

КОГНІТИВНІ ТА ПСИХОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В І С

М. Д. Чемич, І. С. Чайка, О. М. Чемич, Н. І. Ільїна

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

При проведенні стандартного нейропсихологічного тестування хворих на хронічні вірусні гепатити встановлено когнітивні порушення переважно легкого ступеня. Водночас, у пацієнтів, що знаходились на противірусній інтерфероно-терапії, відмічалось значне погіршення психологічного стану, у тому числі депресивні розлади легкого та середнього ступеня тяжкості. Хворі найчастіше скаржились на порушення різних фаз сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги. Пацієнти, які в анамнезі вживали наркотики, отримували найгірші показники психоневрологічних тестів.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит, когнітивні порушення, психологічний стан, печінкова енцефалопатія, депресія.

КОГНИТИВНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Н. Д. Чемич, И. С. Чайка, О. Н. Чемич, Н. И. Ильина

Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

При проведении стандартного нейропсихологического тестирования больных хроническими вирусными гепатитами установлены когнитивные нарушения преимущественно легкой степени. В то же время у пациентов, находящихся на противовирусной интерфероно-терапии, отмечалось значительное ухудшение психологического состояния, в том числе депрессивные расстройства легкой и средней степени тяжести. Больные чаще всего жаловались на нарушение различных фаз сна, ухудшение памяти и концентрации внимания. У пациентов, употреблявших наркотики, были худшие показатели психоневрологических тестов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, когнитивные нарушения, психологическое состояние, печеночная энцефалопатия, депрессия.

COGNITIVE AND PSYCHOLOGICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

M. D. Chemych, I. S. Chayka, O. M. Chemych, N. I. Il'ina

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Cognitive impairments mainly of mild degree have been established during standard neuropsychological testing of patients with chronic viral hepatitis. However, patients who received antiviral interferon therapy, showed a significant deterioration of psychological condition, including depressive disorders of mild and moderate severity. Patients often complained of disturbance of different sleep phases, impairment of memory and concentration. Patients, who had experience of illegal drug use, had the worst indicators of psychoneurological tests.

Key words: chronic viral hepatitis, cognitive disorders, psychological condition, hepatic encephalopathy, depression.

Вступ. Вірусні гепатити (ВГ) з парентеральним механізмом передавання збудників – гепатити В і С - належать до числа найбільш актуальних проблем охорони здоров'я усіх країн світу. Медичне і соціальне значення цих гепатитів визначається повсюдним поширенням, прогресуючим зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних проявів, нерідко тяжким перебігом, високою імовірністю формування хронічних хвороб печінки та позапечінкових уражень [1].

За оцінками експертів, хронічний вірусний гепатит В (ХГВ) виявляється у понад 350 мільйонів людей. Близько 1 млн. осіб щорічно помирає від наслідків цієї недуги. У світі налічується 300 – 500 млн. носіїв вірусу гепатиту С, 80 % з них є хворими на хронічний вірусний гепатит С (ХГС) [2].

ХГВ та ХГС асоціюються з цілим рядом клінічних синдромів та захворювань, при цьому їх етіологічна роль в од-

них випадках вважається вірогідною, в інших – ймовірною, та вимагає подальших підтверджень. Отже, для виявлення цієї патології необхідне обстеження не лише осіб з ознаками ураження печінки, а й пацієнтів з позапечінковими проявами, властивими цим інфекціям [3].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є одним з найбільш грізних ускладнень гострих і хронічних захворювань печінки і часто визначає прогноз ураження. ПЕ, як правило, є зворотним порушенням психомоторної, інтелектуальної, емоційної і поведінкової функцій мозку внаслідок метаболічних порушень, що розвиваються в результаті гострих або хронічних уражень печінки. Частота виявлення клінічно маніфестної ПЕ при цирозі печінки різної етіології становить близько 30-45 %. З урахуванням латентної ПЕ, діагностованої тільки за допомогою спеціальних тестів, частота ПЕ у хворих з цирозом печінки сягає 50-70 % [4].

У патогенезі ПЕ ключову роль відводять аміаку, який підвищує чутливість головного мозку до впливу інших провокуючих факторів. Серед потенційних нейротоксинів також розглядаються меркаптани, коротколанцюгові жирні кислоти, феноли, ароматичні амінокислоти та інші. Метаболіти ароматичних амінокислот (β -феніл-етаноламін і октопамін) можуть виконувати роль несправжніх нейротрансмітерів, які, конкуруючи з природними нейротрансмітерами (адреналіном, нор-адреналіном, дофаміном), призводять до пригнічення нервової системи. Крім того, обговорюється можливість прямої пошкоджуючої дії ендogenous нейротоксинів на астроглію, що супроводжується підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, зміною активності іонних каналів і нейротрансмісії, порушенням церебрального енергетичного обміну [5].

Дослідження нейропсихологічних синдромів при ПЕ знаходиться в стадії інтенсивного розвитку. Одним з основних методів діагностики когнітивних порушень (КП) є психологічний. Здійснено безліч спроб визначення електрофізіологічних корелятив психічних процесів і станів. Дослідження останніх років показують, що когнітивні функції пов'язані з нейро-медіаторними системами [6].

Діагностика латентної печінкової енцефалопатії ґрунтується на результатах різноманітних психометричних тестів і нейрофізіологічних досліджень. За допомогою цих тестів оцінюється здатність виконувати когнітивні функції, при цьому тяжкість ПЕ визна-

чається на підставі часу, який витратив хворий на виконання тесту. Слід враховувати, що за простотою і зручністю психометричних тестів ховаються певні недоліки, до яких у першу чергу відноситься вплив на їх результати численних екзогенних та ендogenous чинників. Ймовірність помилкового діагнозу ПЕ можна звести до мінімуму, якщо використовувати декілька тестів у одного пацієнта, інтерпретуючи результати комплексно [7].

Мета дослідження. Вивчити когнітивні дисфункції при хронічних вірусних гепатитах В і С та можливості їх попередження.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 140 хворих на ХГВ і ХГС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в СОІКЛ імені З. Й. Красовицького, проаналізовано їх медичні картки амбулаторного та стаціонарного хворого. Верифікація діагнозу проводилась за допомогою ПЛР (визначення в крові ДНК вірусу при ХГВ або РНК – при ХГС, генотипу вірусу, вірусного навантаження) та ІФА (визначення Ig M та G). Активність перебігу встановлювалась за допомогою визначення ступеня активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові.

Всі пацієнти були обстежені з використанням загальноприйнятих клінічних об'єктивних, лабораторних та апаратних методів дослідження. Біохімічні та загальноклінічні дослідження проводились при госпіталізації та через кожні наступні 10 днів перебування хворих у стаціонарі.

Ступінь когнітивних порушень оцінювався за шкалою ментально-

го статусу (MMSE), тесту малювання годинника, GDS, тесту вербальних асоціацій, CDR [8]. MMSE складається з дослідження орієнтування в часі, просторі, запам'ятовування, уваги і рахування, пам'яті, мови, праксису. Оцінку рівня депресії проводили за шкалою Гамільтона, яка вміщує 21 категорію симптомів, найбільш характерних для клінічної картини депресивного стану. За допомогою тесту малювання годинника визначалась наявність у хворого клінічно значимих когнітивних порушень. Шкала загальних порушень описує сім послідовних стадій когнітивних порушень, починаючи з дуже легких і закінчуючи тяжкою деменцією. Друга стадія цієї шкали відповідає легким когнітивним розладам (КР), третя – помірним, від четвертої до сьомої стадії – деменції різних ступенів вираженості [9]. Проводячи тест вербальних асоціацій (ТВА), досліджували стан семантичної пам'яті та мови, швидкості концентрації уваги. За допомогою клінічної рейтингової шкали деменції (Clinical Dementia Rating, CDR) проводилась оцінка тяжкості когнітивних розладів. Це здійснюється шляхом визначення 5 стадій когнітивних розладів від норми до тяжкої деменції. Для кожної зі стадій описана характерна симптоматика в кожній з шести сфер: пам'ять, орієнтування, мислення, взаємодія у суспільстві, поведінка вдома і захоплення, самообслуговування. При визначенні певної стадії КП за даною шкалою враховували наступне: загальна оцінка 0 балів відповідає нормі або легким КП, 0,5 – помірним,

1 – легкій деменції, 2 – помірній деменції і 3 – тяжкій деменції [10].

Результати та їх обговорення. Із 140 обстежених частка хворих на ХГВ була незначною (16 осіб), на ХГС пацієнтів було у 7,8 рази більше – 124 ($p < 0,01$). Серед обстежених переважали чоловіки – 105 (75,0%), жінок було 35 (25,0%). Середній вік хворих становив $47,28 \pm 3,90$ років. За віком при ХГВ переважали хворі від 21 до 40 років, при ХГС найбільше пацієнтів віком 51 – 60 років. Більшість обстежених мала мінімальну активність перебігу – 83 % при ХГВ та 84% при ХГС; помірна активність була у 17% при ХГВ та 16% при ХГС, виражена активність – не діагностована у жодного з обстежених. Переважала стадія реплікації – у 96% хворих з ХГС, ХГВ – у 100 %. Стаж захворювання в середньому складав $5,83 \pm 0,82$ року.

З епідеміологічного анамнезу встановлено: досвід вживання наркотиків відмічають 25,0 % хворих на ХГВ та 11,0 % – на ХГС, переливання препаратів крові – 6,0 % і 9,0 % відповідно; травми, оперативні втручання – 63,0 % і 85,0 %. Таким чином, анамнестично основним шляхом передавання вірусів були травми та оперативні втручання ($p < 0,001$).

Серед скарг, які пред'являли пацієнти з ХГВ і ХГС, були: тяжкість у ділянці правого підребер'я (відповідно 69,0 % і 94,0 %), нудота (50,0 % і 13,0 %), загальна слабкість (75,0 % і 97,0 %), порушення сну (63,0 % і 75,0 %), погіршення пам'яті та концентрації уваги (50,0 % і 81,0 %; 50,0 % і 78,0 %), погіршення апетиту (44,0 % і 74,0 %).

За ступенем фіброзу печінки згідно результатів фібротесту: стадію F0 мали 37,5 % хворих на ХГВ і 25,8 % на ХГС; F1 – 25,0 % і 22,6 % відповідно; F2 – 18,8 % і 23,4 %; F3 – 12,5 % і 16,1 %; F4 – 6,3 % і 16,1 % пацієнтів відповідно. Таким чином, як при ХГВ так і при ХГС більшість хворих мали фіброз F0-F1, хоча при ХГС спостерігалась тенденція до посилення фіброзу.

3 синдромів, які спостерігались у клініці пацієнтів на ХГВ гепатолієнальний – у 8, астеновегетативний – також у 8, артралгічний – у 4, диспептичний – у 10, інтоксикаційний – в 1.

Показники загального і біохімічного аналізу крові були в межах норми за винятком АЛАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ, які підвищувались. Активність АЛАТ була на одному рівні у пацієнтів з ХГС – $53,01 \pm 5,55$ ОД/л та з ХГВ – $49,45 \pm 1,11$ ОД/л ($p > 0,05$), а активність ЛФ та ГГТ, навпаки, вища при ХГВ, відповідно $84,26 \pm 2,21$ ОД/л та $79,14 \pm 1,33$ ОД/л, ніж при ХГС: $75,61 \pm 3,70$ ОД/л та $53,09 \pm 0,28$ ОД/л, ($p < 0,05$), що вказує на те, що холестази і ураження паренхіми печінки більш виражені при ХГВ.

При ультразвуковому дослідженні печінки однорідна структура паренхіми печінки спостерігалась у 33,0 % осіб при ХГВ і 78,0 % при ХГС, неоднорідна – у 67,0 % і 22,0 % відповідно, ехогенність підвищена – у 83,0 % і 62,0 %, звичайна ехогенність – у 17,0 % і 38,0 % хворих.

Під час аналізу результатів стандартних нейропсихологічних тестів, здійснених при поступленні в стаціонар, були виявлені когнітивні розлади легкого та помірного ступенів

за тестом MMSE, середній показник якого становив $27,01 \pm 0,27$ балів, причому у 15,0 % осіб не було зафіксовано відхилень від норми. Середній показник шкали депресії Гамільтона був $10,32 \pm 0,4$ балів, депресивні розлади легкого ступеня діагностовано у 26,0 % хворих, помірного – у 3,0 %. Середня кількість балів за ГВА становила $10,43 \pm 0,28$, що вказує на порушення семантичної пам'яті та здатності пацієнтів швидко сконцентрувати увагу. Дані результати можна пояснити хвилюванням і розгубленістю хворих з приводу свого діагнозу. За шкалою GDS, явна симптоматика когнітивної дисфункції спостерігалась у 24,0 % пацієнтів, у решти обстежених були або дуже легкі розлади, що не мають клінічного значення (65,0 %), або нормальні показники (11,0 %). За результатами тесту малювання годинника встановлено, що більшість хворих (93,0 %) виконували тест без помилок і лише незначна частина (7,0 %) не змогли впоратись з поставленим завданням. Середній показник CDR становив $0,65 \pm 0,11$. У 68,0 % обстежених ми отримали нормальний результат або вони мали пограничні розлади, 29,0 % – легкі, 3,0 % хворих – помірні. Грубої симптоматики під час проведення тесту не діагностовано. Встановлений прямий кореляційний зв'язок результатів шкали MMSE та шкали депресії Гамільтона зі стажем захворювання ($p < 0,05$), що підтверджують дані літератури [10]. Встановлено статистично достовірні гірші показники когнітивних функцій у осіб, які вживали наркотики в анам-

незі ($p < 0,05$), що, може бути пов'язане саме з наявністю даного фактору.

Результати нейро-психологічних тестів, що були проведені хворим на ХГС незначно відрізнялися від отриманих у пацієнтів при ХГВ: середні показники MMSE $-27,11 \pm 0,09$ балів, тест вербальних асоціацій $-12,09 \pm 0,31$, GDS $-2,02 \pm 0,16$, тест малювання годинника $-9,12 \pm 0,51$, CDR $-0,63 \pm 0,14$, шкала депресії Гамільтона $-10,09 \pm 0,44$.

Отже, виходячи з отриманих результатів, середні показники нейро-психологічного тестування у хворих на ХГВ та ХГС були подібні і вказували на наявність когнітивних порушень переважно легкого ступеня (MMSE), причому у хворих на ХГС результати де що кращі. Серед виявлених депресивних розладів превалювали порушення легкого та середнього ступенів (шкала депресії Гамільтона). Результати за шкалою GDS вказують на легкі порушення пам'яті, які не заважають пацієнтам бути самостійними у побуті та орієнтуватись у часі, просторі. Водночас тест малювання годинника не підтверджує результатів інших тестів, з чого можна зробити висновок про його низьку чутливість.

Для дослідження когнітивних функцій у хворих було обстежено дві групи осіб з ХГ В та С: – основна – пацієнти, що знаходились на стандартній базисній терапії хронічного гепатиту 72 особи і група порівняння – хворі, що отримували інтерфероно-терапію (ПВТ) – 68. Під час опитування хворих вказаних груп, стало відомо, що найбільш поширені скарги на загальну слабкість превалювали у пацієнтів, що

отримують ПВТ (87,0 %), у порівнянні з пацієнтами зі стандартною базисною терапією ХВГ (67,0 %; $p < 0,01$), тяжкість в правому підребер'ї переважала у пацієнтів з ПВТ (91,0 % і 76,0 % з базисною терапією) ($p < 0,01$). До вказаних скарг у групи порівняння приєднувалися головний біль та міалгії. Також у пацієнтів групи порівняння частіше визначались такі синдроми, як диспептичний та інтоксикаційний (53,0 % та 63,0 %), ніж у хворих основної групи (9,0 % та 38,0 %) ($p < 0,05$).

Дані MMSE не відрізняються: $27,41 \pm 0,91$ та $27,12 \pm 0,04$ балів ($p > 0,05$). Відсутність достовірних відмінностей цього тесту можна пояснити як залученням хворих з високими показниками, коли він малоінформативний, так і недостатнім терміном спостереження. В той час результати по шкалі депресії Гамільтона у групі порівняння мали значні відмінності $-7,05 \pm 1,53$ в основної групи та $15,09 \pm 0,22$ в групі порівняння ($p < 0,01$), що вказує на те, що у хворих на базисній терапії хронічного гепатиту депресивні розлади були легкого ступеня або відсутні, під час ПВТ – превалювали легкі та помірні. Результати CDR та GDS не мають значних відмінностей у груп порівняння ($p > 0,05$), отже проведення ПВТ не вплинуло на орієнтацію, взаємодію в суспільстві та самообслуговування хворих.

За результатами проведеного аналізу можна зробити висновок, що найбільший вплив ПВТ має на психологічний стан пацієнта і його загальне самопочуття. Когнітивні функції при цьому не мають достовірних відмінностей, порівняно з такими ж у хворих на базисній терапії.

Когнітивна дисфункція має не лише значний негативний вплив на якість життя пацієнта та його рідних, але і викликає додаткові труднощі у діагностиці та лікуванні пацієнтів у зв'язку з утрудненням адекватної оцінки скарг хворого та відсутністю впевненості лікаря у сумлінному виконанні його рекомендацій. Слід враховувати, що розвиток когнітивних порушень призводить до прямих економічних втрат у вигляді витрат суспільства на лікування і догляд за хворими та неможливістю пацієнта, а іноді і його рідних, продовжувати свою роботу. Отже, дана проблема є не лише медичною, а і соціально-економічною [11]. Це вимагає подальшого вивчення впливу ХВГ на психоемоційний стан хворих.

Висновки.

1. При проведенні стандартного нейропсихологічного тестування у хворих на хронічні вірусні гепатити встановлено когнітивні порушення переважно легкого ступеня. Водночас, у пацієнтів, що знаходились на протівірусній терапії відмічалось значне погіршення психологічного стану, в тому

числі депресивні розлади легкого та середнього ступеня тяжкості ($p < 0,01$). Хворі найчастіше скаржились на порушення різних фаз сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги. Пацієнти, що в анамнезі мали досвід вживання наркотиків, мали найгірші показники психоневрологічних тестів ($p < 0,05$).

2. У зв'язку з виявленими змінами психоемоційного стану хворих на хронічні вірусні гепатити, очевидна необхідність детального і регулярного обстеження даної категорії пацієнтів, проведення лікарем нейропсихологічного тестування, контроль показників тестів під час отримання протівірусної терапії та визначення частоти її проведення з огляду на результати тестування.

3. Для вторинної профілактики розвитку когнітивних розладів, перш за все, слід здійснювати попередження захворюваності на вірусні гепатити, своєчасне виявлення та лікування, діагностику розвитку ускладнень. Для уповільнення прогресування наявної когнітивної дисфункції необхідно здійснювати корекцію терапевтичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубовська О.А. Позапечінкові прояви хронічного гепатиту С та їх вплив на особливості перебігу захворювання та лікування / О. А. Голубовська, Л. О. Кондратюк // Сучасні інфекції. - К., 2011. - N 1. - С. 96-103.
2. Сергеева Т. А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: автореф. дис... д-ра мед. наук/ Т.А. Сергеева; АМН України. Держ. установа «Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського». - К., 2008. - 35 с.
3. Citro V. Mental status impairment in patients with West Haven grade zero hepatic encephalopathy: the role of HCV infection / V. Citro, G. Milan, F. S. Tripodi // – 2007. – 42. – P. 79-82.
4. Baig S. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus / S. Baig, M. Alamgir // Coll J. Physicians Surgery. – 2008. – P. 451-457.
5. McDowell I. Mapping the connection between education and dementia / I. McDowell, G. Xi, J. Linsay // J. Clin. Exp. Neuropsychol. – 2007. – Vol.29. – N.2. – P. 127–141.

6. Калашникова Л.А. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка / Л.А. Калашникова, Ю.В. Зуева, О.В. Пугачева // Журн. неврол. и психиатрии. – 2004. - № 11. - С. 20—26.
7. Dartigues J. F. Principal lifetime occupation and cognitive impairment in French elderly cohort/ J.F. Dartigues, M. Gagnon, L. Letenneur //Am. J. Epidemiol. – 1992. – Vol. 135. – N.9. – P. 981–988.
8. Вассерман Л. И. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, Я. А. Меерсон // - СПб.: Стройлеспечать, 1997. - С. 304.
9. Іллариошкін С. Н. Вікові розлади пам'яті і уваги: механізми розвитку і можливості нейротрансміттерної терапії / С. Н. Іллариошкін // Неврологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 34-40.
10. Соматоневрологія: керівництво для лікарів / Під ред. А.А. Скоромця. К.Т.Алієв, А.В. Амелін і др. // - СПб: СпецЛит, 2009. - С. 655.
11. Малюга В. Д. Практика управління медичним закладом / За ред. В. Д. Малюга // К.: Медицина. – 2012.– №4. – С. 864.