

ОБЗОР

УДК 616.89:616.36-002

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ГЕПАТИТАМИ¹*И.М.Улюкин, ²В.В.Рассохин*¹Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия**NEURO-MENTAL DISORDERS IN CHRONIC PARENTERAL HEPATITIS' PATIENTS**¹*I.M.Uliukin, ²V.V.Rassokhin*¹Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg, Russia²Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

© И.М.Улюкин, В.В.Рассохин, 2015 г.

На сегодняшний день парентеральные вирусные гепатиты широко распространены по всему миру и имеют высокую медико-социальную значимость, обусловленную как особенностями контингента поражённых лиц, так и трудностями диагностики, лечения, серьёзными осложнениями. Настоящий обзор научной литературы посвящен особенностям психоневрологического статуса больных хроническими вирусными гепатитами, в том числе на фоне проводимой противовирусной терапии, знание которых важно с точки зрения выработки оптимальной тактики и стратегии медико-психологического сопровождения больных, подразумевающей, наличие приверженности пациентов к проводимой медикаментозной терапии.

Ключевые слова. Хронические вирусные гепатиты, схемы лечения, психоневрологические нарушения.

For today a chronic viral hepatitis are widely distributed throughout the world and they have a high medical and social significance, due to both the contingent features of affected individuals and the difficulties of diagnosis, treatment, and serious complications. This review of the literature devoted to the psycho-neurological status' characteristics of patients with chronic viral hepatitis, including, on a background of antiviral therapy, knowledge of which is important in terms of developing the optimal strategy and tactics of medical and psychological support to patients, which implies, in particular, an optimal patient compliance to the ongoing drug therapy.

Key words. Chronic viral hepatitis, treatment regimens, neuropsychiatric disorders.

Введение. На сегодняшний день парентеральные вирусные гепатиты широко распространены по всему миру [1–5] и имеют высокую медико-социальную значимость, обусловленную как особенностями контингента поражённых лиц (в основном это люди трудоспособного молодого возраста), так и трудностями диагностики (длительное бессимптомное течение вплоть до момента развития тяжёлых необратимых изменений в печени либо формирования внепечёночных проявлений), лечения, и серьёзными осложнениями (цирроз печени, гепатокарцинома / ГЦК). Интерес к этой группе заболеваний обусловлен высоким хроническим потенциалом гепатотропных вирусов, из которых наиболее изучены вирусы В, С и D. Вирусы парентеральных гепатитов как G, SEN-V, TTV могут выявляться при поражении как перечисленными выше, так

и другими вирусами и утяжелять течение болезни. Выделение таких вирусов проводится только в специализированных лабораториях, поскольку на сегодняшний день коммерческих тест-систем для их диагностики не существует.

Основными путями для распространения парентеральных гепатитов продолжают оставаться внутривенное потребление психоактивных препаратов [6, 7] и нанесение татуировки в неприспособленных условиях [8]. В целом, смертность мужчин от хронических болезней печени и цирроза примерно в два раза выше, чем женщин [9]; считается, что в обеих группах большинство случаев смерти было обусловлено образом жизни (наркопотребление) и самоубийствами [10]. В некоторых исследованиях выявлены этнические различия в эпидемиологии хронических болезней печени [11].

В большинстве случаев инфицирование вирусными гепатитами сопровождается изменениями в психоневрологической сфере, изменением общей линии поведения, социальными и психологическими особенностями целых групп людей. Важно отметить часто выявляемые нарушения когнитивных функций, что затрудняет выработку эффективной тактики и стратегии их медико-психологического сопровождения, подразумевающей, в том числе, и оптимальную приверженность пациентов к проводимой медикаментозной терапии.

В настоящее время данный вопрос изучен недостаточно, что и послужило причиной проведения анализа данных литературы, посвященной вопросам психоневрологического статуса больных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), в том числе, и на фоне проводимой противовирусной терапии (ПВТ).

Эпидемиология поражений ЦНС при хронических вирусных гепатитах. Патогенез развития психоневрологических расстройств. Необходимо отметить, что в основном в научных публикациях отражаются вопросы эпидемиологии парентеральных гепатитов [12, 13], мутагенеза вирусов [14–16], их лабораторной диагностики [17, 18], патогенетической терапии заболеваний [19–20], а также проблемы длительности ответа и отдаленных исходов у больных, получавших ПВТ. В литературе при рассмотрении нарушений психосоматического статуса у больных с хроническими парентеральными гепатитами преобладают публикации, посвященные хроническому гепатиту С (ХГС), в отличие от хронического гепатита В (ХГВ) и вирусного гепатита D (ВГД). Отчасти это обусловлено снижением заболеваемости острым вирусным гепатитом В вследствие введения в национальные календари обязательных прививок против этого заболевания [21, 22]. Работ, описывающих особенности психоневрологического статуса больных с ХВГ смешанного генеза (В+С, В+С+D), в доступной нам литературе найти не удалось. Возможно, это обусловлено феноменом так называемой оккультной ВГВ-инфекции [23].

В развитии внепечёчных поражений (ВПП), включающих и нервно-психические нарушения, основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию ВГВ и ВГС не только в печени, но и в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. В ряде случаев ВПП являются единственным проявлением ХВГ, опережают признаки поражения печени и могут, как затруднять диагностику болезни, так и определять прогноз и тактику ведения больного.

Вирус гепатита В относится к гепатотропным вирусам, которые в процессе развития патологиче-

ского процесса вызывают как иммунокомплексные реакции, так и реакции гиперчувствительности замедленного типа. В отношении патогенеза инфекции, вызываемой вирусом гепатита D, не существует единой точки зрения, обсуждается как иммуноопосредованное, так и прямое цитопатическое действие вируса на печень [24, 25] как при коинфекции, так и при суперинфекции с ВГВ.

В то же время вирус гепатита С не строго гепатотропен и может реплицироваться в лейкоцитах, включая моноциты и макрофаги, которые и обеспечивают доступ вирусу в центральную нервную систему (ЦНС) [26]. Так, при посмертном исследовании больных с ХГС обнаружено наличие РНК ВГС в головном мозге (ГМ) и спинномозговой жидкости. Отмечено, 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 можно рассматривать в качестве самостоятельного места (компартамента) для репликации этого вируса. При этом в клетках микроглии (особенно в астроглиальных клетках) создается локус инфекции, активирующей развитие нейровоспалительной активности, которая положительно коррелирует с уровнем виремии ВГС [26, 27], а в эндотелиальных клетках ГМ поддерживается продуктивная репликативная активность ВГС, хотя и на низком уровне [28]. Считается, что неспецифическое воспаление и нарушение метаболизма инфицированных клеток могут играть роль в патогенезе психических нарушений, наблюдаемых у больных с ХГС [29]. Учитывая то, что ВГС проникает через гематоэнцефалический барьер, с этим биологическим фактом некоторые исследователи связывают высокий уровень эмоциональных нарушений у инфицированных пациентов. Вместе с тем, известно, что уровни вирусной нагрузки (ВН) и ферментов печени, а также выраженность фиброза печени, выявляемая при биопсии, не связаны с тяжестью депрессии или снижением качества жизни [30].

Когнитивные нарушения. Теория прямого действия ВГС на ЦНС, объясняющая механизм развития нейрокогнитивных нарушений, была предложена более 10 лет назад [31]. Показано, что core-белок вируса вызывает повреждение нейронов через подавление нейронной аутофагии в дополнение к нейроиммунной активации [32], и его высокий уровень может вызывать нарушения некоторых функций головного мозга [33].

Несмотря на наличие большого количества проведенных исследований, механизм когнитивных

нарушений и других поражений ЦНС при ВГС-инфекции остается неопределенным, хотя и установлены факты активации структур головного мозга и ускорения нейротрансмиссии [27, 34, 35]. Нет ответа на вопрос, является ли это прямым воздействием проникновения вируса в ЦНС [36] или результатом иных патогенов, проникающих через гематоэнцефалический барьер [37].

Считается, что сама по себе хроническая ВГС-инфекция вызывает умеренные когнитивные нарушения примерно у одной трети пациентов [38] даже в отсутствие обусловленной циррозом энцефалопатии, которые не связаны с лабораторными показателями, ВН либо генотипом вируса. Выполненные исследования показали нарушения:

- рабочей памяти (определяют способность «держать в уме» небольшие фрагменты информации, необходимые для сиюминутной мыслительной деятельности, например, для решения логической задачи или осознания сложной информации);

- внимания,

- исполнительной функции (executive functions — гипотетический набор высокоуровневых процессов, позволяющий планировать текущие действия в соответствии с общей целью, изменять реакцию в зависимости от контекста, избирательно уделять внимание нужным стимулам),

- скорости обработки информации у пациентов на нецирротической стадии ХГС [39].

Депрессия. Помимо нарушения когнитивных функций у пациентов с ХВГ в литературе описаны разнообразные психические расстройства, при этом по данным R.Navines и соавт. [40] частота их диагностики достигала 23%, из них наиболее часто встречались: депрессия — 18,2%, большое депрессивное расстройство — 6,4%, генерализованное тревожное расстройство — 7,0%, паническое расстройство — 5,8%. Считается, что пациенты с ХВГ имеют высокий риск развития непсихотических расстройств вне зависимости от терапии интерферонами [41]. Вместе с тем, показано, что распространенность депрессии выше в популяции больных с ХГС, по сравнению с популяцией больных с ХГВ (72,6% и 58,6%, соответственно; контроль / здоровые люди — 37,8%, $p < 0,001$) [42]. Однако эпидемиология таких депрессий различается в зависимости от территории проживания больных [43, 44], и, вероятно, от иных факторов (в частности, от методов сбора клинического материала).

Есть мнение, что тяжесть когнитивных нарушений во многом зависит от тяжести депрессивного расстройства, возраста больного и сопутствующей церебральной патологии [45]. Возможно, под влиянием

аффективных расстройств происходит потенцирование уже имеющихся у больного сосудистых и нейродегенеративных процессов, что приводит к развитию и прогрессированию когнитивных расстройств.

Отмечено, что у лиц с высоким семейным риском развития депрессии, структурные аномалии в ГМ, выявляемые при депрессивных нарушениях, могут в некоторых случаях возникать до начала депрессивных эпизодов. При этом в других случаях величина аномалии коррелирует со временем, проведенным в депрессивном состоянии [46]. Правда, однозначного мнения о том, что именно депрессия приводит к развитию структурных нарушений, нет; возможно, 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 в настоящее время является так называемая «моноаминовая теория», в основе которой лежит дисрегуляция норадренергических и серотонинергических структур ЦНС, двунаправленное соотношение между цитокинами и моноаминергическими системами, некоторые из которых могут быть непосредственно ответственны за возникновение депрессии [47].

Из других психо-неврологических нарушений в отсутствие ПБТ описан также случай канцероматозной нейромиопатии на фоне ГЦК, которая была диагностирована через пять месяцев после появления симптомов миопатии (своевременно выявленные очаговые образования в печени ошибочно трактовались как гемангиома) [48].

Влияние противовирусной терапии (ПБТ). Отдельного внимания требует проблема психоневрологического статуса больных ХВГ на фоне его ПБТ, так как в настоящее время стандартом лечения пациентов является комбинация интерферона и рибавирина [49]. Показано, что психиатрические побочные эффекты наступают на $10,64 \pm 10,68$ неделе от начала лечения [50].

Основные механизмы депрессии, вызванной интерферонотерапией (ИФТ) 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 [51]. Кроме того, в качестве предикторов такой депрессии рассматриваются генетический полиморфизм в транспортерах серотонина, уровень в крови определенных цитокинов (например, интерлейки-

на-6), других биомаркеров (таких, как докозагексаеновая кислота). Описывается способность влиять ИФТ на значительное усиление соматических симптомов депрессии, при этом высокий уровень фактора некроза опухоли (TNF- α) и низкие значения серотонина могут быть предикторами этого влияния [52].

Несмотря на то, что препаратом первого ряда для лечения ХГВ является пэгинтерферон [1], о психических нарушениях у больных на фоне лечения этим препаратом данных найти не удалось.

У пациентов же с ХГС ИФТ вызывает симптомы депрессии, диагностируемой в 10–40% случаев, достигают пика на 12-й неделе терапии [51], и протекают на фоне усталости, раздражительности, беспокойства, нарушения памяти и концентрации внимания, что иногда уменьшает возможность для завершения полного курса терапии [53].

Предрасполагающими факторами для развития депрессивных расстройств помимо упомянутого выше изменения метаболизма триптофана являются:

- уменьшение социальной поддержки;
- женский пол;
- существовавшие ранее психологические проблемы;
- низкая финансовая состоятельность;
- нарушение сексуального удовлетворения;
- небольшой круг друзей;
- нарушение соматического состояния;
- сильная боль в теле;
- низкий уровень общего здоровья;
- снижение социального функционирования;
- нарушение психического здоровья и эмоционального статуса [54].

При этом тяжелые психические заболевания являются критерием неназначения ИФТ. Депрессивная симптоматика оказывала значительное негативное влияние на течение основного заболевания, существенно нарушая социальную адаптацию и качество жизни (КЖ) пациентов [55–57].

У пациентов с ХВГ, депрессивных и недепрессивных, устойчивость вирусологического ответа при проведении ПВТ не различалась [58], при этом не было выявлено различий в частоте впервые выявленной депрессии между афро-американской и белой популяцией участников. Отмечено, что с элиминацией вируса связано улучшение КЖ, хотя оно и не достигало уровня контрольной группы [59].

В отношении хронического гепатита D (ХГД) исследований немного, что, возможно, обусловлено наличием оккультной ВГВ-инфекцией. Отмечено, что ХГД в основном резистентен к проводимой стандартной ПВТ; в одной публикации отмечена смерть пациента в результате самоубийства в конце периода

исследования [60]. Здесь, видимо, надо отметить тот факт, что генетические предрасположенности в семьях передаются вместе со средовыми рисками, что формирует цепь взаимосвязанных событий [61]. Но, с другой стороны, важную роль в формировании суицидального поведения играют личностно-психологические особенности, в том числе отсутствие навыков конструктивного решения проблем, неумение правильно оценивать ситуацию и находить выход из нее [62, 63], которые можно отнести в группу когнитивных факторов риска. Считается, что работу с такими пациентами нужно вести с помощью психосоциальных интервенций, улучшения общих условий существования, снижения уровня стресса и повышения осознанности больным всего происходящего.

Показано, что остаточные психические нарушения (подавленное настроение, тревожность, бессонница) могут длиться до 6 месяцев и более после прекращения ИФТ [64], а показатели генерализованного тревожного расстройства были выше у ВГС-инфицированных пациентов на ПВТ, чем у тех, кто страдал, к примеру, безалкогольным жировым заболеванием печени [40]. С другой стороны, отмечено, что не всегда депрессия прекращалась с отменой ИФТ, что иногда приводило к случаям самоубийства [65]. Правда, на примере опиоинозависимых потребителей наркотиков было показано, что более чем у 50% пациентов аутоагрессивные тенденции прослеживались еще далеко до начала потребления наркотиков [66].

В отдельных работах отмечается значительное улучшение нейрокогнитивной функции как минимум через 12 месяцев после успешной вирусной эрадикации вследствие применения пэгилированного альфа-интерферона-2b и рибавирина [53]. Факт улучшения когнитивной функции, которая не зависит от морфологических изменений при циррозе печени, важен с той точки зрения, что она может быть маркером положительного влияния ПВТ на прецирротической стадии ХВГ [54]. Необходимо подчеркнуть, что в проводимых исследованиях не всегда оценивается влияние эрадикации вируса на нейрокогнитивное функционирование пациентов [66], но отмечается нормализация по всем показателям, оценивающим эндогенную интоксикацию, у большинства больных (56,6%) через 48 недель ПВТ [22].

Необходимо, правда, подчеркнуть, что отмечены случаи развития ГЦК после успешного завершения курса ПВТ по схеме «пэгинтерферон + рибавирин» в диапазоне «1–6 лет и 3 месяца» [68]; независимыми факторами, связанными с её возникновением, были возраст пациентов, снижение числа тромбоцитов, низкий уровень сывороточного альбумина, высокий уровень альфа-фетопroteина и устойчивый

вирусологический ответ к проводимому лечению; 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 [69], показано, что беспокойство, когнитивные нарушения и нейровегетативная симптоматика снижаются в условиях профилактического введения антидепрессантов (например, пароксетина) [70].

Механизмы эффективности терапии антидепрессантами до конца не ясны, вместе с тем считается, что она позволяет восстановить процессы нейрогенеза и нейрональной пластичности, поэтому большой интерес представляет изучение как нейротрофического, так и антиапоптозного влияния антидепрессантов [71]. Отмечена и нормализация реологических параметров крови на фоне терапии антидепрессантами [72].

В некоторых случаях оправданным может быть предварительное лечение антидепрессантами в группах высокого риска, так как это может снизить риск развития депрессии и таким образом косвенно снизить риск самоубийства [73], хотя и не все самоубийцы, получавшие ПБТ, имели в анамнезе психическую патологию [74]. Антидепрессанты осуществляют защиту гиппокампа от потери нейронов и делают обратимыми стресс-индуцированные атрофические изменения, что подтверждает нейротрофическую теорию депрессии. На сегодняшний день исследователи не имеют единого мнения на то, какие еще области мозга также изменяют нейропластичность в ответ на лечение антидепрессантами [75], не до конца разработана стратегия лечения побочных психиатрических эффектов [76].

Вместе с тем, отмечено, что в ходе использования современного лекарственного препарата телпревир в схеме комбинированной ПБТ при лечении интерферон-индуцированной депрессии препаратом S-цитопролам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина / СИОЗС) отмечено снижение концентрации последнего на 41%, что требует контроля за дозировкой антидепрессанта [77]. Кроме того, применение препаратов группы СИОЗС в ряде случаев может вызвать развитие акатизии (состояние, характеризующееся неусидчивостью, непреодолимой потребностью к изменению положения тела для уменьшения чувства внутреннего беспокойства и дискомфорта) [78]. Есть данные и о том, что лечение СИОЗС связано с повышенным риском повреждения остеоинтегрированных зубных имплантатов [79] (другими факторами «выживаемости» имплан-

тата являются, в частности, его диаметр и привычка пациента к курению).

Следует также помнить о негативных установках в мышлении пациентов с депрессивными расстройствами, поэтому, возможно, и не стоит в беседе с ними фиксировать особое внимание на побочных эффектах антидепрессантов [80]. При этом лечащий врач должен хорошо знать частоту и дозозависимость побочных эффектов того или иного антидепрессанта, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения. Правда, известно, что среди больных непсихиатрического профиля ведущими мотивами суицидальной активности нередко являются соматические детерминанты, а также недостаточная эффективность проводимого лечения [81], поэтому в расчет надо принимать все аспекты психосоматического состояния больных.

В литературе описан и параноидальный психоз с когнитивными нарушениями, развившийся через 4 месяца от начала комбинированной ПБТ на основе интерферона (также применялись боцепревир и рибавирин). У мужчины в отсутствие истории предыдущих неврологических или психиатрических госпитализаций, депрессии, психоза, когнитивных нарушений (в том числе вызванных гипертензией, дислипидемией или сахарным диабетом, которые могли бы способствовать ишемии головного мозга) [82] клинические проявления психоза были купированы посредством приёма рисперидона (однако при попытке снижения дозировки препарата возобновились, поэтому дозировку оставили прежней), тогда как когнитивные нарушения значительно ослабить не удалось. В целом, интерферон-индуцированные психозы считаются редким проявлением терапии хронической ХГС-инфекции, с частотой менее 1% [83].

Диагностируемая на фоне ИФТ импульсивность (легкая возбудимость) связывается с низким образовательным уровнем, гиперактивностью, дефицитом внимания, тревожно-депрессивными нарушениями, специфическими фобиями, биполярным расстройством [84], и может стать риском суицида.

Одно время ВГС наряду с другими вирусами рассматривался в качестве этиологического агента синдрома хронической усталости. Но исследования, сфокусированные на поиске потенциальных маркеров вирусной инфекции, не обнаружили надежных доказательств инфекционной природы этого синдрома, равно как и терапия, направленная на подавление вирусной инфекции (ацикловир, интерферон), не приводила к нормализации психосоматического состояния [85].

В доступной нам литературе случаев описания внепеченочных проявлений, затрагивающих нервную

систему у больных с ХВГ, в целом найдено немного. Так, описано развитие синдрома Гийена-Барре в ходе лечения больного с HBeAg-негативным ХГВ генотипа D пэг-интерфероном альфа-2а [86].

Поскольку ВГС способен проникать и в оболочки мозга, он в некоторых случаях может становиться причиной развития вирусного менингита [87]. Так, антитела к ВГС в сыворотке крови обнаруживались у 90% пациентов, а в спинномозговой жидкости — у 71%, тогда как антиген ВГС идентифицировался только в 60% образцов сыворотки и спинномозговой жидкости.

У больных с ХГС нейропатии (как связанные со смешанной криоглобулинемией, так и в отсутствие таковой), диагностируются, по разным данным, в 7–90% случаев [88], в основном в виде сенсорных мононейропатий, характеризующихся парестезиями — онемением, жжением, покалыванием, «мурашками», зудом — чаще всего на конечностях (но возможно и поражение других участков тела). Описано и поражение периферической нервной системы, ассоциированное с узелковым полиартериитом, которое представлено, в основном, асимметричной полинейропатией с ведущими моторными нарушениями [89]. Здесь нужно подчеркнуть, что, несмотря на отсутствие единого мнения о влиянии различных генотипов ХГС на развитие криоглобулинемии, в исследовании A. Vivani и соавт. [90] показано, что у больных, инфицированных ВГС 3-го генотипа, криоглобулины выявляются достоверно чаще, чем при инфицировании ВГС 1-го генотипа, что косвенно может служить подтверждением этиологической принадлежности вируса.

При лечении пациентов препаратом боцепревир, который используется в составе комплексной терапии ХГС, часто встречалось изменение вкуса (дисгевзия) [91], которое также вносит свой вклад в эмоциональную нестабильность больных. Изменения вкусового восприятия проявлялись в виде более высокого уровня восприятия вкусов — сладкого и умами (umami — вкус глутамата натрия, характерный для блюд японской и китайской кухни; выделяется наряду с кислым, сладким, горьким и солёным) [92].

При применении рибавирина помимо развития астении и депрессии отмечены эмоциональная лабильность, агрессивное поведение, спутанность сознания, иногда — с элементами суицидального поведения [93].

Кроме того, на фоне ХВГ необходимо отметить развитие эректильной дисфункции [94], которая также накладывает свой отпечаток на психологическое состояние пациентов. При хронических болезнях печени сексуальная дисфункция отмечена

в таких областях, как сексуальное желание и сексуальное удовлетворение [95]. Однако упомянутые проблемы пока изучены недостаточно.

Считается, что минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) однозначно влияет на зрительные навыки, скорость и точность движения, в то время как прецирротическая стадия ХГС влияет на рабочую память и домены внимания, исполнительной функции, а на скорость обработки материала влияют оба этих состояния [96]. Так, в исследовании К.О. Песоцкой [97] отмечено, что при обследовании больных с подтверждённым билиарным циррозом в 65,2% случаев диагностировалась МПЭ, в 34,8% — печёночная энцефалопатия 1-й степени тяжести (ПЭ1). У пациентов с МПЭ выявлялись замедление психомоторной деятельности, снижение внимания и точности тонкой моторики, нарушение зрительных функций, у пациентов 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). В обеих группах были представлены снижение интеллекта, расстройства личности в виде быстрого изменения настроения, раздражительности, потери интереса к семье и окружающим, снижение критики к своему поведению. Необходимо отметить, что расстройства личности и интеллекта носили стойкий характер и коррелировали со степенью тяжести и длительностью болезни (правда, астериксис другие исследователи относят ко 2-й стадии ПЭ / средней степени тяжести [98]).

Считается, что МПЭ занимает особое место в лечебной практике, т.к. она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также возможным отсутствием изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы. Поэтому установление относительного вклада в нарушение, в первую очередь, когнитивных функций, вследствие воздействия собственно ВГВ и ВГС, коморбидных заболеваний, а также биохимических изменений, обусловленных циррозом печени, и применяемых препаратов может быть сложным, так как доступные тесты чувствительны, но не специфичны [54]. Отмечено, что в 6,4% случаев печёночная энцефалопатия была первым проявлением декомпенсации ХВГ [99].

Особенности нервно-психического статуса больных с ХВГ на фоне эндогенной психической патологии [100–102] в случаях сочетания с ВИЧ-инфекцией [103–106], наркопотреблением [107–108] и алкопотреблением [109] в настоящем исследовании не обсуждались. Эти состояния требуют отдель-

ного рассмотрения в связи с тем, что коморбидные этиологические агенты сами по себе вызывают психоневрологические нарушения, сложные для дифференциальной диагностики, зачастую утяжеляя основное заболевание [110]. В случае с ВИЧ-инфекцией, к примеру, можно отметить, что соматические (и вторичные) процессы, напрямую не связанные с основным заболеванием [111, 112], но прогрессирующие по мере увеличения продолжительности жизни пациента, могут определять степень тяжести его состояния [113, 114]. К тому же, токсическое и иммунодепрессивное действие алкоголя и наркотиков значительно понижает эффективность ПВТ.

Коррекция психоневрологических нарушений, прогноз при ХВГ. На сегодняшний день считается, что целью ПВТ ХВГ является стойкое подавление репликации вируса и достижение ремиссии заболевания [115], а основным критерием для назначения этиотропной терапии служат активная вирусная репликация на фоне активного процесса в печени (повышение АлАТ, гистологические признаки) и/или ВПП. Но вместе с тем «... в наши дни имеет место крайнее неудовлетворение практикующих врачей проблемами своевременного прогнозирования, хронизации, цирротизации, малигнизации, определения темпов развития и смены стадий ХГС, отсутствие ясных и чётких представлений об уже апробированных и широко используемых показателях, характеризующих течение гепатита С, коррелирующих со степенью повреждения печени и направлении происходящих в ней процессов» [116], хотя в качестве критериев эффективности лечебных методов при 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 задачей лечения ХВГ должно быть улучшение качества жизни пациентов и увеличение ее продолжительности за счёт предотвращения прогрессирования заболевания с развитием цирроза и ГЦК.

Вместе с тем, необходимо рассматривать и другую, не менее важную задачу, чтобы помочь пациентам — преодолеть барьеры на пути лечения, особенно психосоциальные проблемы [117]. Можно выделить три линии психологического вмешательства, которое может осуществляться на уровнях, как психологического консультирования, так и специальных техник психотерапии:

— эмпатия (в современной психологии эмпатией называют способность человека на бессознательном уровне понимать чувства и мысли собеседника, сопереживать ему, уметь видеть ситуацию с точки

зрения другого человека, воспринимать его эмоциональное состояние),

— образовательная программа по контролю над симптомами и правилами лечения ХВГ,

— терапия контекстуальных факторов или следовых переживаний, имеющих травматическое содержание и эмоциональное выражение в актуальном состоянии пациента.

Современный биопсихосоциальный подход постулирует, что целью лечения является не только устранение симптомов, но и восстановление некоторых социальных функций, в частности, семейных, профессиональных, межличностных. Депрессия сама по себе — это нормальная реакция на социальные и личностные проблемы больного с ХВГ: неспособность пациента и / или его семьи принять диагноз; стигматизация и дискриминация, связанные с установлением диагноза; отсутствие контроля за течением болезни; нехватка социальной поддержки; необходимость изменения образа жизни. Вместе с тем депрессивное изменение настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается и моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативной дисфункцией.

На этом фоне ограниченный экономический доступ, высокая частота развития нежелательных явлений (особенно на стадиях тяжёлого фиброза и цирроза печени), недостаточная эффективность лечения у пациентов с «нулевым» ответом создают целый ряд препятствий для массового применения так называемой «тройной» ПВТ. Исследования же других препаратов с прямым противовирусным действием еще продолжаются, и возможная их регистрация откладывается на неопределённое время [93]. Указанные факторы, в свою очередь, не могут не сказаться на приверженности пациентов к лечению, что требует нового подхода к мониторингу больных, в частности, регулярному контролю их психосоматического состояния и динамики лабораторных (общеклинических, иммунологических, вирусологических) показателей.

Хотя в перспективе возможна разработка пероральных противовирусных препаратов, которые позволят отказаться от интерферона, в настоящее время в большинстве клинических исследований изучаются схемы тройной (а то и quadro-) ПВТ, предполагающие применение стандартных препаратов. Поэтому, в частности, и полагают, что в ближайшие годы роль пэгинтерферона и рибаверина в лечении ХГС возрастёт, в том числе за счёт более частого их применения в увеличивающейся популяции пациентов, не ответивших на стандартную ПВТ. Предполагается, что некоторые нежелательные эффекты новых и ныне применяемых стандартных препаратов будут

сходными (в частности, анемия), а это создаст дополнительные сложности в клинической практике. Но уже и сейчас «тройная» ПВТ вызывает побочные эффекты чаще, чем стандартная [118, 119].

Необходимо отметить и тот факт, что особенности жизни больных с ХВГ могут накладывать свой отпечаток на их нервно-психический статус; так, выявляемые в 50% случаев при повреждениях скелетно-мышечной системы микротравматические повреждения головного мозга, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, дефицит памяти наблюдаются у 58% пострадавших через месяц после происшествия, а у 15–25% остаточные симптомы имеют место на протяжении года и дольше [120].

В последнее время в литературе обсуждается лечение заболеваний внутренних органов, которое может быть основано на гипотезе синдрома эндотоксической недостаточности [121] и должно включать коррекцию метаболического профиля заболеваний, в том числе путём программирования питания. Есть вероятность найти пути для решения некоторых описанных выше проблем с привлечением подходов отдельного направления в науке о питании — нейропсихонутрициологии, предметом изучения которой считают интегральную оценку взаимосвязи влияния

компонентов пищи на скорость умственных реакций, оперативное и абстрактное мышление и, в конечном итоге, на уровень интеллекта [122].

Заключение. Таким образом, одной из задач по оценке состояния здоровья пациентов с ХВГ должно быть изучение психоневрологических нарушений, оценка степени их влияния на повседневную жизнь. Реальная клиническая практика проведения противовирусной терапии без интерферонов в схемах лечения, возможно, позволит более точно установить взаимосвязи между вирусами гепатитов (в частности ВГС) и симптомами поражения ЦНС [123], снизить вероятность развития индуцированной симптоматики. Как и для большинства хронических заболеваний, внедрение современных подходов к ПВТ, уже широко применяемых в ведущих центрах Западной Европы, для Российской Федерации является ресурсозатратным [124].

Вместе с тем, разработка и реализация инновационных диагностических, лечебных и профилактических технологий восстановления трудоспособности больных с ХВГ позволит кардинально улучшить содержание программ их медико-психологического сопровождения, и, тем самым, улучшить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В // Клиническая гепатология. — 2012. — № 1. — С. 40–46.
2. Рязенов В.В., Емченко И.В. Прогнозирование клинических исходов у пациентов с хроническим гепатитом С при различных стратегиях противовирусной терапии // Клиническая фармакология и терапия. — 2013. — Т. 22, № 1. — С. 34–38.
3. Chan H., Yu C.S., Li S.Y. Psychiatric morbidity in Chinese patients with chronic hepatitis B infection in a local infectious disease clinic // East Asian Arch. Psychiatry. — 2012. — Vol. 22, № 4. — P. 160–168.
4. Denniston M.M., Jiles R.B., Drobeniuc J., Klevens R.M., Ward J.W., McQuillan G.M., Holmberg S.D. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010 // Ann. Intern. Med. — 2014. — Vol. 160, № 5. — P. 293–300.
5. Linas B.P., Hu H., Barter D.M., Horberg M. Hepatitis C screening trends in a large integrated health system // Am. J. Med. — 2014. — Vol. 127, № 5. — P. 398–405.
6. Roux P., Fugon L., Jones J.D., Comer S.D. Hepatitis C infection in non-treatment-seeking heroin users: the burden of cocaine injection // Am. J. Addict. — 2013. — Vol. 22, № 6. — P. 613–618.
7. Riley D.E., Liu L., Cohen B., Robinson S., Groessl E.J., Ho S.B. Characteristics and impact of methamphetamine use in patients with chronic hepatitis C // J. Addict. Med. — 2014. — Vol. 8, № 1. — P. 25–32.
8. Kostić V., Radović J., Djordjević J., Vujić S. Hepatitis C viral infection among prisoners // Vojnosanit. Pregl. — 2013. — Vol. 70, № 11. — P. 1006–1009.
9. Guy J., Peters M.G. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes // Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.). — 2013. — Vol. 9, № 10. — P. 633–639.
10. Kristiansen M.G., Løchen M.L., Gutteberg T.J., Mortensen L., Eriksen B.O., Florholmen J. Total and cause-specific mortality rates in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in northern Norway // J. Viral Hepat. — 2011. — Vol. 18, № 4. — P. 237–244.
11. Lee K., Otgonsuren M., Younoszai Z., Mir H.M., Younoszi Z.M. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study // Psychosomatics. — 2013. — Vol. 54, № 1. — P. 52–59.
12. Byrne D.D., Newcomb C.W., Carbonari D.M., Nezamzadeh M.S., Leidl K.B., Herlim M., Yang Y.X., Hennessy S., Kostman J.R., Leonard M.B., Localio R., Lo Re V 3rd. Prevalence of diagnosed chronic hepatitis B infection among U.S. Medicaid enrollees, 2000–2007 // Ann. Epidemiol. — 2014. — Vol. 24, № 6. — P. 418–423.

13. Bruggmann P., Berg T., Øvrehus A.L., Moreno C., Brandão Mello C.E., Roudot-Thoraval F., Marinho R.T., Sherman M., Ryder S.D., Sperl J., Akarca U., Baluk I., Bihl F., Bilodeau M., Blasco A.J., Buti M., Calinas F., Calleja J.L., Cheinquer H., Christensen P.B., Clausen M., Coelho H.S., Cornberg M., Cramp M.E., Dore G.J., Doss W., Duberg A.S., El-Sayed M.H., Ergör G., Esmat G., Estes C., Falconer K., Félix J., Ferraz M.L., Ferreira P.R., Frankova S., Garcia-Samaniego J., Gerstoft J., Gira J.A., Gonçalves F.L. Jr., Gower E., Gschwantler M., Guimarães Pessoa M., Hézode C., Hofer H., Husa P., Idilman R., Käberg M., Kaita K.D., Kautz A., Kaymakoglu S., Krajden M., Krarup H., Laleman W., Lavanchy D., Lázaro P., Marotta P., Mauss S., Mendes Correa M.C., Müllhaupt B., Myers R.P., Negro F., Nemecek V., Örmeci N., Parkes J., Peltekian K.M., Ramji A., Razavi H., Reis N., Roberts S.K., Rosenberg W.M., Sarmiento-Castro R., Sarrazin C., Semela D., Shiha G.E., Sievert W., Stärkel P., Stauber R.E., Thompson A.J., Urbanek P., van Thiel I., Van Vlierberghe H., Vandijck D., Vogel W., Waked I., Wedemeyer H., Weis N., Wiegand J., Yosry A., Zekry A., Van Damme P., Aleman S., Hindman S.J. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries // *J. Viral Hepat.* — 2014. — № 21, Suppl 1. — P. S. 5–33.
14. Al-Hanafi N., Monem F. Hepatitis B splice-generated protein antibodies in Syrian chronic hepatitis B patients: incidence and significance // *Hepat. Mon.* — 2014. — Vol. 14, № 4. — e13166. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006098>.
15. De Re V., Gagnani L., Fognani E., Piluso A., Izzo F., Mangia A., Crovatto M., Gava G., Casarin P., Sansonno D., Racanelli V., De Vita S., Pioltelli P., Caggiari L., De Zorzi M., Berretta M., Gini A., Zucchetto A., Buonaguro F.M., De Paoli P., Zignego A.L. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — № 2014. — Article ID 710642. — URL: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/710642>.
16. Hosseini Razavi A., Azimzadeh P., Mohebbi S.R., Hosseini S.M., Romani S., Khanyaghma M., Hatami Y., Sharifan A., Zali M.R. Lack of Association Between Transforming Growth Factor Beta 1 -509C/T and +915G/C Polymorphisms and Chronic Hepatitis B in Iranian Patients // *Hepat. Mon.* — 2014. — Vol. 14, № 4. — e13100. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989745>.
17. Bakhshinejad B., Sadeghizadeh M. Bacteriophages and their applications in the diagnosis and treatment of hepatitis B virus infection // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 33. — P. 11671–11683.
18. Hai H., Tamori A., Kawada N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 20. — P. 6236–6243.
19. Celik M., Arabul M., Cekiç C., Vatansever S., Ipek S., Aslan F., Unsal B. Clinical utility of hepatitis B surface antigen levels during the natural history and treatment of chronic hepatitis B infection // *Prz. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. 164–167.
20. Yau A.H., Yoshida E.M. Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: A concise review // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 28, № 8. — P. 445–451.
21. де Роза Ф. Инфекционные болезни в Италии в начале 3-го Миллениума // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 96–98.
22. Осиновец О.Ю., Сологуб Т.В. Клинико-эпидемиологические, иммунологические особенности течения HBV-инфекции. — СПб.: ООО «Семакс». — 2012. — 28 с.
23. Chu C.J., Lee S.D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, № 4. — P. 512–520.
24. Zachou K., Yurdaydin C., Drebber U., Dalekos G.N., Erhardt A., Cakaloglu Y., Degertekin H., Gurel S., Zeuzem S., Bozkaya H., Schlaphoff V., Dienes H.P., Bock T.C., Manns M.P., Wedemeyer H. HIDE-1 Study Group. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis // *Liver Int.* — 2010. — Vol. 30, № 3. — P. 430–437.
25. Nakano T., Shapiro C.N., Hadler S.C., Casey J.L., Mizokami M., Orito E., Robertson B.H. Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela // *J. Gen. Virol.* — 2001. — Vol. 82, № 9. — P. 2183–2189.
26. Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 3. — P. 1312–1319.
27. Grover V.P., Pavese N., Koh S.B., Wylezinska M., Saxby B.K., Gerhard A., Forton D.M., Brooks D.J., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation // *J. Viral Hepat.* — 2012. — Vol. 19, № 2. — e89–96. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2893.2011.01510.x/full>.
28. Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J., Hu K., Lewis A., Reynolds G.M., Stamataki Z., Meredith L.W., Rowe I.A., Luo G., Lopez-Ramirez M.A., Baumert T.F., Weksler B., Couraud P.O., Kim K.S., Romero I.A., Jopling C., Morgello S., Balfe P., McKeating J.A. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142, № 3. — P. 634–643.
29. Rothenhäusler H.B., Scherr M., Putz-Bankuti C., Kapper A., Stepan A., Baranyi A., Haas-Krammer A., Haas B., Stauber R. [The relationship between emotional distress, cognitive performance and health — related quality of life in patients with hepatitis C prior to antiviral treatment] // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 2009. — Vol. 77, № 8. — P. 457–463 (in German).
30. Wilson M.P., Castillo E.M., Batey A.M., Sappta J., Aronson S. Hepatitis C and depressive symptoms: psychological and social factors matter more than liver injury // *Int. J. Psychiatry Med.* — 2010. — Vol. 40, № 2. — P. 199–215.
31. Forton D.M., Allsop J.M., Main J., Foster G.R., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus // *Lancet.* — 2001. — № 358 (9275). — P. 38–39.

32. Vivithanaporn P., Maingat F., Lin L.T., Na H., Richardson C.D., Agrawal B., Cohen E.A., Jhamandas J.H., Power C. Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 neurotoxicity // *PLoS One*.— 2010.— № 5 (9).— e12856
33. Letendre S., Paulino A.D., Rockenstein E., Adame A., Crews L., Cherner M., Heaton R., Ellis R., Everall I.P., Grant I., Masliah E. HIV Neurobehavioral Research Center Group. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brain of patients infected with HIV // *J. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 196, № 3.— P. 361–370.
34. Forton D.M., Hamilton G., Allsop J.M., Grover V.P., Wesnes K., O'Sullivan C., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49, № 3.— P. 316–322.
35. Weissenborn K., Ennen J.C., Bokemeyer M., Ahl B., Wurster U., Tillmann H., Trebst C., Hecker H., Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment // *Gut*.— 2006.— Vol. 55, № 11.— P. 1624–1630.
36. Forton D.M., Karayiannis P., Mahmud N., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants // *J. Virol.*— 2004.— Vol. 78, № 10.— P. 5170–5183.
37. Гурская О.Е., Трофимова А.В., Рассохин В.В., Спиринов А.Л., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н., Коротков А.Д., Гайсина А.В., Медведев С.В., Беляков Н.А. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*.— 2010.— Т. 4, № 1.— С. 65–69.
38. Perry W., Hilsabeck R.C., Hassanein T.I. Cognitive Dysfunction in Chronic Hepatitis C: A Review // *Digestive Diseases and Sciences*.— 2008.— Vol. 53, Iss. 2.— P. 307–321.
39. Senzolo M., Schiff S., D'Aloiso C.M., Crivellin C., Cholongitas E., Burra P., Montagnese S. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation // *World J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 17, № 29.— P. 3369–3374.
40. Navines R., Castelloi P., Moreno-España J., Gimenez D., Udina M., Canizares S., Diez-Quevedo C., Valdés M., Solà R., Martín-Santos R. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire // *J. Affect. Disord.*— 2012.— Vol. 138, Iss. 3.— P. 343–51.
41. Chang S.C., Hung C.T., Li S.F., Lee H.M., Chung Y.C., Pai L.W., Yang S.S. Risk of nonpsychotic mental disorders development in antiviral-treated mentally healthy chronic hepatitis C patients: A population-based study // *J. Formos. Med. Assoc.*— 2013.— [http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646\(13\)00296-9/pdf](http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646(13)00296-9/pdf).
42. Qureshi M.O., Khokhar N., Shafqat F. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*— 2012.— Vol. 22, № 10.— P. 632–634.
43. Carta M.G., Angst J., Moro M.F., Mura G., Hardoy M.C., Balestrieri C., Chessa L., Serra G., Lai M.E., Farci P. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression // *J. Affect. Disord.*— 2012.— Vol. 141, № 2–3.— P. 361–366.
44. Machado Dde A., Silva G.F., Torres A.R., Cerqueira A.T. Depressive symptoms and harmful alcohol use in hepatitis C patients: prevalence and correlates // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*— 2014.— Vol. 47, № 2.— P. 149–157.
45. Гусев Е.И., Боголенова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // *Трудный пациент*.— 2010.— Т. 8, № 10.— С. 11–16.
46. Drevets W.C. Neuroplasticity in mood disorders // *Dialogues Clin. Neurosci.*— 2004.— Vol. 6, № 2.— P. 199–216.
47. Rothermundt M., Arolt V., Peters M., Gutbrodt H., Fenker J., Kersting A., Kirchner H. Inflammatory markers in major depression and melancholia // *J. Affect. Disord.*— 2001.— Vol. 63, № 1–3.— P. 93–102.
48. Маев И.В., Жилев Е.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Паранеопластическая миопатия при гепатоцеллюлярной карциноме // *Клиническая гепатология*.— 2012.— Т. 8, № 3.— С. 36–38.
49. Lee S.S., Sherman M., Ramji A., Greenbloom S., Elakashab M., Pluta H., Hilzenrat N., Balshaw R., Usaty C., Myers R. Randomised clinical trial: the efficacy of treatment, guided by a shorter duration of response, using peginterferon alfa-2a plus ribavirin for hepatitis C virus other than genotypes 2 or 3 // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2012.— Vol. 35, № 1.— P. 37–47.
50. Gazdag G., Horváth G., Szabó O., Takács R., Ungvári G.S. When do psychiatric side effects emerge during antiviral treatment of hepatitis C? // *Psychiatr Danub.*— 2013.— Vol. 25, № 4.— P. 398–400.
51. Schaefer M., Capuron L., Friebe A., Diez-Quevedo C., Robaeys G., Neri S., Foster G.R., Kautz A., Forton D., Pariente C.M. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement // *J. Hepatol.*— 2012.— Vol. 57, № 6.— P. 1379–1390.
52. Loftis J.M., Patterson A.L., Wilhelm C.J., McNett H., Morasco B.J., Huckans M., Morgan T., Saperstein S., Asghar A., Hauser P. Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study // *J. Psychosom. Res.*— 2013.— Vol. 74, № 1.— P. 57–63.
53. Al-Omari A., Cowan J., Turner L., Cooper C. 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 // *Can. J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 27, № 10.— P. 575–581.

54. *Bajaj J.S., Wade J.B., Sanyal A.J.* Spectrum of neuro-cognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, № 6. — P. 2014–2021.
55. *Kanner A.M., Barryb J.J.* The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? // *Epilepsy and Behavior*. — 2003. — № 4, Suppl. 3. — P. S. 3–13.
56. *Fàbregas B.C., de Àvila R.E., Faria M.N., Moura A.S., Carmo R.A., Teixeira A.L.* Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 17, № 6. — P. 633–639.
57. *Modabbernia A., Ashrafi M., Malekzadeh R., Poustchi H.* A review of psychosocial issues in patients with chronic hepatitis B // *Arch. Iran Med.* — 2013. — Vol. 16, № 2. — P. 114–122.
58. *Evon D.M., Ramcharran D., Belle S.H., Terrault N.A., Fontana R.J., Fried M.W., Virahep-C Study Group.* Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, № 12. — P. 2949–2958.
59. *Pattullo V., McAndrews M.P., Damyanovich A., Heathcote E.J.* Influence of hepatitis C virus on neurocognitive function in patients free from other risk factors: validation from therapeutic outcomes // *Liver Int.* — 2011. — Vol. 31, № 7. — P. 1028–1038.
60. *Abbas Z., Khan M.A., Salih M., Jafri W.* Interferon alpha for chronic hepatitis D // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2011. — № 12. — CD006002.
61. *Розанов В.А.* Гены и суицидальное поведение // *Суицидология*. — 2013. — Т. 4, № 1. — С. 3–14.
62. *Вагин Ю.Р.* Вопросы феноменологической суицидологии // *Суицидология*. — 2011. — № 3. — С. 3–18.
63. *Зотов П.Б., Уманский С.М.* Клинические формы и динамика суицидального поведения // *Суицидология*. — 2011. — № 1. — С. 3–7.
64. *Hosoda S., Takimura H., Shibayama M., Kanamura H., Ikeda K., Kumada H.* Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis // *Psychiatry Clin Neurosci.* — 2000. — Vol. 54, № 5. — P. 565–572.
65. *Rifflet H., Vuillemin E., Oberti F., Duverger P., Lainé P., Garré J.B., Calés P.* [Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1998. — Vol. 22, № 3. — P. 353–7 (in French).
66. *Зотов П.Б., Михайловская Н.В.* Неумышленные передозировки наркотика и суицидальное поведение больных наркоманиями // *Суицидология*. — 2013. — Т. 4, № 3. — С. 48–57.
67. *Fontana R.J., Bieliauskas L.A., Back-Madruga C., Lindsay K.L., Litman H.J., Lok A.S., Kronfol Z.* HALT-C Trial Group. Cognitive function does not worsen during long-term low-dose peginterferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, № 7. — P. 1551–1560.
68. *Dohmen K., Kawano A., Takahashi K., Shigematsu H., Tanaka H., Haruno M., Yanagita K., Ichiki Y., Mori T., Hayashida K., Shimoda S., Ishibashi H., Nomura H.* The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology*. — 2013. — Vol. 60, № 128. — P. 2034–2038.
69. *Baranyi A., Meintzer A., Stepan A., Putz-Bankuti C., Breitenecker R.J., Stauber R., Kapfhammer H.P., Rothenhäusler H.B.* A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection // *Psychother. Psychosom.* — 2013. — Vol. 82, № 5. — P. 332–340.
70. *McNutt M.D., Liu S., Manatunga A., Royster E.B., Raison C.L., Woolwine B.J., Demetrashvili M.F., Miller A.H., Musselman D.L.* Neurobehavioral Effects of Interferon- in Patients with Hepatitis-C: Symptom Dimensions and Responsiveness to Paroxetine // *Neuropsychopharmacology*. — 2012. — Vol. 37, № 6. — P. 1444–1454.
71. *Drzyzga Ł.R., Marcinowska A., Obuchowicz E.* Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies // *Brain Res. Bull.* — 2009. — Vol. 79, № 5. — P. 248–257.
72. *Musselman D.L., Marzec U.M., Manatunga A., Penna S., Reemsnyder A., Knight B.T., Baron A., Hanson S.R., Nemeroff C.B.* Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 57, № 9. — P. 875–882.
73. *Sockalingam S., Links P.S., Abbey S.E.* Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update // *J. Viral Hepat.* — 2011. — Vol. 18, № 3. — P. 153–160.
74. *Janssen H.L., Brouwer J.T., van der Mast R.C., Schalm S.W.* Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21, № 2. — P. 241–243.
75. *Sairanen M., O'Leary O.F., Knuuttila J.E., Castrén E.* Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat // *Neuroscience*. — 2007. — Vol. 144, № 1. — P. 368–374.
76. *Schäfer A., Scheurlen M., Kraus M.R.* [Managing psychiatric side effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C] // *Z. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 50, № 10. — P. 1108–1113 (in German).
77. *Гармаш И.В., Аришева О.С., Халилулин Т.Р., Симанкова Т.В., Балашова А.А., Романова В.А.* Лекарственные взаимодействия ингибитора протеазы вируса гепатита С телупревира // *Клиническая гепатология*. — 2012. — № 3. — С. 7–10.
78. *Basu B., Gangopadhyay T., Dutta N., Mandal B., De S., Mondal S.* A case of akathisia induced by escitalopram: case report and review of literature // *Curr. Drug Saf.* — 2014. — Vol. 9, № 1. — P. 56–59.

79. Wu X., Al-Abedalla K., Rastikerdar E., Abi Nader S., Daniel N.G., Nicolau B., Tamimi F. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Implant Failure: A Cohort Study // J. Dent. Res.— 2014.— URL : <http://jdr.sagepub.com/content/early/2014/08/26/0022034514549378.full>.
80. Корнетов Н.А. Что является лучшей формой профилактики суицидов? // Суицидология.— 2013.— Т. 4, № 2.— С. 44–58.
81. Зотов П.Б. Суицидальное поведение онкологических больных. Отношение врачей онкологов // Суицидология.— 2011.— Т. 2, № 4.— С. 18–25.
82. Budhrum A., Cebrian C. Paranoid psychosis and cognitive impairment associated with hepatitis C antiviral therapy // Gen. Hosp. Psychiatry.— 2014.— Vol. 36, № 1.— P. 126.e3–5.— URL: [http://www.ghpjournal.com/article/S0163-8343\(13\)00300-9/pdf](http://www.ghpjournal.com/article/S0163-8343(13)00300-9/pdf).
83. Silverman B.C., Kim A.Y., Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a «psychiatric contraindication» to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion // Psychosomatics.— 2010.— Vol. 51, № 1.— P. 1–7.
84. Fàbregas B.C., Abreu M.N., Dos Santos A.K., Moura A.S., Carmo R.A., Teixeira A.L. Impulsiveness in chronic hepatitis C patients // Gen. Hosp. Psychiatry.— 2014.— Vol. 36, № 3.— P. 261–265.
85. Воробьева О.В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу) // Трудный пациент.— 2010.— Т. 8, № 10.— С. 16–21.
86. Lampertico P., Viganò M., Di Costanzo G.G., Sagnelli E., Fasano M., Di Marco V., Boninsegna S., Farci P., Fargion S., Giuberti T., Iannacone C., Regep L., Massetto B., Facchetti F., Colombo M. PegBeLiver Study Group. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B // Gut.— 2013.— V. 62, № 2.— P. 290–298.
87. Attalah A., Ibrahim G. Immunodetection of a hepatitis C virus (HCV) antigen and Th1/Th2 cytokines in cerebrospinal fluid of meningitis patients // J. Immunoassay Immunochem.— 2004.— Vol. 25, № 4.— P. 313–320.
88. Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2005.— № 5.— С. 47–52.
89. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puotti C. Extrahepatic manifestation of chronic HCV infection // J. Gastrointestin. Liver Dis.— 2007.— Vol. 16, № 1.— P. 65–73.
90. Viganì A.G., Pavan M.H., Tozzo R., Gonçalves E.S., Feltrin A., Fais V.C., Lazarini M.S., Gonçalves N.S., Gonçalves F.L. Jr. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus due to genotypes 1 abd 3 referred for treatment in Southern Brasil // BMC Infect. Dis.— 2008.— № 8.— P. 164.
91. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Boparai N., Di Nubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med.— 2011.— Vol. 364, № 13.— P. 1195–1206.
92. Musialik J., Suchecka W., Klimacka-Nawrot E., Petelenz M., Hartman M., Błońska-Fajfrowska B. Taste and appetite disorders of chronic hepatitis C patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2012.— Vol. 24, № 12.— P. 1400–1405.
93. Хронический гепатит С: комбинированная терапия при неэффективности первичного противовирусного лечения / Ред. Ю.В.Лобзин, К.В.Жданов, А.С.Симбирцев.— СПб.: Устра-Принт.— 2013.— 40 с.
94. Fusco F., D'Anzeo G., Rossi A., Sciorio C., Buonomo A.R., d'Emmanuele di Villa Bianca R., Borgia G., Mirone V., Gentile I. Erectile dysfunction in patients with chronic viral hepatitis: a systematic review of the literature // Expert Opin. Pharmacother.— 2013.— Vol. 14, № 18.— P. 2533–2544.
95. Adekanle O., Ndububa D.A., Orji E.O., Ijarotimi O. Assessment of the sexual functions of males with chronic liver disease in South West Nigeria // Ann. Afr. Med.— 2014.— Vol. 13, № 2.— P. 81–86.
96. Weissenborn K., Tryc A.B., Heeren M., Worthmann H., Pflugrad H., Berding G., Bokemeyer M., Tillmann H.L., Goldbecker A. Hepatitis C virus infection and the brain // Metab. Brain Dis.— 2009.— Vol. 24, № 1.— P. 197–210.
97. Песоцкая К.О. Особенности когнитивных расстройств у пациентов на ранних стадиях печеночной энцефалопатии // Давиденковские чтения: Мат. Всеросс. научно-практ. конф., 30.09–01.10.2014 г., Санкт-Петербург.— СПб: Человек и его здоровье.— 2014.— С. 209–211.
98. Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей.— М.: МЕДпресс-информ.— 2012.— 64 с.
99. Есметбетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., Мухин Н.А. Риск развития и предикторы декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы и печеночно-связанной смертности у больных хроническим вирусным микст-гепатитом // Клиническая гепатология.— 2013.— Т. 9, № 1.— С. 8–13.
100. Hung C.C., Loh el-W., Hu T.M., Chiu H.J., Hsieh H.C., Chan C.H., Lan T.H. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C in patients with chronic schizophrenia living in institutions // J. Chin. Med. Assoc.— 2012.— Vol. 75, № 6.— P. 275–280.
101. Ho C.J., Preston C., Fredericks K., Doorley S.L., Kramer R.J., Kwan L., Kamal A. A unique model for treating chronic hepatitis C in patients with psychiatric disorders, substance abuse, and/or housing instability // J. Addict. Med.— 2013.— Vol. 7, № 5.— P. 320–324.
102. Viron M., Stern A.P., Keshavan M.S. Schizophrenia complicated by chronic hepatitis C virus and hepatic encephalopathy // Am. J. Psychiatry.— 2014.— Vol. 171, № 1.— P. 25–31.
103. Cescon A., Chan K., Raboud J.M., Burchell A.N., Forrest J.I., Klein M.B., Loutfy M.R., Machouf N., Montaner J.S., Tsoukas C., Hogg R.S., Cooper C. CANOC Collaboration. Significant differences in clinical outcomes between HIV-hepatitis C virus coinfecting individuals with and without injection drug use history // AIDS.— 2014.— Vol. 28, № 1.— P. 121–127.

104. Schaefer M., Sarkar R., Diez-Quevedo C. Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction // Clin. Infect. Dis. — 2013. — № 57, Suppl. 2. — P. S. 111–117.
105. Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Пархоменко С.И., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Особенности назначения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным больным с нарушением функции центральной нервной системы // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 28–39.
106. Ткаченко Т.Н., Фишман Б.Б., Фоменко Л.А. Характеристика психического статуса и поведенческих реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 65–69.
107. Mauss S., Klinker H. Drug-drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs // Clin. Infect. Dis. — 2013. — № 57, Suppl. 2. — P. S. 125–128.
108. Sockalingam S., Blank D., Banga C.A., Mason K., Dodd Z., Powis J. A novel program for treating patients with trimorbidity: hepatitis C, serious mental illness, and active substance use // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25, № 12. — P. 1377–1384.
109. Novo-Veleiro I., Calle Cde L., Domínguez-Quibén S., Pastor I., Marcos M., Laso F.J. Prevalence of hepatitis C virus infection in alcoholic patients: cohort study and systematic review // Alcohol. Alcohol. — 2013. — Vol. 48, № 5. — P. 564–569.
110. Sun B., Abadjian L., Rempel H., Monto A., Pulliam L. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2013. — Vol. 62, № 2. — P. 190–196.
111. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б. Шизофрения и ВИЧ: психосоциальные и клинические аспекты // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 46–57.
112. Халезова Н.Б., Незнанов Н.Г., Беляков Н.А. ВИЧ-инфекция и психические расстройства: современный взгляд на проблему // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 3. — С. 14–32.
113. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 7–18.
114. Lo Re V. 3rd, Kallan M.J., Tate J.P., Localio A.R., Lim J.K., Goetz M.B., Klein M.B., Rimland D., Rodriguez-Barradas M.C., Butt A.A., Gibert C.L., Brown S.T., Park L., Dubrow R., Reddy K.R., Kostman J.R., Strom B.L., Justice A.C. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study // Ann. Intern. Med. — 2014. — Vol. 160, № 6. — P. 369–379.
115. Гусев Д.А., Ковеленов А.Ю. Этиотропная терапия хронических вирусных гепатитов. — СПб: МАПО. — 2009. — 40 с.
116. Шевалдин А.Г. Резидентные макрофаги печени и абсолютное число циркулирующих моноцитов при хроническом вирусном гепатите C // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 24–31.
117. Hong B.A., North C.S., Pollio D.E., Abbacchi A., Debold C., Adewuyi S.A., Lisker-Melman M. The use of psychoeducation for a patient with hepatitis C and psychiatric illness in preparation for antiviral therapy: a case report and discussion // J. Clin. Psychol. Med. Settings. — 2011. — Vol. 18, № 1. — P. 99–107.
118. Hézode C., Forestier N., Dusheiko G., Ferenci P., Pol S., Goeser T., Bronowicki J.P., Bourlière M., Gharakhanian S., Bengtsson L., McNair L., George S., Kieffer T., Kwong A., Kauffman R.S., Alam J., Pawlotsky J.M., Zeuzem S. PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, № 18. — P. 1839–1850.
119. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., Schiff E.R., Vierling J.M., Pound D., Davis M.N., Galati J.S., Gordon S.C., Ravendhran N., Rossaro L., Anderson F.H., Jacobson I.M., Rubin R., Koury K., Pedicone L.D., Brass C.A., Chaudhri E., Albrecht J.K. SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // Lancet. — 2010. — № 376 (9742). — P. 705–716.
120. Uhl R.L., Rosenbaum A.J., Czajka C., Mulligan M., King C. Minor traumatic brain injury: a primer for the orthopaedic surgeon // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 2013. — Vol. 21, № 10. — P. 624–631.
121. Bajaj J.S., Forton D.M. Cognitive improvement after HCV eradication: Extending the benefits // Hepatology. — 2013. — Vol. 58, № 2. — P. 480–482.
122. Ивахненко О.И., Омеляновский В.В., Хачатрян Г.Р., Реброва О.Ю., Никитин И.Г. Клинико-экономическая оценка использования альтернативных вариантов повторного курса противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом C, инфицированных вирусом генотипа 1 // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2013. — № 2 (12). — С. 15–25.
123. Ткаченко Е.И. Синдром эндоэкологической недостаточности // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Спец. вып. — С. 114–115
124. Шабров А.В., Успенский Ю.П. Питание и интеллект, перспективы применения пробиотиков // Там же. — С. 119–120.

Статья поступила: 06.10.2014 г.

Контактная информация: Улюкин Игорь Михайлович, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

Коллектив авторов:

Улюкин Игорь Михайлович — к.м.н., научный сотрудник Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru;
Рассохин Вадим Владимирович — д.м.н., в.н.с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины; заместитель руководителя Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 407-83-35.