

Получена: 10 июня 2021 / Принята: 23 июля 2021 / Опубликовано online: 31 августа 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.4.006

УДК 61+ 13058 (059)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Татьяна В. Полукчи ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Елена А. Славко ¹, <https://orcid.org/0000-0001-6335-6125>

Гульжан Н. Абуова ², <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

¹ Казахский медицинский университет непрерывного образования,
г. Алматы, Республика Казахстан;

² Южно-Казахстанская медицинская академия,
г. Шымкент, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: В последние десятилетия исследования демонстрируют, что при хронических вирусных гепатитах имеет место обширный спектр внепеченочных проявлений, связанный с репликацией вирусов, как в печени, так и за ее пределами, что приводит к поражению различных органов. Когнитивная дисфункция связана как с нарушением токсической и синтетической функции печени, так и с репликацией вирусов в центральной нервной системе. В связи с тем, что когнитивная дисфункция связана с хронической персистенцией вирусов, было изучено их участие в развитии данных внепеченочных проявлений. Анализ роли вирусных агентов в формировании нарушений когнитивных функций может способствовать совершенствованию эффективности методов диагностики и терапии у данной категории пациентов.

Цель: систематизировать и оценить развитие нарушений когнитивных функций у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) по данным современной литературы.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary. Глубина поиска составила 15 лет с 2005 по 2020 годы. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* материалы, не имеющие доказательной базы, газетные статьи. В процессе поиска было найдено 86 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 31 источник.

Результаты: Проведен анализ взаимосвязи формирования когнитивных нарушений и развития инфекционного процесса при вирусных гепатитах. Было определено действие различных факторов в формировании когнитивной дисфункции у больных с ХВГ, оценена роль противовирусной терапии при ХВГ на динамику развития когнитивных дисфункций.

Выводы: Развитие инфекционного процесса при ХВГ оказывает действие на формирование и прогрессирование когнитивных нарушений. Однако, своевременно проводимая в клинических испытаниях противовирусная терапия ХВГ показала положительные результаты в снижении и обратимости когнитивных дисфункций.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, хронические вирусные гепатиты, фиброз, цирроз, инфекция, когнитивные нарушения.

Abstract

MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Tatyana V. Polukchi, <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Yelena A. Slavko, <https://orcid.org/0000-0001-6335-6125>

Gulzhan N. Abuova, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

¹ Kazakh Medical University of Continuing Education,
Almaty, Republic of Kazakhstan.

² South Kazakhstan Medical Academy,
Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Introduction In recent decades, studies have shown that in chronic viral hepatitis there is a wide range of extrahepatic manifestations associated with viral replication both in the liver and outside it, which leads to damage to various organs. Cognitive dysfunction is associated with both a violation of the toxic and synthetic function of the liver, and with the

replication of viruses in the central nervous system. Due to the fact that cognitive dysfunction is associated with chronic persistence of viruses, their participation in the development of these extrahepatic manifestations was studied. Analysis of the role of viral agents in the formation of impairments in cognitive functions can improve the effectiveness of diagnostic and therapeutic methods in this category of patients.

Purpose: to systematize and evaluate the development of cognitive functions in patients with chronic viral hepatitis according to modern literature.

Search strategy: The search for sources was carried out in the databases PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary. The search depth was 15 years from 2005 to 2020. *Inclusion criteria:* reports of randomized and cohort studies, meta-analyses and systematic reviews; articles in English and Russian. *Exclusion criteria:* materials with no evidence base, newspaper articles. During the search, 86 sources were found, of which 31 sources were selected and analyzed for a more detailed study.

Results: The analysis of the relationship between the formation of cognitive impairments and the development of the infectious process in viral hepatitis was carried out. The effect of various factors in the formation of cognitive dysfunction in patients with CVH was determined, the role of antiviral therapy in CVH on the dynamics of the development of cognitive dysfunctions was assessed.

Conclusions: Development of an infectious process in CVH affects the formation and progression of cognitive impairment. However, timely conducted in clinical trials antiviral therapy for CVH showed positive results in reducing and reversing cognitive dysfunctions.

Keywords: chronic liver disease, chronic viral hepatitis, fibrosis, cirrhosis, infection, cognitive impairment.

Түйіндеме

КОГНИТИВТІ ФУНКЦИЯЛАРДЫҢ БҰЗЫЛУЛАРЫНЫҢ ДАМУЫНДА СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫҚ ГЕПАТИТТЕРДІҢ РӨЛІ ТУРАЛЫ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ КӨЗҚАРАСТАР

Татьяна В. Полукчи ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Елена А. Славко ¹, <https://orcid.org/0000-0001-6335-6125>

Гульжан Н. Абуова ², <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

¹ Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

² Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы,
Шымкент, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Соңғы жылдары жүргізілген зерттеулер созылмалы вирусты гепатит кезінде инфекциялық процесстің дамуы бауырда және одан тыс жерлерде де пайда болуы мүмкіндігін, сонымен қатар бауырдан тыс көріністердің кең спектрін пайда болуын көрсетеді. Когнитивті дисфункция бауырдың уытты және синтетикалық функциясының бұзылуымен де, орталық жүйке жүйесіндегі вирустардың репликациясымен байланысты. Созылмалы вирустық гепатитпен ауыратын науқастардың жартысында тіркелген бауырдан тыс көріністердің бірі - когнитивті функциялардың бұзылыстары болып табылады. Когнитивті бұзылулар вирустардың созылмалы төзімділігімен байланысты болғандықтан, олардың бауырдан тыс көріністердің дамуына қатысуы зерттелді. Когнитивті бұзылулардың қалыптасуындағы вирустық агенттердің рөлін талдау пациенттердің осы санатында диагностикалау мен емдеу әдістерінің тиімділігін арттыруға ықпал етуі мүмкін.

Мақсаты: Қазіргі уақыттағы әдебиеттердің деректері бойынша созылмалы вирустық гепатитпен ауыратын пациенттерде когнитивті бұзылулардың дамуын жүйелеу және бағалау.

Ізденіс стратегиясы: дерек көздерді іздеу PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary базаларында жүргізілді. Ізденіс ұзақтығы 15 жылды құрады, 2005 жылдан 2020 жылға дейін. Қосу критерийлері: рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар; ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. Алып тастау критерийлері: дәлелдер базасы жоқ материалдар, газет мақалалары. Іздеу барысында 86 дереккөз табылды, олардың 31-і жан-жақты зерттеу үшін таңдалып талданды.

Нәтижелері: Созылмалы вирустық гепатиттердің кезінде инфекциялық процесстің дамуы когнитивті бұзылулардың қалыптасуы арасындағы өзара байланысқа талдау жүргізілді. СВГ бар науқастарда когнитивті бұзылулар дамуына әртүрлі факторлардың әсері анықталды, СВГ кезінде вирусқа қарсы терапияның рөлі бағаланды.

Қорытынды: СВГ кезінде инфекциялық процесстің дамуы когнитивті бұзылулардың қалыптасуына және оның күшейе түсуіне әсер етеді. Алайда, клиникалық зерттеулерде СВГ-ке дер кезінде жүргізілген вирусқа қарсы терапия когнитивті дисфункциялардың даму динамикасына төмендеуі мен қайтымдылығында оң нәтиже көрсетті.

Түйінді сөздер: бауырдың созылмалы аурулары, созылмалы вирустық гепатиттер, фиброз, цирроз, инфекция, когнитивті бұзылулар.

Библиографическая ссылка:

Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н. Современные представления о роли хронических вирусных гепатитов в развитии нарушений когнитивных функций // Наука и Здоровье. 2021. 4(Т.23). С. 58-65. doi 10.34689/SH.2021.23.4.006

Polukchi T.V., Slavko Ye.A., Abuova G.N. Modern concepts of the role of chronic viral hepatitis in the development of cognitive impairment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 4, pp. 58-65. doi 10.34689/SH.2021.23.4.006

Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н. Когнитивті функциялардың бұзылуларының дамуында созылмалы вирустық гепатиттердің рөлі туралы қазіргі заманғы көзқарастар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 4 (Т.23). Б. 58-65. doi 10.34689/SH.2021.23.4.006

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) в последние годы являются наиболее актуальным вопросом клинической медицины, входя в одну из 5 групп заболеваний, принимающих значительное участие в инвалидизации и смертности среди населения [8]. В структуре ХЗП существенная роль отведена вирусным гепатитам (ВГ), затрагивающим жизни сотен миллионов людей по всему миру и являющихся источником неуклонно прогрессирующей заболеваемости и летальности. Основная доля бремени ВГ приходится на вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС), имеющих склонность к хронизации инфекции и способность к трансформации в фиброз и цирроз при длительной их персистенции в организме [18,23]. По последним подсчетам, в мире свыше 257 миллионов человек имеют активную ВГВ-инфекцию, однако по данным некоторых авторов число инфицированных пациентов достигает 350 миллионов, на долю же ВГС приходится от 71 до 150 миллионов больных [4,16-17,23]. Благодаря приверженности многими странами Глобальной стратегии сектора здравоохранения по ВГ на 2016-2021 гг., принятой ВОЗ и внедрения основных принципов по элиминации ВГ в свои Национальные планы, повысилась результативность диагностики и лечения ВГ [8]. Но, несмотря на существенный прогресс в диагностике и терапии ХВГ, скрининговых мероприятий, в ближайшее время ожидается рост числа пациентов с запущенными стадиями болезни, являющийся следствием расширения охвата скрининговых исследований среди категории подлежащих пациентов [4,29]. В Казахстане каждый год регистрируется от 30-50 тысяч новых случаев хронических вирусных гепатитов, из которых около 25% составляет хроническая HBV-инфекция [3]. Несмотря на то, что в стране проводятся все возможные меры профилактики по снижению заболеваемости ХВГ, в особенности применение высокоэффективной вакцины от ВГВ, снизившая заболеваемость вирусным гепатитом В почти в 40 раз, сохраняются высокие показатели инфицированности среди населения [7,9]. Так по последним официальным сведениям на июнь 2019 года всего в Республике Казахстан на учете состоят 27646 больных с ХВГС, 20664 больных с ХВГВ (без дельта-агента) и 1253 тысячи больных ХВГД (ХВГВ с дельта-агентом). Из них по результатам проведенной непрямои ультразвуковой эластографии печени тяжелый фиброз и ЦП у 15% больных с ХВГВ (2567 человек), 31% у больных с ХВГС (6354 человек), 56% у больных с ХВГД (655 человек)

[8]. Несмотря на то, что общее число инфицированных людей, по прогнозам сократится, вероятно то, что ранее диагностированные пациенты перейдут на более поздние стадии заболевания печени и, как следствие, резко возрастет количество случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), декомпенсированного цирроза печени (ЦП) [17,27].

В настоящее время ХВГ рассматриваются как системные заболевания, характеризующиеся обширным диапазоном внепеченочных проявлений, обусловленные разнообразными иммунологическими расстройствами, вызванные репликацией вирусов как в печени, так и за ее пределами. Другой особенностью ХВГ является возможность прямого патологического влияния самих вирусных частиц на различные органы, приводя к их стойкой дисфункции [1]. Различные авторы указывают на тот факт, что большинство внепеченочных проявлений могут быть единственным признаком наличия вирусной инфекции, выступающим на передний план в клинической картине заболевания при бессимптомном его течении [1]. Зачастую, внепеченочные проявления могут опережать клинические проявления собственно поражения печени, приводя к применению дополнительных методов диагностики, значительно меняя тактику терапии и оказывая влияние на прогноз заболевания [2,11].

Недавние исследования показали, что у пациентов с ХВГ часто наблюдаются такие многочисленные внепеченочные проявления как нарушения периферической и центральной нервной системы, развивающиеся в различное время после инфицирования [25]. Авторы указывают, что вирусы гепатитов могут непосредственно оказывать как прямое нейротоксическое воздействие на клетки и ткани головного мозга, так и с косвенное, возникающее в результате действия самого вирусного агента через иммунную систему или же вследствие применяемой противовирусной терапии [25]. Несколько различных исследований показали, что расстройства когнитивных функций нервно-психические нарушения регистрируются почти у 50% инфицированных ХВГС, независимые ни от тяжести течения заболевания, ни от скорости репликации вируса [25]. По данным различных исследователей, такие проявления как синдром патологической усталости, нарушения сна, тревожно-депрессивные расстройства могут возникать у пациентов с ХВГ в независимости от стадии фиброза печени, генотипа вируса и при отсутствии видимого структурного повреждения головного мозга по

результатам рутинной магнитно-резонансной томографии [24].

Цель: систематизировать и оценить развитие нарушений когнитивных функций у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) по данным современной литературы.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary. Глубина поиска составила 15 лет с 2005 по 2020 годы. **Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. **Критерии исключения:** материалы, не имеющие доказательной базы, газетные статьи. В процессе поиска было найдено 86 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 31 источник.

Результаты

В настоящее время существуют несколько теорий развития когнитивных нарушений у больных с ХВГ, патогенез их формирования сложен и включает в себя действие множества различных факторов – среди которых нейроинвазия вирусов гепатита, изменение общего метаболизма, применение противовирусной терапии [5].

ХВГ и нейроинвазия

Патогенез развития нарушений когнитивных функций при ХГС сложен, недостаточно изучен и связан с множеством факторов. Имеются сообщения, что вирусы хронических гепатитов являются существенным пусковым механизмом лимфопрролиферативных нарушений в связи с их лимфотропизмом с различными системами органов, которые приводят к широкому спектру внепеченочных проявлений [24]. Часть данных в современной литературе показывают, что существует связь между ХВГС и ее прямым воздействием на головной мозг, поскольку мозг является автономным и специфическим органом для репликации ХВГ, где вирусные агенты могут непосредственно оказывать свое нейротоксическое действие [10]. Это доказывается тем, что при аутопсии у пациентов с ХВГС обнаруживается содержание РНК вируса в головном мозге и спинномозговой жидкости, однако обнаруженные генотипы вируса имеют существенное отличие от имеющихся в печеночной ткани и идентичны генотипам, найденных в лимфатической ткани [10]. К тому же в микроглиях, в частности в астроцитах, образуется очаг инфекции, запускающий каскад нейровоспалительной активности, который в действительности коррелирует с показателями виремии ХВГС, хотя в тоже время в эндотелиальных клетках головного мозга может сохраняться продуктивная, но низкоуровневая, репликативная активность вируса ХВГС [10]. Установлено, что соге-белок ХВГС приводит к повреждению нейронов через угнетение аутофагии нейронов в дополнении с нейроиммунной активацией, при этом отмечается, что при высоком уровне виремии так же возможны нарушения некоторых функций головного мозга [10].

Имеются предположения, что клетки микроглии, макрофагальная популяция центральной нервной системы (ЦНС) являются главными клетками-мишенями

для попадания ХВГ в ЦНС [13]. В особенности макрофаги способствуют проникновению вирусных агентов гепатитов в ЦНС по типу механизма «тройянский конь» как при патологическом процессе ВИЧ-инфекции. При репликации ХВГС в мононуклеарных клетках в периферической системе крови, вирусные агенты преодолевая гематоэнцефалический барьер становятся предшественниками клеток микроглии, что приводит к воспалительному процессу в ЦНС [28,30]. По данным некоторых исследователей, инфицированные клетки микроглии выделяют фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин 8 (IL-8), тем самым приводя к нарушению когнитивных функций, об этом свидетельствует наличие непосредственной связи между РНК ХВГ, найденными как в головном мозге и цереброспинальной жидкости, так и в лимфатических узлах и периферической крови [12]. Однако по данным других авторов, квазивиды вирусов ХВГ, обнаруженные в ЦНС и тканях печени имеют существенное различие, что поддерживает гипотезу независимости репликации вируса в двух различных органах [19]. Имеются сообщения, что эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга поддерживают тропизм и репликацию ХВГС [20]. Возникновение смешанной криоглобулинемии при ХВГС связано с преципитацией комплемент-фиксирующих иммунных комплексов в стенках сосудов с вовлечением мелких сосудов. Установлено, что хроническая циркуляция вирусных антигенов в лимфоцитах влечет за собой их моноклональное расширение, что в итоге приводит к образованию циркулирующих криоглобулинов, приводящих к формированию симптомов васкулита [21]. Подобно другим вирус-ассоциированным васкулитам (ВГВ, ВИЧ), активность ВГС-ассоциированного криоглобулинемического васкулита обычно коррелирует с виремией и обусловлен осаждением комплемент-фиксирующих иммунных комплексов в стенках сосудов с участием мелкокалиберных сосудов [31]. Риск развития криоглобулинемии повышается с продолжительностью ХВГС, в то же время ее наличие может существенно влиять на клиническое течение заболевания, градируя от умеренной до тяжелой формы заболевания. Так криоглобулинемия может быть опасной для жизни пациентов с ХВГС примерно в 10-15% случаев, поражая ЦНС больных, она влечет за собой плохой прогноз и может быть потенциально смертельным для больных [21]. Несколько исследований свидетельствуют о вовлечении непосредственно самого белого вещества головного мозга, поражение которого может проявляться в виде синдрома острой или подострой энцефалопатии, включающиеся в себя спутанность сознания, когнитивные нарушения, дизартрию и дисфагию, что, вероятно, связано с небольшими ишемическими поражениями, которые ведут к хронической гиперперфузии подкорковых областей и перивентрикулярного белого вещества [31]. Кроме того, не следует упускать из виду, что ВГС может увеличивать риск атеросклероза и более раннего возникновения инсульта вследствие предрасположенности к таким метаболическим заболеваниям, как сахарный диабет 2 типа за счет

индукции резистентности к инсулину [31]. По результатам некоторых исследований было обнаружено, что у пациентов с ХВГС даже при отсутствии явных проявлений печеночной энцефалопатии, могут возникать церебральные метаболические изменения, за счет увеличения холина и снижения уровня *n*-ацетил-аспартата в белом веществе мозга [26]. Другие авторы доказывают роль аллель типа 4 гена апополипротеина Е (APOE-ε4) на развитие когнитивных нарушений у больных с ХВГ, который оказывает протекторный эффект на ткани печени при повреждении вызванном ВГС. Так было установлено, что снижение частоты аллеля APOE-ε4 может указывать на дефицит внимания и ухудшение памяти у пациентов, инфицированных ХВГС даже на легкой стадии заболевания печени. Учитывая участие APOE-ε4 в жизненном цикле вируса, полученные данные проливают новый интерес на возможные патомеханизмы, лежащие в основе развития психоневрологических симптомов при инфекции гепатита С [12]. Существуют и другие теории, объясняющие патогенез нервно-психических расстройств при ХВГ, которые включают нарушение метаболических путей инфицированных клеток, изменения в цепях нейротрансмиттеров, аутоиммунные расстройства, церебральное или системное воспаление [31]. Патогенная роль ХВГС также подтверждается улучшением неврологических и психиатрических симптомов у пациентов, достигающих устойчивого вирусологического ответа после лечения интерфероном [31]. По данным некоторых исследователей имеется и другой косвенный путь воздействия ХВГ на головной мозг, обусловленный способностью к репликации в лейкоцитах, включая моноциты и макрофаги, которые и обеспечивают доступ вируса в центральную нервную систему [31]. Авторами отмечается, что при ХВГС имеется не только печеночное, но и системное воспаление, характеризующееся активацией нескольких путей, приводящих к выбросу цитокинов и усилению окислительного стресса, что может служить доказательством как прямого так и косвенного пути воздействия вируса через иммуно-опосредованный процесс или путем индуцирования метаболических расстройств [31]. Так процесс хронизации ХВГС непосредственно зависит от целостности иммунной системы пациентов и особенностей вируса во время инфицирования. В большинстве случаев вирус преодолевает иммунную систему и «оседает» в клетках, где он остается изолированным от нее, возможно, это связано с плазматическим связыванием липопротеинов и существованием их квазивидов [21].

ХВГ и изменение метаболизма.

Теория появления когнитивных нарушений у больных на терминальной стадии заболевания печени является общепризнанным фактом. Известно, что аммиак является токсичным метаболитом, присутствующим в крови в относительно невысоких концентрациях у здорового индивида, однако даже небольшое повышение его концентрации оказывает неблагоприятное воздействие на организм, и, в частности, на головной мозг. Избыточное поступление аммиака через гематоэнцефалический барьер приводит

к истощению количества глутамата, параллельно приводя к чрезмерной аккумуляции глутамина в тканях головного мозга, следствием чего является набухание и отек астроцитов, снижение гамма-аминомасляной кислоты и дисфункция трансмембранного электролитного переноса, этим способствуя ухудшению химической нейромедиации [5]. К тому же, малоэффективная нейтрализация аммиака приводит к уменьшению количества α-кетоглутарата (являющийся метаболитом глутамата), супрессии переаминирования и снижению синтеза нейромедиаторов. Данный патологический каскад реакций, одновременно с увеличением алкалоза при избыточной концентрации аммиака, способствуют усилению гипоксии и гипознергизации астроцитов, нейронов, следствием чего является формирование печеночной энцефалопатии (ПЭ) [5]. До этих пор считалось, что нарушения когнитивных функций были связаны с развитием ПЭ, являющейся следствием либо цирроза печени (ЦП) либо на прецирротической стадии, характеризующаяся как потенциально обратимый нейропсихиатрический синдром с симптомами, варьирующимися от клинически неопределяемых нейропсихологических нарушений (минимальная печеночная энцефалопатия) до тяжелого нарушения внимания и возбуждения (собственно ПЭ). Однако недавние исследования свидетельствуют о том, что треть пациентов с ХВГС имеют когнитивные нарушения при отсутствии ЦП, в то же время исключается их связь с лабораторными показателями, вирусной нагрузкой и генотипом [24,26]. Имеются доказательства взаимосвязи когнитивных нарушений не только с этиологическими факторами, но и с наличием ко-инфекции, а также в результате применения противовирусной терапии [26]. В недавних исследованиях было обнаружено, что у больных с легким течением ХВГС и ХВГВ при проведении магнитно-резонансной спектроскопии имеется выраженная дисфункция метаболизма холина и креатинина в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга по сравнению с пациентами без гепатита в анамнезе. В сравнении с процессом, наблюдающимся при печеночной энцефалопатии, у пациентов в данном исследовании были зарегистрированы более высокие концентрации церебрального холина, что в итоге служит доказательством влияния на когнитивные функции [22].

Влияние терапии ХВГ на когнитивные функции.

Отдельного внимания требует вопрос когнитивных нарушений пациентов с ХВГ на фоне применения противовирусной терапии (ПВТ). Терапия интерфероном, которая ранее применялась и имела множество побочных эффектов, сохраняется в настоящее время только при терапии вирусных гепатитов В и Д, при которой в большинстве случаев побочные эффекты появляются на одиннадцатой неделе от начала специфической терапии [10]. Терапия интерфероном может так же влиять на качество жизни пациентов с ХВГВ и Д, так как его применение может приводить к нарушению когнитивных функций и провоцировать появление у пациентов таких симптомов как патологическая усталость, мышечные боли,

депрессия [21]. Данные побочные эффекты вызываются при применении низких доз препарата связано, поскольку они могут быть обусловлены функциональными нарушениями в префронтальной коре и гиппокампе, что является основным противопоказанием для лечения схемами на основе интерферона [21]. Однако существуют исследования, сообщающие о том, что, несмотря на побочные эффекты интерферона, существуют множество противоречивых данных, свидетельствующих о способности препарата уменьшать невропсихиатрические симптомы у пациентов с ХВГС, при этом вызывая у пациентов устойчивый вирусологический ответ [31]. Некоторыми авторами отмечается, что стандартный подход во всех международных рекомендациях APASL, EASL без применения интерферона с использованием противовирусных агентов прямого действия у больных с ХВГС является интересным и многообещающим, поскольку он имеет большую эффективность и хорошо переносится пациентами даже с психическими расстройствами, в том числе принимающих психоактивные препараты [14].

Заключение: Таким образом, несмотря на большое количество имеющихся исследований, роль участия ХВГ в патогенезе нарушений когнитивных функций до сих пор остается недостаточно ясным и изученным, хотя и установлены факты активации структур головного мозга и ускорения нейротрансмиссии. Если ранее о когнитивных дисфункциях у пациентов с хроническими вирусными гепатитами говорилось через призму нарушений дезинтоксикационной и синтетической функции печени на более прогрессирующих стадиях заболевания, то в последние годы выходит на передний план теория внепеченочной репликации вирусов гепатитов в ЦНС. Более того, у большей части пациентов с ХВГ нарушения когнитивных функций имеют легкую форму и обратимый характер после проведения адекватной противовирусной терапии при полной элиминации вируса из организма. Однако существует необходимость в проведении дальнейших исследований для более лучшего изучения роли ХВГ в нарушении когнитивных функций, для совершенствования эффективности методов диагностики и терапии у данной категории больных.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов - не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование - При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Литература:

1. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Терапевтический Архив. Том 85. № 4. 2013. С. 106-110.

2. Бедельбаева Г.Г. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени (обзор литературы) // Вестник КазНМУ, 2012. №1. С. 219-220.

3. Дуйсенова А. К., Курманова Г. М., Жусупова Р. Т., Байхожаева Р.Ж., Балгазин Б.Н. Профилактика неблагоприятных исходов вирусных гепатитов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. № 4 (2). С. 276-281.

4. Еллаева Е. А., Писарева М. М., Никитина О. Е., Кижло С.Н., Грудинин М.П., Дуданова О.П. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита в // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014. №6 (143).

5. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? // Архив внутренней медицины. 2018. №3 (41). С. 186-193.

6. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Диагностическое значение комплексной эластографии при диффузных заболеваниях печени: перспективы и возможности. Гастроэнтерология. 2016. № 1 (118). С. 33-37.

7. Нерсесов А.В., Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Куаныш Н. Распространенность вирусных гепатитов среди жителей Южно-Казахстанской области // Medicine (Almaty). 2016. No. 9(171). С. 30-33.

8. Нерсесов А.В., Джумабаева А.Е. Вопросы реализации Дорожной карты по профилактике, борьбе и предотвращению последствий парентеральных гепатитов в РК // Вестник КазНМУ №3 (1)-2019. С. 3-5.

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

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

11. Цветков В.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С // Медицинский совет. 2019. № 21. С.248-253.

12. Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G., Restivo L., Guerrera B., Romano C., Zampino R., Rinaldi L., Sellitto A., Giordano M., Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. World J Gastroenterol. 2015 Feb 28;21(8):2269-80.

13. Bednarska A., Horban A., Radkowski M. Central nervous system as a possible site of HCV replication // Przegl Epidemiol. 2007;61:739-745.

14. Boglione L. et al. Efficacy and safety of interferon-free regimens in patients affected by chronic hepatitis C and psychiatric disorders // J. Infect. Chemother. Elsevier, 2020. Vol. 26, № 1. P. 18-22.

15. Bruggmann P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries // Journal of viral hepatitis. 2014. Vol. 21. P. 5–33.

16. Carvalho-Louro D.M., Soares E.B., Trevizoli J.E., Marra T.M.G., da Cunha A.L.R., Rodrigues M.P., Carvalho-Furtado A.C.L., Dos Santos B.T.A., de Assis da Rocha Neves F. Hepatitis C screening, diagnosis, and cascade of care among people aged >40 years in Brasilia, Brazil // BMC Infect Dis. 2020 Feb 10;20(1):114.

17. Chen D.S. et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden-Volume 4 // J. Viral Hepat. Blackwell Publishing Ltd, 2017. 24 Suppl 2:44-63.

18. Conde I., Vinaixa C., Berenguer M. Hepatitis C-related cirrhosis // Current status. Med Clin (Barc). 2017 Jan 20;148(2):78-85.

19. Fletcher N.F., McKeating J.A. Hepatitis C virus and the brain. J Viral Hepat. 2012;19:301-306.

20. Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J., Hu K., Lewis A., Reynolds G.M., Stamatakis Z., Meredith L.W., Rowe I.A., Luo G. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier // Gastroenterology. 2012;142:634-643.e6.

21. Flores-Chávez A., Carrion J.A., Forns X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection // Rev Esp Sanid Penit. 2017 Dec;19(3):87-97.

22. 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;358:38-39.

23. Lanini S., Ustianowski A., Pisapia R., Zumla A., Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. Infect Dis Clin North Am. 2019 Dec;33(4):1045-1062.

24. Monaco S., Mariotto S., Ferrari S., Calabrese M., Zanusso G., Gajofatto A., Sansonno D., Dammacco F. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015 // World J Gastroenterol. 2015 Nov 14;21(42):11974-83.

25. Pawelczyk A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV) // Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016 Apr 21;70:349-59.

26. Perry W., Hillsabeck R.C., Hassanein T.I. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review // DigDisSci. 2008 Feb;53(2):307-21.

27. Razavi H. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm // J Viral Hepat. 2014 May;21 Suppl 1:34-59.

28. 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;17:3369-3374.

29. Wedemeyer H. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden // J Viral Hepat. 2014 May;21 Suppl 1:60-89.

30. Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells // J Virol. 2009 Feb;83(3):1312-9.

31. Wozniak M.A., Lugo Iparraguirre L.M., Dirks M., Deb-Chatterji M., Pflugrad H., Goldbecker A., Tryc A.B., Worthmann H., Gess M., Crossey M.M., Forton D.M.,

Taylor-Robinson S.D., Itzhaki R.F., Weissenborn K. Apolipoprotein E-ε4 deficiency and cognitive function in hepatitis C virus-infected patients // J Viral Hepat. 2016 Jan;23(1):39-46.

References:

1. Baikova T.A., Lopatkina T.N. Mnogobrazie vnepechenochnykh proyavlenii khronicheskikh virusnykh gepatitov B i C, obshchie printsipy lecheniya. [The variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, general principles of treatment]. *Terapevticheskii Arkhiv* [Therapeutic Archives]. V. 85. 2013. № 4. pp. 106-110. [in Russian]

2. Bedel'baeva G.G. Vnepechenochnye proyavleniya khronicheskikh zabolovaniy pecheni (obzor literatury) [Extrahepatic manifestations of chronic liver disease (literature review)]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin KazNMU], 2012. №1. pp. 219-220. [in Russian]

3. Duisenova A.K., Kurmanova G.M., Zhusupova R.T., Baikhozhaeva R.Zh., Balgazin B.N. Profilaktika neblagopriyatnykh iskhodov virusnykh gepatitov [Prevention of adverse outcomes of viral hepatitis]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin KazNMU]. 2013. № 4 (2). pp. 276-281. [in Russian]

4. Elpaeva E.A., Pisareva M.M., Nikitina O.E., Kizhlo S.N., Grudin M.P., Dudanova O.P. Rol' mutantnykh form virusa gepatita B v progressiruyushchem techenii khronicheskogo gepatita B [The role of mutant forms of hepatitis B virus in the progressive course of chronic hepatitis B]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Scientific notes of Petrozavodsk State University]. 2014. №6 (143). [in Russian]

5. Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G. Giperammonemiya u patsientov na dotsirrotocheskoi stadii: klinicheskaya real'nost'? [Hyperammonemia in precirrhotic patients: Clinical reality?]. *Arkhir" vnutrennei meditsiny* [Archives of Internal Medicine]. 2018. №3 (41). pp. 186-193. [in Russian]

6. Morozova T.G., Borsukov A.V. Diagnosticheskoe znachenie kompleksnoi elastografii pri diffuznykh zabolovaniyakh pecheni: perspektivy i vozmozhnosti [Diagnostic value of complex elastography in diffuse liver diseases: prospects and opportunities]. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology], 2016. №1 (118). pp. 33–37. [in Russian]

7. Nersesov A.V., Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Dzhumabaeva A.E., Novitskaya M.S., Kuanysh N. Rasprostranennost' virusnykh gepatitov sredi zhitelei Yuzhno-Kazakhstanskoi oblasti [Prevalence of viral hepatitis among residents of South Kazakhstan region]. *Medicine (Almaty)*. 2016. No.9(171). pp. 30-33. [in Russian]

8. Nersesov A.V., Dzhumabaeva A.E. Voprosy realizatsii Dorozhnoi karty po profilaktike, bor'be i predotvrashcheniyu posledstviy parenteral'nykh gepatitov v RK [Issues of implementation of the Roadmap for the prevention, control and prevention of the consequences of parenteral hepatitis in the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin KazNMU], №3 (1)-2019. pp. 3-5. [in Russian]

9. Nersesov A.V., Kaliaskarova K.S., Raisova A.M., Kaibullaeva D.A., Dzhumabaeva A.E., Novitskaya M.S., Zhankalova Z.M. Kharakteristika ambulatornykh patsientov s zabolovaniyami pecheni (khronicheskii virusnyi gepatit, steatoz pecheni, zabolovaniya pecheni, vznikshie na fone sakharnogo diabeta i ozhireniya), poluchayushchikh

Essentiale® forte N v kachestve dopolneniya k standartnoi terapii v usloviyakh real'noi praktiki [Characteristics of outpatients with liver diseases (chronic viral hepatitis, liver steatosis, liver disease associated with diabetes mellitus and obesity) receiving Essentiale® forte N as an adjunct to standard therapy in real practice]. *Medicine (Almaty)*. 2016. №. 9(171). pp. 35-50. [in Russian]

10. Ulyukin I.M., Orlova E.S. Kognitivnye narusheniya i ikh medikamentoznaya korrektsiya u bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami [Cognitive impairments and their drug correction in patients with chronic viral hepatitis]. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. №3 (55). 2016. pp. 220-226. [in Russian]

11. Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Pozdnyakova S.A. Klinicheskaya epidemiologiya vnepechenochnykh proyavlenii khronicheskoi infektsii, vyzvannoi virusom gepatita C [Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council], № 21- 2019. pp.248-253. [in Russian]

12. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, Zampino R, Rinaldi L, Sellitto A, Giordano M, Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2269-80.

13. Bednarska A., Horban A., Radkowski M. Central nervous system as a possible site of HCV replication. *Przegl Epidemiol*. 2007;61:739-745.

14. Boglione L. et al. Efficacy and safety of interferon-free regimens in patients affected by chronic hepatitis C and psychiatric disorders. *J. Infect. Chemother. Elsevier*, 2020. Vol. 26, № 1. P. 18–22.

15. Bruggmann P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis*. 2014. Vol. 21. P. 5–33.

16. Carvalho-Louro D.M., Soares E.B., Trevizoli J.E., Marra T.M.G., da Cunha A.L.R., Rodrigues M.P., Carvalho-Furtado A.C.L., Dos Santos B.T.A., de Assis da Rocha Neves F. Hepatitis C screening, diagnosis, and cascade of care among people aged > 40 years in Brasilia, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 10;20(1):114.

17. Chen D.S. et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden-Volume 4. *J. Viral Hepat. Blackwell Publishing Ltd*, 2017. 24 Suppl 2:44-63.

18. Conde I., Vinaixa C., Berenguer M. Hepatitis C-related cirrhosis. Current status. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jan 20;148(2):78-85.

19. Fletcher N.F., McKeating J.A. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19:301-306.

20. Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J., Hu K., Lewis A., Reynolds G.M., Stamatakis Z., Meredith L.W., Rowe I.A., Luo G. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142:634-643.e6.

21. Flores-Chávez A., Carrion J.A., Fornis X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017 Dec;19(3):87-97.

22. 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;358:38-39.

23. Lanini S., Ustianowski A., Pisapia R., Zumla A., Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1045-1062.

24. Monaco S., Mariotto S., Ferrari S., Calabrese M., Zanusso G., Gajofatto A., Sansonno D., Dammacco F. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 14;21(42):11974-83.

25. Pawelczyk A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV). *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Apr 21;70:349-59.

26. Perry W., Hilsabeck R.C., Hassanein T.I. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *DigDisSci*. 2008 Feb;53(2):307-21.

27. Razavi H. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:34-59.

28. 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;17:3369-3374.

29. Wedemeyer H. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:60-89.

30. Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol*. 2009 Feb;83(3):1312-9.

31. Wozniak M.A., Lugo Iparraguirre L.M., Dirks M., Deb-Chatterji M., Pflugrad H., Goldbecker A., Tryc A.B., Worthmann H., Gess M., Crossey M.M., Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Itzhaki R.F., Weissenborn K. Apolipoprotein E-ε4 deficiency and cognitive function in hepatitis C virus-infected patients. *J Viral Hepat*. 2016 Jan;23(1):39-46.

Контактная информация:

Полукчи Татьяна Васильевна - PhD-докторант 2-го года обучения. Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан. Ассистент кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии. Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 160019, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1/1.

E-mail: tatyana_polukchi@mail.ru

Телефон: 8-747-983-83-88