

Когнитивные нарушения и их медикаментозная коррекция у больных хроническими вирусными гепатитами

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. На сегодняшний день вирусные гепатиты широко распространены по всему миру и имеют высокую медико-социальную значимость, обусловленную как особенностями контингента поражённых лиц (в основном это люди репродуктивного трудоспособного молодого возраста) так и трудностями диагностики, лечения и серьёзными осложнениями. В качестве критериев эффективности лечения больных хроническими вирусными гепатитами, как правило, выбираются признаки, характеризующие положительную динамику состояния органа, системы, организма в целом и, в конечном счете, стабильное их состояние на достаточном функциональном уровне в пределах определенного времени. Современный биопсихосоциальный подход постулирует, что целью лечения является не только устранение клинических симптомов, но и возвращение социально-ролевых функций, в частности, семейных, профессиональных, межличностных. Это возможно только при адекватном функционировании нервной системы, исключая когнитивные нарушения (то есть, снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций) у больных хроническими вирусными гепатитами, которые опосредованы не только метаболическими нарушениями, обусловленными печёночной энцефалопатией, но и прямым цитотоксическим действием некоторых гепатотропных вирусов. Поэтому точное понимание проблемы когнитивных нарушений начиная с ранних стадий поражения печени, знание методик их диагностики позволяют выявлять и своевременно начинать лечебные мероприятия, требующие длительной и постоянной терапии. В связи с этим особенно важным представляется выбор лекарственных средств, безопасных и эффективных не только с клинической, но и приемлемых с фармакоэкономической точки зрения. Рассмотрены этиотропные, патогенетические препараты, лекарственные средства других групп и их сочетания при медикаментозном воздействии как непосредственно на пораженную печень, так и на организм больного в целом. Установлено, что эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики выявленных нарушений.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, осложнения гепатита, когнитивные нарушения, печеночная энцефалопатия, трудности диагностики печёночной энцефалопатии, психодиагностика, медикаментозная коррекция.

Введение. Известно, что на сегодняшний день вирусные гепатиты широко распространены по всему миру и имеют высокую медико-социальную значимость, обусловленную как особенностями контингента поражённых лиц (в основном это люди репродуктивного трудоспособного молодого возраста), так и трудностями диагностики (длительное бессимптомное течение вплоть до момента хронизации процесса и/или развития тяжелых необратимых изменений в печени либо формирования внепечёночных проявлений заболевания), лечения и серьёзными осложнениями, такими как, в частности, цирроз печени (ЦП), гепатокарцинома (ГЦК), печеночная энцефалопатия (ПЭ). При этом риск прогрессирования болезни тесно связан с уровнем вирусной нагрузки (ВН) количества копий вируса в 1 мл плазмы крови [1]. Прогноз жизни пациентов во многом зависит от развития этих осложнений.

Основная цель лечения хронических вирусных гепатитов (ХГВ) определяется как профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием ЦП и ГЦК, что возможно при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и – в случае вирусного гепатита В (ВГВ) исчезновения его

дезоксирибонуклеиновой кислоты из сыворотки крови больного. В случае же вирусного гепатита С (ВГС) достижение пациентом устойчивого вирусологического ответа (УВО) вследствие противовирусной терапии (ПВТ) ассоциируется с практически полным выздоровлением и предотвращает дальнейшее прогрессирование заболевания, хотя вероятность развития неблагоприятных исходов в определенной степени зависит от стратегии ПВТ. Известно, что диагнозу, в частности, гемоконтактных вирусных гепатитов, могут предшествовать проблемы психического здоровья, которые могут появляться на разных стадиях болезни и усугубляться при сопутствующих стрессорных факторах. Поэтому важно знать особенности развития у этих больных когнитивных нарушений (КН) и вопросы их медикаментозной коррекции с целью выработки оптимальной тактики и стратегии их медико-психологического сопровождения. Последняя определяет, в том числе, и оптимальную приверженность пациентов к проводимой медикаментозной терапии. Однако данный вопрос изучен недостаточно.

Цель исследования. Проанализировать научную литературу, посвященную вопросам развития КН и

их медикаментозной коррекции у больных ХВГ, в том числе, и на фоне проводимой ПВТ.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время считается, что в патогенезе развития КН при ХВГ принимают участие различные факторы. Так, ВГС не строго гепатотропен и может реплицироваться в лейкоцитах, включая моноциты и макрофаги, которые и обеспечивают доступ вирусу в центральную нервную систему (ЦНС) [25]. При посмертном исследовании больных ХГС обнаружено наличие рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в головном мозге (ГМ) и ликворе. Показано, что генотипы вируса, найденные в мозговой ткани, отличаются от таковых в печени и совпадают с генотипами, найденными в лимфатической ткани. Посмертные исследования квазивидов ВГС и репликативных промежуточных продуктов показывают, что ГМ может действовать в качестве отдельного «отсека» для репликации этого вируса. При этом в микроглии (особенно в астроглиальных клетках) создается локус инфекции, активирующей развитие нейровоспалительной активности, которая положительно коррелирует с уровнем виремии ВГС [16], а в эндотелиальных клетках ГМ поддерживается продуктивная, хотя и низкоуровневая, репликативная активность ВГС. Считается, что неспецифическое воспаление и нарушение метаболизма инфицированных клеток могут играть роль в патогенезе психических нарушений, наблюдаемых у больных ХГС. Учитывая, что ВГС проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), биологические факторы, как правило, связывают с высоким уровнем эмоциональных нарушений, хотя и считается, что уровень ВН и ферментов печени, выраженность фиброза печени при биопсии не связаны с уровнем депрессии или снижением качества жизни.

Теория прямого действия ВГС на ЦНС, объясняющая механизм нейрокогнитивных нарушений, была предложена более 10 лет назад. Показано, что согебелок вируса вызывает повреждение нейронов через подавление нейронной аутофагии в дополнение к нейроиммунной активации и его высокий уровень может вызывать нарушения некоторых функций ГМ [24].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, механизм КН и других поражений ЦНС при ВГС-инфекции остается не совсем ясным, хотя и установлены факты активации структур ГМ и ускорения нейротрансмиссии [16]. Остается неясным также, является ли это прямым воздействием проникновения вируса в ЦНС или результатом иных повреждающих факторов, проникающих через ГЭБ.

Считается, что сама по себе хроническая ВГС-инфекция вызывает умеренные КН, которые не связаны с лабораторными показателями, ВН либо генотипом вируса примерно у одной трети пациентов [20] даже в отсутствие цирроз-обусловленной ПЭ. Показаны нарушения в рабочей памяти, внимании, исполнительной функции, и скорости обработки информации у пациентов на нецирротической стадии ХГС. При этом, по данным R. Navines et al. [19],

психические нарушения имели 23% больных ХВГ (депрессия – 18,2%; большое депрессивное расстройство – 6,4%; генерализованное тревожное расстройство – 7%; паническое расстройство – 5,8%). Считается, что пациенты, страдающие ХВГ, имеют высокий риск развития непсихотических расстройств вне зависимости от интерферонотерапии. Вместе с тем распространенность депрессии выше в популяции больных ХГС по сравнению с популяцией больных ХГВ (72,6 и 58,6% соответственно; контроль/здоровые люди – 37,8%, $p < 0,001$) [21]. Однако эпидемиология таких депрессий различается в зависимости от территории проживания больных и, вероятно, от иных факторов (в частности, от способа сбора клинического материала).

Есть мнение, что тяжесть КН во многом зависит от тяжести депрессивного расстройства, возраста больного и сопутствующей церебральной патологии. Возможно, под влиянием аффективных расстройств происходит потенцирование уже имеющихся у больного сосудистых и нейродегенеративных процессов, что приводит к развитию и прогрессированию КН.

Полагают, что структурные аномалии ГМ, выявляемые при депрессивных нарушениях, могут в некоторых случаях возникать до начала депрессивных эпизодов у лиц с высоким семейным риском по депрессии (хотя в других случаях величина аномалии коррелирует с временем, проведенным в депрессивном состоянии). Правда, однозначного мнения о том, что именно депрессия приводит к развитию таких структурных нарушений, нет. Возможно, что именно наличие подобной морфологической картины является тем базисом, который предрасполагает к возникновению нарушений аффективной сферы, либо эти изменения являются следствием определенной генетической детерминированности депрессивных расстройств. Наиболее распространенной теорией возникновения депрессий является так называемая «моноаминовая теория». Она предполагает основной причиной развития депрессии дисрегуляцию норадренергических и серотонинергических структур ЦНС, двустороннее соотношение между цитокинами и моноаминергическими системами, некоторые из которых могут быть непосредственно ответственны за возникновение депрессии.

Отдельного внимания требует проблема психоневрологического статуса больных ХВГ на фоне его ПВТ, так как в настоящее время стандартом лечения пациентов является комбинация интерферона и рибавирина. Показано, что психиатрические побочные эффекты наступают на одиннадцатой неделе от начала специфического лечения [15].

Основные механизмы интерферон-индуцированной депрессии изучались в рамках воспалительной теории депрессии, которая включает анализ изменений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, в метаболизме основных нейромедиаторов и в активации фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, что приводит к нарушению обмена триптофана [22].

Кроме того, в качестве предикторов такой депрессии рассматриваются генетический полиморфизм в транспортерах серотонина, уровень в крови определенных цитокинов (например, интерлейкина-6), других биомаркеров (таких, как докозагексаеновая кислота). Считается, что соматические симптомы депрессии могут значительно усиливаться в ходе интерферонотерапии и могут прогнозироваться высоким уровнем фактора некроза опухоли (ФНО) и низким уровнем серотонина.

У депрессивных и недепрессивных пациентов, страдающих ХВГ, не различалась устойчивость вирусологического ответа при проведении ПВТ [14]. При этом различий в частоте впервые выявленной депрессии между афроамериканской и белой популяцией участников не выявлено.

В отношении хронического гепатита D (ХГД) исследований немного. Возможно, это обусловлено наличием оккультной ВГВ-инфекции. Отмечено, что ХГД в основном резистентен к проводимой стандартной ПВТ.

A. Al-Omari et al. [8] отмечают значительное улучшение нейрокognитивной функции как минимум через 12 месяцев после успешной вирусной эрадикации вследствие применения пэгилированного альфа-интерферона-2b и рибавирина. Факт улучшения когнитивной функции, которая не зависит от морфологических изменений при ЦП, важен с той точки зрения, что она может быть маркером положительного влияния ПВТ на прецирротической стадии ХВГ. В проводимых исследованиях не всегда оценивается влияние вирусной эрадикации на нейрокognитивное функционирование пациентов, но отмечается нормализация по всем показателям, оценивающим эндогенную интоксикацию, у большинства больных (56,6%) через 48 недель ПВТ [6].

Отмечены случаи развития ГЦК после успешного завершения курса ПВТ по схеме «пэгинтерферон+рибавирин» в диапазоне «1–6 лет+3 месяца» [13]. Однако психологический анализ этих случаев пока не нашёл своего отражения в научной литературе.

Так как во время лечения интерфероном 53,7% пациентов соответствовали критериям для лечения депрессивных расстройств, по крайней мере, один раз во время лечения [10] показано, что КН, беспокойство и нейровегетативная симптоматика снижались в условиях профилактического введения антидепрессантов (например, пароксетина [17]).

Хотя механизмы эффективности терапии антидепрессантами до конца не ясны, считается, что она позволяет восстановить процессы нейрогенеза и нейрональной пластичности, поэтому большой интерес представляет изучение как нейротрофического, так и антиапоптотического влияния антидепрессантов. Так, отмечена нормализация реологических параметров крови на фоне терапии антидепрессантами [18].

A. Budhram и C. Sebban [11] описывают параноидальный психоз с КН, развившийся через четыре месяца от начала комбинированной ПВТ на основе

интерферона (также применялись боцепревир и рибавирин) у мужчины в отсутствие истории предыдущих неврологических или психиатрических госпитализаций, депрессии, психоза. Клинические проявления психоза были купированы посредством приёма рисперидона (однако при попытке снижения дозировки препарата возобновились, поэтому дозировку оставили начальной), тогда как КН значительно ослабить не удалось. В целом, интерферон-индуцированные психозы считаются редким проявлением терапии хронической ХГС-инфекции, с частотой менее 1% [23].

Одно время ВГС наряду с другими вирусами рассматривался в качестве этиологического агента синдрома хронической усталости (СХУ). Но исследования, сфокусированные на поиске потенциальных маркеров вирусной инфекции, не обнаружили надежных доказательств инфекционной природы СХУ, равно как и терапия, направленная на подавление вирусной инфекции (ацикловир, интерферон- α), не приводила к нормализации психосоматического состояния [4].

Поскольку ВГС способен проникать и в оболочки мозга, он иногда становится причиной развития вирусного менингита. В исследовании A. Attalah и G. Ibrahim [9] антитела к ВГС в сыворотке крови обнаруживались у 90% пациентов, а в ликворе – у 71%, тогда как антиген ВГС был выделен только в 60% образцов сыворотки и ликвора.

Вместе с тем при ХВГ часто встречается развитие ПЭ как комплекса потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови, который при ВГВ и ВГС осуществляется по сходным механизмам.

В плане дифференциальной диагностики ПЭ может наблюдаться не только при ХВГ, но и при острой печеночной недостаточности (ОПН), обусловленной алкогольными, токсическими гепатитами (отравление алкоголем и его суррогатами, промышленными ядами, грибами, лекарственными препаратами), ишемией печени (ишемический гепатит, синдром Бадда – Киари, хирургический шок), болезнью Вестфаля – Вильсона – Коновалова, острой жировой дистрофией у беременных, тяжелыми бактериальными инфекциями, а также другими заболеваниями печени, способными вызвать печеночную недостаточность. Вместе с тем в 8–15% случаев причина ОПН остается невыясненной. В развитии острой энцефалопатии вследствие массивного некроза печеночных клеток преобладают факторы паренхиматозной недостаточности, исходом которой чаще является эндогенная печеночная кома (с развитием необратимых структурных изменений нервной системы, которым часто предшествует генерализованный судорожный синдром). По срокам развития энцефалопатии выделяют сверхострую (до 7 дней), острую (до 28 дней) и подострую (до 3 месяцев) печеночную недостаточность.

В 90% случаев в очередном эпизоде ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы [3], такие как:

- повышенное поступление белка в организм – в частности, богатая белком диета в 7–10% случаев, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) в 25–30%;
- ускоренный катаболизм белка (дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкагонемия);
- факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени (алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция в 10–18%, запор);
- повышение уровня ФНО;
- повышенное связывание гамма-аминомаслянокислотных рецепторов (в частности, производными бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина в 10–15%);
- метаболические нарушения (ацидоз, азотемия в 25–30%, гипогликемия);
- электролитные нарушения (снижение уровня калия, натрия, магния, повышение уровня марганца);
- циркуляторные нарушения (гиповолемия, гипоксия);
- подавление синтеза мочевины (на фоне применения диуретиков в 25–30%, при снижении уровня цинка, ацидоза).

На основании рассмотренных выше факторов разработаны следующие теории ПЭ: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена ГАМК. В настоящее время наиболее распространенной патогенетической моделью ПЭ, связывающей печень и ГМ, является «гипотеза глии», которая подразумевает, что имеет место избыточная концентрация в крови аммиака и других эндогенных эндотоксинов, которые на фоне ОПН, портосистемного шунтирования, нарушения активности мононуклеарных фагоцитов изменяют постсинаптические рецепторы, процессы нейротрансмиссии, проницаемость ГЭБ, снижают обеспечение нейронов аденозинтрифосфатом и в конечном итоге вызывают клинические проявления ПЭ.

Классификация ПЭ основана на характере течения и особенностях нервно-психических симптомов и предусматривает выделение следующих её разновидностей в зависимости от причин, которые привели к развитию таковой: а) ПЭ в результате ОПН; б) ПЭ на фоне портосистемного шунтирования в отсутствие ЦП; в) ПЭ у больных ЦП.

Считается, что при хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах: а) минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ); б) рецидивирующая; в) хроническая – с выделением следующих стадий: минимальная (латентная), стадия 1 (легкая), стадия 2 (средняя), стадия 3 (тяжелая), стадия 4 (кома).

Важное место в практической лечебной деятельности занимает минимальная ПЭ (МПЭ), так как она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Однако своевременное распознавание этой формы важно по

двум основным причинам: 1) частота МПЭ достигает 32–85% независимо от этиологии заболевания печени; и 2) МПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

Считается, что МПЭ однозначно влияет на зрительные навыки, скорость и точность движения, в то время как прецирротическая стадия ХГС влияет на рабочую память, внимание и исполнительные функции, а на скорость обработки материала влияют оба этих состояния. Так, в исследовании К.О. Песоцкой [7] отмечено, что при обследовании больных с подтвержденным билиарным циррозом в 65,2% случаев диагностировалась МПЭ, в 34,8% – ПЭ 1-й степени тяжести (ПЭ1). У пациентов с МПЭ выявлялись замедление психомоторной деятельности, снижение внимания и точности тонкой моторики, нарушение зрительных функций, с ПЭ1 – нарушение способности концентрировать внимание на фоне развития таких неврологических синдромов, как цефалгический (в 80% случаев), вестибулярный (53,3%), инсомнический (46,7%), гиперкинетический (легкий тремор и астериксис – в 26,7% случаев). Обе группы характеризовали снижение интеллекта, расстройства личности в виде быстрого изменения настроения, раздражительности, потери интереса к семье и окружающим, снижение критики к своему поведению. При этом расстройства личности и интеллекта носили стойкий характер и коррелировали со степенью тяжести и длительностью поражения печени.

Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализации больных ЦП. Хроническая персистирующая ПЭ наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ помимо типичной психоневрологической симптоматики наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии (атаксия, хореоатетоз, параплегия), которые обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции (с развитием гепатоцеребральной дегенерации, спастического паразареза).

Диагностирование ПЭ и определение её стадии очень важно для оценки жизненного прогноза пациента, поскольку данный критерий входит в систему оценки тяжести цирроза по классификации Child – Turcotte – Pugh. Так, при сумме баллов по этой классификации менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более – 2 месяца.

Считается, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет – всего 23%. Основным критерием для определения стадии ПЭ служит оценка состояния сознания пациента, а также его интеллектуального, неврологического статусов, адекватности поведения, для чего может применяться, в частности, шкала Глазго.

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов, рассмотренных выше, и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Кроме того, ПЭ сопровождается также изменениями на ЭЭГ, которые становятся явными на II стадии и проявляются уплощением кривой альфа-ритма с последующим появлением тета- и дельта-активности. При ПЭ 0–I стадии исследование проводится с использованием вызванных зрительных потенциалов. В число дополнительных методик входит определение уровня аммиака в артериальной крови, который у пациентов с ПЭ повышен в 90% случаев. Наиболее чувствительной методикой в диагностике минимальной ПЭ и оценке степени ее тяжести считается магнитно-резонансная спектроскопия.

С целью ранней диагностики ПЭ в клинической практике также широко применяются психометрические методики (связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др.), чувствительность которых составляет 70–80%.

При латентном течении заболевания печени дифференциальный диагноз ПЭ вызывает значительные трудности. Так, несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения ЦНС при ПЭ, иногда у пациентов предполагается нарушение мозгового кровообращения. При развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлексы подошвенного разгибания или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но очаговая симптоматика анатомически непостоянна (поэтому ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств является опасным). Для разграничения сходных состояний очень важны осмотр глазного дна, томография ГМ, анализ ликвора (который позволяет исключить абсцесс мозга, субдуральную эмпиему, гематому, опухоль, туберкулому и др., особенно если у пациента появляются менингеальные симптомы).

Основные клинические признаки ПЭ невозможно отличить от других метаболических нарушений иного генеза (уремия, гиперкапния, гипокалиемия). Выяснение истории заболевания, осмотр и биохимические исследования помогают выявлению заболевания печени, портальной гипертензии или портосистемного шунта и, следовательно, определению печеночной природы энцефалопатии. Кроме того, всем пациентам с указанием на хроническое злоупотребление алкоголем в анамнезе показано обязательное исключение специфического поражения печени, которое может протекать без какой-либо клинической симптоматики.

В целом, для выявления ранних стадий ПЭ у больных ХВГ скринингу подлежат больные, предъявляющие жалобы на КН, а также пациенты, не способные выполнять обычную работу, в частности, водители автотранспорта и лица, занятые на работах, требующих концентрации внимания и координации движений («Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...»), и жалующиеся на снижение внимания («Я часто путаю ...»), на снижение памяти («Я часто забываю ...»). Для уточнения анамнеза заболевания

желательно опросить родственников и сослуживцев пациента.

Установление относительного вклада в нарушение, в первую очередь, когнитивной функции воздействия собственно ВГВ и ВГС, коморбидных заболеваний, а также биохимических изменений, обусловленных ЦП либо применяемыми препаратами, может быть сложным, так как доступные методики чувствительны, но не специфичны.

К общим принципам лечения КН у больных ХВГ в первую очередь относят медикаментозное воздействие на все звенья ее патогенеза – элиминацию этиологического фактора заболевания печени (в тех случаях, когда это возможно – например, при алкогольном циррозе) и элиминацию триггерных и отягощающих факторов ПЭ (в частности, остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекционного процесса и т. д.).

Важна санация кишечника (так как необходимо удалить азотсодержащие субстанции, особенно в случаях ЖКК, пищевой перегрузки белком). При запоре эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее лактулоза (300 мл на 700 мл воды).

Больным в любой стадии ПЭ целесообразно ограничить поступления белка с пищей (при латентной ПЭ белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г на 1 кг массы тела), на I–II стадиях – до 30 г/сут, то есть до 0,4 г/кг, на III–IV стадиях возможен перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут). Белок в рационе должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка может быть увеличено до 80–100 г/сут (1–1,5 г/кг массы тела). Необходимо учитывать, что у каждого больного ЦП свой порог переносимости пищевого белка, и при белковой intolerантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

Калорийность пищи (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме. Однако следует помнить, что больным ЦП свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Пища больного ЦП должна содержать также адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

В процессе медикаментозной терапии ПЭ помимо традиционных мероприятий, включающих выявление и устранение разрешающих факторов, рассмотрен-

ных выше, необходимо назначение антибиотиков и применение препаратов, стимулирующих процессы обезвреживания «медиаторов энцефалопатии». Так, использование препаратов лактулозы (дюфалак), орнитин-аспартата либо комбинированная терапия гепа-мерцем и лактулозой также способствуют элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов.

Для коррекции аминокислотного равновесия рекомендуется энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью (типа гепасол А, гепасол Нео) для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая доза – 0,3 г/кг/сут [5].

Антибиотики назначаются с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В последние годы предпочтение отдается более безопасному рифаксими́ну (суточная доза 1200 мг, длительность курса 1–2 нед.), а также ципрофлоксацину и метронидазолу.

Так как целью терапии декомпенсированного ЦП является уменьшение осложнений, вызванных заболеванием, и смертности, обусловленной болезнями печени, то на этой стадии заболевания единственным радикальным способом лечения является трансплантация донорской печени. Однако в связи с ростом распространенности ЦП, острой нехваткой донорской печени и риском иммунологического отторжения актуальным представляется поиск альтернативных подходов к терапии, одним из которых является клеточная терапия (КТ). Последняя представляет собой восстановление функции органов и тканей с помощью живых клеток, которые могут быть получены от пациента и использованы в процессе лечения, снимая ряд проблем, связанных с трансплантацией аллогенной ткани/органа. Основными трансплантабельными клетками сегодня являются аутологичные стволовые клетки костного мозга или иных тканей пациента. Количество клеток, оптимальное для клеточной терапии ЦП, как и оптимальный путь их доставки в печень, в настоящее время точно не определены. Однако установлено, что эффективность клеточной терапии ЦП предопределена процентом клеток клеточного трансплантата, заселивших печень, и процентом их выживаемости в органе [2].

Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

Заключение. В настоящее время в качестве критериев эффективности лечебных мероприятий у больных ХВГ, как правило, выбираются признаки, характеризующие положительную динамику состояния органа, системы, организма в целом и, в конечном счете, стабильное их состояние на достаточном функциональном уровне в пределах определенного времени. То есть основной целью лечения ХВГ должно быть улучшение качества и продолжительности жизни

больных за счёт предотвращения прогрессирования заболевания, что может быть обусловлено адекватным функционированием когнитивных процессов, которое обеспечивается проведением как этиотропной /патогенетической, так и дезинтоксикационной/ неспецифической терапии.

Показано, что КН могут иметь место как вследствие прямого действия гепатотропных вирусов, так и вследствие метаболических изменений по причине изменения функционирования пораженной печени. Поэтому возникающие на этом фоне изменения познавательных функций приводят к социальной и личностной дезадаптации, которая, в свою очередь, способствует снижению приверженности к проводимому медикаментозному лечению.

Современный биопсихосоциальный подход постулирует, что целью лечения является не только устранение клинических симптомов заболевания, но и возвращение больному социально-ролевых функций, в частности, семейных, профессиональных, межличностных. Поэтому точное понимание проблемы, знание методик диагностики позволяют выявлять КН на начальных стадиях хронического поражения печени и своевременно начинать лечебные мероприятия, которые, совершенно очевидно, требуют длительной и постоянной терапии. В связи с этим особенно важным представляется выбор безопасных и эффективных не только с клинической, но и фармакоэкономической точки зрения лекарственных средств.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В / Д.Т. Абдурахманов // Клин. гепатология. – 2012. – № 1. – С. 40–46.
2. Александров, В.Н. Клеточная терапия цирроза печени / В.Н. Александров [и др.] // Вест. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. № 1 (45). – С. 197–202.
3. Ашмарин, И.П. Нейрохимия в таблицах и схемах / И.П. Ашмарин, Н.Д. Ещенко, Е.П. Каразеева. – М.: Экзамен, 2007. – 144 с.
4. Бурбелло, А.Т. Клинико-фармакологический справочник практического врача. 4-е изд., перераб. и доп. / А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 800 с.
5. Воробьева, О.В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу) / О.В. Воробьева // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 10. – С. 16–21.
6. Осинцев, О.Ю. Клинико-эпидемиологические, иммунологические особенности течения HBV-инфекции / О.Ю. Осинцев, Т.В. Сологуб. – СПб: ООО «Семакс», 2012. – 28 с.
7. Песоцкая, К.О. Особенности когнитивных расстройств у пациентов на ранних стадиях печеночной энцефалопатии / К.О. Песоцкая // Давиденковские чтения: мат. Всеросс. научно-практ. конф., 30.09–01.10.2014 г., Санкт-Петербург. – СПб: Человек и его здоровье. – 2014. – С. 209–211.
8. Al-Omari, A. Antidepressant prophylaxis reduces depression risk but does not improve sustained virological response in hepatitis C interferon recipients without depression at baseline: a systematic review and meta-analysis / A. Al-Omari [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 27, №. 10. – P. 575–81.
9. Attalah, A. Immunodetection of a hepatitis C virus (HCV) antigen and Th1/Th2 cytokines in cerebrospinal fluid of meningitis patients / A. Attalah, G. Ibrahim // J. Immunoassay Immunochem. – 2004. – Vol. 25, №. 4. – P. 313–320.
10. Baranyi, A.A. Biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection / A.

- Baranyi [et al.] // Psychother. Psychosom. – 2013. – Vol. 82, № 5. – P. 332–40.
11. Budhram, A. Paranoid psychosis and cognitive impairment associated with hepatitis C antiviral therapy / A. Budhram, C. Cebrian // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2014. – Vol. 36, № 1. – P. 126, e. 3–5.
 12. Chen, C.J. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B / C.J. Chen, H.I. Yang, U.H. Iloeje // Hepatology. 2009. – № 49. – P. 72–84.
 13. Dohmen, K. The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C / K. Dohmen [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2013. – Vol. 60, № 128. – P. 2034–2038.
 14. Evon, D.M. Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study / D.M. Evon [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 12. – P. 2949–2958.
 15. Gazdag, G. When do psychiatric side effects emerge during antiviral treatment of hepatitis C? / G. Gazdag [et al.] // Psychiatr Danub. – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 398–400.
 16. Grover, V.P. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation / V.P. Grover [et al.] // J. Viral Hepat. – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 89–96.
 17. McNutt, M.D. Neurobehavioral Effects of Interferon- in Patients with Hepatitis-C: Symptom Dimensions and Responsiveness to Paroxetine / M.D. McNutt [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37, № 6. – P. 1444–1454.
 18. Musselman, D.L. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings / D.L. Musselman [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2000. – Vol. 57, № 9. – P. 875–882.
 19. Navines, R. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire / R. Navines [et al.] // J. Affect. Disord. 2012. Vol. 138, Iss. 3. – P. 343–351.
 20. Perry, W. Cognitive Dysfunction in Chronic Hepatitis C: A Review / W. Perry, R.C. Hilsabeck, T.I. Hassanein // Digestive Diseases and Sciences. – 2008. – Vol. 53, Iss. 2. – P. 307–321.
 21. Qureshi, M.O. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients / M.O. Qureshi, N. Khokhar, F. Shafqat // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 632–634.
 22. Schaefer, M. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement / M. Schaefer [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 1379–1390.
 23. Silverman, B.C. Interferon-induced psychosis as a «psychiatric contraindication» to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion / B.C. Silverman, A.Y. Kim, O. Freudenreich // Psychosomatics. – 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 1–7.
 24. Vivithanaporn, P. Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 neurotoxicity / P. Vivithanaporn [et al.] // PLoS One. – 2010. – № 5 (9). – P. 12856.
 25. Wilkinson, J. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells / Wilkinson J., M. Radkowski, T. Laskus // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 1312–1319.

I.M. Ulyukin, E.S. Orlova

Cognitive abnormalities and their medical improvement in patients with chronic viral hepatitis

Abstract. Today, viral hepatitis is widely distributed throughout the world and have high medical and social significance, due to the peculiarities of a contingent of affected individuals (mostly able-bodied men of reproductive young), diagnostic difficulties, treatment, and serious complications. The criteria for the effectiveness of treatment of patients with chronic viral hepatitis is usually selected features that characterize the positive dynamics of the body condition of the system, the body as a whole and, ultimately, their condition is stable at a sufficient functional level within a certain time. The modern biopsychosocial approach postulates that the goal of treatment is not only the elimination of a clinical symptoms, but also the return of social-role's functions, in particular, a family, a professional, an interpersonal ones, which is possible only when adequate functioning of the nervous system that would prevent cognitive impairment (that is to say, a loss of memory, a mental health and other cognitive functions) in chronic viral hepatitis' patients, which are mediated not only a metabolic disorders caused by the hepatic encephalopathy, but in some cases by the direct cytotoxic effect of some hepatotropic viruses. Therefore, an accurate understanding of the problem of cognitive impairment from early stages of liver disease, knowledge of their diagnostic methods allow to identify and promptly begin treatment measures, which obviously require a long and continuous therapy. In this regard, particularly important is the choice of drugs safe and effective not only clinically but also pharmacoeconomically. Etiotropic and pathogenic agents, a drugs of other groups and their combinations with medical effects directly on the diseased liver, and the human body of the patient in general are considered. It has been found that the effectiveness of the therapy is determined by the regression of clinical symptoms identified violations.

Key words: chronic viral hepatitis, complications of hepatitis, cognitive abnormalities, hepatic encephalopathy, difficulties in diagnosis of hepatic encephalopathy, psychological testing, medicament correction.

Контактный телефон: +7-921-926-16-21; e-mail: igor_ulyukin@mail.ru