анамнезе депрессия или другие психические заболевания. Однако, различные исследования показали, что нейропсихиатрические побочные эффекты могут быть успешно устранены во время антивирусной терапии на основе интерферона, при этом сообщается, что пациенты с ранее существовавшими психическими заболеваниями могут успешно лечиться и достигать устойчивого вирусологического ответа, если к ним прилагается в

дополнении психиатрическая помощь [182]. Недавно проведенное исследование оценки качества жизни у больных с ХВГ с применением международного опросника EuroQol 5D показало, что более половины пациентов отмечают проблемы с качеством жизни, которые связаны с различными состояниями, такими как чувство боли, дискомфорт, тревога или депрессии, а также наличие сложностей с выполнением повседневных дел [183]. Наряду с этим отмечается, что половые различия и курение имеют несущественное влияние на фон имеющегося снижения качества жизни при ХВГ [183, с. 37]. Другими исследователями сообщается, что уровень качества жизни больных с ХВГС оценивается как средний и проявляется доминированием негативных эмоций над позитивными, недостатком социальной поддержки и проблемами в сфере общения, при этом высокая степень астенизации, личностная тревожность, ситуативная депрессия напрямую связаны с тяжестью течения болезни [120, р. 520].

Результаты других исследования показали, что качество жизни по уровню «физического здоровья» практически у половины обследуемых с ХВГ оценивается как низкий, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи психического и физического здоровья [184]. При бессимптомном течении ХВГ во время беременности, преимущественно первичное их выявление во время беременности, является мощным фактором стресса, способным вызвать снижение качества жизни и повышение уровня тревоги, а также спровоцировать дезадаптацию и негативное воздействие на течение беременности [185].

ХВГ негативно влияет на качество жизни пациентов даже при отсутствии прогрессирующих заболеваний печени. Конкретные закономерности качества жизни больных гепатитом С, ожидающих трансплантации или после операции, широко не изучены. Охватываемые области: у значительного процента инфицированных пациентов наблюдаются когнитивные нарушения, усталость, что не может быть объяснено заболеванием печени [186].

Депрессия может быть диагностирована у трети пациентов с положительным вирусным гепатитом С. Имеются противоречивые данные о возможной роли модели для оценки заболевания печени на конечной стадии в качестве предиктора ухудшенного качества жизни [186, р. 234]. В первом периоде после пересадки печени качество жизни имеет тенденцию повышаться в период перед трансплантацией, но в среднесрочном и долгосрочном периоде оно снижается. Рецидив инфекции вирусного гепатита С является сильным предиктором заболеваемости и смертности и может существенно повлиять на качество жизни пациентов во всем мире [186, р. 235]. ХВГ негативно влияют на качество жизни пациентов даже при отсутствии прогрессирующих заболеваний печени.

Конкретные закономерности качества жизни больных вирусным гепатитом С, ожидающих трансплантации или после операции, широко не изучены. У значительного процента инфицированных пациентов наблюдаются когнитивные нарушения, усталость, что не может быть объяснено заболеванием

печени [186, p. 236]. Депрессия может быть диагностирована у трети пациентов с положительным ВГС. Исследователями отмечается, что у больных с ЦП выявляется так же патологическая усталость, имеющая сильную корреляционную связь с депрессивной симптоматикой и качеством жизни [112, p. 962].

Плохой уровень качества жизни и усталость так же широко распространены среди пациентов с ХВГВ. По мнению исследователей, существуют связи между демографическими, психологическими, а также другими показателями качества жизни и усталостью, при этом вмешательства, направленные на устранение этих факторов, могут помочь снизить усталость у пациентов с ХВГВ [187].

Недавний всесторонний проведенный обзор, показал, что независимо от заболевания печени, ВГС снижает качество жизни у большинства хронически инфицированных пациентов, однако, на удивление, существует мало исследований, оценивающих качество жизни у пациентов с ХВГВ [188]. По данным различных исследователей, у ВГС-позитивных пациентов показатели качества жизни значительно хуже, чем у больных с другими заболеваниями печени, за исключением HBV-инфекции [189].

Некоторыми авторами установлено, что снижение показателей качества жизни одинаково влияет на пациентов как с HBV-инфекцией, так и HCV-инфекцией. Кроме того, различные результаты подтверждают важность усталости и депрессии как сильных предикторов качества жизни пациентов, подчеркивая необходимость стандартной психиатрической оценки в клинической практике. Управление усталостью и депрессией с помощью фармацевтических и (или) психологических вмешательств может не только улучшить качество жизни, но также улучшить биомедицинские результаты у пациентов с ХВГ [190]. Однако, учитывая, что в настоящее время качество жизни было определено как результат, имеющий большое значение в исследованиях и клинической практике при некоторых заболеваниях, исследование его детерминант становится существенной необходимостью в настоящее время [190, p. 114-9].

Таким образом, хронические вирусные гепатиты являются основными заболеваниями, которые могут повлиять на заболеваемость, качество жизни и смертность, что может привести к увеличению расходов в сфере здравоохранения. Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), является важным показателем для оценки лечения и прогноза пациентов с наличием ХВГ и оно часто имеет низкие показатели. На качество жизни пациентов с ХВГ влияют различные факторы, среди которых тяжесть заболевания, клинические симптомы и низкая самоэффективность. Своевременный скрининг и лечение пациентов с хроническим вирусным гепатитом были бы очень эффективными с точки зрения затрат и позволили бы значительно снизить заболеваемость и смертность. Использование специальных инструментов, предназначенных для оценки качества жизни, связанного с хроническим вирусным гепатитом, может значительно способствовать оценке таких вмешательств.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базах Городской инфекционной больницы г. Шымкента и гепатологического центра Областной клинической больницы г. Шымкента.

Проведение исследования одобрено локальными этическими комитетами Казахского медицинского университета непрерывного образования (Протоколы заседания ЛЭК №3 от 17.03.2020 г., №4 от 16.03.2021 г.) и Казахского национального университета имени С.Д. Асфендиярова (Протокол заседания ЛЭК №7 (130) от 30.05.2022 г.).

2.1 Общая характеристика больных

Объем материала: 233 пациента с установленным диагнозом хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит В+D, хронический вирусный гепатит С, цирроз печени вирусной этиологии. Пациенты находились на стационарном лечении в Городской инфекционной больнице г. Шымкента или состояли на диспансерном учете в гепатологическом центре на базе Областной клинической больницы г. Шымкента. Сбор основной информации, анализ демографических, клинико-лабораторных, инструментальных данных был проведен после получения от пациента письменного информированного согласия. Были строго соблюдены этические принципы проведения медицинского исследования с участием человека. Обследование пациентов проводилось с сентября 2020 года по март 2022 года.



Рисунок 1 – Городская инфекционная больница

Примечание – г. Шымкент

На рисунках 1, 2, 3 представлены основные клинические базы, на которых был проведен сбор исследовательского материала для диссертационного исследования.



Рисунок 2 – Областная клиническая больница

Примечание – г. Шымкент



Рисунок 3 – Вход в гепатологический центр Областной клинической больницы

Примечание – г. Шымкент

Критерии включения:

– больные с хроническими вирусными гепатитами, циррозами печени вирусной этиологии в возрасте старше 18 лет.

Критерии исключения:

- пациенты в возрасте младше 18 лет;
- пациенты с наличием беременности;
- больные с наличием онкологических заболеваний;
- больные с наличием кардиостимулятора;
- пациенты с наличием ожирения;
- пациенты с наличием острых форм вирусных гепатитов;
- пациенты с наличием психических расстройств в анамнезе;
- больные с интоксикацией психотропными препаратами;
- больные алкоголизмом.

Критерии отбора прошли 233 человека с хроническими вирусными гепатитами, циррозами печени вирусной этиологии, среди которых 66 человек (28,3%) были жителями г. Шымкента, 167 человек (71,6%) обратились из различных районов Туркестанской области: Сузакского, Сайрамского, Казыгуртского, Арысского, Сарыагашского, Мактаральского, Толебийского, Байдибекского и т.д.

Все больные с ХВГ были распределены по половому признаку: 111 человек (47,6%) составили мужчины, 122 человек (52,4%) составили женщины (таблица 1), средний возраст которых составил $47,14 \pm 14,1$ лет.

Таблица 1 – Распределение по полу пациентов с ХВГ

Пол	Больные с ХВГ (n = 233)	
	абсолютное число больных	%
Мужчины	111	47,6
Женщины	122	52,4

Проведен анализ возрастного диапазона больных с ХВГ. В возрасте 18-19 лет было 4 человек (1,7%), 20-29 лет - 25 человек (10,7%), 30-39 лет - 50 человек (21,5%), 40-49 лет - 52 человек (22,3%), 50-59 лет - 38 человек (16,3%), 60-69 лет - 59 человек (25,3%), 70-79 лет – 5 человек (2,2%) (таблица 2).

Таблица 2 – Возрастная структура пациентов с ХВГ

Возраст	Больные с ХВГ (n = 233)	
	абсолютное число больных	%
18-19 лет	4	1,7
20-29 лет	25	10,7
30-39 лет	50	21,5
40-49 лет	52	22,3
50-59 лет	38	16,3
60-69 лет	59	25,3
70-79 лет	5	2,2

Больные с ХВГ имели различную длительность заболевания: от 1 месяца до 20 лет и более. Пациенты имели разные клинические симптомы и лабораторные сдвиги, характерные различным степеням активности при ХВГ (таблица 3).

Таблица 3 – Параметры длительности заболевания у пациентов с ХВГ

Длительность заболевания	Больные с ХВГ (n = 233)	
	абсолютное число больных	%
До 1 года	28	12,1
До 5 лет	109	46,7
6-10 лет	73	31,3
11-20 лет	19	8,2
Более 20 лет	4	1,7

Нами был проведен анализ пациентов со следующими заболеваниями: хронический вирусный гепатит С - 42,1% (98 человек), хронический вирусный гепатит В – 16,7% (41 человек), хронический вирусный гепатит В+Д – 17,1% (40 человек), цирроз печени HBV-этиологии - 2,1% (5 человек), цирроз печени HCV-этиологии - 14,2% (33 человека), цирроз печени HBV+HDV этиологии - 7,7% (18 человек) (таблица 4).

Таблица 4 – Нозологическая характеристика больных с ХВГ

Диагноз	Больные с ХВГ (n = 233)	
	абсолютное число больных	%
Хронический вирусный гепатит В	41	16,7
Хронический вирусный гепатит С	98	42,1
Хронический вирусный гепатит В+Д	40	17,1
Цирроз печени HBV-этиологии	5	2,1
Цирроз печени HCV-этиологии	33	14,2
Цирроз печени HBV+ HDV этиологии	18	7,7

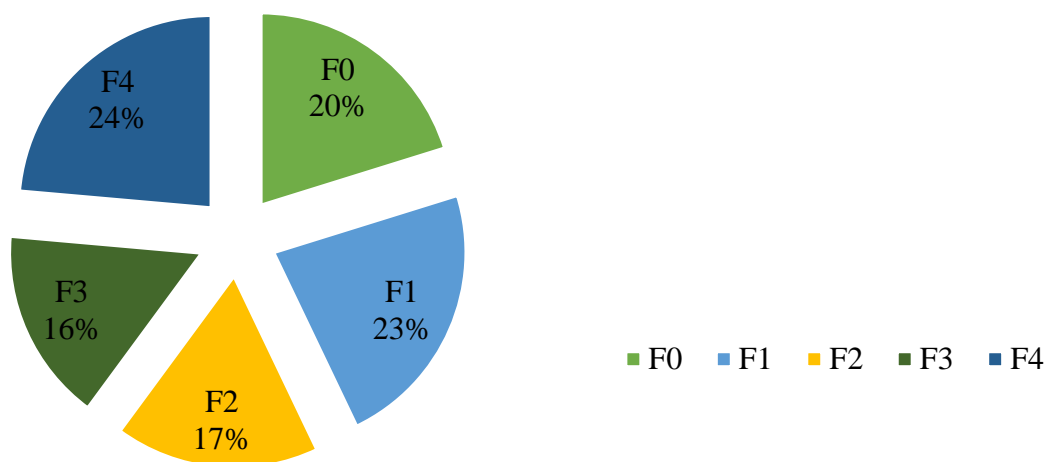


Рисунок 4 – Распределение пациентов с ХВГ по стадиям фиброза

Диаграмма (рисунок 4) демонстрирует 5 групп больных с ХВГ, которые были распределены согласно стадиям фиброза. Так в группу F₀ вошли 47 пациентов (20,2%), в группу F₁ - 52 больных (22,7%), в группу F₂ - 40 человек (17,2%), в группу F₃ - 38 больных (16,3%), группа F₄ составила 56 обследуемых больных (23,6%).

2.1.1 Общеклинические методы обследования

Согласно ходу текущего диссертационного исследования всем пациентам было проведено детальное обследование, в результате которого была осуществлена верификация диагноза или установлены критерии исключения.

Вторым шагом исследования явилось общеклиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб, клинических показателей и данных анамнеза. В процессе сбора анамнестических данных тщательно осуществлена детализация жалоб со стороны гепатобилиарной системы и изучены возможные причинные факторы ХВГ, такие как оперативные вмешательства, инвазивные медицинские и немедицинские процедуры, гемотрансфузии в прошлом, пересадка тканей и органов, парентеральное употребление инъекционных форм наркотиков, беспорядочные половые связи, профессиональный контакт с биологическими средами.

Следующим необходимым шагом служило изучение общего состояния пациента, в процессе которого была определена клиническая симптоматика диспепсического синдрома - снижение аппетита, боль и тяжесть в эпигастрии, наличие тошноты, рвоты. Определены другие немаловажные симптомы такие, как присутствие общей слабости, недомогания, раздражительности, головной боли, сниженной работоспособности.

Физикальное обследование состояло из осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации пациентов. Для установления интенсивности желтухи, имеющих телеангиэктазий и следов расчесов проведен осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Зафиксированы отеки на нижних конечностях, увеличение живота в объеме за счет жидкости, расширенные вены на передней стенке живота, при проведении пальпации и перкуссии установлены размеры печени и селезенки.

2.2 Неврологические методы обследования

Проведено исследование неврологического статуса, включающее в себя изучение у больного психического статуса, функции черепно-мозговых нервов, двигательной системы, мышечной силы, походки, статики, координации движений, поверхностной и глубокой чувствительности, рефлексов, вегетативной нервной системы. Детальная оценка когнитивного статуса приведена в отдельной главе.

2.3 Лабораторные методы обследования

В целях достижения поставленных задач кроме общеклинических методов исследований использовались лабораторные методы.

Общий анализ крови включал в себя подсчет уровня эритроцитов, тромбоцитов. Для изучения активности фиброгенеза были использованы косвенные маркеры фиброза (тромбоциты, АЛТ, АСТ). Биохимический анализ крови включал в себя такие показатели как АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ГГТП, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин. Синдром цитолиза оценивался по уровню сывороточных трансаминаз: минимальный цитолиз (до 3 норм), низкий цитолиз (4-5 норм), умеренный цитолиз (6-9 норм), высокий цитолиз (более 10 норм). Характер пигментного обмена (уровень билирубина и его фракций) у больных оценивался при помощи метода Ендрашика-Клегхорна-Грофа. Суть метода состоит из взаимодействия сульфаниловой кислоты с азотистокислым натрием, в результате которой образуется диазофенилсульфоновая кислота, которая реагируя с прямым билирубином сыворотки крови, дает розово-фиолетовое окрашивание. По уровню интенсивности цвета определяется уровень прямого билирубина. Затем к сыворотке крови добавляется кофеиновый реактив, превращающий непрямой билирубин в прямой и количественно определяется с диазореактивом. Интенсивность окрашивания напрямую свидетельствует об уровне билирубина в крови. Далее высчитывается разность между общим и прямым билирубином, которая указывает на количество непрямого билирубина.

Следующим методом изучения активности патологического процесса в печеночной ткани является тимоловая проба. Принцип метода заключается в определении уровня мутности сыворотки, после ее взаимодействия с раствором тимола в вероналовом буфере. Уровень помутнения сыворотки в последующем оценивается при помощи метода фото-калориметрирования. Данный анализ был взят у пациентов строго натощак.

Всем пациентам были определены уровни сывороточных трансаминаз-АЛТ, АСТ. Активность ферментов напрямую указывала на степень повреждения печеночных клеток. Нарастание активности аминотрансфераз, выявляемых в преджелтушном, желтушном периодах и при латентном течении вирусных гепатитов, служит главным показателем тяжести повреждения печеночных клеток. Степень активности заболевания устанавливается согласно результатам клинических и биохимических данных, в частности степени активности сывороточных трансаминаз (особенно концентрации АЛТ): слабовыраженная – содержание АЛТ в плазме превышает нормальный не более чем в 4-5 раз, умеренная – 6-9-кратное повышение уровня АЛТ, выраженная – концентрация АЛТ более чем в 10 раз превышает норму.

Оценка состояния холестаза у больных с ХВГ посредством определения щелочной фосфатазы методом Боданского, так увеличение уровня ЩФ демонстрировало присутствие холестаза у пациента. Другие методы диагностики активности холестаза включали в себя тест на уровень фермента ГГТП.

Следующим этапом было проведение серологических и вирусологических методов лабораторной диагностики – ИФА, ПЦР. Для обнаружения вирусов гепатитов, больным был применен иммуноферментный анализ (ИФА). В

лабораториях ГИБ г. Шымкента и ОКБ больным проведен ИФА с использованием стандартных тест-систем «Вектор-Бест» г. Новосибирск и «Препарат» г. Нижний Новгород.

У пациентов были обнаружены серологические маркеры вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBcore IgM), HCV-инфекции (анти-HCV), при ВГД-коинфекции - присутствие в сыворотке крови маркеров гепатитов В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-HDV IgM, анти-HDV IgG) в сыворотке крови.

Антитела IgG к вирусу гепатита D в сыворотке крови характеризовали не только процесс хронизации инфекции, но и позволяли диагностировать гепатит ранее не установленной этиологии. Далее пациентам была проведена вирусологическая диагностика HBV, HCV, HDV-инфекций (с целью анализа репликации вируса). В этих целях была проведена посредством полимеразной цепной реакции (качественный тест) с применением автоматизированных систем закрытого типа в режиме реального времени с нижней границей определения- 6-10 МЕ/мл (детекция ДНК вируса гепатита В, РНК HDV вируса гепатита D, РНК HCV вируса гепатита С).

2.4 Инструментальные методы обследования

В диагностических целях больным с ХВГ было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Проведена интерпретация ряда параметров печени и селезенки, таких как размеры органа, анатомическое расположение и отношение в пространстве к другим органам, его границы, структура и наличие включений.

В ходе исследования всем пациентам на базе гепатологического центра ОКБ была проведена непрямая ультразвуковая эластометрия с применением аппарата FibroScan 502 (Echosens, Париж, Франция). Были определены степень фиброзной трансформации печени или имеющегося факта цирроза. Основная концепция методики состояла в использовании индуцированных колебаний механического характера низкой частоты и характера, которые вызывали в печеночной ткани эластическую волну сдвига. Образующаяся скорость имела прямую пропорциональность к степени фиброза. В ходе проведения метода больному предлагалось на кушетке принять положение лежа на спине, рука тем временем максимально возможно отводилась за голову. После этого между седьмым и десятым межреберном промежутке по средней подмышечной линии в проекции правой доли печени правильно был расположен датчик. Полученные данные интерпретировались в зависимости от показателей эластичности печени, исчисляемые в килопаскалях (кПа). По итогу была оценена степень фиброза печени согласно показателям шкалы METAVIR: при степени F₀ диапазон значений составляет 1,5-5,8 кПа, при степени F₁ параметры равны 5,9-7,2 кПа, при степени F₂-7,3-9,5 кПа, при степени F₃-9,6-12,5 кПа, при степени F₄ более 12,5 кПа.

2.5 Нейропсихологические методы обследования

Обследование включало тестирование с использованием ряда шкал и тестов. Так как в настоящее время не существует общепринятого набора нейропсихологических тестов для диагностики мягкой когнитивной дисфункции, то были выбраны формализованные скрининговые методики с количественной оценкой полученных результатов, позволяющие оценить основные когнитивные функции (память, внимание, речь, зрительно-пространственные функции и регуляцию произвольной деятельности): Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Визуально-аналоговая шкала усталости, Шкала Бека и Гамильтона, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS), Опросник качества жизни EQ5D (EUROQUAL).

Выполнение клинического исследования когнитивной дисфункции было осуществлено посредством схемы со сбором анамнеза и применения Монреальской шкалы когнитивных функций MoCa, согласно которой проведена оценка различных когнитивных областей, включающих в себя, внимание и его концентрацию, зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, память, речь, абстрактное мышление, счет и ориентацию. По окончании использования Монреальской шкалы когнитивных функций MoCa осуществлялось суммирование баллов, при котором нормой считалось число набранных баллов от 26 до 30 (30 баллов-максимально возможные баллы).

Хроническая усталость оценивалась с использованием шкалы оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score). Это универсальный инструмент, включающий в себя 9 пунктов (вопросов), оценивающих степень усталости. Оценка каждого пункта варьирует от 1 до 7, где 1 означает значительное несогласие и 7 - полное согласие с предложенным вопросом, а итоговый балл представляет собой среднее значение 9 пунктов. Был подсчитан общий балл: оценка 4 или выше указывала на наличие хронической усталости.

Присутствие депрессии определялось с помощью опроса пациента по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), включающей в себя 17 пунктов. При осуществлении расчета: 9 из 17 пунктов имеют вариацию баллов от 0 до 4, оставшиеся 8 пунктов оцениваются от 0 до 2. Максимальное число баллов является 52. При сложении всех полученных данных осуществлена интерпретация результатов. Показатели в пределах 0-7 баллов считались нормой, число баллов от 8 до 13 баллов демонстрировало наличие легкого депрессивного расстройства, от 14 до 18 баллов отмечалось депрессивное расстройство средней степени тяжести, от 19 до 22 баллов считалось депрессивное расстройство тяжелой степени, итоговое суммарное количество баллов выше 23 указывало на имеющееся депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

Чтобы определить и измерить тяжесть тревожных и депрессивных симптомов, была использована Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), инструмент скрининга, который включает 14 вопросов с несколькими вариантами ответов, включающих в себя три области значений: от 0 до 7 баллов

– норма; от 8 до 10 баллов имеются субклинически выраженная тревога/депрессия; от 11 баллов и выше отмечаются клинически выраженная тревога/депрессия.

Затем пациентам предлагался опросник EQ-5D, состоящий из 5 разделов и позволяющий описать проблемы, связанные с перемещением пациента в пространстве, уходом за собой, привычной повседневной деятельностью, оценкой возможности пациента к работе, в том числе по дому, в его участии в делах семьи, проведении досуга; определением наличия боли или дискомфорта, а также отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне. Оценка каждого раздела была проведена в зависимости от степени выраженности проблемы: так показатель в 1 балл демонстрировал отсутствие нарушений, при значении 2 у пациента имелись умеренные нарушения, значение 3 указывало на присутствие выраженных нарушений. Оценка степени тяжести нарушений проводилась по 5 шкалам и итог данной оценки характеризовал собой количественное описание индивидуального EQ-5D-профиля качества жизни пациента. Согласно теоретическим данным, существует более 245 вариантов состояний здоровья, полученных в результате применения опросника. Далее проводилась общая оценка состояния здоровья при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и ее интерпретация, где диапазон значений варьировал от «0» и означал самое плохое здоровье, до «100», указывающий на самое хорошее состояние здоровья. Расчет EQ-5D-индекса проводился согласно определению средней оценки от 0 до 1, где 1 балл означает наилучшее качество жизни больных.

2.6 Статистические методы обработки данных

Проведение анализа данных осуществлено с помощью применения статистического программного обеспечения SPSS (Version 27.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) для Windows. Расчет сводных статистических данных выполнен по всем переменным, анализ нормального распределения данных проводилось с использованием аналитических методов (критерий Колмогорова-Смирнова). Оценка данных выполнена с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA), критерия хи-квадрат, корреляции Пирсона. Все значения p были двузначными, показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные переменные были выражены в виде среднее значение \pm стандартное отклонение.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты изучения заболеваемости по хроническим вирусным гепатитам в городе Шымкент и в Туркестанской области

Проведен ретроспективный анализ статистических показателей по хроническим вирусным гепатитам за период 2011-2020 гг. в Туркестанской области. Материалом исследования явились статистические данные Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга Туркестанской области за 2011-2020 годы.

Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами, впервые выявленными в Туркестанской области в 2011г. составила 13,62 на 100 тыс. населения, в 2012 г. - 34,38 на 100 тыс. населения, в 2013г. показатель составил 35,72 на 100 тыс. населения, в 2014 г. - 34,7 на 100 тыс. населения, в 2015 г. - 23,71 на 100 тыс. населения, в 2016 г. - 31,74 на 100 тыс. населения, в 2017 г. - 36,87 на 100 тыс. населения, в 2018 г. - отмечался пик заболеваемости и показатель составил 42,79 на 100 тыс. населения, рост заболеваемости наблюдался и в 2019 г., так показатель составил 41,27 на 100 тыс. населения, в 2020 г. - 20,74 на 100 тыс. населения. В 2020 году на территории Туркестанской области наблюдается рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, впервые выявленными в 1,5 раза по сравнению с 2011 годом рисунок 5 (диаграмма).

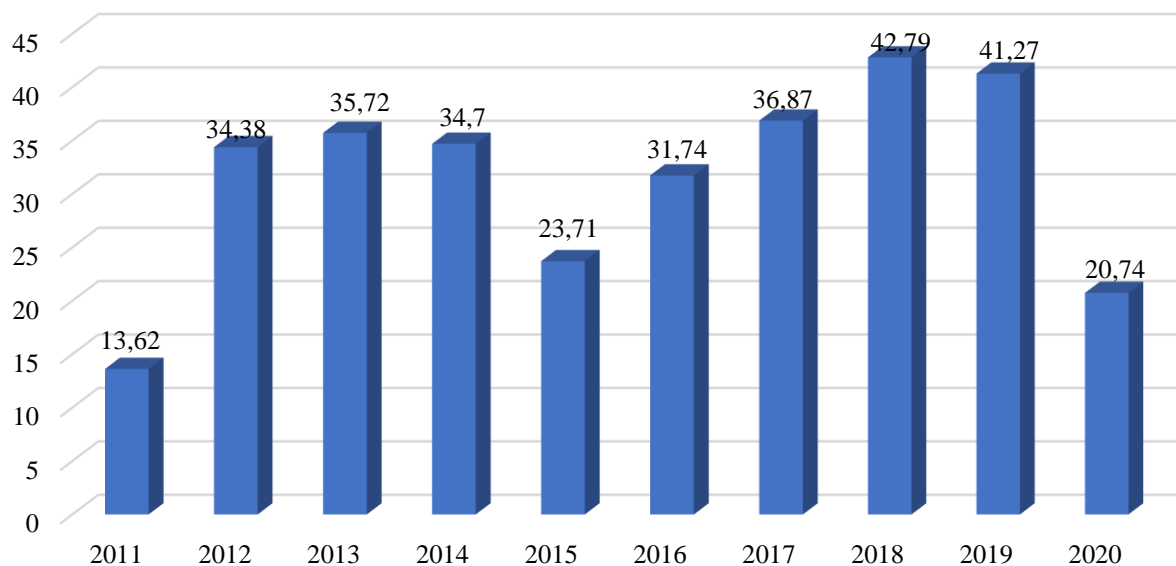


Рисунок 5 – Регистрация заболеваемости по впервые выявленным хроническим вирусным гепатитам в Туркестанской области из расчета на 100 тыс. населения за период 2011-2020 гг.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В в Туркестанской области в 2011 г. составила 7,06 на 100 тыс. населения, в 2012 г. - 16,32, пик заболеваемости был в 2013 г. показатель составил 18,45 на 100 тыс. населения, в

2014 г. - 16,19, в 2015 г. - 10,14, в 2016 г. - 13,60 на 100 тыс. населения, в 2017 г. - 21,69 на 100 тыс. населения, в 2018 г. отмечался рост заболеваемости и показатель составил 24,41 на 100 тыс. населения, в 2019 г. - 18,25 на 100 тыс. населения, в 2020 г. - 8,58 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости в 2020 году увеличился в 1,2 раза по сравнению с 2011 годом, рисунок 6 (диаграмма).

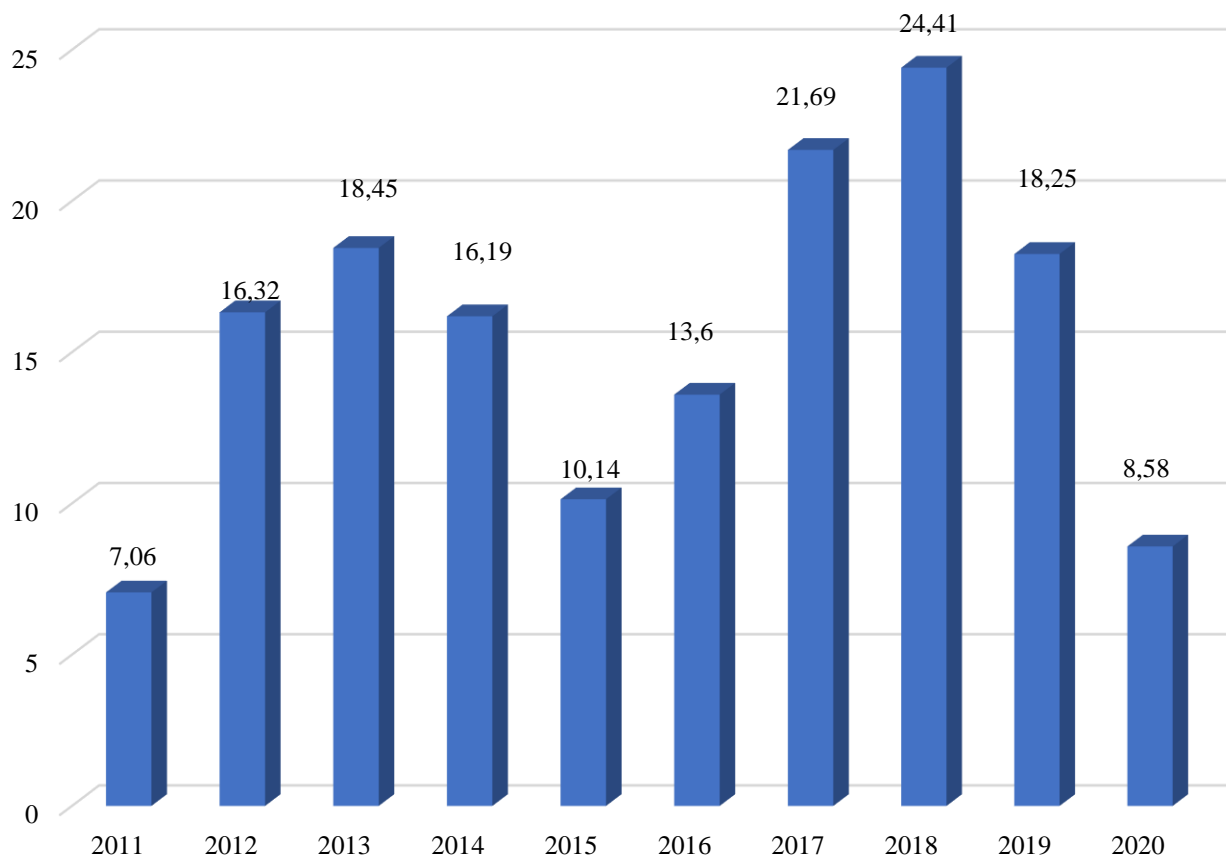


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В в Туркестанской области из расчета на 100 тыс. населения за период 2011-2020 гг.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С в 2011 г. составила 5,77 на 100 тыс. населения, в 2012 г. - 17,10, 2013 г. - 15,61, в 2014 г. - 16,41 на 100 тыс. населения, в 2015 г. показатель составил 12,68, в 2016 г. - 17,14 на 100 тыс. населения, в 2017 г. - 14,41 на 100 тыс. населения, в 2018 г. - 17,46 на 100 тыс. населения, в 2019 г. - 20,99 на 100 тыс. населения, в 2020 г. - 11,30 на 100 тыс. населения, рисунок 7 (диаграмма).

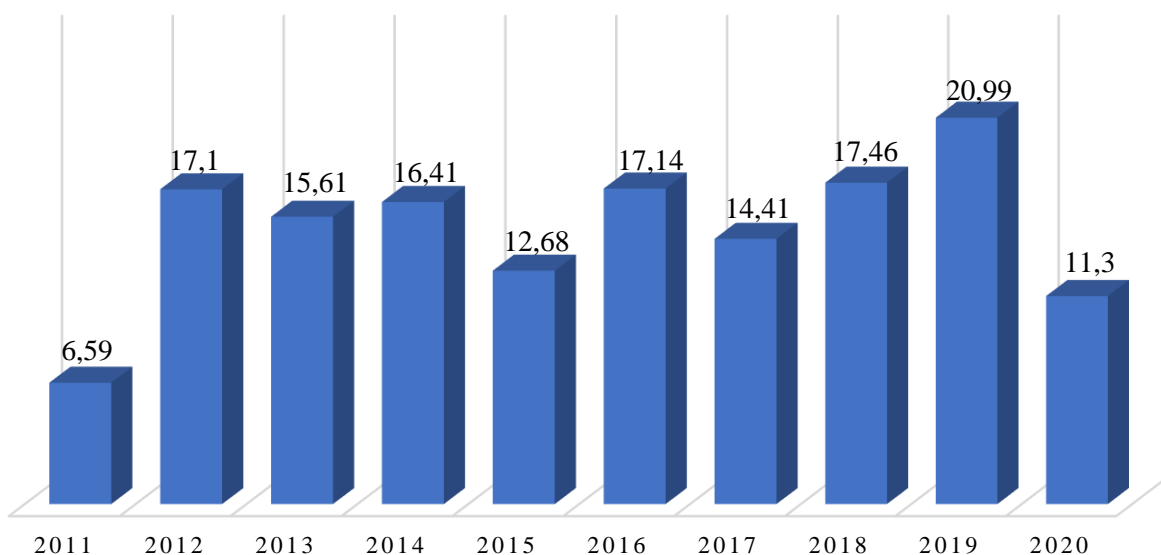


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С в Туркестанской области из расчета на 100 тыс. населения за период 2011-2020 гг.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом D в 2011 г. составила 0,19 на 100 тыс. населения, в 2012 г. - 0,37, 2013 г. - 0,48, в 2014 г. - 0,50, в 2015 г. показатель составил 0,43 на 100 тыс. населения, в 2016 г. - 0,75 на 100 тыс. населения, рост заболеваемости наблюдался в 2017 г. - 0,73 на 100 тыс. населения, в 2018 г 0,88 на 100 тыс. населения, в 2019 г. - 2,02 на 100 тыс. населения, в 2020 г. - 0,86 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости в 2020 году увеличился в 4,5 раз по сравнению с 2011 годом, рисунок 7 (диаграмма).

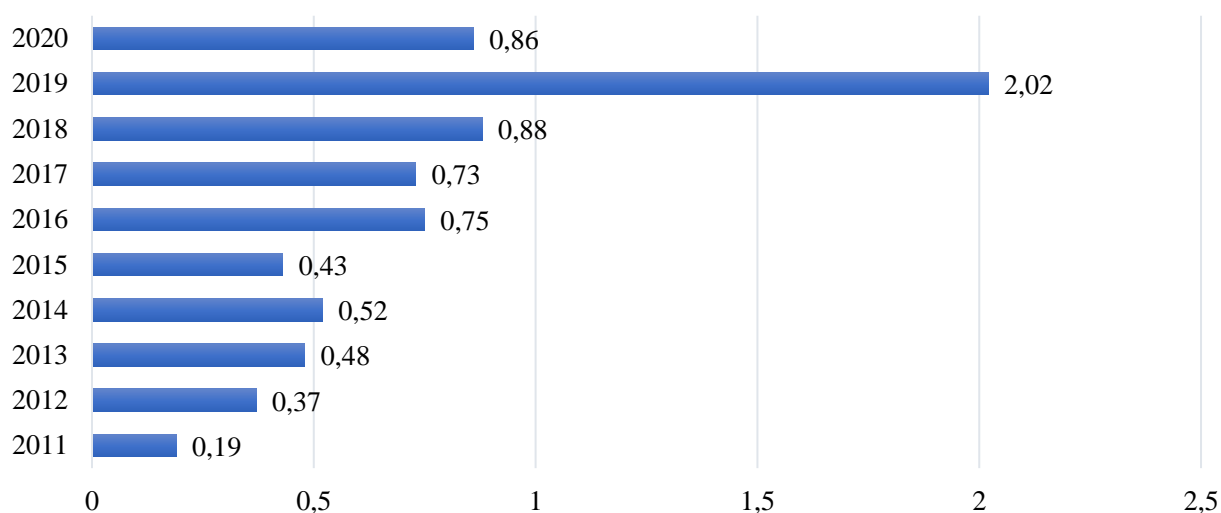


Рисунок 8 – Регистрация заболеваемости хроническим вирусным гепатитом D в Туркестанской области из расчета на 100 тыс. населения за период 2011-2020 гг.

Туркестанскую область и обретением городом Шымкент статуса города республиканского значения проведен анализ эпидемиологической ситуации по хроническим вирусным гепатитам. В г. Шымкент заболеваемость ХВГ В в 2017 г. составила 26,28 на 100 тыс. населения, в 2018 г. составила 27,92 на 100 тыс. населения, в 2019 г. 23,14 на 100 тыс. населения, в 2020 г. 11,48 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С в 2017 г. составила 25,86 на 100 тыс. населения, в 2018 г. составила 30,64 на 100 тыс. населения, в 2019 г. 28,93 на 100 тыс. населения в 2020 г. 17,08 на 100 тыс. населения, хроническим вирусным гепатитом D в 2017 г. составила 0,00 на 100 тыс. населения, в 2018 г. составила 0,21 на 100 тыс. населения, в 2019 г. 0,51 на 100 тыс. населения, в 2020 г. 0,09 на 100 тыс. населения, рисунок 8 (диаграмма).

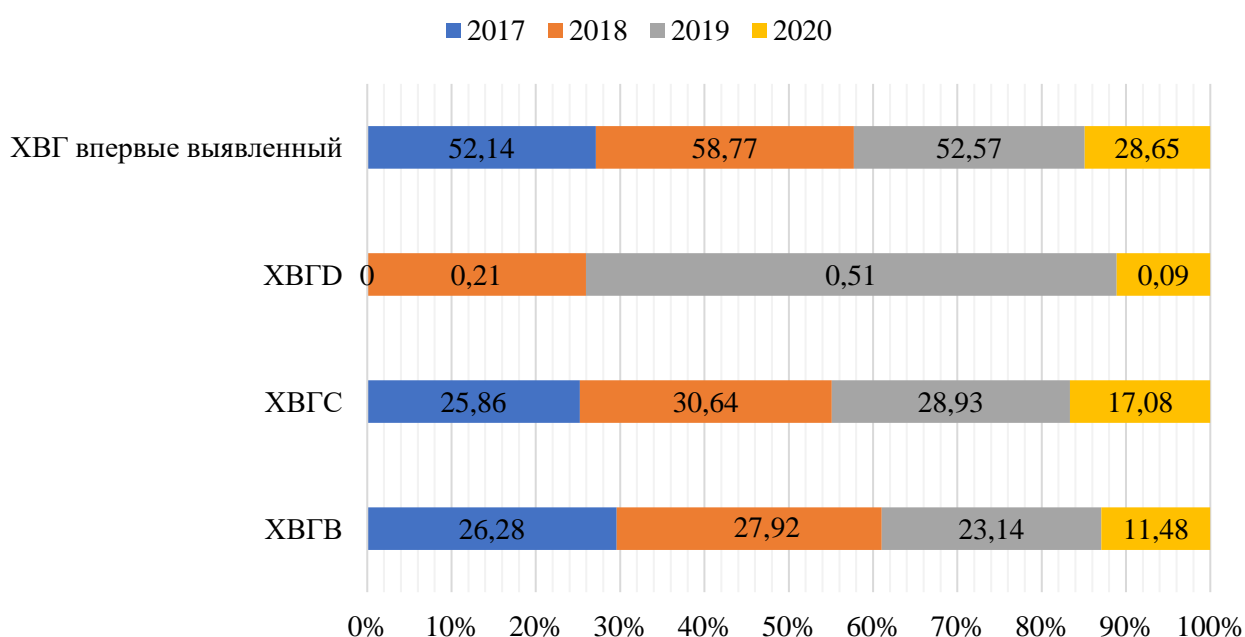


Рисунок 9 – Динамика заболеваемости хроническим вирусными гепатитами в г. Шымкент из расчета на 100 тыс. населения за период 2011-2020 гг.

Показатель заболеваемости ХВГ в Республике Казахстан в 2018г. составила 35,01 на 100 тыс. населения, в Туркестанской области 41,96 на 100 тыс. населения, в г. Шымкент 57,31 на 100 тыс. населения. В 2019г. показатель заболеваемости в Республике Казахстан составил 31,43 на 100 тыс. населения, в Туркестанской области 39,88 на 100 тыс. населения, в г. Шымкент 50,65 на 100 тыс. населения. В 2020г. показатель заболеваемости в Казахстане составил 33,34 на 100 тыс. населения, в Туркестанской области 20,36 на 100 тыс. населения, в г. Шымкент 28,08 на 100 тыс. населения. В Туркестанской области и г. Шымкент показатели заболеваемости ХВГ превышают среднереспубликанский уровень почти в 2 раза. В динамике наблюдается картина увеличения заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, однако в 2020г., незначительное

снижение, по сравнению, с 2019г, что вероятно связано с эпидемиологической ситуацией по коронавирусной инфекции (COVID-19), рисунок 9 (диаграмма).

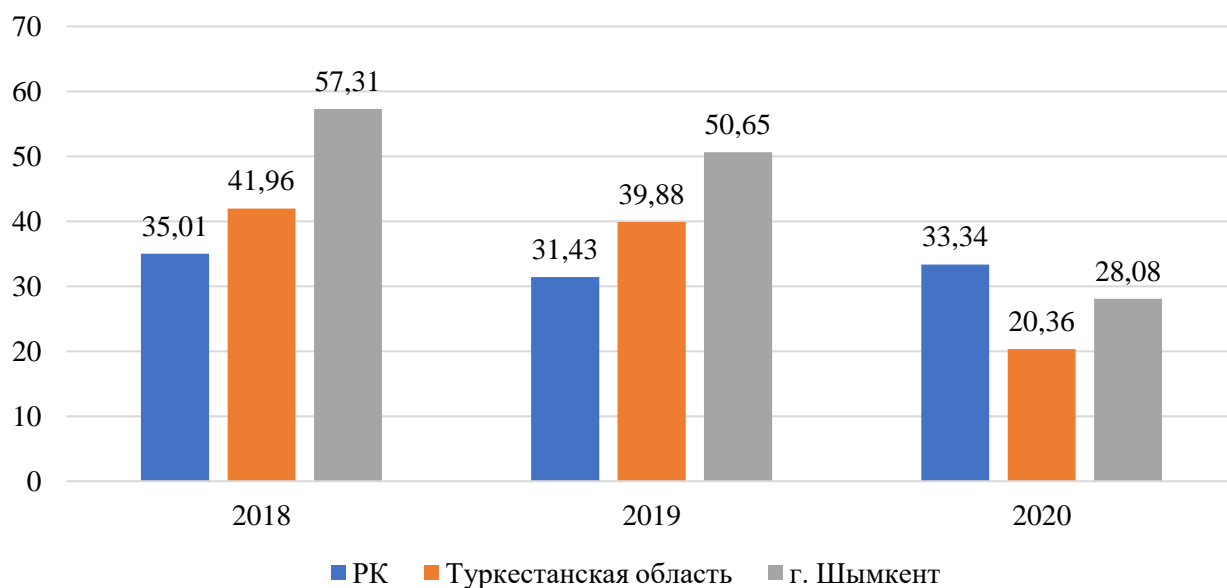


Рисунок 10 – Регистрация заболеваемости по хроническим вирусным гепатитам в Республике Казахстан, Туркестанской области и г. Шымкент из расчета на 100 тыс. населения за период 2018-2020 гг.

Таким образом, проведенный анализ эпидемиологической ситуации свидетельствует о тенденции к росту заболеваемости хроническими вирусными гепатитами С, В, D. Увеличение показателей заболеваемости явилось следствием расширения охвата скрининговых исследований среди категории подлежащих пациентов.

3.2 Анализ клинической картины и стадий фиброза у больных с хроническими вирусными гепатитами

У больных с ХВГ были изучены основные клинические синдромы и симптомы на различных стадиях фиброза. У пациентов с ХВГ наблюдалась склонность нарастания клинических проявлений с возрастанием стадии фиброза, при этом отмечалась вариабельность клинической симптоматики. Астеновегетативный и болевой синдромы у 100% пациентов отмечались на стадиях фиброза F₀-F₄. Наиболее частыми диспепсическими нарушениями у пациентов являлись тошнота и рвота, так, тошнота регистрировалась у 21,5% пациентов на стадии F₀, у 43,5% больных - на стадии F₁, 28,7% больных - на стадии F₂, в 43,6% случаев были жалобы на тошноту на стадии F₃ и 46,2% на стадии F₄. Жалобы на рвоту предъявляли 17,5% больных на стадии F₀, у 25,6% больных на стадии F₁, у 21,3% больных на стадии F₂, у 25,6% больных на стадии F₃ и у 26,7% на стадии F₄. Синдром желтухи отмечался у 12,6% пациентов на стадии F₀, в 13,5% случаев на стадии F₁, у 12,5% пациентов на стадии F₂, в 14,2% случаев на стадии F₃ и в 38,7% на стадии F₄. Жалобы на артралгию предъявляли

16,7% больных на стадии F₀, 19,3% больных на стадии F₁, 25,0% больных на стадии F₂, 12,5% пациентов на стадии F₃ и 18,3% больных на стадии F₄. Гепатомегалия установлена у 45,5% пациентов на стадии F₀, у 26,8% пациентов на стадии F₁, у 28,5% пациентов на стадии F₂, у 19,7% пациентов на стадии F₃ и у 45,6% на стадии F₄. Спленомегалия диагностирована у 20,1% пациентов на стадии F₀, у 16,7% пациентов на стадии F₁, у 21,3% пациентов на стадии F₂, у 36,8% пациентов на стадии F₃ и у 46,2% на стадии F₄. Синдром холестаза установлен в 8,6% случаев на стадии F₀, в 6,1% случаев на стадии F₁, в 4,2% случаев на стадии F₂, в 6,4% на стадии F₃ и в 18,3% случаев на стадии F₄. Наличие геморрагического синдрома и синдрома портальной гипертензии было установлено у больных со стадиями фиброза F₃ и F₄. Геморрагический синдром выявлялся у 7,8% пациентов на стадии F₃ и у 18,3% больных на стадии F₄. Наличие синдрома портальной гипертензии диагностировано у 19,7% пациентов на стадии F₃ и у 45,6% пациентов на стадии F₄ (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение групп больных с ХВГ по клиническим синдромам и симптомам в зависимости от стадии фиброза

Параметры клинических синдромов и симптомов	F ₀ (N = 47)	F ₁ (N = 53)	F ₂ (N = 40)	F ₃ (N = 38)	F ₄ (N = 55)
Астеновегетативный синдром	100% (47 чел.)	100% (53 чел.)	100% (40 чел.)	100% (38 чел.)	100% (55 чел.)
Болевой синдром (дискомфорт и тяжесть в правом подреберье)	100% (47 чел.)	100% (53 чел.)	100% (40 чел.)	100% (38 чел.)	100% (55 чел.)
Диспепсический синдром					
Тошнота	21,5% (10 чел.)	43,5% (23 чел.)	28,7% (11 чел.)	43,6% (16 чел.)	46,2% (25 чел.)
Рвота	17,5% (8 чел.)	25,6% (13 чел.)	21,3% (8 чел.)	25,6% (9 чел.)	26,7% (15 чел.)
Синдром желтухи	12,6% (6 чел.)	13,5% (7 чел.)	12,5% (5 чел.)	14,2% (5 чел.)	38,7% (21 чел.)
Синдром артралгии	16,7% (7 чел.)	19,3% (10 чел.)	25,0% (10 чел.)	12,5% (4 чел.)	18,3% (10 чел.)
Гепатомегалия	45,5% (21 чел.)	26,8% (14 чел.)	28,5% (11 чел.)	19,7% (7 чел.)	45,6% (24 чел.)
Спленомегалия	20,1% (9 чел.)	16,7% (8 чел.)	21,3% (8 чел.)	36,8% (13 чел.)	46,2% (25 чел.)
Синдром холестаза (кожный зуд)	8,6% (4 чел.)	6,1% (3 чел.)	4,2% (2 чел.)	6,4% (2 чел.)	18,3% (10 чел.)
Геморрагический синдром	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	7,8% (3 чел.)	18,3% (10 чел.)
Синдром портальной гипертензии	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	19,7% (7 чел.)	45,6% (24 чел.)

Из этого следует, что у пациентов на стадиях F₀, F₁, F₂ доминировали субъективные жалобы и клинические проявления активности заболевания. Однако, у больных со стадиями фиброза F₃ и F₄ к существующим клиническим

симптомам присоединялись явления геморрагического синдрома и синдрома портальной гипертензии.

Все пациенты с ХВГ были распределены по стадиям фиброза печени, по возрасту, гендерному признаку, длительности заболевания, уровню АЛТ и АСТ. Клинические и демографические характеристики пациентов с ХВГ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Клинические и демографические характеристики пациентов с ХВГ

Характеристика	Общее количество (N = 233)	F ₀ (N = 47)	F ₁ (N = 53)	F ₂ (N = 40)	F ₃ (N = 38)	F ₄ (N = 55)
Возраст (годы) Диапазон (Min-Max) среднее значение ± стандартное отклонение	18-75 47,1±14,1	19-66 40,0±13,5	25-72 47,4±13,8	25-72 46,1±14,0	26-70 48,2±14,3	20-75 52,6±12,9
Пол (N, %) Мужчины	111 (47,6%)	27 (57,4%)	21 (39,6%)	21 (52,5%)	17 (44,7%)	25 (45,5%)
Женщины	122 (52,4%)	20 (42,6%)	32 (60,4%)	19 (47,5%)	21 (55,3%)	30 (54,5%)
Длительность заболевания среднее значение ± стандартное отклонение	5,5±4,6	5,0±4,1	4,6±2,9	6,3±5,5	5,1±5,5	6,6±4,9
Фиброз (кПа) Медиана среднее значение ± стандартное отклонение	10,7±7,9	4,8±0,6	6,6±0,3	8,1±0,7	10,7±0,8	21,8±9,6
Уровень АЛТ среднее значение ± стандартное отклонение	56,1±49,4	31,3±19,9	54,8±50,5	51,7±38,9	62,7±50,6	77,1±61,8
Уровень АСТ среднее значение ± стандартное отклонение	49,5±41,3	29,4±17,7	43,4±31,0	46,6±30,1	54,3±44,6	71,5±57,0
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л) среднее значение ± стандартное отклонение	201,6±42,5	212,1±31,5	214,5±45,3	216,8±52,2	195±35,4	159,2±45,4

Так среднее значение возраста у общего количества больных с ХВГ составило 47,1±14,1 лет. У первой группы больных со стадией фиброза F₀ среднее значение возраста было 40,0±13,5 лет, у пациентов со стадией F₁ средний возрастной диапазон составил 47,4±13,8 лет, у больных со стадией F₂ 46,1±14,0

лет, у пациентов со стадией F₃- 48,2±14,3 лет, у больных со стадией F₄-52,6±12,9 лет.

Со стадией фиброза F₀ мужчин было 57,4% (27 чел.), женщин 42,6% (20 чел.), со стадией фиброза F₁ мужчин 39,6% (21 чел.), женщин 60,4% (32 чел.), со стадией фиброза F₂ мужчин 52,5% (21 чел.), женщин 47,5% (19 чел.), со стадией фиброза F₃ мужчин 44,7% (17 чел.), женщин 55,3% (21 чел.), со стадией фиброза F₄ мужчин 45,5% (25 чел.), женщин 54,5% (30 чел.).

Средняя длительность заболевания у общего числа пациентов составила 5,5±4,6 лет, из них у больных со стадией фиброза F₀-5,0±4,1 лет, у пациентов со стадией фиброза F₁ была 4,6±2,9 лет, у больных со стадией фиброза F₂-6,3±5,5 лет, со стадией фиброза F₃-5,1±5,5, у пациентов со стадией фиброза F₄-6,6±4,9 лет.

Среднее значение фиброза у общего количества больных составило 10,7±7,9 kPa, на стадии F₀ средний показатель был равен 4,8±0,6 kPa, на стадии F₁-6,6±0,3 kPa, на стадии F₂-8,1±0,7kPa, на стадии F₃-8,1±0,7kPa, стадии F₄-21,8±9,6kPa,

Средний уровень АЛТ у общего числа больных был равен 56,1±49,4 Ед/л, на стадии F₀ средний показатель был равен 31,3±19,9 Ед/л, на стадии F₁-54,8±50,5 Ед/л, на стадии F₂-51,7±38,9 Ед/л, на стадии F₃-62,7±50,6 Ед/л, на стадии F₄-77,1±61,8 Ед/л.

Среднее значение уровня АСТ у общего количества больных составило 49,5±41,3 Ед/л, на стадии F₀ средний показатель был равен 29,4±17,7 Ед/л, на стадии F₁- 43,4±31,0 Ед/л, на стадии F₂- 46,6±30,1Ед/л, на стадии F₃- 54,3±44,6 Ед/л, на стадии F₄ средний показатель ровнялся 71,5±57,0 Ед/л.

Среднее значение уровня тромбоцитов у общего числа пациентов было 201,6±42,5x10⁹/л, у больных на стадии фиброза F₀ количество тромбоцитов в среднем составило 212,1±31,5 x10⁹/л, у пациентов на стадии F₁ -214,5±45,3x10⁹/л, у пациентов на стадии F₂ - 216,8±52,2x10⁹/л, у пациентов на стадии F₃ - 195±35,4x10⁹/л и у пациентов на стадии F₄ среднее число тромбоцитов составило 159,2±45,4x10⁹/л. Так, у пациентов со стадиями фиброза F₀-F₃ количество тромбоцитов находилось в пределах нормы со склонностью к постепенному уменьшению уровня, согласно увеличения стадии фиброза печени.

Установленная тромбоцитопения на стадии фиброза F₄ указывала о формировании печеночно-клеточной недостаточности.

У пациентов с ХВГ был определен уровень вирусной нагрузки, так уровень вирусной нагрузки при хроническом вирусном гепатите В считался высоким при значении более 2x10³ копий/мл, при хроническом вирусном гепатите С более 2x10⁶ копий/мл. Высокий уровень вирусной нагрузки установлен у 9% пациентов со стадией F₀, у 13,6% больных со стадией F₁, у 6,8% больных со стадией F₂, у 11,3% больных со стадией F₃ и у 9% пациентов со стадией фиброза F₄. У больных с ХВГ С высокий уровень вирусемии диагностирован у 3,8% пациентов со стадией F₀, у 6,1% больных со стадией F₁, у 6,1% больных со стадией F₂, у 7,6% пациентов со стадией F₃ и у 13,6% пациентов со стадией фиброза F₄ (таблица 7).

Таблица 7 – Уровень вирусной нагрузки у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Хронический вирусный гепатит В (N = 44)		Хронический вирусный гепатит D (N = 57)		Хронический вирусный гепатит С (N = 132)	
	норма	более 2x10 ³ копий/мл	норма	более 2x10 ³ копий/мл	норма	более 2x10 ⁶ копий/мл
F ₀	25% (11 чел.)	9% (4 чел.)	1,7% (1 чел.)	7% (4 чел.)	18,1% (24 чел.)	3,8% (5 чел.)
F ₁	11,3% (5 чел.)	13,6% (6 чел.)	7% (4 чел.)	5,3% (3 чел.)	20,5% (27 чел.)	6,1% (8 чел.)
F ₂	6,8% (3 чел.)	6,8% (3 чел.)	19,3% (11 чел.)	10,5% (6 чел.)	6,1% (8 чел.)	6,1% (8 чел.)
F ₃	6,8% (3 чел.)	11,3% (5 чел.)	8,8% (5 чел.)	8,8% (5 чел.)	6,8% (9 чел.)	7,6% (10 чел.)
F ₄	4,5% (2 чел.)	9% (4 чел.)	7% (4 чел.)	27,3% (12 чел.)	10,6% (14 чел.)	13,6% (18 чел.)

3.3 Результаты оценки когнитивных нарушений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

В целях выявления нарушения когнитивных функций у пациентов с ХВГ была применена Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Распределение больных осуществлялось согласно суммарным набранным баллам по Шкале MoCa (норма 26-30 баллов). В частности, на стадии F₀ результаты ниже 26 баллов получили 6 человек (12,7%), на стадии F₁ - 13 пациентов (24,47%), на стадии F₂ - 15 больных (37,5%), на стадии F₃ - 18 пациентов (47,3%), на стадии на стадии F₄ - 26 больных (50,1%). На стадии F₀ у 87,3% пациентов показатели по шкале MoCa были в пределах нормы, у 12,7% пациентов отмечались легкие когнитивные нарушения, на стадии F₁ у 75,53% пациентов результаты в пределах нормы, у 20,7% больных-легкие когнитивные нарушения, у 3,77% - выраженные когнитивные нарушения. У пациентов на стадии F₂ у 62,5% больных показатели в пределах нормы, у 32,5% регистрировались легкие когнитивные нарушения, у 5% больных выраженные когнитивные нарушения, на стадии F₃ у 52,7% пациентов показатели были в пределах нормы, у 36,8% выявлены легкие когнитивные нарушения, у 10,5% выраженные когнитивные нарушения. В 45,46% случаев у пациентов на стадии F₄ показатели были в пределах нормы, в 40% - легкие когнитивные нарушения, у 14,5% выраженные когнитивные нарушения, 11 (диаграмма).

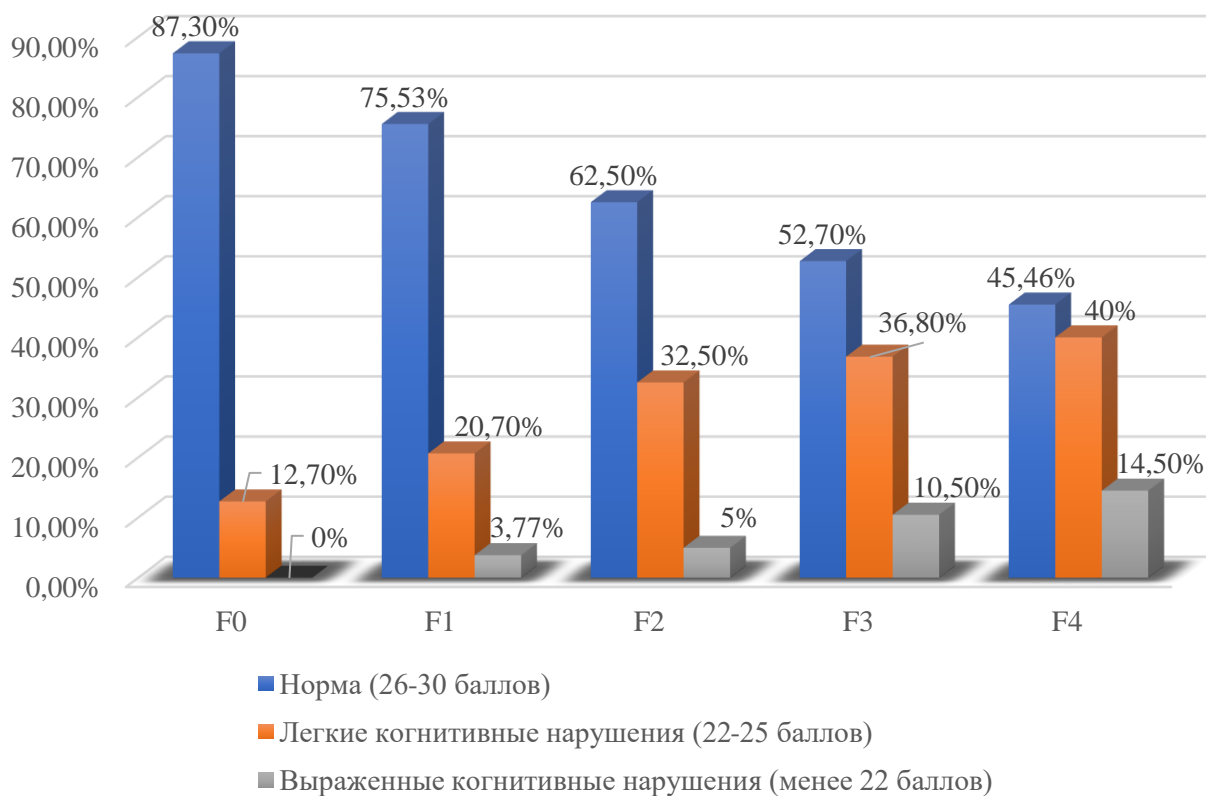


Рисунок 11 – Результаты MoCa теста у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза

Пациенты были распределены согласно количеству набранных баллов, так среднее количество баллов по Шкале MoCa у пациентов на стадии F₀ - 28±1,0, у больных на стадии F₁ - 25±1,9, на стадии F₂ - 25±1,0, на стадии F₃ - 24±1,0, на стадии F₄ - 23,58±1,0 (таблица 8).

Таблица 8 – Среднее количество баллов по Шкале MoCa у пациентов с ХВГ

Характеристика	Общее количество (N = 233)	F ₀ (N=47)	F ₁ (N=53)	F ₂ (N=40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N=55)
Когнитивная функция MoCa (среднее значение ±стандартное отклонение)	25±1,04	28±1,0	25±1,9	25±1,0	24±1,0	23,58±1,0

Так, 35% больных на стадии F₀, 37% больных на стадии F₁, 40% больных на стадии F₂, 42% больных на стадии F₃, у 45% больных на стадии F₄ имели трудности с выполнением тестов на зрительно-конструктивные и исполнительные навыки.

При отложенном воспроизведении (через 5 минут) имели трудности в воспоминании 2 и более слов у 23% больных на стадии F₀, у 32% больных на стадии F₁, у 41% больных на стадии F₂, у 45% больных на стадии F₃, у 52% пациентов на стадии F₄.

При оценивании внимания отмечались ошибки у 21% больных на стадии F₀, у 24% больных на стадии F₁, у 32% пациентов на стадии F₂, у 45% пациентов на стадии F₃, у 51% пациентов на стадии F₄.

При анализе заданий на абстрактное мышление регистрировались ошибки при осуществлении заданий у 18% пациентов на стадии F₀, у 25% пациентов на стадии F₁, 28% пациентов на стадии F₂, 29% пациентов на стадии F₃, у 44% пациентов на стадии F₄. Нарушение ориентации во времени и пространстве были установлены у 2% больных на стадии F₃, у 4% пациентов на стадии F₄, вместе с тем ошибки имели связь с указанием нынешней даты.

Диапазон нейропсихологических расстройств у пациентов с ХВГ представлен дисфункцией зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, краткосрочной памяти, внимания, абстрактного мышления (таблица 9).

Таблица 9 – Ошибки, выявленные при выполнении заданий у больных с ХВГ по результатам опроса по шкале MoCa

Ошибки, выявленные при выполнении заданий	F ₀ (N=47)	F ₁ (N=53)	F ₂ (N=40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N=55)
Ошибки при выполнении заданий на зрительно-конструктивные и исполнительные навыки	35% (16 чел.)	37% (19 чел.)	40% (16 чел.)	42% (16 чел.)	45% (25 чел.)
Ошибки при отсроченном воспроизведении (через 5 минут затруднялись вспомнить 2 и более слова)	23% (10 чел.)	32% (16 чел.)	41% (17 чел.)	45% (17 чел.)	52% (28 чел.)
Ошибки при выполнении заданий на внимание	21% (9 чел.)	24% (12 чел.)	32% (12 чел.)	45% (17 чел.)	51% (27 чел.)
Ошибки при выполнении заданий на абстрактное мышление	18% (8 чел.)	25% (13 чел.)	28% (11 чел.)	29% (11 чел.)	44% (24 чел.)
Нарушения ориентации во времени и пространстве (ошибки были связаны с указанием текущей даты)	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	2% (1 чел.)	4% (2 чел.)

Таблица 10 – Средние показатели MoCa у больных с ХВГ (N=233)

Параметр	MoCa *			
	N	среднее значение MoCa	стандартное отклонение	p-value
1	2	3	4	5
Возраст*				0.000
18-19 лет	4	28	1,5	
20-29 лет	25	27,6	1,6	
30-39 лет	50	27,4	2,1	
40-49 лет	52	26,8	2,3	
50-59 лет	38	24,7	3,4	
60-69 лет	59	24,1	3,4	
70-79 лет	5	24,0	3,2	

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
Пол**				0.925
Мужчины	111	26,1	2,5	
Женщины	122	25,7	3,5	
Заболевание*				0.106
ХВГВ	44	26,3	2,7	
ХВГС	132	26,3	2,7	
ХВГD	57	24,9	3,6	
Длительность заболевания*				0.595
До 1 года	28	26,6	2,7	
До 5 лет	109	26,0	3,1	
6-10 лет	73	25,7	3,1	
11-20 лет	19	25,5	3,4	
Более 20 лет	4	23,5	5,2	
Фиброз*				0.001
F ₀	47	28	1,0	
F ₁	53	25	1,9	
F ₂	40	25	1,0	
F ₃	38	24	1,0	
F ₄	55	23,5	1,0	
Уровень АЛТ**				0.333
Норма	34	26,4	2,9	
Повышенный	199	25,8	3,1	
Уровень АСТ**				0.084
Норма	47	26,5	3,0	
Повышенный	186	25,8	3,1	
Вирусная нагрузка**				0.445
Низкая вирусная нагрузка	131	26,1	3,0	
Высокая вирусная нагрузка	102	25,7	3,2	
* – Тест Крускала-Уоллиса				
** – Манна-Уитни				

В таблице 10 представлены результаты анализа, проведенного для оценки факторов, влияющих на суммарные баллы MoCa при оценке когнитивных расстройств у пациентов с хроническим вирусными гепатитами. Было обнаружено, что возраст ($p < 0.000$), стадия фиброза печени ($p < 0.001$) в значительной степени имели связь с показателями MoCa.

Проведенный множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что возраст ($p < 0.023$) и длительность заболевания ($p < 0.002$) были переменными, существенно связанными с когнитивными нарушениями у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (таблица 11).

Таблица 11 – Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на когнитивные нарушения у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на разных стадиях фиброза (N=233)

Параметр	Многомерный логистический регрессионный анализ	
	beta	p-value
Возраст	-0.472	0.023
Пол	-0.113	0.414
Длительность заболевания	0.539	0.002
Этиология ХВГ	0.063	0.731
Стадия фиброза	-0.163	0.507
Уровень АЛТ	0.011	0.896
Уровень АСТ	-0.104	0.223
Вирусная нагрузка	-0.059	0.373
Регрессионный анализ	R Square Adjusted = 0.106	

Таким образом, наблюдается разнообразный спектр когнитивных нарушений при хронических вирусных гепатитах на различных стадиях фиброза, в частности и на ранних.

Сложность выявления когнитивных расстройств при хронических вирусных гепатитах обусловлена тем, что применяемый в настоящее время многообразный диапазон нейропсихологических инструментов недостаточно полно отражает степень и характер когнитивных нарушений у данного контингента больных.

3.4 Характеристика неврологического статуса у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени

Далее больным с ХВГ была проведена оценка неврологического статуса путем детального неврологического обследования в различных областях: черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (мышечная масса, тонус и сила), рефлексы (глубокие сухожильные и поверхностные рефлексы), чувствительной сферы (боль, поверхностная и глубокая чувствительность), координация и походка, высшие мозговые функции (оценка когнитивных функций).

Распространенность неврологических проявлений в исследуемой популяции составила 49,4% (115 человек), доминирование нарушений со стороны периферической нервной системы наблюдалось у 43% (100 человек). Периферическая невропатия была довольно распространена и присутствовала примерно у половины пациентов 49,4% (115 человек). Когнитивные нарушения были выявлены у 35,2% (82 человек). Распространенность и клиническая картина неврологических проявлений у больных с ХВГ на различных стадиях фиброза приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Распространенность и клиническая картина неврологических проявлений у больных с ХВГ

Переменная	F ₀ (N=47)	F ₁ (N=53)	F ₂ (N=40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N=55)
Неврологические проявления					
Имеются	21,3% (10 чел.)	41,5% (22 чел.)	62,5% (25 чел.)	76,3% (29 чел.)	81,8% (45 чел.)
Отсутствуют	78,7% (37 чел.)	58,5% (31 чел.)	37,5% (15 чел.)	23,7% (9 чел.)	18,2% (10 чел.)
Расстройства ЦНС	14,8% (7 чел.)	18,8% (10 чел.)	35% (14 чел.)	42,1% (16 чел.)	45,4% (25 чел.)
Расстройства ПНС	17% (8 чел.)	22,6% (12 чел.)	50% (20 чел.)	73,6% (28 чел.)	58,2% (32 чел.)

У пациентов с ХВГ отмечалась тенденция нарастания неврологических проявлений с увеличением стадии фиброза. При этом неврологическая симптоматика при этом была весьма вариабельна (таблица 13).

Таблица 13 – Частота регистрации неврологических проявлений у больных с ХВГ на различных стадиях фиброза

Симптомы	F ₀ (N=47)	F ₁ (N=53)	F ₂ (N=40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N=55)
Головная боль	10,6% (5 чел.)	22,6% (12 чел.)	45% (18 чел.)	71% (27 чел.)	83,6% (46 чел.)
Головокружение	2,1% (1 чел.)	7,5% (4 чел.)	7,5% (4 чел.)	18,4% (7 чел.)	16,3% (9 чел.)
Тошнота	25,5% (12 чел.)	24,5% (13 чел.)	45% (18 чел.)	57,8% (22 чел.)	58,1% (32 чел.)
Боли в глазных яблоках	2,1% (1 чел.)	7,5% (4 чел.)	20% (8 чел.)	21% (8 чел.)	21,8% (12 чел.)
Расстройство сна	17,0% (8 чел.)	28,3% (15 чел.)	40% (16 чел.)	50% (19 чел.)	70,1% (39 чел.)
Эмоциональная лабильность	10,6% (5 чел.)	9,4% (5 чел.)	10% (10 чел.)	45% (18 чел.)	58,1% (32 чел.)
Нарушение концентрации внимания	21% (9 чел.)	24% (12 чел.)	32% (12 чел.)	45% (17 чел.)	51% (27 чел.)
Ухудшение памяти	23% (10 чел.)	32% (16 чел.)	41% (17 чел.)	45% (17 чел.)	52% (28 чел.)
Снижение слуха	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	5,2% (2 чел.)	7,2% (5 чел.)
Сухожильная гипорефлексия	0% (0 чел.)	3,7% (2 чел.)	7,5% (3 чел.)	45% (17 чел.)	45,5% (25 чел.)
Парестезии	4,2% (1 чел.)	26,4% (14 чел.)	37,5% (15 чел.)	60,5% (23 чел.)	70,1% (39 чел.)
Патологические знаки	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	2,6% (1 чел.)	3,6% (2 чел.)
Неустойчивость в позе Ромберга	0% (0 чел.)	0% (0 чел.)	5% (2 чел.)	5,2% (2 чел.)	7,3% (2 чел.)
Тремор	2,1% (1 чел.)	3,7% (2 чел.)	17,5% (7 чел.)	18,4% (7 чел.)	23,6% (13 чел.)

Так, жалобы на головную боль предъявляли 10,6% пациентов на стадии F₀, 22,6% пациентов - на стадии F₁, 45% больных - на стадии F₂, в 71% случаев отмечалась головная боль на стадии F₃ и 83,6% на стадии F₄. Головокружение отмечалось у 2,1% больных на стадии F₀, у 7,5% больных на стадиях F₁ и F₂, у 18,4% больных на стадии F₃ и у 16,3% на стадии F₄. Предъявляли жалобы на тошноту 25,5% пациентов на стадии F₀, у 24,5% пациентов - на стадии F₁, 45% больных - на стадии F₂, в 57,8% случаев отмечалась тошнота на стадии F₃ и 58,1% на стадии F₄. Боль в глазных яблоках ощущали 2,1% пациентов на стадии F₀, у 7,5% пациентов - на стадии F₁, 20% больных - на стадии F₂, в 21% случаев отмечалась на стадии F₃ и 21,8% на стадии F₄. Расстройство сна отмечалось у 17% пациентов на стадии F₀, у 28,3% пациентов - на стадии F₁, 40% больных - на стадии F₂, в 50% случаев на стадии F₃ и 70,1% на стадии F₄.

Эмоциональная лабильность регистрировалась в 10,6% случаев на стадии F₀, в 9,4% случаев на стадии F₁, в 10% случаев на стадии F₂, в 45% случаев на стадии F₃ и в 58,1% на стадии F₄. При оценке внимания допускали ошибки 21% пациентов на стадии F₀, 24% пациентов на стадии F₁, 32% пациентов на стадии F₂, 45% пациентов на стадии F₃, 51% пациентов на стадии F₄. Нарушение внимания регистрировалось 23% пациентов на стадии F₀, у 32% пациентов на стадии F₁, 41% пациентов на стадии F₂, 45% пациентов на стадии F₃, у 52% пациентов на стадии F₄. Снижение слуха было выявлено только на стадиях F₃ и F₄, отмечалось в 5,2% случаев на стадии F₃ и 7,2% на стадии F₄.

У 34,7% пациентов (81 человек) наиболее частыми жалобами были парестезии, проявляющиеся в виде покалывания в 20,1% (47 человек) и жжения в 14,6% (47 человек). Так парестезия диагностирована у 4,2% больных на стадии F₀, у 26,4% больных на стадии F₁, у 37,5% больных на стадии F₂, у 60,5% больных на стадии F₃ и у 70,1% на стадии F₄.

Наиболее частым неврологическим признаком, выявленным при осмотре, было аномальное восприятие вибрации в 32,2% (75 человек), сопровождаемое гипоактивным рефлексом ахиллова сухожилия в 19,7% (47 человек). Так сухожильная гипорефлексия была выявлена у 3,7% пациентов на стадии F₁, 7,5% пациентов на стадии F₂, 45% пациентов на стадии F₃, у 45,5% пациентов на стадии F₄. Патологические знаки были выявлены только на стадиях F₃ и F₄, отмечались в 2,6% случаев на стадии F₃ и 3,6% на стадии F₄. Неустойчивость в позе Ромберга отмечалась у 5% больных - на стадии F₂, в 5,2% случаев на стадии F₃ и 7,3% на стадии F₄. Тремор выявлялся у 12,1% пациентов (28 человек): в 2,1% случаев на стадии F₀, в 3,7% случаев на стадии F₁, в 17,5% случаев на стадии F₂, в 18,4% случаев на стадии F₃ и в 23,6% на стадии F₄.

3.5 Результаты оценки синдрома патологической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени

На следующем этапе исследования больным с ХВГ была применена шкала градации степени тяжести усталости (Fatigue severity scale) для выявления синдрома патологической усталости. Распространенность синдрома

патологической усталости в исследуемой популяции составила 35,1% (82 человека).

Больные были распределены по суммарным набранным баллам по шкале градации степени тяжести усталости (Fatigue severity scale) (норма менее 4 баллов). Таким образом, количество набравших более 4 баллов на стадии F₀ составило 3 человека (6,4%), на стадии F₁ - 12 пациентов (22,7%), на стадии F₂ – 13 больных (32,5%), на стадии F₃ - 18 пациентов (47,4%), на стадии на стадии F₄ - 36 больных (65,5%), рисунок 12 (диаграмма).

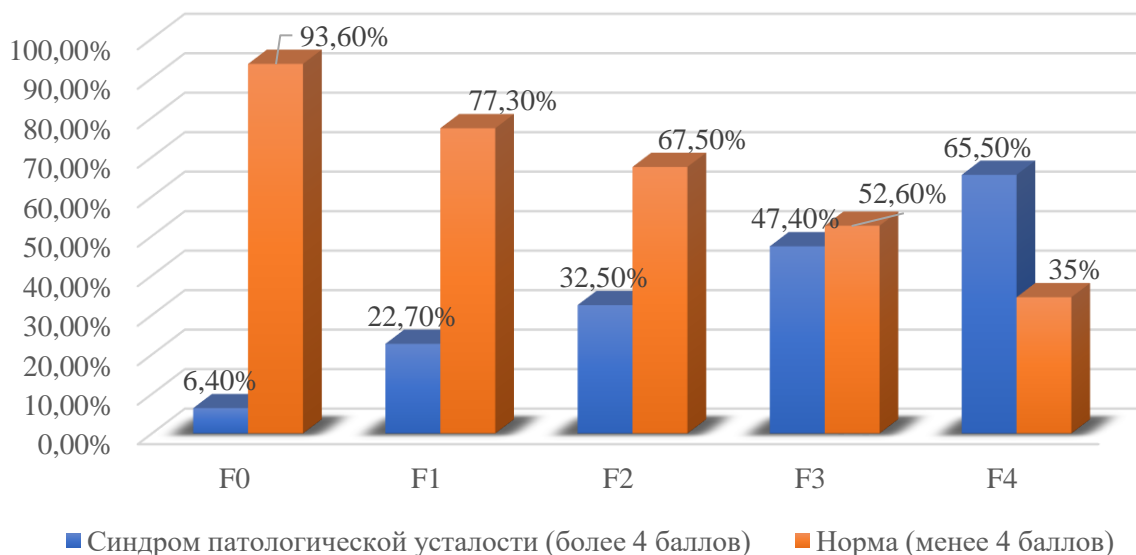


Рисунок 12 – Результаты шкалы градации степени тяжести усталости (Fatigue severity scale) у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза

Клинические и демографические характеристики пациентов приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Клинические и демографические характеристики пациентов с ХВГ

Характеристика	Общее количество (N = 233)	F ₀ (N = 47)	F ₁ (N = 53)	F ₂ (N = 40)	F ₃ (N = 38)	F ₄ (N = 55)	p-value
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст (годы) Диапазон (Min-Max) (среднее значение ± стандартное отклонение)	18-75 47,1±14,1	19-66 40,0±13,5	25-72 47,4±13,8	25-72 46,1±14,0	26-70 48,2±14,3	20-75 52,6±12,9	0.000*
Пол (N, %)							
Мужчины	111 (47,6%)	27 (57,4%)	21 (39,6%)	21 (52,5%)	17 (44,7%)	25 (45,5%)	0.627**
Женщины	122 (52,4%)	20 (42,6%)	32 (60,4%)	19 (47,5%)	21 (55,3%)	30 (54,5%)	

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8
Длительность заболевания (среднее значение ± стандартное отклонение)	5,5±4,6	5,0±4,1	4,6±2,9	6,3±5,5	5,1±5,5	6,6±4,9	0.132*
Фиброз (кПа) Медиана (среднее значение ± стандартное отклонение)	10,7±7,9	4,8±0,6	6,6±0,3	8,1±0,7	10,7±0,8	21,8±9,6	0.000*
Уровень АЛТ (среднее значение ± стандартное отклонение)	56,1±49,4	31,3±19,9	54,8±50,5	51,7±38,9	62,7±50,6	77,1±61,8	0.000*
Уровень АСТ (среднее значение ± стандартное отклонение)	49,5±41,3	29,4±17,7	43,4±31,0	46,6±30,1	54,3±44,6	71,5±57,0	0.000*
Синдром патологической усталости FSS (среднее значение ± стандартное отклонение)	18-75 3,23±1,25	19-66 2,5±1,07	25-72 3,2±1,29	25-72 3,46±1,31	26-70 4,2±1,41	20-75 4,8±1,21	0,000*
* – Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); ** – Тест хи-квадрат							

Клинические параметры, связанные с наличием синдрома патологической усталости у пациентов с хроническим вирусным гепатитом на разных стадиях фиброза (n=233)

В таблице 15 продемонстрированы данные анализа, проведенного для оценки факторов, связанных с суммарными баллами (FSS) для синдрома патологической усталости, отдельно на разных стадиях фиброза у пациентов с хроническим вирусными гепатитами. Как представлено в данной таблице, наличие синдрома патологической усталости было связано с более старшим возрастом ($p < 0,000$) и более высокой стадией фиброза печени ($p < 0,018$).

Таблица 15 – Переменные, связанные с наличием синдрома патологической усталости у пациентов с хроническим вирусным гепатитом на разных стадиях фиброза

Параметр	F ₀ (N = 47) FSS*		F ₁ (N = 53) FSS*		F ₂ (N = 40) FSS*		F ₃ (N = 38) FSS*		F ₄ (N = 55) FSS*	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value
Возраст	0.701	0.000	0.532	0.000	0.738	0.000	0.473	0.003	0.684	0.000
Пол (Мужчины -1, Женщины -2)	-0.068	0.703	-0.073	0.605	0.300	0.60	0.0072	0.665	0.083	0.546
Длительность заболевания	-0.27	0.855	-0.199	0.152	0.078	0.633	0.020	0.906	0.004	0.974
Фиброз	-0.342	0.018	0.030	0.831	0.264	0.099	0.033	0.842	-0.051	0.710
Уровень АЛТ	0.175	0.239	-0.009	0.947	0.140	0.389	0.005	0.765	0.223	0.102
Уровень АСТ	0.247	0.094	-0.067	0.632	0.152	0.349	1.000	-	0.121	0.380
Вирусная нагрузка	0.058	0.057	0.024	0.271	0.043	0.219	0.045	0.202	-0.013	0.590
Примечания: 1 Суммарный балл по шкале градации степени тяжести усталости (Fatigue severity scale) 2. Корреляция Спирмена										

Таблица 16 – Одномерный и множественный регрессионный анализ факторов, связанных с наличием синдрома патологической усталости у пациентов с хроническим вирусным гепатитом на разных стадиях фиброза (N=233)

Параметр	FSS*		
	одномерный логистический регрессионный анализ <i>p-value</i>	многомерный логистический регрессионный анализ	
		<i>beta</i>	<i>p-value</i>
Возраст	0.000	0.569	0.000
Пол (мужчины -1, женщины -2)	0.066	0.089	0.050
Длительность заболевания	0.471	0.009	0.853
Этиология ХВГ	0.385	0.006	0.768
Фиброз	0.006	0.256	0.000
Уровень АЛТ	0.123	0.205	0.047
Уровень АСТ	0.059	-0.042	0.682
Вирусная нагрузка	0.060	0.064	0.000
Регрессионный анализ	R Square Adjusted = 0.509		

В таблице 16 представлены результаты однофакторного и многофакторного регрессионных анализов, проведенных во всей выборке для оценки факторов, связанных с синдромом патологической усталости у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Как показано в этой таблице, оценка тяжести усталости (FSS) была связана с возрастом ($p < 0,000$), стадией фиброза ($p < 0,006$), вирусной нагрузкой ($p < 0,000$). Последующий множественный регрессионный анализ с зависимой переменной FSS и независимыми переменными, основными

демографическими характеристиками и статистически значимыми переменными, основанными на предыдущих многомерных анализах, показал, что пожилой возраст ($p < 0,000$), пол (женский) ($p < 0,050$), стадия фиброза ($p < 0,000$), уровни АСТ ($p < 0,047$), высокая вирусная нагрузка ($p < 0,000$) были переменными, наиболее тесно связанными с синдромом патологической усталости.

3.6 Результаты оценки тревоги и депрессии у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени

На следующем этапе больным с ХВГ проводилась оценка тревоги и депрессии с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и шкалы депрессии и тревоги HADS.

С целью оценки наличия тревоги и депрессии у больных с хроническими вирусными гепатитами была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Анализ суммарных баллов шкалы тревоги и депрессии (HADS) показал, что у 76 человек (32,6%) из 233 пациентов с ХВГ имелись субклинически выраженная тревога/депрессия, у 13 человек (5,8%) была выявлена клинически выраженная тревога/депрессия. Так субклинически выраженная тревога/депрессия регистрировалась у 10,6% больных на стадии F₀, у 13,2% пациентов на стадии F₁, у 37,5% больных на стадии F₂, у 23,7% опрошенных пациентов на стадии F₃, у больных на стадии F₄ в 14,6% случаев. Клинически выраженная тревога/депрессия была выявлена у 11,3% пациентов на на стадии F₁, у 17,5% больных на стадии F₂, у 31,6% опрошенных респондентов на стадии F₃, в 32,6% случаев отмечалась у больных на стадии F₄, рисунок 14 (диаграмма).

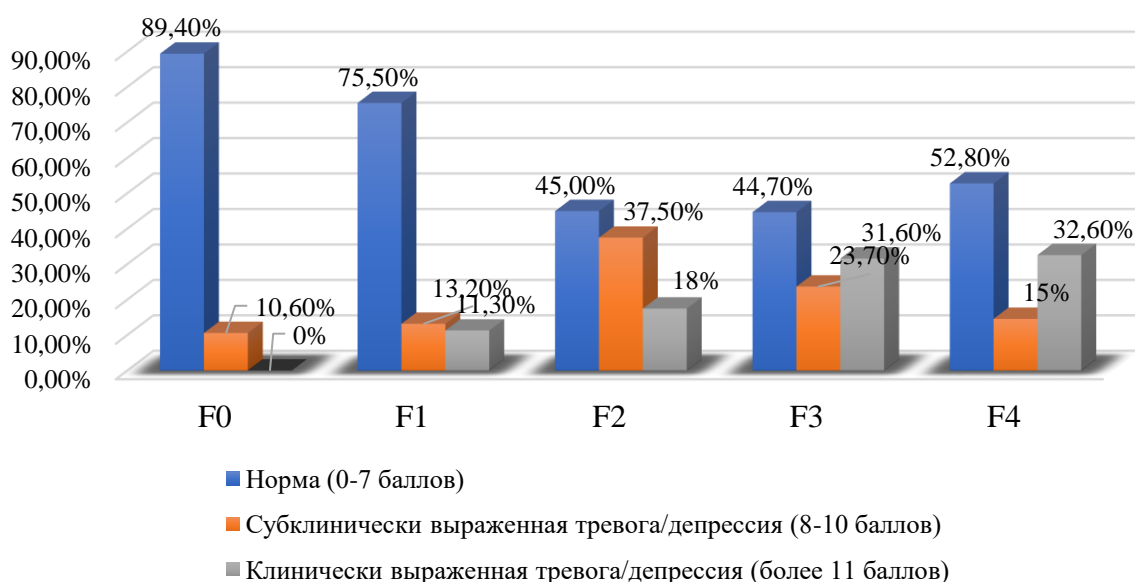


Рисунок 14 – Результаты, полученные при опросе по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза

Пациенты также были разделены по числу набранных баллов, в результате, среднее количество баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) по стадиям фиброза, у пациентов на стадии F₀ составило 5,0±1,8, у больных на стадии F₁- 6,5±2,5, на стадии F₂- 7,8±2,4, на стадии F₃- 8,6±3,5, на стадии F₄- 10,8±5,2 баллов (таблица 17).

Таблица 17 – Среднее количество баллов по шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с ХВГ

Характеристика	Общее количество (N=233)	F ₀ (N=47)	F ₁ (N=53)	F ₂ (N=40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N=55)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (среднее значение ± стандартное отклонение)	7,8±3,9	5,0±1,8	6,5±2,5	7,8±2,4	8,6±3,5	10,8±5,2

В таблице 18 представлены результаты анализа, проведенного для оценки факторов, оказывающих влияние на суммарные баллы госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) при оценке тревоги и депрессии у больных с хроническим вирусными гепатитами. Было установлено, что возраст ($p<0.000$), форма ХВГ ($p<0.000$), стадия фиброза ($p<0.000$), уровень АЛТ ($p<0.032$), в значительной степени имели связь с показателями госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Таблица 18 – Средние показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) у больных с ХВГ (N=233)

Параметр	HADS *			p-value
	N	среднее значение HADS	стандартное отклонение	
1	2	3	4	5
Возраст*				0.000
18-19 лет	4	4,0	1,1	
20-29 лет	25	5,6	2,0	
30-39 лет	50	6,8	2,9	
40-49 лет	52	7,5	4,1	
50-59 лет	38	8,8	4,6	
60-69 лет	59	9,5	4,0	
70-79 лет	5	7,0	3,2	
Пол**				0.202
Мужчины	111	7,4	3,6	
Женщины	122	8,1	4,2	
Заболевание*				0.000
ХВГВ	44	6,5	2,7	
ХВГС	132	7,2	3,9	
ХВГD	57	10,2	3,6	

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Длительность заболевания*				
До 1 года	28	7,0	3,6	0.233
До 5 лет	109	6,2	2,3	
6-10 лет	73	7,6	3,5	
11-20 лет	19	10,1	5,5	
Более 20 лет	4	9,6	5,1	
Уровень АЛТ**				0.032
Норма	34	6,7	3,4	
Повышенный	199	8,1	4,0	
Уровень АСТ**				0.053
Норма	47	7,9	4,5	
Повышенный	186	7,8	3,9	
**Вирусная нагрузка				0.582
Низкая вирусная нагрузка	131	7,7	4,0	
Высокая вирусная нагрузка	102	8,0	3,9	
Фиброз*				0.000
F ₀	47	5,0	1,8	
F ₁	53	6,5	2,5	
F ₂	40	7,8	2,4	
F ₃	38	8,6	3,5	
F ₄	55	10,8	5,2	
* – Тест Крускала-Уоллиса				
** – Тест Манна-Уитни				

Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что возраст ($p < 0.000$), пол ($p < 0.015$), длительность заболевания ($p < 0.002$), этиология ХВГ ($p < 0.030$), были переменными, коррелирующими с наличием тревоги/депрессии у больных с хроническими вирусными гепатитами (таблица 19).

Таблица 19 – Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на тревогу/депрессию у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на разных стадиях фиброза (N=233)

Параметр	Многомерный логистический регрессионный анализ	
	<i>beta</i>	<i>p-value</i>
Возраст	-0.620	0.000
Пол	0.351	0.015
Длительность заболевания	0.148	0.295
Этиология ХВГ	0.244	0.030
Стадия фиброза	0.367	0.098
Уровень АЛТ	0.124	0.150
Уровень АСТ	0.010	0.911
Вирусная нагрузка	0.018	0.779
Регрессионный анализ	R Square Adjusted = 0.241	

У 89 человек (38,3%) из 233 пациентов с ХВГ были получены баллы по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), свидетельствующие о легком депрессивном расстройстве, в то время как у 6 пациентов (2,7%) были баллы, указывающие на депрессивное расстройство средней степени тяжести, у 6 человек (2,7%) было выявлено депрессивное расстройство тяжелой степени.

Так, лёгкое депрессивное расстройство отмечалось у 10,6% больных на стадии F₀, у 12,3% пациентов на стадии F₁, у 25% больных на стадии F₂, у 31,6% опрошенных пациентов на стадии F₃, у больных на стадии F₄ в 45,5% случаев. Депрессивное расстройство средней степени тяжести было выявлено у 2,1% пациентов на на стадии F₀, у 3,5% пациентов на на стадии F₁, у 5% больных на стадии F₂, у 23,7% опрошенных респондентов на стадии F₃, в 18,2% случаев отмечалось у больных на стадии F₄. Депрессивное расстройство тяжелой степени выявлено у 2,5% больных на стадии F₂, у 5,3% больных на стадии F₃, в 5,3% случаев отмечалось у пациентов на стадии F₄, рисунок 15 (диаграмма).

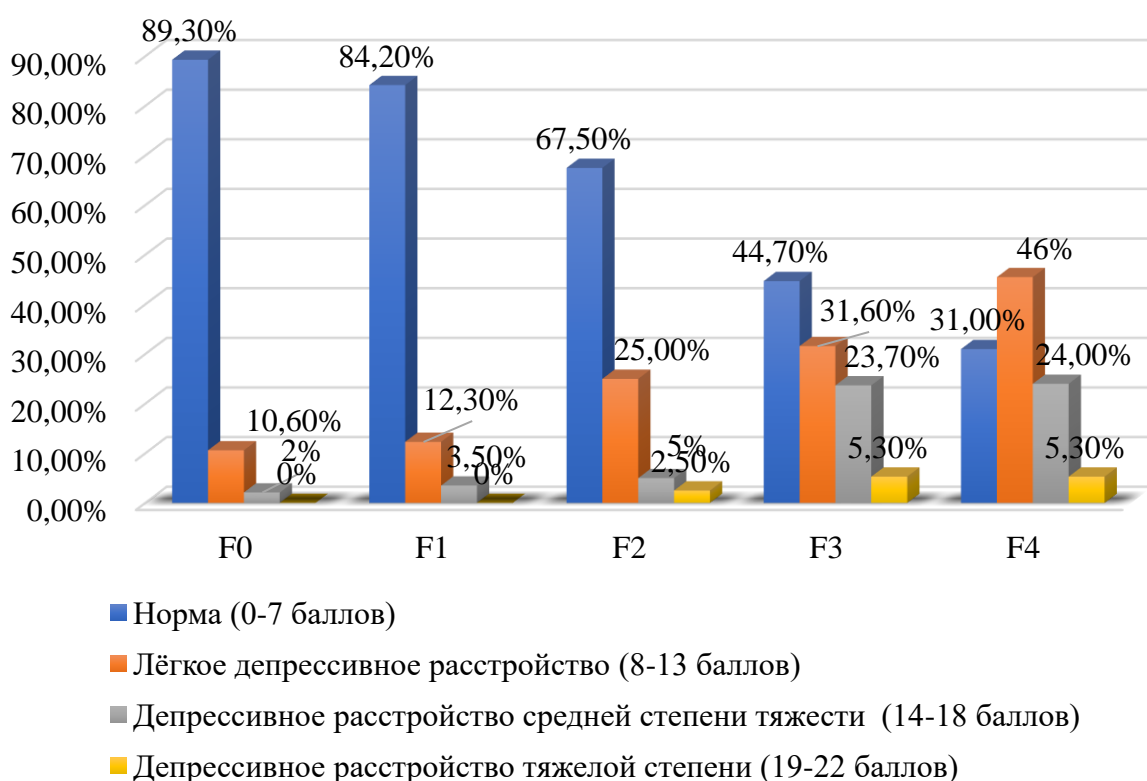


Рисунок 13 – Результаты, полученные при опросе по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза

Пациенты также были распределены по числу набранных баллов, при этом, среднее количество баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) у больных на стадии F₀ составило 5,1±2,1, у больных на стадии F₁ - 6,4±2,8, на стадии F₂ - 7,7±3,7, на стадии F₃ - 10,3±5,0, на стадии F₄ - 11,2±5,4 (таблица 20).

Таблица 20 – Среднее количество баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) у пациентов с ХВГ

Характеристика	Общее количество (N=233)	F ₀ (N=47)	F ₁ (N=53)	F ₂ (N=40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N=55)
Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) (среднее значение±стандартное отклонение)	8,1±4,4	5,1±2,1	6,4±2,8	7,7±3,7	10,3±5,0	11,2±5,4

В таблице 21 продемонстрированы результаты анализа, выполненного для оценки факторов, оказывающих влияние на суммарные баллы Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) у пациентов с хроническим вирусными гепатитами. Было установлено, что возраст ($p<0.000$), форма ХВГ ($p<0.000$), стадия фиброза ($p<0.000$) и пол ($p<0.000$) в значительной степени имели связь с показателями шкалы Гамильтона (HDRS).

Таблица 21 – Средние показатели шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) у больных с ХВГ (N=233)

Параметр	HDRS *			p-value
	N	среднее значение HDRS	стандартное отклонение	
1	2	3	4	5
Возраст*				0.000
18-19 лет	4	4,0	1,2	
20-29 лет	25	6,0	3,2	
30-39 лет	50	6,8	3,2	
40-49 лет	52	8,4	5,1	
50-59 лет	38	9,2	5,0	
60-69 лет	59	9,7	4,0	
70-79 лет	5	7,6	3,1	
Пол**				0.000
Мужчины	111	7,0	4,1	
Женщины	122	9,0	4,5	
Заболевание*				0.000
ХВГВ	44	6,4	2,8	
ХВГС	132	7,5	4,0	
ХВГD	57	11,0	5,0	
Длительность заболевания*				0.096
До 1 года	28	7,4	4,3	
До 5 лет	109	7,9	4,1	
6-10 лет	73	8,1	4,2	
11-20 лет	19	10,7	5,2	
Более 20 лет	4	9,8	5,4	
Уровень АЛТ**				0.464
Норма	34	7,7	4,5	

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5
Повышенный	199	8,2	4,4	
Уровень АСТ**				0.391
Норма	47	7,6	4,1	
Повышенный	186	8,3	4,4	
Вирусная нагрузка**				0.005
Низкая вирусная нагрузка	131	7,2	3,5	
Высокая вирусная нагрузка	102	9,4	5,1	
Фиброз*				0.000
F ₀	47	5,1	2,1	
F ₁	53	6,4	2,8	
F ₂	40	7,7	3,7	
F ₃	38	10,3	5,0	
F ₄	55	11,2	5,4	
* – Тест Крускала-Уоллиса				
** – Тест Манна-Уитни				

Результат множественного регрессионного анализа показал, что возраст ($p < 0.001$), форма ХВГ ($p < 0.000$), вирусная нагрузка ($p < 0.000$) были переменными, коррелирующими с наличием депрессии у больных с хроническими вирусными гепатитами (таблица 22).

Таблица 22 – Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на депрессию у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на разных стадиях фиброза (N=233)

Параметр	Многомерный логистический регрессионный анализ	
	beta	p-value
Возраст	0.556	0.001
Пол	-0.030	0.828
Длительность заболевания	0.028	0.835
Этиология ХВГ	-0.436	0.000
Уровень АЛТ	-0.019	0.820
Уровень АСТ	-0.061	0.464
Вирусная нагрузка	0.235	0.000
Стадия фиброза	0.233	0.277
Регрессионный анализ	R Square Adjusted = 0.293	

Таким образом, в нашем исследовании наличие тревоги и депрессии имело корреляцию с возрастом, формой хронического вирусного гепатита, стадией фиброза, полом (женский), высокой вирусной нагрузкой. Более того, стадия заболевания, этиология хронического гепатита, вирусная нагрузка, по-видимому, были факторами, наиболее сильно связанными с тревогой и депрессией у больных с ХВГ.

3.7 Характеристика качества жизни согласно опроснику качества жизни EQ-5D (EUROQUAL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени

С целью оценки качества жизни у больных с ХВГ на различных стадиях фиброза печени был применен опросник качества жизни EQ-5D (EUROQUAL).

Среднее значение баллов индекса EQ-5D у общего количества больных с ХВГ составило $0,63 \pm 0,3$. Больные также были распределены по количеству набранных баллов, так среднее количество баллов по индексу EQ-5D у пациентов на стадии F₀ - $0,89 \pm 0,2$, у больных на стадии F₁ - $0,71 \pm 0,2$, на стадии F₂ - $0,65 \pm 0,2$, на стадии F₃ - $0,50 \pm 0,2$, на стадии F₄ - $0,40 \pm 0,3$. Показатели EQ-VAS у общего количества больных составили $73,1 \pm 15,3$, так показатели у пациентов на стадии F₀ - $88,9 \pm 7,8$, у больных на стадии F₁ - $74,4 \pm 14,1$, на стадии F₂ - $73,3 \pm 15,0$, на стадии F₃ - $65,6 \pm 11,9$, на стадии F₄ - $63,6 \pm 12,1$ (таблица 23).

Таблица 23 – Средние значения баллов по результатам оценки качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) у пациентов с ХВГ

Характеристика	Общее число (N=233)	F ₀ (N = 47)	F ₁ (N = 53)	F ₂ (N = 40)	F ₃ (N=38)	F ₄ (N =55)
Индекс EQ-5D (среднее значение \pm стандартное отклонение)	$0,63 \pm 0,3$	$0,89 \pm 0,2$	$0,71 \pm 0,2$	$0,65 \pm 0,2$	$0,50 \pm 0,2$	$0,40 \pm 0,3$
Визуальная аналоговая шкала EQ-VAS	$73,1 \pm 15,3$	$88,9 \pm 7,8$	$74,4 \pm 14,1$	$73,3 \pm 15,0$	$65,6 \pm 11,9$	$63,6 \pm 12,1$

Согласно первому компоненту опросника EQ-5D, некоторые трудности при ходьбе испытывали 10,6% пациентов с ХВГ на стадии F₀, 39,7% больных на стадии F₁, 42,5% больных на стадии F₂, 47,4% больных на стадии F₃, 50,9% больных на стадии F₄.

Жалобы на некоторые трудности при уходе за собой предъявили 10,6% пациентов с ХВГ на стадии F₀, 17% больных на стадии F₁, 33,3% пациентов на стадии F₂, 39,4% пациентов на стадии F₃, 36,4% пациентов на стадии F₄. Не в состоянии самим мыться или одеваться были 14,5% пациентов на стадии F₄.

По третьему домену опросника на некоторые трудности в повседневной деятельности указывали 23,4% пациентов с ХВГ на стадии F₀, 39,7% больных на стадии F₁, 41,5% пациентов на стадии F₂, 50% пациентов на стадии F₃, 57,6% пациентов на стадии F₄. 25,5% больных на стадии F₄ были не в состоянии заниматься своей повседневной деятельностью.

Умеренную боль различной локализации или дискомфорт испытывали 27,7% пациентов с ХВГ на стадии F₀, 58,4% больных на стадии F₁, 65% пациентов на стадии F₂, 65,6% пациентов на стадии F₃, 54,5% пациентов на стадии F₄. Крайне сильную боль или дискомфорт испытывали 18,6% больных на стадии F₃ и 20% пациентов на стадии F₄.

Умеренная тревога или депрессия отмечалась у 25,6% пациентов с ХВГ на стадии F₀, у 50,9% больных на стадии F₁, у 75% пациентов на стадии F₂, у 71,1%

пациентов на стадии F₃, 62,5% пациентов на стадии F₄. Крайне сильная тревога или депрессия регистрировалась у 7,5% пациентов с ХВГ на стадии F₁, у 7,5% больных на стадии F₂, у 21,1% пациентов на стадии F₃, у 25,5% пациентов на стадии F₄ (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты оценки качества жизни по разделам опросника EQ-5D у пациентов с ХВГ

Характеристика	F ₀ (N = 47)		F ₁ (N = 53)		F ₂ (N = 40)		F ₃ (N=38)		F ₄ (N =55)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Первый компонент: Подвижность										
Отсутствие трудностей при ходьбе	42	89,4	32	60,3	23	57,5	20	52,6	19	34,6
Некоторые трудности при ходьбе	5	10,6	21	39,7	17	42,5	18	47,4	28	50,9
Прикован к постели	0	0	0	0	0	0	0	0	8	14,5
Второй компонент: Уход за собой										
Отсутствие трудностей при уходе за собой	42	89,4	44	83	30	66,7	23	60,5	27	49,1
Некоторые трудности при уходе за собой	5	10,6	9	17	10	33,3	15	39,4	20	36,4
Не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться	0	0	0	0	0	0	0	0	8	14,5
Третий компонент: Повседневная деятельность										
Отсутствие трудностей в повседневной деятельности	36	76,6	31	58,4	20	50	16	42,1	12	21,8
Некоторые трудности в повседневной деятельности	11	23,4	22	41,5	20	50	22	57,6	29	52,7
Не в состоянии заниматься своей повседневной деятельностью	0	0	0	0	0	0	0	0	14	25,5
Четвертый компонент: Боль/Дискомфорт										
Нет боли или дискомфорта	34	72,3	22	41,5	10	25	6	15,8	14	24,5
Умеренная боль или дискомфорт	13	27,7	31	58,4	26	65	25	65,6	30	54,5
Крайне сильная боль или дискомфорт	0	0	0	0	4	10	7	18,6	11	20
Пятый компонент: Тревога/Депрессия										
Отсутствие тревоги или депрессии	35	74,4	22	41,6	7	17,5	3	7,8	5	12
Умеренная тревога или депрессия	12	25,6	27	50,9	30	75	27	71,1	36	62,5
Крайне сильная тревога или депрессия	0	0	4	7,5	3	7,5	8	21,1	14	25,5

В таблице 25 представлены результаты анализа, проведенного для оценки факторов, влияющих на суммарные баллы (EQ-5D) для оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов (HRQoL) с хроническим вирусными

гепатитами. Было обнаружено, что возраст ($p < 0.000$), форма ХВГ ($p < 0.059$), стадия фиброза печени ($p < 0.000$), уровень АЛТ($p < 0.004$) в значительной степени имели связь с показателями EQ-5D.

Таблица 25 – Средние показатели EQ-5D у пациентов с ХВГ (N=233)

Параметр	EQ-5D*			p-value
	N	среднее значение EQ-5D	стандартное отклонение	
Возраст*				0.000
18-19 лет	4	0,60	0,3	
20-29 лет	25	0,82	0,2	
30-39 лет	50	0,75	0,2	
40-49 лет	52	0,69	0,2	
50-59 лет	38	0,55	0,1	
60-69 лет	59	0,46	0,2	
70-79 лет	5	0,33	0,2	
Пол**				0.167
Мужчины	111	0,64	0,2	
Женщины	122	0,60	0,2	
Место проживания**				0.283
Город	66	0,65	0,2	
Село	167	0,61	0,2	
Заболевание*				0.059
ХВГВ	44	0,70	0,2	
ХВГС	132	0,59	0,2	
ХВГD	57	0,63	0,2	
Длительность заболевания*				0.806
До 1 года	28	0,59	0,3	
До 5 лет	109	0,64	0,2	
6-10 лет	73	0,63	0,2	
11-20 лет	19	0,55	0,3	
Более 20 лет	4	0,64	0,1	
Уровень АЛТ**				0.004
Норма	34	0,74	0,2	
Повышенный	199	0,62	4,4	
Уровень АСТ**				0.038
Норма	47	0,69	0,2	
Повышенный	186	0,61	0,2	
Вирусная нагрузка**				0.007
Низкая вирусная нагрузка	131	0,67	0,2	
Высокая вирусная нагрузка	102	0,56	0,3	
Фиброз*				0.000
F ₀	47	0,88	0,1	
F ₁	53	0,71	0,1	
F ₂	40	0,64	0,2	
F ₃	38	0,49	0,1	
F ₄	55	0,40	0,2	
* – Тест Крускала-Уоллиса				
** – Тест Манна-Уитни				

При балльной оценке, выявленной с помощью визуальной аналоговой шкалы EQ–VAS было обнаружено, что показатели, полученные в результате анализа также имели тесную связь с возрастом ($p<0.000$), формой заболевания ($p<0.022$), стадией фиброза печени ($p<0.000$), вирусной нагрузкой ($p<0.007$), уровнем АЛТ ($p<0.006$) и уровнем АСТ ($p<0.025$), высокой вирусной нагрузкой ($p<0.024$), при этом не было значительных различий между качеством жизни, связанным со здоровьем (HRQoL) и другими переменными, как показано в таблице 26.

Таблица 26 – Средние показатели EQ–VAS у больных с ХВГ (N=233)

Параметр	EQ–VAS *			
	N	среднее значение EQ–VAS	стандартное отклонение	p-value
1	2	3	4	5
Возраст*				0.000
18-19 лет	4	88,7	13,1	
20-29 лет	25	85,5	8,6	
30-39 лет	50	81,1	10,2	
40-49 лет	52	77,5	13,8	
50-59 лет	38	67,2	12,6	
60-69 лет	59	61,1	12,3	
70-79 лет	5	49,0	7,4	
Пол**				0.167
Мужчины	111	74,0	16,5	
Женщины	122	72,1	14,0	
Место проживания**				0.768
Город	66	73,5	14,8	
Село	167	72,5	16,5	
Заболевание*				0.022
ХВГВ	44	79,8	12,5	
ХВГС	132	69,7	15,9	
ХВГD	57	71,5	13,0	
Длительность заболевания*				0.579
До 1 года	28	69,1	18,0	
До 5 лет	109	74,1	15,4	
6-10 лет	73	73,2	13,4	
11-20 лет	19	71,0	16,3	
Более 20 лет	4	75,8	13,1	
*Уровень АЛТ				0.006
Норма	34	79,5	14,9	
Повышенный	199	72,0	15,0	
*Уровень АСТ				0.025
Норма	47	78,6	12,2	
Повышенный	186	71,8	15,6	
**Вирусная нагрузка				0.024
Низкая вирусная нагрузка	131	75,1	15,1	
Высокая вирусная нагрузка	102	70,5	15,1	
Фиброз*				0.000
F ₀	47	88,9	7,7	

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5
F ₁	53	74,4	14,1	
F ₂	40	73,2	15,0	
F ₃	38	65,6	11,9	
F ₄	55	63,6	12,1	
* – Тест Крускала-Уоллиса ** – Тест Манна-Уитни				

Проведенный множественный регрессионный анализ также показал, что возраст ($p < 0.000$), пол ($p < 0.014$), стадия фиброза печени (< 0.008), уровень АЛТ ($p < 0.027$), высокая вирусная нагрузка ($p < 0.006$) были переменными, существенно связанными с качеством жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (таблица 27).

Таблица 27 – Многомерный регрессионный анализ факторов, влияющих на качество жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами на разных стадиях фиброза (N=233)

Параметр	Многомерный логистический регрессионный анализ	
	beta	p-value
Возраст	0.737	0.000
Пол	-0.337	0.014
Место проживания	-0.071	0.265
Длительность заболевания	-0.198	0.853
Этиология ХВГ	-0.158	0.137
Стадия фиброза	-0.565	0.008
Уровень АЛТ	-0.186	0.027
Уровень АСТ	-0.001	0.995
Вирусная нагрузка	-0.177	0.006
Регрессионный анализ	R Square Adjusted = 0.310	

Таким образом, проведенный корреляционный анализ для выявления детерминант качества жизни, связанного со здоровьем HRQoL у пациентов с ХГВ, продемонстрировал, что качество жизни HRQoL было связано со стадией фиброза печени, возрастом и женским полом.

3.8 Критерии раннего выявления когнитивных нарушений у больных вирусными гепатитами

Полученные нами результаты исследования дают возможность определить критерии риска когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами:

1. Возраст старше 50 лет.
2. Длительность заболевания более 5 лет.
3. Принадлежность к женскому полу.

4. Установленный диагноз хронический вирусный гепатит, в частности хронический вирусный гепатит С и хронический вирусный гепатит D.

5. Значительные сдвиги в показателях биохимических анализов (повышение уровня сывороточных трансаминаз АЛТ и АСТ).

6. Высокий уровень вирусной нагрузки

7. Наличие фиброза печени стадии более F₁ при проведении непрямой ультразвуковой эластометрии печени.

Необходимо отметить, что у пациентов с ХВГ чаще всего наблюдается бессимптомное течение и отсутствие видимой клинической симптоматики болезни, поэтому существует тенденция установления у пациентов с ХВГ ранее недиагностированных и форм ЦП в стадии декомпенсации. К тому же у малого количества больных диагностируются незначительные сдвиги в уровне сывороточных трансаминаз.

Пациенты на ранней стадии инфекции ХВГ с минимальным воспалением или сопутствующими заболеваниями печени могут чаще сообщать о наличии симптомов депрессии, тревоги, патологической усталости, нарушений памяти, внимания, исполнительной функции, чем популяция в целом. Аналогичным образом, специфические когнитивные нарушения могут возникать у больных с ХВГ на ранней стадии заболевания, даже в отсутствии цирроз-обусловленной печеночной энцефалопатии. Нарушения когнитивной сферы и нервно-психические расстройства также не имеют связи как с тяжестью заболевания печени, так и от скорости репликации вирусов, степени фиброза печени.

Разработанный нами алгоритм обследования и тактика ведения больных с ХВГ позволяет практикующим врачам (инфекционистам, терапевтам, гепатологам, гастроэнтерологам) в ранней диагностике когнитивных нарушений, проводить анализ и прогноз динамики заболевания, провести своевременную адекватную терапию у пациентов с ХВГ, а также вносить коррекцию при проводимом лечении (рисунок 16).

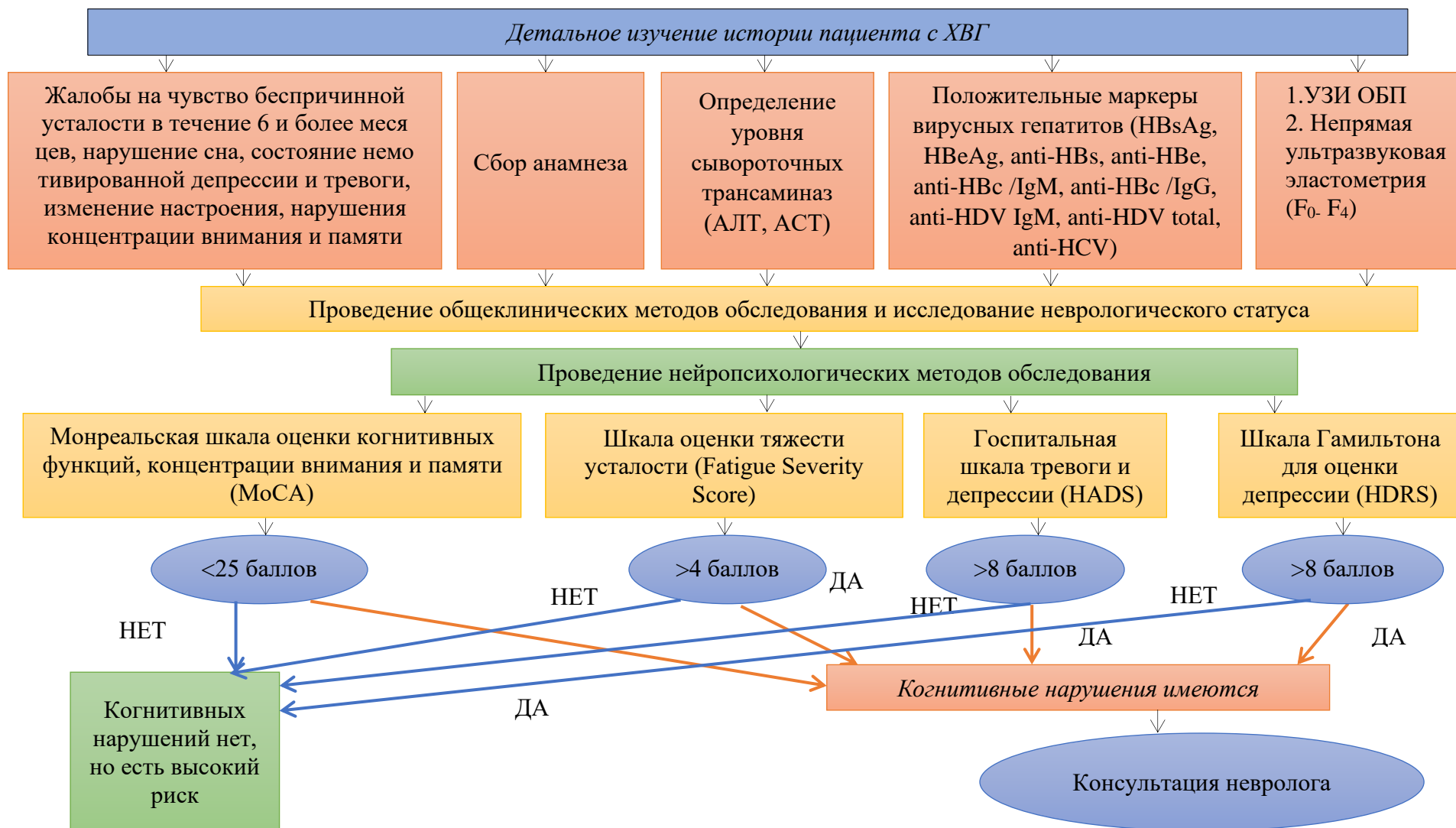


Рисунок 16 – Алгоритм диагностики когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ВОЗ, в последние годы набирает обороты глобальная «тихая» эпидемия вирусных гепатитов. Так по последним оценкам, глобально более 257 миллионов человек поражены хроническим вирусным гепатитом В, хотя по мнению многих исследователей количество инфицированных пациентов приближено к 350 миллионам, от 71 до 150 миллионов человек имеют в анамнезе вирусный гепатит С [2, р. 1045; 4, р. 6; 5, р. 2; 6, с. 41]. Одним из немаловажных аспектов прогрессирования HBV-инфекции является суперинфекция дельта-агентом (или хронический гепатит D), встречающийся у 15-20 млн. населения в мире [37, р. 13]. Вирусные гепатиты имеют тенденцию к хронизации инфекции, имеющую способность с течением времени трансформироваться в фиброз и цирроз [2, р. 1042; 3, р. 78]. Экспертами ВОЗ статистически установлено, что свыше 20 млн. человек по всему миру поражены циррозом печени, являющимся наиболее распространенной причиной смертности и заболеваемости среди мирового населения и занимающим 14 место по причине смертности в мире и четвертое место в Европе, летальность от которого варьирует в диапазоне от 1 до 57% [18, р. 1-1-1-13]. При этом отмечается, что в 10-35% случаев причина, приводящая к формированию цирроза печени ЦП, остается неустановленной [19, р. 382]. Наличие цирроза печени приводит к высокому риску развития злокачественного новообразования печени- гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), при которой в 25% случаев ЦП может не распознаваться до постановки диагноза ГЦК [20, р. 1119; 21, р. 527-1]. Ежегодно во всем мире погибает 1 млн. людей от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [20, р. 1119; 21, р. 527-1]. Еще одной актуальной проблемой в последние годы является рост частоты сочетанной HCV-инфекции и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), усугубляющего формирование фиброза печени (ФП) и повышающая риск развития ЦП [30, р. 49 ; 31, р. 599].

В Республике Казахстан ежегодно регистрируется от 30 до 50 тысяч новых случаев хронических вирусных гепатитов, из которых около 25% составляет хроническая HBV-инфекция [39, с. 50]. Несмотря на то, что в стране проводятся всевозможные профилактические меры по снижению показателя заболеваемости ХВГ, в частности использование высокоэффективной вакцины от вирусного гепатита В, снизившей показатель заболеваемости ВГВ почти в 40 раз, сохраняются высокие цифры инфицированности среди популяции [38, с. 276; 40, с. 4]. По официальным статистическим данным, на июнь 2019 года всего в стране на учете находятся 27.646 пациентов с ХВГС, 20.664 пациентов с ХВГВ (без дельта-агента) и 1253 пациентов ХВГD (ХВГВ с дельта-агентом). Из данного общего количества больных по результатам примененной непрямой ультразвуковой эластографии печени тяжелый фиброз и ЦП установлен у 15% больных с ХВГВ (2567 человек), у 31% больных с ХВГС (6354 человек), у 56% больных с ХВГD (655 человек) [1, с. 4]. Так в 2020 году общее количество пациентов с ХВГ, находящихся на учете в РК, составило 57 167 пациентов, из

них 41% с ХВГВ (23 583 человек), 55% с ХВГС (31 189 человек), 4% с ХВГД (2 389 человек) [1, с. 5].

У больных, с установленными ХВГ, имеются разнообразные внепеченочные проявления, такие как симптомы нарушения ЦНС и ПНС, которые развиваются в разное время после заражения. Статистически установлено, что 3% населения мира имеют в анамнезе ХВГС, при этом у 50% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С имеется хотя бы, одно внепеченочное проявление, что в последующем ухудшает прогноз и смертность [45, с. 39]. Нарушения когнитивной сферы и нервно-психические расстройства обнаруживаются почти у 50% пациентов с ХВГС, которые не зависят как от тяжести заболевания печени, так и скорости репликации вируса гепатита С. В дополнении к вышесказанному, такие симптомы, как, усталость, нарушение сна и инсомния, тревожно-депрессивные расстройства и снижение качества жизни, связанного со здоровьем, обычно имеют связь с нейрокогнитивными нарушениями у пациентов даже с нецирротическим хроническим вирусным гепатитом С, независимо от стадии ФП, заражающего генотипа или в отсутствие структурного повреждения головного мозга.

Проведенный нами множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что возраст ($p=0.000$), длительность заболевания ($p=0.002$), уровень АЛТ ($p=0.012$) и уровень АСТ ($p=0.000$) были переменными, существенно связанными с когнитивными нарушениями у больных с ХВГ. Когнитивные нарушения регистрировались не только на продвинутых стадиях ФП, но и на ранних стадиях F₀ и F₁. Полученные нами результаты имеют соответствие с данными современной литературы о широком спектре расстройств когнитивной сферы на различных стадиях фиброза, включая и на ранних при ХВГ.

К настоящему времени имеется небольшое количество исследований, изучающих нарушения когнитивных функций у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, но в преобладающих случаях в них была проведена оценка качества жизни в комплексе с когнитивными нарушениями [72, р. 6247; 191]. Авторами Córdoba J., Flavià M. с соав. (2003) было проведено исследование, включающее в себя выборку из 120 больных с хронической HCV-инфекцией, которое установило, что у пациентов на ранних стадиях заболевания или при имеющемся компенсированном циррозе печени регистрировалось снижение качества жизни, связанного со здоровьем, независимо с неизменными результатами нейропсихологических тестов, при этом, как у больных с терминальной стадией заболевания отмечались значительно низкие показатели качества жизни и более существенные нейропсихологические расстройства [192]. По результатам нашего исследования у 45% больных наблюдались более низкие показатели MoCa, хотя по данным авторов Fortini I, Arouca EMG и соав. параметры когнитивных нарушений у пациентов составили 23,7%, что, возможно, обосновывается применением более сложных усовершенствованных нейропсихологических инструментов для оценки когнитивной дисфункции [193]. Существенное различие в оценке внимания соответствует данным

Maroure и соавт., которые аналогично установили дефицит внимания у пациентов с ХВГ, как и в исследовании Quarantini и соав., которые утверждают, что расстройства в зрительной памяти превалируют у больных с хроническим вирусным гепатитом, в сравнении с пациентами с хронической HBV-инфекцией [194, 195]. По результатам нашего исследования у больных расстройства со стороны памяти коррелировали со стадией фиброза печени, как и в исследовании Lowry D. и Weissenborn K. [196, 197]. По данным Dirks и соав., установлено, что у пациентов с хронической HCV-инфекцией внимание и память были значительно хуже, в сравнении с участниками контрольной группы и больных с ХВГ В. Аналогично большее количество ошибок в распознавании фигур отмечалось у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [198]. Исходя из этого, результаты нашего исследования соответствуют данным, полученными зарубежными исследователями [194, р. 1184; 196, р. 1624; 197, р. 422]. Сложность выявления нарушений когнитивных функций при хронических вирусных гепатитах обосновывается тем, что применяемый на сегодня огромный диапазон различных нейропсихологических тестов не совсем объективно отражает степень и характер когнитивных нарушений у данного контингента больных.

Нами была проведена оценка хронической усталости у пациентов с ХГВ. В нашем исследовании многомерный анализ показал, что пожилой возраст ($p < 0,047$), пол (женский) ($p < 0,030$) и продолжительность заболевания ($p < 0,029$) были переменными, наиболее тесно связанными с хронической усталостью. Такие результаты согласуются с литературными данными, которые обнаруживают сильную связь между хронической усталостью и возрастом, показателями фиброза и степенью воспаления у больных с ХВГ [106, р. 933; 190, р. 114-1; 199]. В нескольких исследованиях изучался синдром хронической усталости у пациентов с ХГВ, однако данные были скудны, так как в большинстве исследований синдром хронической усталости у данной категории больных оценивался в совокупности с качеством жизни, связанным со здоровьем [79, р. 130-1; 200-202]. Учитывая ограничения существующей литературы, целью данного исследования была перекрестная оценка пациентов с ХВГ на предмет хронической усталости. Для установления синдрома хронической усталости и ее тяжести больным была применена шкала оценки тяжести (Fatigue Severity Score). В существующей литературе имеются исследования, в которых синдром хронической усталости был оценен с помощью указанного вопросника. Демографический профиль исследуемой выборки нашего исследования аналогичен ряду предыдущих исследований, в которых оценивались пациенты с ХВГ из Канады, но в их исследовании были различия в гендерном распределении, так как их выборка включала большее число мужчин [117, р. 376]. Таким образом, можно сказать, что социально-демографический профиль участников этого исследования сопоставим с существующими исследованиями.

Наш анализ, проведенный для выявления хронической усталости у пациентов с ХГВ, показал наличие клинически значимой усталости, что согласуется с выводами ряда других исследований. Подобно результатам исследования, проведенного исследователями из Германии, наши данные

свидетельствуют о значительной связи хронической усталости со степенью фиброза [202, р. 2561]. Данные других исследователей показывают, что хроническая усталость у пациентов с ХГВ в большинстве случаев проявляется как центральная усталость, которая действительно коррелирует с традиционными маркерами активности или с тяжестью заболевания [106, р. 933; 203]. Недавний контент-анализ показал, что общий уровень когнитивных нарушений и синдрома хронической усталости при ХВГ значительно коррелирует с возрастом [202, р. 2561]. Также было обнаружено, что эмоциональные и психосоциальные проблемы, связанные с усталостью, у пациентов с ХВГ могут быть более распространенными, чем физические проблемы. Несмотря на свое клиническое значение, усталость при хроническом вирусном гепатите плохо изучена и поэтому неизменно недооценивается. Исследователи отмечают, что когнитивно-поведенческий подход может быть использован для понимания синдрома хронической усталости при ХВГ. Кроме того, в исследованиях не рассматривалась взаимосвязь хронической усталости у больных с ХВГ с различными стадиями фиброза. Принимая во внимание эти ограничения существующей литературы, данное исследование было направлено на оценку хронической усталости пациентов с ХВГ с различными стадиями фиброза печени.

В нашем проспективном когортном исследовании также изучалась распространенность симптомов депрессии и тревоги у пациентов с ХГВ. Принимая на счет то, что размер выборки был релевантным, полученные нами результаты безусловно имеют весомую клиническую значимость. Полученные результаты демонстрируют, что частота выявления тревожно-депрессивных расстройств у больных с хроническими вирусными гепатитами составила 32,6% всех обследованных (32,6% по результатам шкалы тревоги и депрессии (HADS) и у 38,3% по итогу применения шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)), что меньше, чем в исследовании, проведенным Li et al., согласно которому показатель выявления тревожно-депрессивных расстройств составил 53,1% в исследуемой группе [137, р. 400]. Вероятно, различия в показателях связаны с большим диапазоном выборки, который включал в себя 1995 пациентов [137, р. 400]. Согласно другому подобному исследованию Jiang et al., включавшим в себя 517 пациентов с ХВГ, показатель тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХГВ составил 58,3%, что аналогично характеризовалось большим количеством больных, участвовавших в исследовании [204]. Вероятно, конечные результаты исследования различались в связи с применением различных нейропсихологических инструментов для оценки тревоги и депрессии. В данной проведенной работе были использованы Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), которые являются наиболее широко используемыми инструментами для изучения тревожно-депрессивных расстройств. В исследовании, проведенном учеными из Румынии, также была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) больным с ХВГ, в котором

было обнаружено, что депрессия регистрировалась у 21,11% пациентов, а доля тревоги составила 43,34% у опрошенных респондентов [205].

Нами было изучено качество жизни пациентов с ХВГ, так, проведенный множественный регрессионный анализ показал, что возраст ($p=0.000$), женский пол ($p=0.014$), стадия фиброза печени ($p=0.008$) были переменными, существенно связанными с качеством жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Проведенный корреляционный анализ для выявления детерминант качества жизни, связанного со здоровьем HRQoL у пациентов с ХВГ, продемонстрировал, что качество жизни HRQoL было связано с поздней стадией заболевания, пожилым возрастом, женским полом. В исследовании, проведенном авторами из Кореи, было обнаружено, что качество жизни, связанное со здоровьем HRQoL у пациентов с ХВГ также было низким и зависело от тяжести заболевания, устойчивого вирусологического ответа и сопутствующей патологии [206]. В исследовании, проведенном в Китае, было обнаружено, что когорте из 98 пациентов с ХВГ переменная возраст была значимо связана с качеством жизни ($p<0,05$) [207]. В другом аналогичном исследовании, проведенном Zhang H et al., было также установлено, что значимыми факторами, связанными с качеством жизни HRQoL, являются женский пол, пациенты с семейным анамнезом гепатита, другие сопутствующие хронические заболевания и продолжительность заболевания ≥ 10 лет [208]. Авторами из Пакистана, подобно предыдущему исследованию, было установлено, что женский пол и пожилой возраст были предикторами худшего качества жизни у пациентов с ХВГ [209].

Исходя из этого, нынешнее исследование демонстрирует главные критерии когнитивных нарушений у больных с ХВГ. Наши результаты показывают, что у большей части больных с хроническими вирусными гепатитами присутствуют явления тревожно-депрессивных расстройств, синдрома хронической усталости в независимости от этиологической структуры заболевания и степени фиброза печени. Депрессия является одной из часто наблюдаемых, характерных симптомов и характеризуется первым внепеченочным признаком когнитивных дисфункций у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, который может проявляться в отсутствии выраженности соматических проявлений и при бессимптомном протекании болезни. Диагностика когнитивных нарушений на начальных стадиях заболевания необходима в связи с его прогрессированием до степени тяжелых когнитивных дисфункций. Применение в клинической практической деятельности нейропсихологических тестов (Монреальская шкала оценки когнитивных функций, концентрации внимания и памяти (MoCA), Шкалы оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и основных критериев способствует совершенствованию диагностики когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами, что может служить условием к своевременной терапии, направленной на улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, у данного контингента пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические вирусные гепатиты представляют собой одну из главных медико-социальных проблем в мире, в том числе и в Казахстане. Проведенный в нашей работе проведен ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по хроническим вирусным гепатитам в Туркестанской области и городе Шымкенте за 10-летний период, эпидемиологической ситуации свидетельствует о тенденции к росту заболеваемости хроническими вирусными гепатитами С, В, D. Так показатель заболеваемости за период с 2011 по 2022 годы увеличился по хроническому вирусному гепатиту В в 1,9 раз, по хроническому вирусному гепатиту С в 2,6 раз, по хроническому вирусному гепатиту D в 3,9 раз.

ХВГ, являясь системными заболеваниями, проявляются обширным спектром внепеченочных проявлений, в том числе когнитивными нарушениями, которые обусловлены разнообразными иммунологическими расстройствами. Кроме того, при ХВГ может поражаться не только центральная нервная система (ЦНС), но и периферическая, что приводит к формированию широкого разнообразия неврологических проявлений, включающих в себя цереброваскулярные явления, энцефалопатию, миелиты, энцефаломиелиты и нарушения когнитивных функций. Механизм формирования нарушений когнитивных функций до сих пор остается сложным и малоизученным. Нами проведен обзор современной литературы по патогенезу образования нарушений когнитивной сферы у больных ХВГ. Так, было установлено, что поражение головного мозга может быть связано не только с размножением вирусных агентов в печеночных тканях и за ее границами, но и непосредственным патологическим воздействием самих вирусов. Немаловажным является и применение в лечении противовирусной терапии, которая тоже может приводить к появлению психоневрологических симптомов у пациентов.

Когнитивные нарушения могут быть одними из первых признаков существования вирусной инфекции и являться одними из главных клинических проявлений у пациентов с ХВГ. Данные проявления могут выявляться у больных при длительном бессимптомном течении заболевания, независимо от стадии фиброза печени, а также вызывать мозговую дисфункцию, которая значительно ухудшает качество жизни. Зачастую у пациентов психоневрологические симптомы выступают одними из первых проявлений при основном заболевании у больных с ХВГ. Нами у больных с ХВГ были изучены основные клинические синдромы и симптомы на различных стадиях фиброза. У пациентов с ХВГ наблюдалась склонность к увеличению клинических проявлений с возрастанием стадии фиброза, при этом отмечалась вариабельность клинической симптоматики. Нами также проведена оценка неврологического статуса путем детального неврологического обследования, которая показала высокую распространенность когнитивных нарушений у больных с ХВГ вне зависимости от стадии фиброза. Распространенность неврологических проявлений в

исследуемой популяции составила 49,4%, доминирование нарушений со стороны периферической нервной системы наблюдалось у 43% больных. У пациентов с ХВГ отмечалась тенденция нарастания неврологических проявлений с увеличением стадии фиброза. Однако, что неврологическая симптоматика при этом была весьма вариабельна

С целью оценки когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами был применен комплекс нейропсихологических тестов, таких как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и опросник оценки качества жизни, связанного со здоровьем EQ-5D. Так на стадии F₀ у 12,7% пациентов отмечались легкие когнитивные нарушения, на стадии F₁ у 20,7% больных-легкие когнитивные нарушения, у 3,77%- выраженные когнитивные нарушения, у 32,5% регистрировались легкие когнитивные нарушения, у 5% больных выраженные когнитивные нарушения, на стадии F₃ у 36,8% выявлены легкие когнитивные нарушения, у 10,5% выраженные когнитивные нарушения, в 40% случаев регистрировались у пациентов легкие когнитивные нарушения, у 14,5% выраженные когнитивные нарушения. При применении шкал было обнаружено, что на наличие когнитивных нарушений оказывали такие факторы как возраст и длительность заболевания. Это доказывает, тот факт, что когнитивные нарушения могут присутствовать и на ранних стадиях заболевания, вне зависимости от формы хронического вирусного гепатита.

Примечательно что, такие факторы, как пожилой возраст, женский пол, продвинутая стадия фиброза, повышенный уровень АСТ и высокая вирусная нагрузка были переменными, наиболее тесно связанными с синдромом патологической усталости. Наличие тревоги и депрессии у больных с хроническими вирусными гепатитами имело корреляцию с возрастом женским полом, длительностью заболевания и этиологией ХВГ. Было также изучено качество жизни, связанное со здоровьем у больных с ХВГ. В нашем исследовании низкий уровень качества жизни был связан со стадией фиброза печени, возрастом и женским полом.

Нами впервые были подготовлены критерии раннего выявления когнитивных нарушений и алгоритм диагностики когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

Таким образом, проведение неврологического осмотра и применение нейропсихологических шкал способствует не только выявлению когнитивных нарушений на ранних стадиях заболевания, но и позволяет проводить мониторинг и своевременную коррекцию терапии, что в последующем улучшает прогноз заболевания.

На основании проведенного исследования **выводы:**

1. За период с 2011 по 2022 годы установлен рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в Туркестанской области и городе Шымкенте: по ХВГ В в 1,9 раз, по ХВГ С - в 2,6 раз, по ХВГ D - в 3,9 раз.

2. Выявленные в 49,4% случаев неврологические проявления, в 43% нарушения со стороны периферической нервной системы, в 35,2% когнитивные нарушения нарастают с увеличением степени фиброза печени. Из наиболее частых неврологических расстройств на различных степенях фиброза печени установлены головная боль в 46,3%, парестезии в 43,8%, расстройство сна в 41,6%, ухудшение памяти в 37,8%, нарушение концентрации внимания в 33%, эмоциональная лабильность в 30% случаев.

3. Синдром патологической усталости у пациентов со степенью фиброза F0 встречался в 6,4% случаев, с F1 - у 22,7% больных, с F2 - у 32,5% пациентов, с F3 - у 47,4% больных, у 65,5% пациентов с F4, в целом в исследуемой популяции - в 35,1% случаев.

4. Установлено снижение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, прямо пропорциональное нарастанию степени фиброза печени. Выявлена корреляция с возрастом (пациенты старше 50 лет) ($p < 0.000$), женским полом ($p < 0.014$), стадией фиброза печени (стадия F1 и выше) ($p < 0.008$), высокой вирусной нагрузкой ($p < 0.006$).

5. Когнитивные нарушения в виде тревоги и депрессии имеют корреляцию с возрастом (пациенты старше 50 лет) ($p < 0.001$), высоким уровнем вирусной нагрузки ($p < 0.000$) в соответствии с видом возбудителя ХВГ.

6. Разработанный алгоритм выявления когнитивных дисфункций на ранних стадиях заболевания у больных с хроническими вирусными гепатитами позволит осуществлять своевременную коррекцию лечения и улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

Практические рекомендации

На основании проведенного исследования предлагается рекомендовать следующий алгоритм диагностики когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами:

1. Использовать комплекс нейропсихологических инструментов (шкала Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), Шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Визуально-аналоговая шкала усталости, Шкала Бека и Гамильтона, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS) и опросник качества жизни EQ5D (EUROQUAL) среди больных 50 лет и старше, в частности среди лиц женского пола, у больных с длительным течением заболевания и высокой вирусной нагрузкой. Выявленные при проведении скрининга случаи больных с хроническими вирусными гепатитами проверять на предмет когнитивных нарушений с обязательным совместным проведением клинического обследования мультидисциплинарной командой из психиатров и неврологов.

2. Использование предложенных современных предикторов диагностики поможет усовершенствовать выявление нарушений когнитивной сферы у больных с хроническими вирусными гепатитами, которые могут являться показанием для проведения своевременной коррекции лечения и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, у данного контингента больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Нерсесов А.В., Джумабаева А.Е. Вопросы реализации Дорожной карты по профилактике, борьбе и предотвращению последствий парентеральных гепатитов в РК // Вестник КазНМУ. – 2019. – №3(1). – С. 3-5.
- 2 Lanini S., Ustianowski A., Pisapia R. et al. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention // Infectious disease clinics of North America. – 2019. – Vol. 33, Issue 4. – P. 1045-1062.
- 3 Conde I., Vinaixa C., Berenguer M. Hepatitis C-related cirrhosis. Current status. Cirrosis por hepatitis C. Estado actual // Medicina clinica. – 2017. – Vol. 148, Issue 2. – P. 78-85.
- 4 Bruggmann P., Berg T., Øvrehus A.L. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries // J Viral Hepat. – 2014. – Vol. 21, Suppl 1. – P. 5-33.
- 5 Carvalho-Louro D.M., Soares E.B., Trevizoli J.E. et al. Hepatitis C screening, diagnosis, and cascade of care among people aged > 40 years in Brasilia, Brazil // BMC infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, Issue 1. – P. 114-1-114-9.
- 6 Елпаева Е.А., Писарева М.М., Никитина О.Е. и др. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2014. – №6(143). – С. 41-46.
- 7 Komas N.P., Ghosh S. et al. Hepatitis B and hepatitis D virus infections in the Central African Republic, twenty-five years after a fulminant hepatitis outbreak, indicate continuing spread in asymptomatic young adults // PLoS neglected tropical diseases. – 2018. – Vol. 12, Issue 4. – P. e0006377-1-e0006377-18.
- 8 Wedemeyer H. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden // Journal of viral hepatitis. – 2014. – Vol. 21, Suppl 1. – P. 60-89.
- 9 Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Терапевтический Архив. – 2013. – Т. 85, №4. – С. 106-110.
- 10 Sherman A.C., Sherman K.E. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM // Current HIV/AIDS reports. – 2015. – Vol. 12, Issue 3. – P. 353-361.
- 11 Бедельбаева Г.Г. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2012. – №1. – С. 219-220.
- 12 Цветков В.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С // Медицинский совет. – 2019. – №21. – С. 248-253.
- 13 Pawełczyk A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV) // Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online). – 2016. – Vol. 70. – P. 349-359.

- 14 Monaco S., Mariotto S., Ferrari S. et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015 // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, Issue 42. – P. 11974-11983.
- 15 Ferenci P., Staufer K. Depression in chronic hepatitis: the virus, the drug, or the ethnic background? // *Liver int.* – 2008. – Vol. 28, Issue 4. – P. 429-431.
- 16 Chen DS. et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden-Volume 4 // *Journal of viral hepatitis*. – 2017. – Vol. 24, Suppl 2. – P. 44-63.
- 17 Razavi H. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm // *Journal of viral hepatitis*. – 2014. – Vol. 21, Suppl 1. – P. 34-59.
- 18 Ghouri Y.A., Mian I., Rowe J.H. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis // *Journal of carcinogenesis*. – 2017. – Vol. 16. – P. 1-1-1-13.
- 19 Costentin C. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire // *La Presse médicale*. – 2017. – Vol. 46, Issue 4. – P. 381-385.
- 20 El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // *The New England journal of medicine*. – 2011. – Vol. 365, Issue 12. – P. 1118-1127.
- 21 Kulothungan V., Sathishkumar K., Leburu S. et al. Burden of cancers in India - estimates of cancer crude incidence, YLLs, YLDs and DALYs for 2021 and 2025 based on National Cancer Registry Program // *BMC cancer*. – 2022. – Vol. 22, Issue 1. – P. 527-1-527-12.
- 22 Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahraz S. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis // *BMC medicine*. – 2014. – Vol. 12. – P. 145-1-145-24.
- 23 Toksanbayev D., Sadykov N., Moldabekov E. et al. Liver Transplant Experience in Syzganov's National Scientific Center of Surgery // *Experimental and clinical transplantation*. – 2015. – Vol. 13, Suppl 3. – P. 41-43.
- 24 Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Диагностическое значение комплексной эластографии при диффузных заболеваниях печени: перспективы и возможности // *Гастроэнтерология*. – 2016. – №1(118). – С. 33-37.
- 25 Ющук Н.Д., Ивахненко О.И. Знойко О.О. и др. Моделирование эпидемиологической ситуации по вирусному гепатиту в Российской Федерации - возможности и проблемы // *Инфекционные Болезни*. – 2019. – №1. – С. 105-114.
- 26 Mathurin P. HCV burden in Europe and the possible impact of current treatment // *Digestive and liver disease*. – 2013. – Vol. 45, Suppl 5. – P. S314-S317.
- 27 Colombo M.G., Musabaev E.I., Ismailov U.Y. et al. Consensus on management of hepatitis C virus infection in resource-limited Ukraine and Commonwealth of Independent States regions // *World journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25, Issue 29. – P. 3897-3919.
- 28 Leblebicioglu H., Arends J.E., Ozaras R. et al. Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries // *Antiviral research*. – 2018. – Vol. 150. – P. 9-14.
- 29 Sarsekeyeva N., Kosherova B., Azizov I. Comparative assessment of liver fibrosis in patients with HIV/chronic hepatitis C co-infection in different ethnic groups

// Journal of infection in developing countries. – 2016. – Vol. 10, Issue 10. – P. 1099-1107.

30 Sarsekeyeva N., Kosherova B., Tabagari-Bregvadze N. Comparative analysis of combined course of chronic hepatitis C and HIV depending on the route of infection // Georgian medical news. – 2015. – Vol. 247. – P. 49-54.

31 Besson C., Noel N., Lancar R. et al. Hepatitis C virus or hepatitis B virus coinfection and lymphoma risk in people living with HIV // AIDS. – 2020. – Vol. 34, Issue 4. – P. 599-608.

32 Kim M., Lee Y.K., Park B. et al. Hepatitis virus B and C infections are associated with an increased risk of non-Hodgkin lymphoma: A nested case-control study using a national sample cohort // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92, Issue 8. – P. 1214-1220.

33 Tan J.H., Zhou W.Y., Zhou L. et al. Viral hepatitis B and C infections increase the risks of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: Evidence from a systematic review and meta-analysis // The Turkish journal of gastroenterology. – 2020. – Vol. 31, Issue 3. – P. 246-256.

34 Hong C.Y., Sinn D.H., Kang D. et al. Incidence of extrahepatic cancers among individuals with chronic hepatitis B or C virus infection: A nationwide cohort study // Journal of viral hepatitis. – 2020. – Vol. 27, Issue 9. – P. 896-903.

35 Inoue T., Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update // Microbial cell. – 2016. – Vol. 3, Issue 9. – P. 420-437.

36 Нерсесов А.В., Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А. и др. Распространенность вирусных гепатитов среди жителей Южно-Казахстанской области // Medicine (Almaty). – 2016. – №9(171). – С. 30-33.

37 Kumarbekova A.K., Efendiev I.M., Mukovozova L.A. Geographical distribution of HBV genotypes and association with clinical manifestations of chronic viral hepatitis B: review // Nauka i Zdravookhranenie. – 2019. – Vol. 21, Issue 6. – P. 11-23.

38 Дуйсенова А.К., Курманова Г.М., Жусупова Р.Т. и др. Профилактика неблагоприятных исходов вирусных гепатитов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – №4(2). – С. 276-281.

39 Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Раисова А.М. и др. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики // Medicine (Almaty). – 2016. – №9(171). – С. 35-50.

40 Нерсесов А.В. Обзор исследований 2015-2017 годов по клинико-эпидемиологической характеристике болезней печени в Казахстане // Medicine. – 2017. – №9(183). – С. 4-8.

41 Беркинбаев С.Ф., Жунисбекова Г.А., Нерсесов А.В. и др. Распространенность вирусных гепатитов среди жителей г. Актобе и Актюбинской области // Medicine (Almaty). – 2017. – №5(179). – С. 17-22.

- 42 Nersesov A., Kaliaskarova K., Doskozhaeva S. et al. Efficacy of antiviral therapy of hepatitis C in Kazakhstan // In book: The Liver Week. – Jeju, 2014. – P. 181-182.
- 43 Nagymási K., Egresi A., Lengyel G. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C infected patients // Orvosi hetilap. – 2017. – Vol. 158, Issue 16. – P. 603-611.
- 44 Никонорова М.А., Лубская Н.С., Волчкова Е.В. и др. Варианты патологии щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Т. 22, №4. – С. 172-177.
- 45 Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Хацукова Б.Н. и др. Хронический гепатит с и патология глаз: состояние проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни // Актуальные вопросы. – 2017. – №2. – С. 39-43.
- 46 Одилова Г.Р., Бобоева Р.Р. Патология глаз при хроническом вирусном гепатите // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №3(31). – С. 59-66.
- 47 Акберова Г.Э., Хаертынова И.М., Сайфуллина Ф.Р. и др. Офтальмологические особенности у больных хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии // ПМ. – 2016. – №9(101). – С. 122-125.
- 48 Стрижаков Л.А., Карпов С.Ю., Фомин В.В. и др. Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья // Терапевтический Архив. – 2016. – Т. 88, №4. – С. 105-111.
- 49 Арямкина О.Л., Ахмедова В.К., Благовская М.А. и др. Хронический панкреатит и сахарный диабет при хроническом гепатите В и С // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – №1. – С. 50-58.
- 50 Gill K., Ghazinian H., Manch R. et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver // Hepatology international. – 2016. – Vol. 10, Issue 3. – P. 415-423.
- 51 Iovanescu V.F., Streba C.T., Ionescu M. et al. Diabetes mellitus and renal involvement in chronic viral liver disease // Journal of medicine and life. – 2015. – Vol. 8, Issue 4. – P. 483-487.
- 52 Кузембаева К.У. Мембранопролиферативный гломерулонефрит при хроническом вирусном гепатите В // Клиническая медицина Казахстана. – 2012. – №2(25). – С. 64-65.
- 53 Laroia S.T., Lata S. Hypertension in the liver clinic - polyarteritis nodosa in a patient with hepatitis B // World journal of clinical cases. – 2016. – Vol. 4, Issue 3. – P. 94-98.
- 54 Segna D., Dufour J.F. Other Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection (Pulmonary, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Nondiabetes Endocrine Disorders) // Clinics in liver disease. – 2017. – Vol. 21, Issue 3. – P. 607-629.
- 55 Gheorghe D.N., Foia L., Toma V. et al. Hepatitis C Infection and Periodontal Disease: Is there a Common Immunological Link? // Journal of immunology research. – 2018. – Vol. 2018. – P. 8720101-1-8720101-9.

56 Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The Germivic. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C // *Medicine*. – 2000. – Vol. 79, Issue 1. – P. 47-56.

57 Cozzani E., Herzum A., Burlando M. et al. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV // *Italian Journal of dermatology and venereology*. – 2021. – Vol. 156, Issue 1. – P. 5-12.

58 Буеверов А.О., Богомолов П.О. Хронический гепатит С и онкогематологические заболевания // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2014. – Т. 7. №1. – С. 86-91.

59 Valva P., Ríos D.A., De Matteo E. et al. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, Issue 4. – P. 1367-1381.

60 Митин М.С., Ефремова О.А., Руженков В.А. и др. Астено-вегетативный синдром у больных хроническим вирусным гепатитом С // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. – 2011. – №16(111). – С. 120-124.

61 Abdo A.A. Hepatitis C and poor quality of life: is it the virus or the patient? // *Saudi J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14, Issue 3. – P. 109-113.

62 Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G. et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview // *World Journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, Issue 8. – P. 2269-2280.

63 Tampaki M., Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection // *World Journal of gastroenterology*,. – 2014. – Vol. 20, Issue 35. – P. 12372-12380.

64 Майбогин А.М., Недзьведь М.К., Терешков Д.В. Острое нарушение мозгового кровообращения у больной хроническим вирусным гепатитом С (случай из клинической практики) // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2012. – №4(34). – С. 151-155.

65 Sonavane A.D., Saigal S., Kathuria A. et al. Guillain-Barré syndrome: rare extra-intestinal manifestation of hepatitis B // *Clinical Journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 11, Issue 4. – P. 312-314.

66 Wu W.Y., Kang K.H., Chen S.L. et al. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease // *Journal of viral hepatitis*. – 2015. – Vol. 22, Issue 10. – P. 784-791.

67 Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения // *Архивъ внутренней медицины*. – 2013. – №2. – С. 35-40.

68 Groppell S., Soto-Ruiz K.M., Flores B. et al. A Rapid, Mobile Neurocognitive Screening Test to Aid in Identifying Cognitive Impairment and Dementia (BrainCheck): Cohort Study // *JMIR aging*. – 2019. – Vol. 2, Issue 1. – P. e12615-1-e12615-14.

69 Улюкин И.М., Орлова Е.С. Когнитивные нарушения и их медикаментозная коррекция у больных хроническими вирусными гепатитами // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №3(55). – С. 220-226.

70 Yeoh S.W., Holmes A.C.N., Saling M.M. et al. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C // *Hepatology international*. – 2018. – Vol. 12, Issue 4. – P. 294-304.

71 Lowry D., Burke T., Galvin Z. et al. Is psychosocial and cognitive dysfunction misattributed to the virus in hepatitis C infection? Select psychosocial contributors identified // *Journal of viral hepatitis*. – 2016. – Vol. 23, Issue 8. – P. 584-595.

72 Mazzaro C., Adinolfi L.E., Pozzato G. et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11, Issue 22. – P. 6247-1-6247-14.

73 Gritsenko D., Hughes G. Ledipasvir/Sofosbuvir (harvoni): improving options for hepatitis C virus infection // *P T*. – 2015. – Vol. 40, Issue 4. – P. 256-276.

74 Barreira D.P., Marinho R.T., Bicho M. et al. Hepatitis C Pretreatment Profile and Gender Differences: Cognition and Disease Severity Effects // *Frontiers in psychology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2317-1-2317-9.

75 Więdołcha M., Marcinowicz P., Sokalla D. et al. The neuropsychiatric aspect of the HCV infection // *Advances in clinical and experimental medicine*. – 2017. – Vol. 26, Issue 1. – P. 167-175.

76 Dirks M., Pflugrad H., Haag K. et al. Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus?! // *Journal of viral hepatitis*. – 2017. – Vol. 24, Issue 7. – P. 541-550.

77 Fialho R., Pereira M., Bucur M. et al. Cognitive impairment in HIV and HCV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis // *AIDS care*. – 2015. – Vol. 12. – P. 1-14.

78 Solinas A., Piras M.R. et al. Cognitive dysfunction and hepatitis C virus infection // *World Journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 7, Issue 7. – P. 922-925.

79 Wang H., Zhou Y., Yan R. et al. Fatigue in chronic hepatitis B patients is significant and associates with autonomic dysfunction // *Health and quality of life outcomes*. – 2019. – Vol. 17, Issue 1. – P. 130-1-130-8.

80 Butterworth R.F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79, Suppl 1. – P. 17-21.

81 Ridola L., Nardelli S., Gioia S. et al. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy // *World Journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, Issue 48. – P. 5446-5453.

82 Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? // *Архивъ внутренней медицины*. – 2018. – №3(41). – С. 186-189.

83 Perry W., Hilsabeck R.C., Hassanein T.I. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review // *Digestive diseases and sciences*. – 2008. – Vol. 53, Issue 2. – P. 307-321.

84 Monaco S., Mariotto S., Ferrari S. et al. Hepatitis C Virus Associated Neurocognitive and Neuropsychiatric Disorders: Advances in 2015 // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 1. – P. 11974-11983.

85 Bednarska A., Horban A., Radkowski M. Central nervous system as a possible site of HCV replication // Przegląd epidemiologiczny. – 2007. – Vol. 61, Issue 4. – P. 739-745.

86 Senzolo M., Schiff S., D'Aloiso C.M. et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation // World Journal of gastroenterology. – 2011. – Vol. 17, Issue 29. – P. 3369-3374.

87 Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells // Journal of virology. – 2009. – Vol. 83, Issue 3. – P. 1312-1319.

88 Fletcher N.F., McKeating J.A. Hepatitis C virus and the brain // Journal of viral hepatitis. – 2012. – Vol. 19, Issue 5. – P. 301-306.

89 Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, Issue 3. – P. 634-643.e6.

90 Flores-Chávez A., Carrion J.A., Forns X. et al. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection // Revista espanola de sanidad penitenciaria. – 2017. – Vol. 19, Issue 3. – P. 87-97.

91 Wozniak M.A., Lugo Iparraguirre L.M., Dirks M. et al. Apolipoprotein E-ε4 deficiency and cognitive function in hepatitis C virus-infected patients // Journal of viral hepatitis. – 2016. – Vol. 23, Issue 1. – P. 39-46.

92 Forton D.M., Allsop J.M., Main J. et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus // Lancet. – 2001. – Vol. 358, Issue 9275. – P. 38-39.

93 Boglione L., Lupia T., Cariti G. et al. Efficacy and safety of interferon-free regimens in patients affected by chronic hepatitis C and psychiatric disorders // Journal of infection and chemotherapy. – 2020. – Vol. 26, Issue 1. – P. 18-22.

94 Малиновский Е.Л. Диагностика синдрома хронической усталости // Справочник врача общей практики. – 2011. – №9. – С. 27-31.

95 Калинина Н.М. Синдром хронической усталости: подходы к диагностике и терапии // Инфекция и иммунитет. – 2011. – №3. – С. 267-271.

96 Воробьева О.В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу) // Трудный пациент. – 2010. – №10. – С. 16-21.

97 Цыган В.Н. Синдром хронической усталости и его коррекция Кортексином // РМЖ. – 2010. – №16. – С. 1004-1007.

98 Елинов Н.П. Синдром хронической усталости макроорганизма, или астения, - его признанная реальность; симптоматика, диагноз и лечение (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – №2. – С. 10-17.

99 Golabi P., Sayiner M., Bush H. et al. Patient-Reported Outcomes and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C Infection // Clinics in liver disease. – 2017. – Vol. 21, Issue 3. – P. 565-578.

100 Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R. et al. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25, Issue 28. – P. 3669-3683.

101 Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management // *Canadian Journal of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 20, Issue 3. – P. 181-188.

102 Зайков С.В., Богомолов А.Е., Бондарчук О.Б. Синдром хронической усталости: клиника, диагностика, лечение // *Новости медицины и фармации*. – 2013. – №16(467). – С. 12-15.

103 Torgrimson-Ojerio B., Ross R.L. et al. Preliminary evidence of a blunted anti-inflammatory response to exhaustive exercise in fibromyalgia // *Journal of neuroimmunology*. – 2014. – Vol. 277, Issue 1-2. – P. 160-167.

104 Jang Y., Kim J.H., Lee H. et al. A quantile regression approach to explain the relationship of Fatigue and Cortisol, Cytokine among Koreans with Hepatitis B // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, Issue 1. – P. 16434-1-16434-8.

105 Zhong C., Yin J. et al. Risk factors associated with fatigue in chronic hepatitis B patients // *Patient Prefer Adherence*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1065-1072.

106 Ekerfors U., Sunnerhagen K.S., Westin J. et al. Muscle performance and fatigue in compensated chronic liver disease // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 54, Issue 7. – P. 925-933.

107 Jang Y., Boo S., Yoo H. Hepatitis B Virus Infection: Fatigue-Associated Illness Experiences Among Koreans // *Gastroenterology nursing*. – 2018. – Vol. 41, Issue 5. – P. 388-395.

108 Ahboucha S., Butterworth R.F., Pomier-Layrargues G. et al. Neuroactive steroids and fatigue severity in patients with primary biliary cirrhosis and hepatitis C // *Neurogastroenterology and motility*. – 2008. – Vol. 20, Issue 6. – P. 671-679.

109 Lima Y.B., Magalhães C.B.A. et al. Association between fatigue and exercise capacity in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation // *Arquivos de gastroenterologia*. – 2019. – Vol. 56, Issue 3. – P. 252-255.

110 Hong K., Kim H., Lee J.M. et al. Fatigue and related factors after liver transplantation // *Korean Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. – 2015. – Vol. 19, Issue 4. – P. 149-153.

111 Rossi D., Galant L.H., Marroni C.A. Psychometric property of fatigue severity scale and correlation with depression and quality of life in cirrhotics // *Arquivos de gastroenterologia*. – 2017. – Vol. 54, Issue 4. – P. 344-348.

112 Anty R., Marjoux S., Bekri S. et al. Plasma carnitine is associated with fatigue in chronic hepatitis C but not in the irritable bowel syndrome // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 33, Issue 8. – P. 961-968.

113 Russell A., Hepgul N., Nikkheslat N. et al. Persistent fatigue induced by interferon-alpha: a novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 100. – P. 276-285.

114 Kleefeld F., Heller S., Ingiliz P. et al. Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive

function, fatigue, and mental health // *Journal of neurovirology*. – 2018. – Vol. 24, Issue 5. – P. 557-569.

115 Durcan E., Hatemi I., Sonsuz A. et al. The effect of direct antiviral treatment on the depression, anxiety, fatigue and quality-of-life in chronic hepatitis C patients // *European Journal of gastroenterology & hepatology*. – 2020. – Vol. 32, Issue 2. – P. 246-250.

116 Zalai D., Carney C.E., Sherman M. et al. Fatigue in chronic hepatitis C infection: Understanding patients' experience from a cognitive-behavioural perspective // *British journal of health psychology*. – 2016. – Vol. 21, Issue 1. – P. 157-172.

117 Agmon-Levin N., Zafirir Y., Kivity S. et al. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA) // *Immunologic research*. – 2014. – Vol. 60, Issue 2-3. – P. 376-383.

118 Волков А.В., Тихонова Ю.Г., Кинкулькина М.А. и др. Лечение депрессий у больных хроническим гепатитом С. (сообщение 2) // *Российский психиатрический журнал*. – 2011. – №2. – С. 41-47.

119 Мостовая Л.И., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. и др. Особенности психических характеристик больных хроническим гепатитом С // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – №2. – С. 64-68.

120 Adinolfi L.E., Nevola R., Rinaldi L. et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression // *Clinics in liver disease*. – 2017. – Vol. 21, Issue 3. – P. 517-534.

121 Chang W.H., Foster G.R., Kelly D.A. et al. Depression, anxiety, substance misuse and self-harm in children and young people with rare chronic liver disease // *BJPsych Open*. – 2022. – Vol. 5, Issue 5. – P. e146-1-e146-4.

122 Aktuğ D.N., Çelik M., Kölgelir S. ve diğ. İnaktif hepatit B taşıyıcıları ve kronik hepatit B hastalarının depresyon ve anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması // *Turk psikiyatri dergisi*. – 2013. – Vol. 24, Issue 4. – P. 248-252.

123 Tamayo A., Shah S.R., Bhatia S. et al. Correlates of disease-specific knowledge among patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection in India // *Hepatology international*. – 2016. – Vol. 10, Issue 6. – P. 988-995.

124 Zayed H.S., Amin A., Alsirafy S. et al. Psychiatric and functional neuroimaging abnormalities in chronic hepatitis C virus patients: Is vasculitis a contributing factor? // *Arab journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 19, Issue 2. – P. 71-75.

125 Egmond E., Mariño Z., Navines R. et al. Incidence of depression in patients with hepatitis C treated with direct-acting antivirals // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42, Issue 1. – P. 72-76.

126 Meredith L.W., Wilson G.K., Fletcher N.F. et al. Hepatitis C virus entry: beyond receptors // *Reviews in medical virology*. – 2012. – Vol. 22, Issue 3. – P. 182-193.

127 Forton D.M., Wright M., Knapp S. et al. New insights into hepatitis C // *Clinical medicine (London, England)*. – 2002. – Vol. 2, Issue 6. – P. 554-559.

128 Huang X., Zhang H., Qu C. et al. Depression and Insomnia Are Closely Associated with Thyroid Hormone Levels in Chronic Hepatitis B // *Medical science monitor.* – 2019. – Vol. 25. – P. 2672-2678.

129 Fotos N.V., Elefsiniotis I., Patelarou A. et al. Psychological Disorders and Quality of Life Among Patients With Chronic Viral Hepatitis: A Single-Center Cross-Sectional Study With Pair-Matched Healthy Controls // *Gastroenterology nursing.* – 2018. – Vol. 41, Issue 3. – P. 206-218.

130 Никулина М.А., Никоноров А.А., Лычев В.Г. и др. Влияние психологических особенностей личности на формирование депрессии у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2010. – №3. – С. 79-85.

131 Khuhro Q., Shaikh H. et al. Depression trends in Hepatitis-C PCR positive and PCR negative patients // *Pakistan Journal of medical sciences.* – 2022. – Vol. 38, Issue 1. – P. 162-166.

132 Schaefer M., Capuron L., Friebe A. et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement // *Journal of hepatology.* – 2012. – Vol. 57, Issue 6. – P. 1379-1390.

133 Tagliapietra M., Monaco S. Neuroimaging Findings in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Correlation with Neurocognitive and Neuropsychiatric Manifestations // *International Journal of molecular sciences.* – 2020. – Vol. 21, Issue 7. – P. 2478-1-2478-14.

134 Yarlott L., Heald E., Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders - A review // *Journal of advanced research.* – 2017. – Vol. 8, Issue 2. – P. 139-148.

135 Красавцев Е.Л., Свентицкая А.Л. Качество жизни, уровень тревоги и суицидальный риск у пациентов с хроническим гепатитом с и циррозом печени // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2017. – №3(53). – С. 68-73.

136 Радута О.И. Психологические нарушения у больных вирусными гепатитами // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2014. – №3. – С. 61-67.

137 Jiang R.H., Yu X., Ma H. et al. The prevalence of depression and anxiety in gastrointestinal out-patients of tertiary general hospitals in Beijing *Zhonghua nei ke za zhi.* – 2009. – Vol. 48, Issue 5. – P. 399-401.

138 Adjei C.A., Stutterheim S.E., Naab F. et al. To die is better than to tell: reasons for and against disclosure of chronic hepatitis B status in Ghana // *BMC public health.* – 2020. – Vol. 20, Issue 1. – P. 663-1-663-9.

139 Han B.F., Yuan Q.L., Liu J. et al. Studies on sexual and childbearing-related stigma against chronic hepatitis B patients in four provinces in China // *Chinese journal of hepatology.* – 2020. – Vol. 41, Issue 4. – P. 504-507.

140 Fábregas B.C., Abreu M.N., Dos Santos A.K. et al. Impulsiveness in chronic hepatitis C patients // *General hospital psychiatry.* – 2014. – Vol. 36, Issue 3. – P. 261-265.

- 141 Barboza K.C., Salinas L.M. et al. Impact of depressive symptoms and hepatic encephalopathy on health-related quality of life in cirrhotic hepatitis C patients // *Metabolic brain disease*. – 2016. – Vol. 31, Issue 4. – P. 869-880.
- 142 Darke S., Mills K., Teesson M. et al. Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months // *Psychiatry research*. – 2009. – Vol. 166, Issue 1. – P. 7-14.
- 143 Kačavenda-Babović D., Đurić P., Babović R. et al. Depression, anxiety and quality of life in patients with chronic hepatitis c virus infection in Vojvodina // *Acta clinica Croatica*. – 2021. – Vol. 60, Issue 4. – P. 579-589.
- 144 Slađana P. et al. Depressive symptoms and cognitive dysfunctions in patients with chronic hepatitis B // *Srp Arh Celok Lek*. – 2015. – Vol. 143, Issue 1-2. – P. 6-11.
- 145 Erim Y., Tagay S., Beckmann M. et al. Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: a questionnaire survey // *International Journal of nursing studies*. – 2010. – Vol. 47, Issue 3. – P. 342-349.
- 146 Li G., Wang G., Hsu F.C. et al. Effects of Depression, Anxiety, Stigma, and Disclosure on Health-Related Quality of Life among Chronic Hepatitis B Patients in Dalian, China // *The American Journal of tropical medicine and hygiene*. – 2020. – Vol. 102, Issue 5. – P. 988-994.
- 147 Tavakkoli M., Ferrando S.J., Rabkin J. et al. Depression and fatigue in chronic hepatitis C patients with and without HIV co-infection // *Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 54, Issue 5. – P. 466-471.
- 148 Daida Y.G., Boscarino J.A., Moorman A.C. et al. Mental and physical health status among chronic hepatitis B patients // *Quality of life research*. – 2020. – Vol. 29, Issue 6. – P. 1567-1577.
- 149 Liu Y., Tang K., Long J. et al. The association between hepatitis B self-awareness and depression: Exploring the modifying effects of socio-economic factors // *Journal of viral hepatitis*. – 2017. – Vol. 24, Issue 4. – P. 330-336.
- 150 Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами // *Сиб. мед. журн*. – 2012. – №2. – С. 63-65.
- 151 Cunha E.C., Behrens M.F., Bavaresco V. et al. Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12-week prospective study // *General hospital psychiatry*. – 2015. – Vol. 37, Issue 4. – P. 283-287.
- 152 Cozzolongo R., Porcell, P., Cariola F. et al. Serotonin gene polymorphisms and lifetime mood disorders in predicting interferon-induced depression in chronic hepatitis C // *Journal of affective disorders*. – 2015. – Vol. 183. – P. 90-97.
- 153 Chiu W.C., Su Y.P., Su K.P. et al. Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, Issue 2. – P. e1026-1-e1026-9.
- 154 Huckans M., Fuller B., Wheaton V. et al. A longitudinal study evaluating the effects of interferon-alpha therapy on cognitive and psychiatric function in adults with chronic hepatitis C // *Journal of psychosomatic research*. – 2015. – Vol. 78, Issue 2. – P. 184-192.

155 Жук Е.А., Грищенко Е.Г., Николаева Н.Н. и др. Соматопсихический статус у мужчин с хроническим гепатитом С на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – 2009. – №3. – С. 28-32.

156 Janssen H.L., Brouwer J.T., van der Mast R.C. et al. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis // Journal of hepatology. – 1994. – Vol. 21, Issue 2. – P. 241-243.

157 Lucaciu L.A., Dumitrascu D.L. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment // Annals of gastroenterology. – 2015. – Vol. 28, Issue 4. – P. 440-447.

158 Qureshi M.O., Khokhar N., Shafqat F. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients // Journal of the College of Physicians and Surgeons, Pakistan. – 2012. – Vol. 22, Issue 10. – P. 632-634.

159 Song G.J., Rao H.Y., Gao Y.H. et al. Incidence of depressive disorders and related independent risk factors in patients with chronic hepatitis C // Chinese Journal of hepatology. – 2019. – Vol. 27, Issue 1. – P. 33-38.

160 Youssef N.F., El Kassas M., Farag A. et al. Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt // BMC gastroenterology. – 2017. – Vol. 17, Issue 1. – P. 18-1-18-16.

161 Hong B.A., North C.S., Pollio D.E. et al. The use of psychoeducation for a patient with hepatitis C and psychiatric illness in preparation for antiviral therapy: a case report and discussion // Journal of clinical psychology in medical settings. – 2011. – Vol. 18, Issue 1. – P. 99-107.

162 Chasser Y., Kim A.Y., Freudenreich O. Hepatitis C Treatment: Clinical Issues for Psychiatrists in the Post-Interferon Era // Psychosomatics. – 2017. – Vol. 58, Issue 1. – P. 1-10.

163 Alavi M., Grebely J., Matthews G.V. et al. Effect of pegylated interferon- α -2a treatment on mental health during recent hepatitis C virus infection // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2012. – Vol. 27, Issue 5. – P. 957-965.

164 Fialho R., Pereira M., Harrison N. et al. Co-infection with HIV associated with reduced vulnerability to symptoms of depression during antiviral treatment for hepatitis C // Psychiatry research. – 2017. – Vol. 253. – P. 150-157.

165 Vignau J., Karila L., Costisella O. et al. Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis // L'Encephale. – 2005. – Vol. 31, Issue 3. – P. 349-357.

166 Weinstein A.A., Kallman Price J., Stepanova M. et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C // Psychosomatics. – 2011. – Vol. 52, Issue 2. – P. 127-132.

167 Malaguarnera G., Bertino G., Chisari G. et al. Silybin supplementation during HCV therapy with pegylated interferon- α plus ribavirin reduces depression and anxiety and increases work ability // BMC psychiatry. – 2016. – Vol. 16, Issue 1. – P. 398-1-398-10.

- 168 Hjerrild S., Renvillard S.G., Leutscher P. et al. Reduced cerebral cortical thickness in Non-cirrhotic patients with hepatitis C // *Metabolic brain disease*. – 2016. – Vol. 31, Issue 2. – P. 311-319.
- 169 Kharabian Masouleh S., Herzig S., Klose L. et al. Functional connectivity alterations in patients with chronic hepatitis C virus infection: A multimodal MRI study // *Journal of viral hepatitis*. – 2017. – Vol. 24, Issue 3. – P. 216-225.
- 170 Prell T., Dirks M., Arvanitis D. et al. Cerebral patterns of neuropsychological disturbances in hepatitis C patients // *Journal of neurovirology*. – 2019. – Vol. 25, Issue 2. – P. 229-238.
- 171 Bladowska J., Pawłowski T., Fleischer-Stepniowska K. et al. Interferon-free therapy as the cause of white matter tracts and cerebral perfusion recovery in patients with chronic hepatitis C // *Journal of viral hepatitis*. – 2019. – Vol. 26, Issue 6. – P. 635-643.
- 172 Corgiolu S., Barberini L., Suri J.S. et al. Resting-state functional connectivity MRI analysis in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus co-infected subjects. A pilot study // *European Journal of radiology*. – 2018. – Vol. 102. – P. 220-227.
- 173 Posada C., Moore D.J., Woods S.P. et al. Implications of hepatitis C virus infection for behavioral symptoms and activities of daily living // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. – 2010. – Vol. 32, Issue 6. – P. 637-644.
- 174 Zimmerman M., Clark H.L., Multach M.D. et al. Have Treatment Studies of Depression Become Even Less Generalizable? A Review of the Inclusion and Exclusion Criteria Used in Placebo-Controlled Antidepressant Efficacy Trials Published During the Past 20 Years // *Mayo Clinic proceedings*. – 2015. – Vol. 90, Issue 9. – P. 1180-1186.
- 175 Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *Journal of psychosomatic research*. – 2002. – Vol. 52, Issue 2. – P. 69-77.
- 176 Gavrilov Y.V., Shkilnyuk G.G., Valko P.O. et al. Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 138, Issue 5. – P. 408-416.
- 177 Westermann C. et al. Quality of Life and Work Ability among Healthcare Personnel with Chronic Viral Hepatitis. Evaluation of the Inpatient Rehabilitation Program of the Wartenberg Clinic // *International Journal of environmental research and public health*. – 2019. – Vol. 16, Issue 20. – P. 3874-1-3874-14.
- 178 Ney M., Tangri N., Dobbs B. et al. Predicting Hepatic Encephalopathy-Related Hospitalizations Using a Composite Assessment of Cognitive Impairment and Frailty in 355 Patients With Cirrhosis // *The American journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113, Issue 10. – P. 1506-1515.
- 179 Ridola L., Cardinale V., Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies // *Annals of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 31, Issue 2. – P. 151-164.

- 180 Ashrafi M., Modabbernia A., Dalir M. et al. Predictors of mental and physical health in non-cirrhotic patients with viral hepatitis: a case control study // *Journal of psychosomatic research*. – 2012. – Vol. 73, Issue 3. – P. 218-224.
- 181 Dan A.A., Martin L.M., Crone C. et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C // *Journal of hepatology*. – 2006. – Vol. 44, Issue 3. – P. 491-498.
- 182 Максимова Л.В., Воробьев П.А. Определение качества жизни пациентов с хроническим гепатитом В (С) с использованием опросника euroqol 5D // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2013. – №5-6. – С. 20-23.
- 183 Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н., Мирхайдарова З.М. и др. Психоэмоциональный статус и качество жизни лиц молодого возраста с хроническим вирусным гепатитом // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2015. – №3-4. – С. 36-38.
- 184 Ковалева Т.А., Алексеева Е.А., Куприянова И.Е. и др. Оценка качества жизни и уровень тревоги у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С // *СМЖ*. – 2011. – №4-1. – С. 68-71.
- 185 Golfieri L., Gitto S., Morelli M.C., et al. Impact of hepatitis C virus infection on health-related quality of life before and after liver transplantation: a multidisciplinary point of view // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2017. – Vol. 15, Issue 8. – P. 759-765.
- 186 Saffari M., Pakpour A.H., Al Zaben F. et al. Is there an association between Health Related Quality of Life, socio-demographic status and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis B? // *Acta gastro-enterologica Belgica*. – 2017. – Vol. 80, Issue 2. – P. 229-236.
- 187 Foster G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C // *Journal of viral hepatitis*. – 2009. – Vol. 16, Issue 9. – P. 605-611.
- 188 Tillmann H.L., Wiese M., Braun Y. et al. Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment // *Journal of viral hepatitis*. – 2011. – Vol. 18, Issue 4. – P. 252-261.
- 189 Karaivazoglou K., Iconomou G., Triantos C. et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL) // *Ann Hepatol*. – 2010. – Vol. 9, Issue 4. – P. 419-427.
- 190 Carvalho-Louro D.M., Soares E.B., Trevizoli J.E. et al. Hepatitis C screening, diagnosis, and cascade of care among people aged > 40 years in Brasilia, Brazil // *BMC Infect Dis*. – 2020. – Vol. 20, Issue 1. – P. 114-1-114-9.
- 191 Córdoba J., Flavià M., Jacas C. et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease // *Journal of hepatology*. – 2003. – Vol. 39, Issue 2. – P. 231-238.
- 192 Fortini I. et al. Chronic HCV infection and neuropsychiatric dysfunction // *eNeurologicalSci*. – 2019. – Vol. 17. – P. 100206-1-100206-6.
- 193 Mapoure N.Y., Budzi M.N., Eloumou S.A.F.B. et al. Neurological manifestations in chronic hepatitis C patients receiving care in a reference hospital in

sub-Saharan Africa: A cross-sectional study // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13, Issue 3. – P. e0192406.

194 Quarantini L.C., Miranda-Scippa A., Batista-Neves S. et al. A neuropsychological study comparing patients infected with HCV and HBV without psychiatric comorbidities // *Journal of medical virology.* – 2009. – Vol. 81, Issue 7. – P. 1184-1188.

195 Lowry D., Coughlan B., McCarthy O. et al. Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients // *Journal of viral hepatitis.* – 2010. – Vol. 17, Issue 5. – P. 352-359.

196 Weissenborn K., Ennen J.C., Bokemeyer M. et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment // *Gut.* – 2006. – Vol. 55, Issue 11. – P. 1624-1630.

197 Dirks M., Haag K., Pflugrad H. et al. Neuropsychiatric symptoms in hepatitis C patients resemble those of patients with autoimmune liver disease but are different from those in hepatitis B patients // *Journal of viral hepatitis.* – 2019. – Vol. 26, Issue 4. – P. 422-431.

198 Heeren M., Sojref F., Schuppner R. et al. Active at night, sleepy all day--sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection // *Journal of hepatology.* – 2014. – Vol. 60, Issue 4. – P. 732-740.

199 Gupta R., Avasthi A., Chawla Y.K. et al. Psychiatric Morbidity, Fatigue, Stigma and Quality of Life of Patients With Hepatitis B Infection. *Journal of clinical and experimental hepatology.* – 2020. – Vol. 10, Issue 5. – P. 429-441.

200 Buti M., Stepanova M., Palom A. et al. Chronic hepatitis D associated with worse patient-reported outcomes than chronic hepatitis B // *JHEP reports: innovation in hepatology.* – 2021. – Vol. 3, Issue 3. – P. 100280.

201 Teuber G., Schäfer A., Rimpel J. et al. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis // *Journal of hepatology.* – 2008. – Vol. 49, Issue 6. – P. 923-929.

202 Li X.J., He Y.L., Ma H. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients // *World Journal of gastroenterology.* – 2012. – Vol. 18, Issue 20. – P. 2561-2568.

203 He Y.L., Ma H., Zhang L. et al. A cross-sectional survey of the prevalence of depressive-anxiety disorders among general hospital outpatients in five cities in China // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* – 2009. – Vol. 48, Issue 9. – P. 748-751.

204 Danilescu C.M., Sandulescu D.L. et al. Depressive and Anxious Symptoms in Hepatitis C Virus Infected Patients Receiving DAA-Based Therapy. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* – 2021. – Vol. 11, Issue 12. – P. 2237-1-2237-13.

205 Jang E.S., Kim Y.S., Kim K.A. et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Korean Patients with Chronic Hepatitis C Infection Using the SF-36 and EQ-5D // *Gut and liver.* – 2018. – Vol. 12, Issue 4. – P. 440-448.

206 Chen P., Zhang F., Shen Y. et al. Health-Related Quality of Life and Its Influencing Factors in Patients with Hepatitis B: A Cross-Sectional Assessment in

Southeastern China // Canadian Journal of gastroenterology & hepatology. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9937591-1-9937591-8.


207 Zhang H., Ren R., Liu J. et al. Health-Related Quality of Life among Patients with Hepatitis C Virus Infection: A Cross-Sectional Study in Jianping County of Liaoning Province, China // Gastroenterology research and practice. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6716103-1-6716103-7.

208 Haq N., Hassali M.A., Shafie A.A. et al. A cross sectional assessment of health related quality of life among patients with Hepatitis-B in Pakistan // Health and quality of life outcomes. – 2012. – Vol. 10. – P. 91-1-91-10.

209 Ali B., Raja I.U.H., Choudhry A. et al. Successful Eradication of Hepatitis-C Virus with Sofosbuvir based Antiviral treatment results in improvement in quality of life in cirrhotic patients // Pakistan journal of medical sciences. – 2022. – Vol. 38, Issue 4, Part 2. – P. 822-825.

ПРИЛОЖЕНИЕ А


Заключение ЛЭК

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная этическая комиссия (ЛЭК)	Заключение
		Результат: 1
		Страница 1 из 2

Заключение

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)
НАО «Казахский национальный медицинский университет им.
С.Д. Асфендиярова»

1.	ФИО докторанта	Полукчи Татьяна Васильевна
2.	Специальность (образовательная программа) докторантуры	8D10103 «Медицина»
3.	Период обучения в докторантуре	2019 - 2022 гг.
4.	Тема диссертации, дата утверждения	Тема: «Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами». Дата утверждения: Приказ №245-МД «Об утверждении тем докторских диссертаций и научных консультантов» от 30.12.2019 г.
5.	Данные о научных консультантах – Ф.И.О. (при его наличии), должности и места работы, ученые степени, гражданство	Научные консультанты: – Славко Е.А. - к.м.н.; – Абуова Г.Н. - к.м.н.; – Абасова Г.Б. - к.м.н.; Зарубежный консультант: – Пшеничная Н.Ю. - д.м.н.
6.	Объекты исследования	больные с хроническими вирусными гепатитами, циррозами печени вирусной этиологии в возрасте старше 18 лет
7.	Нарушения в процессе планирования, оценки, отбора и проведения научных исследований	Нарушения не выявлены.

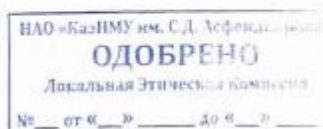
	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная этическая комиссия (ЛЭК)	Заключение

Редакция: 1
Страница 2 из 2

8.	Нарушения в процессе распространения результатов научных исследований	Нарушения не выявлены.
9.	Каким образом проводилась защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования (в случае наличия объектов живой природы и среды обитания)?	Защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования проводилась по информированному согласию для пациентов.

Заместитель председателя ЛЭК

 Т.Салиев



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения

АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами»
2. **Автор предложения (Ф.И.О, должность, место):** главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент Ережепов Б.А., PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова Полукчи Т.В., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор Абуова Г.Н., доцент кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова к.м.н., Славко Е.А.
3. **Название темы при выполнении которой выполнено предложение:** «Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами».
4. **Предложение реализует (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации и т.д.).**
5. **Форма внедрения (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.).**
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).**
7. **Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).**
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений в котором применено предложение:** 233.
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными способствует выявлению частоты и выраженности когнитивных нарушений и проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

Главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент



Ережепов Б.А.

Исполнители темы:

Полукчи Т.В.

PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор



Абуова Г.Н.

К.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова



Славко Е.А.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Методика выявления синдрома хронической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами».
2. **Автор предложения (Ф.И.О, должность, место):** главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент Ережепов Б.А., PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова Полукчи Т.В., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор Абуова Г.Н.
3. **Название темы при выполнении которой выполнено предложение:** «Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами».
4. **Предложение реализует (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации и т.д.).**
5. **Форма внедрения (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.).**
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).**
7. **Уровень внедрения: республиканский, регионарный, местный (подчеркнуть).**
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений в котором применено предложение:** 233.
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами способствует выявлению частоты и выраженности когнитивных нарушений и проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

Главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент



Ережепов Б.А.

Исполнители темы:

Полукчи Т.В.

PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор

Абуова Г.Н.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Методика выявления тревоги у больных с хроническими вирусными гепатитами»
2. **Автор предложения (Ф.И.О, должность, место):** главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент Ережепов Б.А., PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова Полукчи Т.В., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор Абуова Г.Н.
3. **Название темы при выполнении которой выполнено предложение:** «Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами».
4. **Предложение реализует (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации и т.д.).**
5. **Форма внедрения (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.).**
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).**
7. **Уровень внедрения:** республиканский, регионарный, местный (подчеркнуть).
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений в котором применено предложение:** 233.
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными способствует выявлению частоты и выраженности когнитивных нарушений и проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

Главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент



Ережепов Б.А.

Исполнители темы:

Полукчи Т.В.

PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор

Абуова Г.Н.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Методика выявления депрессии у больных с хроническими вирусными гепатитами»
2. **Автор предложения (Ф.И.О, должность, место):** главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент Ережепов Б.А., PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова Полукчи Т.В., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор Абуова Г.Н.
3. **Название темы при выполнении которой выполнено предложение:** «Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами».
4. **Предложение реализует (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации и т.д.).**
5. **Форма внедрения (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.).**
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).**
7. **Уровень внедрения: республиканский, регионарный, местный (подчеркнуть).**
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений в котором применено предложение:** 233.
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами способствует выявлению частоты и выраженности когнитивных нарушений и проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

Главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент



Ережепов Б.А.

Исполнители темы:

Полукчи Т.В.

PhD докторант кафедры гастроэнтерологии НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор

Абуова Г.Н.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Методика определения качества жизни, связанного со здоровьем у больных с хроническими вирусными гепатитами»
2. **Автор предложения (Ф.И.О., должность, место):** главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент Ережепов Б.А., PhD докторант кафедры гастроэнтерологии ИАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова Полукчи Т.В., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор Абуова Г.Н.
3. **Название темы при выполнении которой выполнено предложение:** «Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами».
4. **Предложение реализует (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации и т.д.).**
5. **Форма внедрения (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.).**
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).**
7. **Уровень внедрения: республиканский, регионарный, местный (подчеркнуть).**
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений в котором применено предложение:** 233.
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными способствует выявлению частоты и выраженности когнитивных нарушений и проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

Главный врач ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкент



Ережепов Б.А.

Исполнители темы:

Полукчи Т.В.

PhD докторант кафедры гастроэнтерологии ИАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор

Абуова Г.Н.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Дипломы





SOUTH KAZAKHSTAN
MEDICAL
ACADEMY



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН



РЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ
ОБЪЕДИНЕНИЕ ВРАЧЕЙ
ИНФЕКЦИОНИСТОВ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАНА



БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



ТАШКЕНТСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

«Будьте страстны в вашей работе и ваших исканиях».
Нобелевский лауреат, академик И.П. Павлов
из « Письмо к молодежи»

Диплом

За лучший доклад
в конкурсе Молодых ученых

III место

Награждается

Толухчи Т. В.

Участник Международной научно-практической
конференции «COVID-19 и другие актуальные
инфекции Центральной Азии»

Ректор ЮКМА
Д.м.н. профессор



[Signature]

Рысбеков М.М.

23-24 июня 2022 года
г. Шымкент.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

ҚУӘЛІК
2021 жылғы «14» қазан № 20871

Автордың (пардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ПОЛУКЧИ ТАТЬЯНА ВАСИЛЬВНА

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМ ТУЫЛДЫ**

Объектінің атауы: **Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами**

Объектіні жасаған күні: **09.10.2021**



Құжат түпнұсқасының http://www.kazpatent.kz/copy_right/ сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тегеурінге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Оспанов Е.К.