

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В последнее время увеличилась заболеваемость хроническими гепатитами и циррозами печени, ведущими этиологическими факторами которых являются гепатотропные HBV- и HCV-инфекции и их глобальное распространение с неуклонной тенденцией к росту [Серов В.В., Апросина З.Г., 2004; Ивашкин В.Т., 2008], а также употребление алкоголя с вредными последствиями [Хазанов А.И., 2006; Маевская М.В., 2008] и их сочетанного действия на печень [Лопаткина Т.Н., 2000; Танащук Е.Л., 2002]. Проблема хронических гепатитов и циррозов печени, помимо широкого распространения, обусловлена развитием осложнений и неблагоприятных прогностических последствий у лиц трудоспособного возраста. В связи с этим восстановление физического, психического и социального функционирования больных хроническими заболеваниями печени и улучшение их качества жизни приобретает не только медико-социальную значимость, но и общегосударственный уровень.

Изучение психики пациента при различных соматических болезнях всегда было объектом тщательного исследования как обязательной составной части клинической картины. Не играя ведущей роли в возникновении внутренней патологии, психические факторы способны отрицательно влиять на соматическое состояние пациентов [Маколкин В.И., 2003; Циммерман Я.С., 2008]. Среди хронических заболеваний, сопровождающихся выраженными психоэмоциональными нарушениями, важное место занимает патология печени. Зачастую нарушения психической сферы бывают первым проявлением хронического гепатита и цирроза печени, сохраняются на всем протяжении заболевания и обуславливают определенные трудности при лечении больных [Семке В.Я., Бохан Н.А., 2008]. Именно поражение нервной системы оказывает дезадаптирующее влияние на пациентов, определяет клиническую картину и тяжесть течения заболевания [Маев И.В., 2002; Гриневич В.Б., Потапова И.В., 2008]. Недостаточное внимание уделяется практической стороне проблемы – прогнозированию развития психосоматических расстройств, изучению различных вариантов отношения пациентов к своей болезни, лечению и реабилитации. Следует отметить, что в клинической практике врача психологические факторы лечебной работы до сих пор считаются малозначительными и, как правило, в стационарах компетенцией психиатра-консультанта традиционно являются лишь острые психические состояния больных. Вследствие этого широкий спектр психологических реакций пациента на болезнь и психопатологические нарушения остаются вне поля зрения интернистов. На современном этапе решение этих вопросов является одной из важнейших составляющих процесса интеграции психиатрии и внутренней медицины, как в области научных исследований, так и практического здравоохранения [Гарганеева Н.П., 2002, 2009; Сукиасян С.Г., Маргарян С.П., 2007].

Благодаря современным методам лечения в последние годы отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни больных хроническими заболеваниями печени [Dalgard O., 2004; Sobhonslidsuk A., 2006]. Несмотря на несомненный успех, достигнутый в области гепатологии, остается целый ряд нере-

шенных проблем, среди которых особое внимание заслуживают вопросы комплексного изучения взаимосвязи клинико-морфологических проявлений хронических гепатитов и циррозов печени, нарушений психической сферы и качества жизни пациентов. Ограниченное число исследований в этом направлении свидетельствует о необходимости расширения научного поиска. Среди важнейших клинических задач следует отметить изучение не только физического, но и психического состояния больных, интегральным показателем которого является оценка качества жизни, отражающая все сферы влияния болезни на пациента [Рутгайзер Я.М., Михайлов А.Г., 2000; Куприянова И.Е., 2004; McColl E., 2004; Silpakit S., 2007]. Однако в литературе встречаются единичные работы, посвященные качеству жизни как критерию прогноза и эффективности проводимого лечения при хронических заболеваниях печени [Новик А.А., ИONOва Т.И., 2008], что подчеркивает актуальность проводимого исследования.

#### **Цель исследования.**

Установить характер и патогенетические аспекты формирования психологического профиля личности больных и психоэмоциональных нарушений при хронических гепатитах и циррозах печени во взаимосвязи с этиологическими факторами, клинико-морфологическими проявлениями заболевания, прогрессированием патологического процесса и качеством жизни пациентов.

#### **Задачи исследования:**

1. Исследовать психологические и личностные особенности пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии.
2. Определить взаимосвязи выявленных личностно-психологических особенностей и психоэмоциональных нарушений у больных хроническими гепатитами и циррозами печени с длительностью действия основных этиологических факторов (персистенции вирусов HBV, HCV и алкоголизации).
3. Определить взаимосвязи выявленных личностно-психологических особенностей и психоэмоциональных нарушений у больных хроническими гепатитами и циррозами печени с тяжестью течения заболевания.
4. Исследовать морфологический статус больных циррозами печени различной этиологии и оценить связь с психологическим профилем пациентов.
5. Исследовать показатели цитокинов в крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени и определить взаимосвязь с выявленными психоэмоциональными нарушениями.
6. Исследовать показатели серотонина в крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени и определить взаимосвязь с выявленными психоэмоциональными нарушениями.
7. Оценить биоэлектрическую активность головного мозга с помощью электроэнцефалографии у пациентов с циррозами печени различной этиологии.
8. Оценить при аутопсии морфологическое состояние головного мозга у больных циррозами печени различной этиологии.
9. Исследовать показатели качества жизни больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии.

10. Выявить факторы, влияющие на качество жизни больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии. Оценить влияние психологического статуса пациентов на уровень качества жизни.

**Научная новизна.** Впервые у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени определены наиболее важные клинические проявления психоэмоциональных нарушений с учетом этиологии, длительности и тяжести заболевания. При хроническом течении заболеваний печени доказано формирование у пациентов невротической реакции на болезнь с доминированием ипохондрических, депрессивных и истерических проявлений с высоким уровнем личностной тревожности. Отмечен высокий удельный вес выявления психоэмоциональных нарушений: реактивной тревоги, субсиндромальной и соматизированной депрессии.

Новым фактом является установление и научное обоснование взаимосвязи клиничко-морфологических характеристик хронических заболеваний печени с личностно-типологическим профилем пациентов. Впервые показана значимость влияния депрессивных и тревожных нарушений в развитии субъективных клинических симптомов гепатита и цирроза.

Впервые представлены особенности развития клинических симптомов психоэмоциональных нарушений при хронических гепатитах и циррозах печени в зависимости от этиологии заболевания (вирусная, алкогольная и сочетанная). Получены приоритетные данные свидетельствующие, что возникновение и формы психоэмоциональных нарушений при HBV- и HCV-генезе заболевания определяются длительностью вирусного инфицирования и типом вируса.

Впервые установлено, что концентрация серотонина в крови отражает выраженность депрессивных реакций. Более значительные проявления депрессии у больных хроническим гепатитом и циррозом соответствуют более высокому уровню содержания серотонина в сыворотке крови, что обусловлено, в первую очередь, тяжестью патологического процесса в печени.

Новым в работе является определение при гепатитах и циррозах различной этиологии взаимосвязи иммунологических процессов с клиническими проявлениями психоэмоциональных нарушений. У пациентов с клинически выраженными тревожными и депрессивными нарушениями установлена увеличенная продукция мононуклеарами провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-12.

Впервые независимо от этиологии цирроза печени выявлены взаимосвязи трофологического статуса с показателями психологического профиля личности пациентов и с уровнем содержания лептина в сыворотке крови больных. С увеличением трофологической недостаточности возрастает частота выявления клинически выраженных тревожных и депрессивных реакций. С увеличением трофологической недостаточности содержание лептина в сыворотке крови у пациентов с психоэмоциональными нарушениями снижается.

Впервые показано, что при гепатитах и циррозах выраженность психоэмоциональных нарушений и ухудшение показателей качества жизни пациентов зависят от тяжести течения заболевания: имеет значение синдром цитолиза, степень гистологической активности и стадия фиброза печени.

Впервые изучены взаимосвязи показателей качества жизни с этиологическими факторами и клиничко-морфологическими проявлениями хронического ге-

патита и цирроза печени. Представлена комплексная оценка значимости и влияния психоэмоциональных нарушений на качество жизни пациентов: повышенный уровень тревожности и депрессия снижают качество жизни по основным сферам жизнедеятельности. Полученные результаты позволяют выделить группу больных, имеющих повышенный риск неблагоприятного клинического прогноза.

**Практическая значимость.** В результате исследования получены новые данные о частоте встречаемости и характере психоэмоциональных нарушений у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии. Соответствующая коррекция выявленных нарушений позволит повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и улучшить качество жизни пациентов.

Показатели концентрации лептина в крови адекватно отражают состояние трофологического статуса больных циррозом печени, что может быть использовано для оценки степени выраженности трофологической недостаточности. С увеличением белково-энергетической и трофологической недостаточности уровень лептина в сыворотке крови снижается.

Определение концентрации серотонина в крови может быть включено в комплекс показателей, оценивающих тяжесть поражения печени: повышенный уровень серотонина наблюдается при более тяжелом течении хронического гепатита и цирроза печени.

Показатели исследования биоэлектрической активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии у пациентов с циррозом печени имеют диагностическое значение для выявления латентной стадии печеночной энцефалопатии и служат критерием оценки степени выраженности печеночной недостаточности.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии характеризуются развитием невротической реакции на болезнь с доминированием ипохондрических, депрессивных и истерических проявлений с высоким уровнем личностной тревожности (эмоциональной лабильности). При хроническом течении заболеваний печени имеет место большой удельный вес выявления высокой реактивной тревоги, субсиндромальной и соматизированной депрессии.
2. При хронических гепатитах и циррозах печени установлена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с длительностью персистенции вирусной инфекции и продолжительностью употребления алкоголя. Психоэмоциональное состояние пациента зависит от тяжести течения заболевания: гистологической и лабораторной активности, стадии фиброза печени, степени выраженности печеночной и трофологической недостаточности.
3. Психоэмоциональные нарушения при хронических заболеваниях печени взаимосвязаны с цитокинпродуцирующей способностью мононуклеаров. У пациентов с клинически выраженными тревожными и депрессивными нарушениями установлена гиперпродукция провоспалительных цитокинов.
4. При хронических гепатитах и циррозах печени установлена взаимосвязь показателей качества жизни с этиологическими факторами, длительностью и тяжестью течения заболевания. Определена значимость и влияние психоэмоцио-

нальных нарушений на качество жизни пациентов: повышенный уровень тревожных и депрессивных реакций снижает качество жизни по основным сферам жизнедеятельности.

**Внедрение в практику.** Основные результаты настоящей работы внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений гастроэнтерологии ОГУЗ Томской областной клинической больницы, МКЛПМУ городской больницы № 3, ФГУЗ клинической больницы № 81 ФМБА России, НИИ Гастроэнтерологии имени Г.К. Жерлова ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава: на кафедре терапии ФПК и ППС на циклах повышения квалификации «Терапия» и «Гастроэнтерология»; на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины в разделе «Гастроэнтерология».

По результатам работы получено 3 патента на изобретения с внедрением их в практику: «Способ диагностики стадии хронизации гепатита» (№ 2291440, 10.01.2007); «Способ диагностики цирроза печени» (№ 22914441, 10.01.2007); «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (№ 2312599, 20.12.2007).

**Апробация работы.** Основные положения работы были доложены и обсуждены на 10-й, 11-й, 12-й, 13-й Российских конференциях «Гепатология сегодня» (Москва, 2005-2007); на 8-м Международном Славяно-Балтийском форуме (Санкт-Петербург, 2006); на 5-й и 6-й Восточно-Сибирских гастроэнтерологических конференциях «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2005, 2006); на I съезде физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» (Сочи, 2005); на I съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2005); на II Российско-Германском форуме Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови менеджмент в здравоохранении» (Томск, 2007); на 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 8-й Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (Томск, 2005-2009); на 14-й, 15-й и 16-й Российских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2006-2008); на междисциплинарной региональной научно-практической конференции «Психические расстройства в общелечебной сети» (Томск, 2009); на проблемной комиссии «Внутренние болезни» Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2009).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 43 научные работы, в том числе 24 статьи, из них 12 – в журналах перечня ВАК РФ, рекомендованных для публикации основных результатов докторских диссертаций, 2 монографии, 3 патента России на изобретения.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 360 страницах машинописного текста, содержит 117 таблиц и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 580 источников, из них 256 отечественных и 324 зарубежных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре терапии ФПК и ППС ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Росздрава (ректор – академик РАМН, профессор В.В.Новицкий). Набор клинического материала проводился в период с 2004 по 2007 годы на базе отделения гастроэнтерологии ОГУЗ Томской областной клинической больницы (главный врач – Б.Т. Серых)

### Характеристика клинического материала

В работе представлены результаты обследования 347 пациентов (средний возраст  $40,9 \pm 13,8$  года), из них мужчины составили 240 (62%) и женщины 147 (38%). Критериями включения больных в настоящее исследование служили положительные результаты на выявление маркеров вирусных гепатитов В и С в сыворотке крови и наличие алкогольного анамнеза. У всех пациентов, вошедших в исследование, было установлено поражение печени, диагностированное на стадии хронического гепатита (208 больных – 59,9%) и цирроза печени (139 больных – 40,1%). Согласно поставленным задачам все пациенты по этиологии заболевания были разделены на три основные группы (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от этиологии заболевания

| Группы               |     | Группа I<br>вирусная этиология |      |       | Группа II<br>сочетанная этиология |             |       | Группа III<br>алкогольная этиология |      |       | Всего |
|----------------------|-----|--------------------------------|------|-------|-----------------------------------|-------------|-------|-------------------------------------|------|-------|-------|
|                      |     | 1                              | 2    | Всего | 3                                 | 4           | Всего | 5                                   | 6    | Всего |       |
| Подгруппы            |     | ХГС                            | ХГВ  |       | ХГС+<br>Алк                       | ХГВ+<br>Алк |       | Алк+<br>Вир                         | Алк  |       |       |
| Состав               |     | ХГС                            | ХГВ  | Всего | ХГС+<br>Алк                       | ХГВ+<br>Алк | Всего | Алк+<br>Вир                         | Алк  | Всего |       |
| Всего                | абс | 101                            | 45   | 146   | 78                                | 22          | 100   | 23                                  | 78   | 101   | 347   |
|                      | %   | 69,2                           | 30,8 | 42,1  | 78,0                              | 22,0        | 28,8  | 22,8                                | 77,2 | 29,1  |       |
| Хронические гепатиты | абс | 83                             | 27   | 110   | 57                                | 8           | 65    | 7                                   | 26   | 33    | 208   |
|                      | %   | 75,5                           | 24,5 | 52,9  | 87,7                              | 12,3        | 31,2  | 21,2                                | 78,8 | 15,9  |       |
| Циррозы печени       | абс | 18                             | 18   | 36    | 22                                | 13          | 35    | 16                                  | 52   | 68    | 139   |
|                      | %   | 50,0                           | 50,0 | 27,9  | 62,9                              | 37,1        | 25,2  | 23,5                                | 76,5 | 48,9  |       |
| Летальный исход      | абс | 4                              | 4    | 8     | 3                                 | 1           | 4     | 2                                   | 8    | 10    | 22    |
|                      | %   | 18,2                           | 18,2 | 36,4  | 13,6                              | 4,5         | 18,2  | 9,1                                 | 36,4 | 45,4  |       |

При положительных результатах полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусное поражение расценивалось как ведущий этиологический фактор (группа I), а на фоне токсического действия алкоголя – сочетанный генез заболевания (группа II). Отдельно была выделена группа пациентов с развитием заболевания печени вследствие злоупотребления алкоголем (III группа). Вирусное поражение печени было установлено почти в половине случаев (42,1%), HCV инфекция (подгруппа 1) встречалась в 2,3 раза чаще, чем HBV (подгруппа 2). Сочетанная этиология поражения печени (вирус+алкоголь) выявлялась у трети обследованных пациентов (подгруппа 3 и 4). Алкогольный генез заболевания наблюдался в 30% случаев, причем у большинства из этих больных (77,2%) алкоголь явился «изолированным» этиологическим фактором поражения печени (подгруппа 6) и у 1/4 пациентов при алкогольном генезе заболевания были выявлены положительные серологические маркеры вирусных гепатитов при отрицательных результатах ПЦР (подгруппа 5). У 22 (6,3%) больных за время наблюдения наступил летальный исход.

У всех больных подробно выяснялся вирусологический анамнез с установлением возраста, длительности и пути инфицирования, а также алкогольный

анамнез (доза этанола, возраст и длительность злоупотребления). Средний возраст, при котором происходило инфицирование пациентов, составил  $29,8 \pm 10,4$  года. Длительность течения вирусной инфекции в общей клинической группе больных в среднем составила  $12,2 \pm 8,1$  года. Пациенты начинали злоупотреблять спиртными напитками в возрасте от 11 до 56 лет. Длительность алкоголизации была от 1 года до 40 лет (со средними значениями  $14,1 \pm 7,5$  года во всех группах обследованных больных). Доза употребляемого этанола в неделю колебалась от 180 до 2100 г (более высокие средние значения были установлены в группе пациентов с «изолированным» алкогольным поражением печени – 828,0 г этанола в неделю).

### **Методы исследования**

Проведенное исследование обсервационное, одномоментное (поперечное). Для решения поставленных в диссертационной работе задач проводился анализ клинико-эпидемиологических и анамнестических данных; результатов объективного исследования, а также общеклинических и биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Ультразвуковое исследование для визуализации органов брюшной полости проводилось на аппарате Logiq (фирма «General Electric», США). Эзофагогастродуоденоскопия для выявления варикозно расширенных вен пищевода и оценки состояния слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки осуществлялась эндоскопом GIF-PQ20 (фирма «Olympus», Япония). Кроме этого пациентам проводилась рентгенография органов грудной клетки и электрокардиография для исключения патологии легких и сердца.

Серологические маркеры вирусных гепатитов определялись методом ИФА с применением тест-наборов «РекомбиБест анти-ВГС» и «Гепаскрин» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Верификация репликативной фазы развития вируса проводилась методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием наборов НПФ «Литех» (Россия). У части пациентов определялся генотип HCV и вирусная нагрузка. Генотипирование вируса гепатита С осуществлялось путем сравнения последовательностей 5'-UTR и части гена NS5B с данными базы Genbank.

Изучение клеточного звена иммунной системы: Т-лимфоциты определялись методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК); В-лимфоциты – методом непрямого розеткообразования с эритроцитами барана (ЕАС-РОК). Показатели гуморального звена иммунитета: сывороточные иммуноглобулины А, М, G исследовались методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини; циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – методом преципитации раствором полиэтиленгликоля. Исследование цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров: определение уровней IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-10 и IL-12 в супернатантах культивированных мононуклеаров осуществлялось с использованием твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» метода. Исследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии НИИ онкологии СО РАМН.

Уровень серотонина и лептина исследовался в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Количественное определение серотонина проводилось с использованием иммуноферментного набора SEROTONIN ELISA

(RE 59121); количественное определение лептина – с использованием иммуноферментного набора HUMAN LEPTIN ELISA (DSL 1023100).

Патоморфологическое изучение биоптатов печени с определением индекса гистологической активности гепатита и стадии фиброза проводилось с помощью световой микроскопии на кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО Сиб ГМУ Росздрава. Фрагмент ткани печени получали методом слепой чрезкожной пункционной биопсии печени.

Для изучения биоэлектрической активности головного мозга выполнялась электроэнцефалография на аппарате ЭЭГА 21/26 «Энцефалопан 131-03», НПКФ «МЕДИКОМ МТД». Морфологическое исследование головного мозга при аутопсии проводилось с помощью световой микроскопии с использованием обзорной окраски гематоксилин-эозином на базе ОГУЗ патологического бюро отделения общей патологии № 1.

Оценка трофологического статуса проводилась с помощью антропометрических показателей, включающих индекс массы тела (ИМТ), окружность мышц плеча (ОМП), толщину кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) и лабораторных методов исследования, состоящих из определения сывороточного уровня альбумина и абсолютного числа лимфоцитов.

Для оценки психологического профиля личности пациентов использовался тест СМИЛ – адаптированный стандартизированный многофакторный опросник для исследования личности (Березин Ф.Б., Мирошников М.П., 1976), который характеризует в совокупности индивидуально-типологические свойства испытуемого и устанавливает тип реагирования на болезнь. Для оценки уровня тревожности применялась шкала Спилбергера-Ханина, включающая реактивную тревожность, проявляющуюся напряжением, беспокойством, нервозностью и личностную тревожность, определяющую устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающий, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Опросник Бека (самооценка уровня депрессии) использовался для выявления депрессивных состояний.

Для изучения качества жизни больных применялся тест КНЦ РАМН, модифицированный Я. Н. Рутгайзер (1997), направленный на оценку отношения пациента к изменениям в жизни, связанных с болезнью. Кроме того, использовался «Ноттингемский профиль здоровья», позволяющий детализировать характер изменений параметров качества жизни по основным сферам жизнедеятельности человека (1 часть) и оценить влияние состояния здоровья на основные виды повседневной активности пациента (2 часть).

#### **Статистические методы анализа материала**

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistika v6.0 (StatSoft, США). Результаты статистического анализа представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ( $Me$ ,  $Q_1$ – $Q_3$ ) и среднего стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для проверки групп на нормальность распределения признаков применялся критерий Лиллиефорса. При проведении сравнений независимых выборок, при количестве групп равных двум в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применялся t-критерий Стьюдента для независимых наблюдений или критерий Аспера-Уолча при неравенстве дисперсий;



при отклонении распределения от нормального – критерий Манна-Уитни. При количестве выборок более двух, во избежание эффекта множественных сравнений, в случае нормального распределения применялся дисперсионный анализ или его непараметрический аналог – H-критерий Краскала-Уоллиса и при значимых межгрупповых различиях, для попарных сравнений использовался Z-критерий Краскала-Уоллиса. Во всех используемых методах статистического анализа критический уровень значимости (p) считался равным 0,05. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции: при соответствии нормальному закону распределения – r (Пирсона), при несоответствии нормальному закону распределения или бальных оценках – (R) Спирмена ( $0,5 > R(r) > 0,3$  – слабая сила взаимосвязи;  $0,7 > R(r) \geq 0,5$  – средняя сила взаимосвязи;  $R(r) \geq 0,7$  – сильная взаимосвязь). Для определения взаимосвязи между качественными переменными проводился анализ таблиц сопряженности с использованием критерия согласия  $\chi^2$  по Пирсону (при объеме выборки более 50 и частотах более 5). При размерностях таблиц больше чем 2x2 при значимых различиях эмпирических форм распределения изучаемых признаков при попарных сравнениях применялся точный двусторонний критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты объективного исследования пациентов с хроническим гепатитом позволили установить клинические проявления патологического процесса в зависимости от этиологии поражения печени. Выявлено, что синдром гепатомегалии отмечался у 20% пациентов с ХГ вирусного генеза, причем, в основном, это было умеренное увеличение печени. Желтуха и спленомегалия оказались нехарактерными для вирусного гепатита (отмечались соответственно в 10,9% и 13,6% случаев). Пациенты с хроническим вирусным гепатитом, злоупотребляющие алкоголем, отличались высокой частотой выявления у них гепатомегалии (61,6 %) и в 2 раза чаще, чем при изолированном течении вирусных гепатитов у них встречался синдром желтухи и спленомегалии (20,0% и 26,2% соответственно). Для ХГ алкогольной этиологии были характерны самая высокая частота гепатомегалии (81,9%, в половине случаев увеличение печени носило выраженный характер) и синдрома желтухи (39,4%).

Анализ лабораторных показателей у пациентов с ХГ различного генеза позволил выделить ведущие биохимические синдромы (табл. 2).

Таблица 2

Основные биохимические синдромы у пациентов с гепатитом различной этиологии

| Основные биохимические синдромы |      | Вирусные гепатиты | Сочетанные гепатиты | Алкогольные гепатиты | P  |
|---------------------------------|------|-------------------|---------------------|----------------------|--|
|                                 |      | n = 110           | n = 65              | n = 33               |  |
|                                 |      | 1                 | 2                   | 3                    |  |
| Синдром цитолиза                | абс. | 68                | 49                  | 28                   | P <sub>1-3</sub> = 0,01                            |
|                                 | %    | 61,8              | 75,4                | 84,8                 |  |
| Иммуновоспалительный синдром    | абс. | 35                | 20                  | 8                    | ns   |
|                                 | %    | 31,8              | 34,5                | 25,0                 |  |
| Синдром холестаза               | абс. | 21                | 13                  | 17                   | P <sub>1-3</sub> = 0,04<br>P <sub>2-3</sub> = 0,04 |
|                                 | %    | 22,8              | 21,0                | 56,7                 |  |
| Синдром гипер-билирубинемии     | абс. | 15                | 7                   | 19                   | P <sub>1-3</sub> = 0,01<br>P <sub>2-3</sub> = 0,04 |
|                                 | %    | 13,6              | 10,8                | 57,6                 |  |

При вирусной этиологии гепатита у каждого третьего больного отсутствовали биохимические синдромы, указывающие на поражение печени. Синдром цитолиза умеренного характера наблюдался у 2/3 (во всех случаях при коэффициенте де Ритиса менее 1), а иммуновоспалительный синдром у 1/3 пациентов. Синдром холестаза был не характерен для поражения печени вирусного генеза. Синдром гипербилирубинемии встречался лишь у 13,6% пациентов и был обусловлен в основном повышением непрямой фракции маркера, при этом гипербилирубинемия во всех случаях имела незначительный характер (с максимальным значением не более 45 мкмоль/л).

У больных вирусным гепатитом в сочетании со злоупотреблением алкоголя чаще регистрировался синдром цитолиза, который выявлялся у большинства пациентов (75,4%), с достоверно более высокими значениями обоих печеночных ферментов. Необходимо подчеркнуть, что при сопутствующем злоупотреблении алкоголем у всех больных определялись изменения тех или иных показателей биохимии крови, причем с высокой частотой выявления синдрома цитолиза.

У пациентов с алкогольным гепатитом статистически значимо чаще отмечались синдромы цитолиза (84,8%) с преобладанием митохондриального «печеночного» фермента (коэффициент де Ритиса более 1) и холестаза (56,7%), причем с быстрой нормализацией активности трансаминаз и с более длительным сохранением синдрома холестаза. При алкогольном ХГ наблюдалось статистически значимое снижение альбумина и повышение холестерина, что свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания. Необходимо отметить, что у 1/4 больных при изолированном алкогольном генезе ХГ не было выявлено каких-либо изменений со стороны анализируемых лабораторных показателей, в этом случае диагноз устанавливался на основании синдрома гепатомегалии и алкогольного анамнеза.

Как уже было отмечено выше, у 40% пациентов, вошедших в исследование при первичном обращении, был диагностирован цирроз печени (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов с циррозом печени по классам тяжести (Child-Pugh)

| Класс цирроза печени |      | Вирусные циррозы |      | Сочетанные циррозы |           | Алкогольные циррозы |      | Р м/гр. | Р парн.  |
|----------------------|------|------------------|------|--------------------|-----------|---------------------|------|---------|--|
|                      |      | ХГС              | ХГВ  | ХГС + Алк          | ХГВ + Алк | Алк + Vir           | Алк  |         |  |
|                      |      | 1                | 2    | 3                  | 4         | 5                   | 6    |         |  |
| А                    | абс. | 12               | 4    | 8                  | 6         | 4                   | 16   | 0,01    | P <sub>1-2</sub> = 0,01<br>P <sub>1-3</sub> = 0,01<br>P <sub>1-6</sub> = 0,001 |
|                      | %    | 33,3             | 11,1 | 22,9               | 17,1      | 5,9                 | 23,5 |         |  |
| В                    | абс. | 2                | 12   | 10                 | 3         | 3                   | 14   | 0,26    | ns   |
|                      | %    | 5,6              | 33,3 | 28,6               | 8,6       | 4,4                 | 20,6 |         |  |
| С                    | абс. | 4                | 2    | 4                  | 4         | 9                   | 22   | 0,42    | ns   |
|                      | %    | 11,1             | 5,6  | 11,4               | 11,4      | 13,2                | 32,4 |         |  |

Анализ распределения больных ЦП соответственно классам тяжести по Child-Pugh показал, что у пациентов с HCV генезом заболевания в большинстве случаев выставлялся ЦП класса А, с HBV этиологией – ЦП класса В. Не было установлено влияния наличия серологических маркеров вирусных гепатитов на тяжесть течения алкогольного ЦП, напротив декомпенсированный цирроз (класс

В, С) в 3 раза чаще встречался при изолированном алкогольном поражении печени.

При вирусном генезе цирроза достоверно чаще выявлялось ВРВП (у всех пациентов, причем в половине случаев выраженное расширение) и значительно чаще отмечались биохимические синдромы иммуновоспалительный и холестаза (в основном вследствие повышения щелочной фосфатазы). В периферическом анализе крови определялась выраженная тромбоцитопения, а в иммунном статусе увеличение циркулирующих иммунных комплексов. Перечисленные клинико-лабораторные проявления у больных ЦП вирусной этиологии обусловлены аутоиммунным механизмом повреждения печени гепатогенными вирусами, которое усиливалось циркулирующими в крови иммунными комплексами. Необходимо отметить и высокую летальность среди пациентов с вирусным ЦП (в 36,4%), летальный исход наступил у всех больных с тяжестью заболевания, соответствующего классу С, от прогрессирующей печеночной недостаточности.

При сочетанном циррозе более тяжело протекало заболевание с HCV этиологией, классы В и С по Child-Pugh наблюдались у 40% пациентов этой группы. Однако не было установлено различий в тяжести течения заболевания при сравнении их с ЦП изолированного вирусного генеза. Была выявлена только бóльшая частота (40%) тяжести синдрома энцефалопатии (III-IV стадии) при ЦП сочетанной этиологии, что является закономерным, учитывая отдельный вклад алкоголя в данное клиническое проявление. Сочетанный генез ЦП не влиял на смертность пациентов, так как больные этих групп придерживались режима строгого отказа от приема алкоголя со времени установления диагноза цирроза печени.

Большинство больных с алкогольной этиологией цирроза печени отличались значительной тяжестью течения заболевания (у 64,6% пациентов установлена конечная стадия ЦП – класс С по Child-Pugh). У подавляющего большинства больных (70,5%) алкогольным ЦП определялась гепатомегалия, причем в половине случаев – выраженная. Желтуха (в основном, за счет прямого билирубина) была с более высокими средними показателями билирубинемии. Летальный исход имел место в большинстве случаев (45,5%) только при продолжении употребления алкоголя, при строгом отказе от приема алкоголя цирроз протекает достаточно благоприятно.

В настоящей работе пункционная биопсия печени проводилась 215 пациентам. По данным световой микроскопии биоптатов был установлен индекс гистологической активности (ИГА) и стадия фиброза печени (табл. 4).

По результатам проведенного исследования изолированное течение хронических вирусных гепатитов характеризовалось в половине случаев слабой степенью гистологической активности процесса (48,7%) и наличием I стадии фиброза (49,6%). Умеренная активность патологического процесса была установлена более чем у трети пациентов и высокая – у каждого шестого больного. В 30% случаев выявлялся умеренный и в 20% – тяжелый фиброз (III-IV стадия) печени. При сочетанной этиологии поражения печени (вирус+алкоголь) в большинстве случаев (43,3%) определялась умеренная активность гепатита, и отмечалось увеличение в 1,5 раза количества больных с более тяжелым фиброзом. В группе пациентов с алкогольным гепатитом в сравнении с вирусной этиологией ХГ почти в 3

раза чаще выявлялась умеренная степень активности процесса (62,9%) и в 3,5 раза – стадия цирроза (45,7%).

Таблица 4

Данные морфологического исследования биоптатов печени

| Показатели     |           |           | Этиология заболевания |            |             | Р м/гр. | Р парн.  |
|----------------|-----------|-----------|-----------------------|------------|-------------|---------|--|
|                |           |           | Вирусная              | Сочетанная | Алкогольная |         |  |
|                |           |           | n = 113               | n = 67     | n = 35      |         |  |
|                |           |           | 1                     | 2          | 3           |         |  |
| Активность     | Слабая    | абс.<br>% | 55<br>48,7            | 28<br>41,8 | 6<br>17,1   | 0,65    | ns   |
|                | Умеренная | абс.<br>% | 40<br>35,4            | 29<br>43,3 | 22<br>62,9  |         |  |
|                | Высокая   | абс.<br>% | 18<br>15,9            | 10<br>14,9 | 7<br>20,0   |         |  |
| Стадия фиброза | I         | абс.<br>% | 56<br>49,6            | 21<br>30,3 | 7<br>20,0   | 0,97    | ns   |
|                | II        | абс.<br>% | 34<br>30,1            | 26<br>38,8 | 6<br>17,1   |         |  |
|                | III       | абс.<br>% | 8<br>7,0              | 7<br>10,5  | 6<br>17,2   | 0,003   | P <sub>1-3</sub> = 0,04<br>P <sub>2-3</sub> = 0,04 |
|                | IV        | абс.<br>% | 15<br>13,3            | 13<br>19,4 | 16<br>45,7  |         |  |

Одной из задач проведенного исследования было изучение нутриционного статуса больных ЦП и нарушения у них энергетического обмена. Так как печень служит центральным органом метаболизма белков, жиров и углеводов, то при циррозе происходит выраженное нарушение обмена основных питательных веществ и развивается трофологическая недостаточность (ТН). По толщине КЖСТ можно получить представление о запасах жира в организме. Значение КЖСТ менее 9,5 мм у мужчин и 13 мм у женщин указывает на энергетическую недостаточность. Белковый статус оценивается по состоянию соматического (определение ОМП) и висцерального (содержание альбумина и лимфоцитов) пулов белка. Значение ОМП менее 23 см у мужчин и 21 см у женщин, а также снижение альбумина крови ниже 35 г/л и лимфоцитов менее 1800 в мкл свидетельствует о наличии белково-энергетической недостаточности (БЭН). Показатели трофологического статуса у больных циррозом печени отражены в таблице 5.

В результате проведенного исследования значимых различий показателей, отражающих недостаточность белка (ОМП, количество альбуминов) и запаса жира (КЖСТ) в организме, у пациентов с ЦП в зависимости от этиологии заболевания получено не было. За исключением снижения содержания висцерального пула белка, определяемого по содержанию абсолютного числа лимфоцитов и характеризующего состояние иммунной системы, которое статистически значимо ( $p < 0,01$ ) было ниже у пациентов с вирусным и сочетанным ЦП в отличие от больных алкогольным ЦП, что, по-видимому, обусловлено непосредственным иммуносупрессивным действием вирусов HBV и HCV. Белково-энергетическая недостаточность у больных циррозом печени была установлена в 80% случаев, причем у 40% пациентов – средней степени тяжести. Значительно чаще встречающаяся БЭН у больных ЦП в нашем исследовании обусловлена тем, что в стационар

обычно поступают пациенты с более тяжелым течением цирроза (64% составили больные ЦП класса В и С по Child-Pugh).

Таблица 5

Показатели трофологического статуса у больных циррозом печени в зависимости от тяжести заболевания (Me; Q<sub>1</sub>:Q<sub>3</sub>)

| Показатели             | Циррозы печени       |                      |                      | P  |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
|                        | класс А              | класс В              | класс С              |  |
|                        | n = 51               | n = 42               | n = 46               |  |
|                        | 1                    | 2                    | 3                    |  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 27,0<br>22,9 : 30,0  | 25,7<br>22,2 : 29,8  | 25,1<br>21,7 : 27,8  | P <sub>1-3</sub> = 0,03  |
| КЖСТ, мм               | 11,2<br>8 : 14       | 10,8<br>8 : 12       | 8,9<br>7 : 11        | ns   |
| ОМП, см                | 24,8<br>23,2 : 27,2  | 22,4<br>20,1 : 24,3  | 21,7<br>18,8 : 23,8  | P <sub>1-2</sub> < 0,001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,001                             |
| Альбумин, г/л          | 37,5<br>34 : 41      | 32,8<br>30 : 35      | 28,8<br>26 : 31      | P <sub>1-2</sub> < 0,001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> < 0,001 |
| Лимфоциты, г/л         | 1401,3<br>940 : 1764 | 1563,0<br>946 : 1960 | 1456,2<br>700 : 1755 | ns   |
| БЭН, баллы             | 3,5<br>3 : 4         | 4,6<br>3 : 7         | 6,5<br>5 : 8         | P <sub>1-2</sub> = 0,01<br>P <sub>1-3</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> = 0,001  |

Было установлено, что с декомпенсацией цирроза печени у пациентов увеличивалась БЭН вследствие истощения соматических и висцеральных белков, а также запасов жира в организме. Определялись обратные взаимосвязи между тяжестью цирроза и основными показателями трофологического статуса: КЖСТ ( $r=-0,35$ ;  $p=0,01$ ), ОМП ( $r=-0,37$ ;  $p=0,001$ ) и количеством альбуминов ( $r=-0,67$ ;  $p<0,001$ ), то есть с увеличением стадии декомпенсации ЦП нарастала белково-энергетическая недостаточность.

Средние показатели ИМТ у пациентов во всех группах соответствовали значению избыточного питания. Больные с декомпенсированным циррозом (класс С по Child-Pugh) визуально были истощены, что подтверждалось статистически значимым ( $p<0,001$ ) снижением содержания белка, как соматического, так и висцерального пулов, уменьшением в 1,3 раза запасов жира в организме и развитием более тяжелой БЭН. Полученный показатель избыточного питания (по ИМТ) у пациентов с ЦП в стадии декомпенсации объясняется наличием более выраженного отечно-асцитического синдрома вследствие снижения синтеза плазменных белков, приводящее к падению уровня циркулирующих протеинов, что клинически проявлялось периферическими отеками и асцитом.

Был проведен анализ зависимости трофологического статуса у больных ЦП от длительности инфицирования вирусами HBV и HCV и продолжительности алкоголизации. При длительности вирусного инфицирования более 10 лет статистически значимо ( $p=0,01$ ) наблюдалось истощение висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов) у пациентов с вирусной этиологией цирроза. Развивающаяся при этом белковая недостаточность сопровождалась снижением

синтеза плазменных белков, что клинически проявлялось отечно-асцитическим синдромом. При продолжительности алкоголизации более 10 лет статистически значимо ( $p=0,04$ ) отмечалось снижение соматического пула белков (белков скелетных мышц) у больных с алкогольным генезом цирроза. Развивающаяся при этом белковая недостаточность сопровождалась снижением синтеза белка в мышцах, что приводило к мышечной атрофии.

Известно, что содержание лептина в крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при нарушениях энергетического баланса. Учитывая наличие у больных ЦП трофологической недостаточности и в связи с тем, что лептин влияет на механизмы регуляции аппетита, веса тела и энергетического баланса, было проведено исследование уровня лептина в крови (табл. 6). Количественное определение лептина проводилось с использованием иммуноферментного набора HUMAN LEPTIN ELISA (DSL 1023100), норма лептина для худощавых мужчин 2,0-5,6 нг/мл, женщин 3,7-11,1 нг/мл.

Таблица 6

Показатели уровня лептина и трофологический статус у больных циррозом печени в зависимости от пола (Me;  $Q_1:Q_3$ )

| Показатели             | Вирусный ЦП          |                      | Алкогольный ЦП        |                       | P                |
|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
|                        | мужчины              | женщины              | мужчины               | женщины               |                  |
|                        | n = 7                | n = 9                | n = 11                | n = 13                |                  |
|                        | 1                    | 2                    | 3                     | 4                     |                  |
| Лептин, нг/мл          | 9,8<br>6,2 : 13,4    | 21,1<br>9,2 : 29,8   | 6,9<br>2,4 : 10,9     | 10,9<br>4,5 : 16,1    | $P_{2-4} = 0,02$ |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25,3<br>23,5 : 27,2  | 28,3<br>22,1 : 33,4  | 25,8<br>23,5 : 29,0   | 25,7<br>23,0 : 28,8   | ns               |
| КЖСТ, мм               | 8,0<br>5,5 : 10,5    | 14,4<br>8,0 : 18,0   | 6,5<br>4,5 : 8,5      | 8,3<br>6,0 : 10,0     | $P_{2-4} = 0,04$ |
| ОМП, см                | 24,4<br>23,9 ; 24,8  | 25,1<br>21,4 : 26,9  | 24,5<br>22,7 : 26,2   | 21,4<br>20,1 : 22,3   | $P_{2-4} = 0,03$ |
| Альбумин, г/л          | 33,5<br>30,0 : 37,0  | 38,0<br>34,0 : 40,0  | 38,0<br>34,0 : 40,0   | 31,4<br>28,0 : 34,0   | $P_{2-4} = 0,01$ |
| Лимфоциты, абс. число  | 1665,3<br>901 : 2429 | 1346,6<br>800 : 1593 | 1977,3<br>1490 : 2587 | 1794,7<br>1064 : 2378 | ns               |
| БЭН, баллы             | 4,0<br>1,5 : 6,5     | 4,0<br>3,0 : 6,0     | 4,6<br>2,0 : 7,0      | 5,2<br>3,0 : 7,0      | ns               |

В результате проведенного исследования было установлено, что содержание лептина в крови и связанный с ним энергетический обмен зависят от ИМТ. Имела место прямая взаимосвязь, как у здоровых ( $r=0,61$ ;  $p=0,005$ ), так и у больных циррозом ( $r=0,56$ ;  $p=0,0002$ ) между ИМТ и уровнем лептина. Так, с нарастанием ИМТ увеличивалось содержание лептина в сыворотке крови. Наблюдались различия между уровнем лептина в крови и полом обследованных пациентов, как с вирусной, так и с алкогольной этиологией заболевания. При вирусном ЦП у женщин ИМТ был выше, и поэтому отмечалось статистически значимое ( $p=0,02$ ) увеличение содержания лептина в их крови в отличие от мужчин ( $21,1 \pm 3,76$  нг/мл и  $9,8 \pm 2,55$  нг/мл соответственно). При алкогольном ЦП различий ИМТ у пациентов женского и мужского пола не было, однако, у женщин также имел место более высокий уровень лептина ( $10,9 \pm 2,14$  нг/мл и  $6,9 \pm 1,57$  нг/мл соответственно).

Уровень лептина в крови и связанный с ним энергетический обмен зависят от этиологии цирроза. В среднем содержание лептина в крови у больных алкогольным ЦП статистически значимо ( $p=0,01$ ) было ниже, в отличие от пациентов с вирусным ЦП, что объясняется развитием трофологической недостаточности и связанного с ней нарушением энергетического обмена и как результат, снижением уровня лептина. Содержание лептина в крови также зависит от тяжести ЦП, особенно при алкогольной этиологии заболевания. Статистически значимо ( $p=0,02$ ) уровень лептина был ниже у пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В и С по Child-Pugh), что также объясняется нарушением у них нутриционного статуса и как следствие развитием белково-энергетической недостаточности, приводящей к уменьшению концентрации лептина в сыворотке крови.

У больных циррозом печени с трофологической недостаточностью (ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>, КЖСТ  $\leq 6$  мм и БЭН 2 степени) уровень лептина значимо ( $p < 0,001$ ) был ниже ( $< 6,0$  нг/л) по сравнению с пациентами без признаков ТН. Отмечались средние и высокие корреляции между уровнем лептина и изучаемыми показателями: прямая с ИМТ ( $r=0,56$ ;  $p=0,0002$ ) и с КЖСТ ( $r=0,81$ ;  $p < 0,0001$ ) и обратная с БЭН ( $r=-0,54$ ;  $p=0,0004$ ). Это свидетельствует о том, что при истощении запасов жировой ткани и дефиците белков в организме у больных ЦП содержание лептина в крови снижается.

Таким образом, о нарушении трофологического статуса у больных ЦП можно судить по показателям уровня лептина. С увеличением выраженности белково-энергетической и трофологической недостаточности содержание лептина в сыворотке крови у обследованных пациентов снижается.

Как известно, ЦП является конечной стадией развития алкогольной болезни печени и хронического вирусного гепатита. У всех больных ЦП имеют место психоэмоциональные расстройства, характеризующиеся разнообразием клинических проявлений, к которым относятся повышенная раздражительность, эмоциональная лабильность, плаксивость, подавленное настроение, негативизм, снижение инициативы, заторможенность, нарушение формулы сна, нередко депрессии. Клинические симптомы психоэмоциональных нарушений, указывающие на вовлечение в процесс центральной нервной системы у пациентов с циррозом обусловлены развивающейся у них печеночной недостаточности, что приводит к патологическому изменению функции головного мозга. Это нашло свое отражение в нарушении биоэлектрической активности головного мозга при проведении электроэнцефалографического исследования (табл. 7).

Таблица 7

Показатели фоновой ЭЭГ у больных циррозом печени в зависимости от выраженности печеночной энцефалопатии ( $M \pm m$ )

| Показатели |                | Печеночная энцефалопатия |                       |                           | P   |
|------------|----------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|---|
|            |                | 0-I стадия<br>(n = 22)   | II стадия<br>(n = 18) | III-IV стадия<br>(n = 12) |   |
|            |                | 1                        | 2                     | 3                         |   |
| α-ритм     | Индекс, %      | 38,8±4,1                 | 31,2±6,0              | 32,5±3,0                  | ns  |
|            | Амплитуда, мкВ | 33,1±3,7                 | 41,8±2,4              | 46,2±2,9                  | P <sub>1-2</sub> = 0,03<br>P <sub>1-3</sub> = 0,001 |

|  |             |         |         |         |  |
|--|-------------|---------|---------|---------|--|
|  | Частота, Гц | 8,9±0,1 | 7,6±0,1 | 6,7±0,5 | P <sub>1-2</sub> < 0,001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> < 0,001 |
|--|-------------|---------|---------|---------|--|

У больных ЦП в зависимости от выраженности печеночной энцефалопатии нарушение биоэлектрической активности головного мозга на фоновой ЭЭГ отразилось преимущественно на параметрах альфа-ритма. Были отмечены корреляции: высокая обратная ( $r=-0,94$ ;  $p=0,001$ ) между выраженностью ПЭ и частотой альфа-ритма и средняя прямая ( $r=0,55$ ;  $p=0,01$ ) между выраженностью ПЭ и амплитудой альфа-ритма. То есть, при более выраженной печеночной энцефалопатии на ЭЭГ регистрируется более низкая частота альфа-ритма и более высокая амплитуда альфа-ритма. На реактивной ЭЭГ при выполнении ориентировочной нагрузки ОГ (открыть глаза) у больных с декомпенсированным ЦП (ПЭ III-IV стадии) в 70% случаев наблюдались неполная (нечеткая) и парадоксальная (инвертная) реакция зрительного и слухового анализаторов, а это в 2,5 раза больше, чем у пациентов с компенсированным ЦП (ПЭ 0-I стадии). При проведении ориентировочной нагрузки ЗГ (закрыть глаза) почти у 60% пациентов независимо от степени выраженности печеночной энцефалопатии на ЭЭГ альфа-ритм восстановился не полностью. При оценке реакции активации корковых анализаторов РФС (ритмическая фотостимуляция) у больных циррозом с ПЭ III-IV стадии в 100% случаев на ЭЭГ отсутствовала РУР (реакция усвоения ритма). В то время как у пациентов с ПЭ II стадии более чем в 50% случаев наблюдалась слабая РУР (< 8 Гц), а с ПЭ 0-I стадии ответная реакция была в собственном ритме (8-13 Гц).

На реактивной ЭЭГ у пациентов с циррозом были выявлены изменения, обусловленные ответными реакциями на функциональные нагрузки: нечеткая и парадоксальная ориентировочные реакции на пробу ОЗ; неполное восстановление альфа-ритма на пробу ЗГ; отсутствие или слабо выраженная реакция усвоения ритма на пробу РФС. Обнаруженные изменения дают возможность повысить чувствительность ЭЭГ исследования и с высокой точностью выявлять ранние стадии печеночной энцефалопатии, а также позволяют оценить тяжесть течения цирроза (степень выраженности ПЭ). При утяжелении ЦП падает реактивность к внешним воздействиям (функциональным нагрузкам), в результате чего уменьшается длительность и четкость ориентировочных реакций, возрастает быстрота ее угасания.

Морфологические признаки поражения головного мозга у больных, умерших от цирроза печени, нами изучались по протоколам патологоанатомического исследования (табл. 8).

Было установлено, что периваскулярный и перицеллюлярный отек, обусловленный, по-видимому, общей интоксикацией, наблюдался у всех пациентов, умерших от цирроза, независимо от его этиологии. Однако при вирусном и сочетанном ЦП в отличие от алкогольного ЦП чаще встречались умеренный и выраженный отек в виде расширения периваскулярных и перицеллюлярных пространств (в диапазоне 77,8-100% против 65,4-69,2% соответственно), отек нейропиля и проводящих путей (66,7% и 77,8% против 11,5% соответственно).

Почти у всех больных, умерших от цирроза, имели место дистрофические изменения нейронов в виде сморщивания цитоплазмы с признаками саттелитоза и нейронофагии. Некробиотически измененные нейроны (кариопикноз, кариорек-



сис, кариоцитолис, тигролизис) чаще выявлялись у пациентов с вирусной и сочетанной этиологией ЦП в отличие от алкогольного генеза ЦП (55,6% и 66,7% против 26,9% соответственно).

Таблица 8

Данные морфологического исследования головного мозга при аутопсии у больных циррозом печени различной этиологии

| Показатели                        |      | Этиология цирроза печени |                       |                         | P м/гр. | P парн.  |
|-----------------------------------|------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|---------|--|
|                                   |      | вирусная<br>(n = 9)      | сочетанная<br>(n = 9) | алкогольная<br>(n = 26) |         |  |
|                                   |      | 1                        | 2                     | 3                       |         |  |
| Периваскулярный отек              | абс. | 9                        | 9                     | 26                      | 1,0     | ns   |
|                                   | %    | 100                      | 100                   | 100                     |         |  |
| Перицеллюлярный отек              | абс. | 9                        | 9                     | 26                      | 1,0     | ns   |
|                                   | %    | 100                      | 100                   | 100                     |         |  |
| Отек нейропиля и проводящих путей | абс. | 7                        | 6                     | 3                       | 0,001   | P <sub>1-3</sub> = 0,04<br>P <sub>2-3</sub> = 0,04   |
|                                   | %    | 77,8                     | 66,7                  | 11,5                    |         |  |
| Дистрофия нейронов                | абс. | 9                        | 9                     | 21                      | 1,0     | ns   |
|                                   | %    | 100                      | 100                   | 80,8                    |         |  |
| Некробиоз нейронов                | абс. | 5                        | 6                     | 7                       | 0,58    | ns   |
|                                   | %    | 55,6                     | 66,7                  | 26,9                    |         |  |
| Наличие глиалиновых шаров         | абс. | 3                        | 3                     | 4                       | 0,45    | ns   |
|                                   | %    | 33,3                     | 33,3                  | 15,4                    |         |  |
| Пролиферация глиальных элементов  | абс. | 0                        | 0                     | 5                       | 0,30    | ns   |
|                                   | %    |                          |                       | 19,2                    |         |  |
| Участки обнажения нейропиля       | абс. | 0                        | 0                     | 6                       | 0,23    | ns   |
|                                   | %    |                          |                       | 23,1                    |         |  |
| Полнокровие сосудов               | абс. | 7                        | 6                     | 19                      | 0,98    | ns   |
|                                   | %    | 77,8                     | 66,7                  | 73,1                    |         |  |
| Эксудативный васкулит             | абс. | 6                        | 5                     | 0                       | 0,01    | P <sub>1-3</sub> = 0,001<br>P <sub>2-3</sub> = 0,001 |
|                                   | %    | 66,7                     | 55,6                  |                         |         |  |
| Диapedезные кровоизлияния         | абс. | 3                        | 4                     | 8                       | 0,82    | ns   |
|                                   | %    | 33,3                     | 44,5                  | 30,8                    |         |  |
| Субарохноидальные кровоизлияния   | абс. | 4                        | 4                     | 4                       | 0,34    | ns   |
|                                   | %    | 44,5                     | 44,5                  | 15,4                    |         |  |
| Наличие гранул гемосидерина       | абс. | 1                        | 2                     | 10                      | 0,45    | ns   |
|                                   | %    | 11,1                     | 22,2                  | 38,5                    |         |  |

Признаки эксудативного васкулита в виде отека и плазматического пропитывания сосудистой стенки, набухания эндотелия с лимфолейкоцитарной инфильтрацией стенки сосуда были выявлены более чем в половине случаев только у пациентов с ЦП вирусного и сочетанного генеза (55,6% и 66,7% соответственно). У них также в три раза чаще встречались субарохноидальные периваскулярные кровоизлияния в сравнении с больными алкогольным циррозом.

Интересен тот факт, что в 38,5% случаев у пациентов, умерших от алкогольного цирроза, в цитоплазме нейронов и периваскулярных пространствах выявлялись гранулы гемосидерина (железосодержащего пигмента). Известно, что гемосидерофаги появляются на четвертые сутки после любого кровоизлияния. Так как гранулы гемосидерина чаще встречались у больных ЦП алкогольного генеза, можно предположить, что этиловый спирт оказывает непосредственное токсическое действие на эндотелий сосудов, вызывая хронические мелкие кровоиз-

лияния. Тогда как при ЦП, в этиологии которого играет роль HBV- и HCV-инфекция (вирусные и сочетанные циррозы), вероятно, имеют место более острые (свежие) диапедезные и субарохноидальные кровоизлияния вследствие нарушения свертываемости крови. В результате этого при гистологическом исследовании гранулы гемосидерина не выявляются, так как не успевает наступить процесс организации и рассасывания геморрагических инфильтраций.

Таким образом, у пациентов, умерших от цирроза вирусной и сочетанной (вирус+алкоголь) этиологии, были выявлены более тяжелые морфологические признаки поражения головного мозга: отек-набухание вещества мозга, повреждение нейронов (их некробиоз), геморрагические изменения и явления васкулита, которые преимущественно локализовались в коре, подкорковых стволовых структурах, мозжечке и продолговатом мозге. Полученные результаты, возможно, обусловлены нейротоксическим действием гепатотропных вирусов HBV, HCV.

Кроме того, следует отметить, что у всех больных, умерших от алкогольного ЦП, имел место мелкоузловой монолобулярный цирроз, тогда как в 55% случаев у пациентов, умерших от ЦП вирусного и сочетанного генеза, был выявлен мелкокрупноузловой мономультилобулярный цирроз. Более тяжелая форма ЦП (микромacroнодулярная) у пациентов с вирусной и сочетанной этиологией заболевания, вероятно, обусловлена именно повреждающим действием на печень гепатогенных вирусов.

Клиническая практика свидетельствует о большом распространении хронических заболеваний печени, при этом присоединение психопатологических расстройств существенно ухудшает течение соматического заболевания, оказывает дезадаптирующее влияние на пациентов и приводит к инвалидизации. Поэтому одной из главных задач, поставленной в настоящей работе, было исследование психологических и личностных особенностей у больных ХГ и ЦП различной этиологии, и определение взаимосвязи клинического течения хронических заболеваний печени с выявленными психоэмоциональными нарушениями (табл. 9).

Таблица 9

Показатели психологического теста СМИЛ у здоровых и пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени (Me; Q<sub>1</sub>:Q<sub>3</sub>)

| № | Шкала           | Контрольная группа   | Хронические гепатиты | Циррозы печени      | P  |
|---|-----------------|----------------------|----------------------|---------------------|--|
|   |                 | n = 40               | n = 208              | n = 139             |  |
|   |                 | 1                    | 2                    | 3                   |  |
| 1 | Ипохондрия      | 37,0<br>30,9 : 43,4  | 54,4<br>47,1 : 60,4  | 53,9<br>47,1 : 58,7 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001                             |
| 2 | Депрессия       | 41,1<br>31,3 : 46,5  | 55,3<br>46,2 : 61,1  | 59,0<br>49,9 : 68,6 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> = 0,003 |
| 3 | Истерия         | 41,9<br>36,5 : 48,9  | 53,5<br>46,7 : 58,2  | 57,1<br>48,9 : 64,4 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> = 0,001 |
| 4 | Психопатия      | 30,2<br>27,7 : 36,7  | 49,7<br>41,7 : 57,6  | 48,0<br>37,4 : 56,9 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001                             |
| 6 | Паронойяльность | 39,8<br>32,6 : 44,1  | 54,6<br>44,1 : 66,2  | 58,9<br>46,2 : 69,1 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> = 0,01  |
| 7 | Психастения     | 17,2<br>- 0,6 : 41,6 | 45,6<br>35,9 : 55,7  | 39,5<br>30,3 : 52,3 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001                             |

|   |             |                     |                     |                     |                       |
|---|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 8 | Шизоидность | 23,1<br>8,9 : 42,0  | 47,9<br>38,4 : 56,5 | 43,6<br>34,4 : 56,4 | $P_{1-(2-3)} < 0,001$ |
| 9 | Гипомания   | 35,4<br>26,7 : 44,5 | 49,7<br>41,4 : 58,2 | 49,5<br>41,9 : 57,2 | $P_{1-(2-3)} < 0,001$ |

При анализе усредненного личностного профиля по шкалам СМИЛ у обследованных контрольной группы не выявлялось статистически значимых различий ( $p < 0,001$ ) эмоциональных реакций и нарушений психологического статуса в сравнении с больными хроническим гепатитом и циррозом печени. Тогда как у большинства пациентов с ХГ и ЦП было отмечено повышение усредненных показателей (более 50Т-баллов) личностного психологического профиля, что рассматривается рядом авторов [Плотникова Е.Ю., 2002; Овчинников Б.В., 2005], как актуальное психическое состояние, характеризующее реакцию пациента на болезнь.

Было установлено, что как при гепатите, так и циррозе повышение показателей теста СМИЛ (более 50Т-баллов) наблюдалось по отдельным шкалам: 1-ипохондрии, 2-депрессии, 3-истерии и 6-паранойальности. Шкалы 1, 2, 3 относятся к так называемой «невротической триаде», определяющей психологический портрет хронического больного и тип реагирования на болезнь. У пациентов в группах ХГ и ЦП «невротическая триада» наблюдалась в диапазоне 50-60% случаев с преобладанием всех или каких-либо двух шкал. На основании этого характерными чертами психологического профиля больных ХГ и ЦП являлись пессимистическое отношение к своим проблемам, требовательность, неудовлетворенность проводимым лечением, депрессивные реакции, подавленность, множество соматических жалоб, фиксация на собственном состоянии по типу «ухода в болезнь». На фоне астенического синдрома, эмоциональной напряженности, тревожности у пациентов часто возникали мысли о фатальности заболевания. Забота о здоровье приобретала для них сверхценный характер, доминировала в системе личностных ценностей, что проявлялось снижением уровня активности, сужением круга интересов, отрывом от социальной жизни. Для больных было свойственно угнетенность или возбуждение, нарушение сна, раздражительность, плаксивость. Следует отметить, что у пациентов в группе ЦП преобладали депрессивные реакции, тогда как в группе ХГ – реакции тревоги и эмоциональной лабильности.

Формирование невротической реакции на болезнь у больных ХГ и ЦП, с доминированием ипохондрических, депрессивных, истерических или паранойальных проявлений, можно отнести к группе «повышенного риска», которая предоставляет потенциальную возможность формирования болезни при отсутствии еще каких-либо манифестных нарушений функций организма, и осложнять реабилитацию больных. Для таких лиц характерна пониженная стресс-устойчивость, реализующаяся в уменьшающейся избирательности реагирования на экзогенные воздействия и в сужении диапазона социальных контактов.

Была выявлена взаимосвязь шкал «невротической триады» теста СМИЛ с астеническими проявлениями (нарушение сна, чувство усталости, быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания, памяти, цефалгия, тревожность) и вегетативными симптомами (тахикардия, ощущение сердцебиения, нехватки воздуха, потливость, гипергидроз ладоней), а также с субъективными жалобами характерными для болевого и диспептического синдромов у пациентов с ХГ и ЦП

различной этиологии. Следует отметить, что нарушение психоэмоциональных, поведенческих и вегетативных реакций у больных с «невротической триадой» является основой в формировании психовегетативного синдрома.

С учетом того, что у большинства больных ХГ и ЦП в результате оценки психологического профиля определена невротическая реакция на болезнь, был проведен анализ уровня тревожности и депрессии (табл. 10).

Таблица 10

Показатели уровня тревожности и депрессии у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени (Me; Q<sub>1</sub>:Q<sub>3</sub>)

| Показатели             | Контрольная группа | Хронические гепатиты | Циррозы печени  | P  |
|------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|--|
|                        | n = 40             | n = 208              | n = 139         |  |
|                        | 1                  | 2                    | 3               |  |
| Реактивная тревожность | 19,6<br>14 : 25    | 31,3<br>23,5 : 39    | 35,6<br>29 : 43 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> < 0,001 |
| Личностная тревожность | 34,5<br>29,5 : 37  | 42,6<br>35 : 51      | 49,9<br>42 : 56 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001<br>P <sub>2-3</sub> < 0,001 |
| Уровень депрессии      | 14,8<br>14 : 15,5  | 19,5<br>17 : 23      | 21,1<br>18 : 24 | P <sub>1-(2-3)</sub> < 0,001                             |

Результаты проведенного тестирования показали, что у больных ХГ и ЦП уровень реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности по Спилбергеру-Ханину, а также показатели уровня депрессии по шкале самооценки Бека достоверно (p<0,001) были выше, в отличие от обследованных контрольной группы. У пациентов с ХГ и ЦП высокий уровень ЛТ наблюдался в диапазоне 50-60%, а высокий уровень РТ – лишь в 10-20% случаев. При этом если показатели РТ не выходили за пределы умеренной степени (менее 46 баллов), то ЛТ находилась на высоком уровне, что свидетельствует о наличии невротического конфликта. Повышенный уровень тревожности как реактивной (в половине случаев), так и личностной (более чем в 80% случаев) у больных ХГ и ЦП определяет более устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающий с соответствующей реакцией тревоги, беспокойством, эмоциональной неуравновешенностью и высокой психической реактивностью на соматическое заболевание, а также формированием защитных механизмов психологической адаптации к болезни и окружающим обстоятельствам, ее сопровождающих.

Особенности психологического профиля и выявленные психоэмоциональные нарушения у больных ХГ и ЦП характеризовались широким спектром депрессивных проявлений. Для уточнения уровня депрессии всем пациентам было предложено заполнить опросник Бека (табл. 11).

Таблица 11

Частота встречаемости депрессивных нарушений у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени

| Показатели           |      | Контрольная группа | Хронические гепатиты | Циррозы печени | P  |
|----------------------|------|--------------------|----------------------|----------------|--|
|                      |      | n = 40             | n = 208              | n = 139        |  |
|                      |      | 1                  | 2                    | 3              |  |
| Отсутствие депрессии | абс. | 40                 | 88                   | 40             | P <sub>1-2</sub> < 0,001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,001 |
|                      | %    | 100                | 42,3                 | 28,8           |  |

|              |           |   |            |            |    |
|--------------|-----------|---|------------|------------|----|
| Субдепрессия | абс.<br>% | - | 82<br>39,4 | 54<br>38,8 | ns |
| Депрессия    | абс.<br>% | - | 38<br>18,3 | 45<br>32,4 | ns |

При анализе уровня депрессии по шкале самооценки Бека у 40% пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени определялись клинические проявления, характеризующиеся как субсиндромальная депрессия. В 18,3% случаев у больных ХГ и в 32,4% у пациентов с ЦП уровень депрессии соответствовал клиническим проявлениям депрессивного состояния, что являлось основанием для проведения консультации психиатра. В результате клинико-психопатологического обследования депрессивное состояние, наблюдаемое у данного контингента больных, было квалифицировано психиатром как соматизированная депрессия. Тогда как в контрольной группе не наблюдалось ни одного клинического случая депрессивных нарушений. Частота встречаемости клинически выраженных субдепрессивных и депрессивных проявлений по шкале Бека была достоверно взаимосвязана со шкалой «депрессии» индивидуально-психологического профиля СМИЛ. Между ними определялась высокая прямая взаимосвязь ( $r=0,88$ ;  $p=0,0006$ ), что объективизирует диагностику депрессивных нарушений.

В клинической картине ХГ и ЦП субдепрессивные и депрессивные нарушения проявлялись основными симптомами депрессии (анергия, ангедония, подавленное настроение, пессимистическая оценка своего будущего, когнитивные нарушения), а у некоторых больных в сочетании с симптомами тревоги. Также у пациентов наблюдались и другие проявления депрессивного симптомокомплекса: идеи малоценности, ущербности, мысли о смерти, не достигающие суицидальных замыслов. Кроме того, с достаточно высокой частотой выявлялись общие соматовегетативные нарушения (цефалгии, кардиалгии, тахикардия, ощущение нехватки воздуха, потливость, инсомнии, снижение аппетита и массы тела). Следует отметить, что соматовегетативные симптомы в структуре депрессивных расстройств являются биологическими составляющими и включены в диагностический круг соматизированной депрессии.

Современная медицина при изучении болезней исходит из признания единства соматического и психического, организма и личности во всей сложности их отношений. В общей проблеме психосоматических взаимоотношений выделяют два главных аспекта: влияние психических факторов на соматическую сферу человека и влияние соматических факторов на психику человека. В настоящей работе были изучены психосоматические взаимоотношения, обусловленные этиологией и типом прогрессирования ХГ и ЦП, генотипом вируса HCV, длительностью вирусного инфицирования и алкоголизацией, тяжестью течения заболевания с учетом активности воспалительного процесса (синдрома цитолиза), гистологической активности и стадии фиброза, а также пола пациентов.

При изучении влияния этиологического фактора заболевания на психологическое состояние пациентов было установлено, что у большинства больных ХГ и ЦП (от 50% до 70%) отмечалось преобладание в профиле СМИЛ шкал «невротической триады» (ипохондрии, депрессии, истерии) и б-паранойяльности с повышением показателей более 50Т-баллов. Поэтому значительных отличий в психо-

логическом портрете пациентов, как при гепатите, так и при циррозе в зависимости от этиологии заболевания не отмечалось. Частота выявления тревожности (реактивной, личностной) по степени выраженности (низкая, умеренная, высокая) также не зависела от этиологии ХГ и ЦП. Но при этом имелись различия параметров отдельных шкал теста СМИЛ, уровня тревожности и депрессии в группах обследованных больных. При циррозе печени более значительные эмоциональные реакции и нарушение психологического статуса определялись у больных ЦП вирусного генеза. В этой группе было выявлено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) повышение показателей по трем шкалам профиля СМИЛ (2-депрессии, 4-психопатии и 6-паранойяльности), а также выраженности тревожности как реактивной, так и личностной, что определяло депрессивную реакцию с дисфорическим компонентом – напряженностью, злобностью и недовольством. Кроме того, среди пациентов с вирусным ЦП в 38,9% случаев (у 14 больных из 36) были выявлены признаки маскированной депрессии в отличие от пациентов, страдающих алкогольным ЦП, при котором депрессия наблюдалась в 1,5 раза реже. Психоэмоциональные нарушения у больных вирусным циррозом, возможно, связаны с отношением этой группы пациентов к своему заболеванию, осознающих неизбежный неблагоприятный прогноз и исход болезни. Напротив, при ХГ менее выраженные эмоциональные реакции и нарушение психологического статуса отмечались у пациентов с вирусной этиологией гепатита. В данной группе больных были ниже показатели по всем шкалам теста СМИЛ (статистически значимые по пяти из восьми шкал) и в 2 раза реже встречались депрессивные реакции в сравнение с ХГ в этиологии которого, играет роль алкогольный фактор.

Установлено, что у каждого второго пациента с HBV и HCV этиологией заболевания наблюдался среднепрогрессирующий, а практически у каждого четвертого больного – быстро прогрессирующий или медленно прогрессирующий варианты течения вирусных гепатитов. В зависимости от типа прогрессирования ХВГ более выраженные нарушения психологического профиля наблюдались у пациентов при медленно прогрессирующем и быстро прогрессирующем течении гепатита. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) отмечались по шкалам теста СМИЛ: 1-ипохондрии, 7-психастении и 8-шизоидности. Выявленные у больных ХВГ психологические особенности, характеризующиеся ипохондрией и эмоциональной неустойчивостью, возможно, связаны с нейротоксическим действием вирусов HBV и HCV: длительной персистенцией вирусной инфекции в организме (при медленно прогрессирующем течении) и высокой контагиозностью гепатогенных вирусов (при быстро прогрессирующем течении).

Более чем в половине случаев (53,0%) у пациентов с активной HCV-инфекцией определялся 1b генотип, у 1/4 части (25,8%) – 2a или 3ac и у каждого пятого (21,2%) – смешанный (1b, 2a, 3ac) генотип ВГС. В зависимости от генотипа вируса HCV более выраженные психоэмоциональные нарушения отмечались у больных с 1b и смешанным (1b, 2a, 3ac) генотипом ВГС. Параметры психологического профиля превышали 50Т-баллов у 55% пациентов этих групп в отличие от больных с 2a и 3ac генотипом ВГС. Статистически значимые различия были получены по двум шкалам теста СМИЛ (3-истерии, 7-психастении) и имелась значимая ( $p < 0,05$ ) тенденция к увеличению показателей уровня тревожности (реак-

тивной, личностной) и депрессии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что генотип HCV-1b ассоциируется не только с более тяжелым течением заболевания, но и с высоким уровнем тревожных (60,8%) и депрессивных (56,9%) реакций у пациентов с вирусным гепатитом.

При изучении влияния длительности персистенции вирусной инфекции HBV, HCV и алкоголизации на психологический статус пациентов с ХГ и ЦП было установлено, что независимо от продолжительности вирусемии и алкогольного анамнеза в психологическом профиле СМИЛ также преобладали шкалы «невротической триады» и «паранойяльности», что является признаком невротической реакции на основное заболевание в виде снижения фона настроения, повышения тревожности, эмоциональной лабильности.

У больных ХГ вирусной и сочетанной этиологии при длительности инфицирования HBV, HCV более 10 лет статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия отмечались по трем шкалам теста СМИЛ (1-ипохондрия, 3-истерия, 7-психастения), реактивной тревожности и уровню депрессивных реакций, определяющих склонность к соматогенной ипохондриии с многочисленными астено-невротическими, вегетативными и соматическими проявлениями. Это, вероятно, обусловлено тем, что при длительном персистировании вирусов HBV, HCV в организме происходит и более продолжительное его нейротоксическое действие. Напротив, клинически более выраженные эмоциональные реакции и нарушения психологического статуса были выявлены у пациентов с ЦП вирусного и сочетанного генеза с продолжительностью инфицирования HBV, HCV менее 10 лет. В данной группе отмечалось повышение показателей по семи из восьми шкал профиля СМИЛ и параметров тревожности (реактивной и личностной), что выявляет состояние общей дезадаптации личности и высокую степень психической напряженности. Формирование цирроза печени менее чем за 10 лет, возможно, обусловлено кроме генетической предрасположенности высокой контагиозностью вирусов HBV, HCV, а значит и их выраженным нейротоксическим действием.

При длительном употреблении алкоголя (в течение более 10 лет) психоэмоциональные нарушения наблюдались у пациентов, как с гепатитом, так и с циррозом, которые отразились в повышенном уровне показателей по всем шкалам психологического профиля. Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия отмечались по трем шкалам теста СМИЛ (1-ипохондриии, 4-психопатии, 7-психастении) и параметров тревожности (реактивной, личностной) у больных ЦП, определяющих невротическую реакцию пациентов на соматическую патологию, проявляющуюся высокой степенью психической напряженности и общей дезадаптацией. Выявленные психологические особенности могут быть связаны с токсическим действием этанола в целом на организм больного, в том числе и на центральную нервную систему.

Представленные результаты показывают, что частота выявленных психоэмоциональных нарушений определяется продолжительностью периодов воздействия основных этиологических факторов заболевания (вирусемии HBV, HCV и алкоголизации). Следует учитывать и тот факт, что диагностика патологии печени, особенно вирусного происхождения является существенной ятрогенией для пациентов, у которых ранее заболевание протекало бессимптомно на фоне показателей

полного психофизического здоровья, психотравматическое переживание такого характера при определенной предрасположенности может проявить данные психоэмоциональные нарушения.

При рассмотрении взаимосвязи тяжести течения заболевания с психологическим статусом пациентов было установлено, что развитие психоэмоциональных нарушений у больных ХГ не зависит от выраженности воспалительного процесса (синдрома цитолиза). Все показатели психологического профиля, а также уровень тревожности и депрессии не отличались в группах пациентов с синдромом цитолиза и без такового. Напротив, у большинства пациентов с высокой гистологической активностью и тяжелой стадией фиброза отмечалось повышение показателей по всем шкалам теста СМИЛ (57,3%) и увеличение уровня депрессии по шкале Бека (68,3%). Наблюдалось статистически значимое ( $p=0,02$ ) увеличение уровня депрессии у больных с высокой гистологической активностью процесса в печени и определялось достоверное ( $p<0,05$ ) повышение по трем шкалам профиля СМИЛ (3-истерии, 6-паранойяльности и 7-психастении) у пациентов с III-IV стадией фиброза. Следовательно, можно предположить, что формирование психоэмоциональных нарушений у больных ХГ зависит от тяжести патологического процесса в печени (гистологической активности и стадии фиброза).

Была выявлена взаимосвязь тяжести цирроза печени по классам Child-Pugh, включающей признаки печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии с психологическим статусом пациентов. У больных ЦП класса А отмечалось статистически значимое ( $p<0,05$ ) повышение показателей по пяти шкалам теста СМИЛ (1-ипохондрии, 3-истерии, 4-психопатии, 7-психастении, 8-шизоидности), что определяло реакцию соматической тревоги и эмоциональной неустойчивости; у пациентов с ЦП класса С – по трем шкалам (2-депрессии, 3-истерии, 6-паранойяльности), уровню реактивной тревожности и депрессии, что определяло депрессивную реакцию с дисфорическим компонентом. Это, вероятно, можно объяснить развивающимися тяжелыми осложнениями цирроза, в том числе степенью выраженности печеночной энцефалопатии. Так, эмоциональные реакции и личностно-психологические особенности при ЦП в стадии компенсации обусловлены менее выраженной энцефалопатией, тогда как при ЦП в стадии декомпенсации развивающиеся осложнения заболевания вызывают значительное утяжеление, как соматического, так и психического состояния пациентов.

Изменения психологического профиля пациентов, их реактивная и личностная тревожность, а также уровень депрессии были изучены в зависимости от выраженности трофологической недостаточности. Белково-энергетическая недостаточность у больных циррозом печени определялась в 80% случаев, причем почти у 40% пациентов – средней степени тяжести. Была установлена взаимосвязь между трофологическим и психологическим статусом обследованных пациентов. С увеличением у больных ЦП трофологической недостаточности происходило статистически значимое учащение выявления клинически выраженных тревожных и депрессивных реакций.



Актуальное психическое состояние определяет особенности психологического профиля больных. Так, повышенные показатели по шкалам теста СМИЛ, в частности, истерии отражают у пациентов с ЦП стремление к демонстрации болезни и поиск сочувствия; шизоидности может указывать на стремление к сужению контактов; паранойяльности характеризует существование определенных убеждений по поводу своего заболевания и определенных требований, исходящих из односторонних представлений, часто негативно окрашенных при депрессии; ипохондрии фиксацией на пессимистических мыслях о своей болезни или убежденности в ошибочности диагностики, наличия другого заболевания. Влияние тяжести цирроза печени на уровень депрессивных нарушений подтверждается данными, полученными по опроснику Бека, где наиболее высокие показатели по суммарной оценке шкалы составили 24-25 баллов, соответствующие критериям клинически значимой депрессии у больных ЦП класса С по Child-Pugh. Клинический анализ выявленных депрессивных нарушений показал, что для пациентов с декомпенсированным ЦП в большей степени была характерна эмоциональная тусклость и ангедония (снижение интереса и удовольствия к делам и событиям, которые ранее были приятны), чем снижение настроения, также была выражена анергия, расстройства сна, нарушение концентрации внимания и некоторая замедленность в мышлении.

При анализе взаимосвязи показателей психологического статуса и пола обследованных пациентов было установлено, что в результате преобладания тех или других шкал в тесте СМИЛ характерными чертами психологического профиля для мужчин является реакция соматической тревоги, а для женщин – депрессивная реакция. Выявленная у женщин в 50% случаев высокая реактивная тревожность и в 80% – высокая личностная тревожность определяют более устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающий и реагировать на него состоянием тревоги, беспокойством, неуравновешенностью и высокой эмоциональной реактивностью на соматическую патологию. Тогда как у мужчин уровень реактивной тревожности статистически значимо ( $p < 0,01$ ) был ниже, что указывает на меньшую эмоциональную значимость ситуации и сохранность адаптационных систем. У женщин также отмечался высокий уровень депрессивных нарушений, у них соматизированная депрессия встречалась в 2,5 раза чаще в отличие от мужчин. В результате чего чувство телесного неблагополучия усугублялось за счет свойственной маскированной депрессии соматовегетативных нарушений: астении со снижением физической активности, болевых ощущений и других соматизированных симптомов (нарушение сна, головокружение, тремор, тахикардия, диспноэ, снижение массы тела и диспепсические явления: горечь, сухость во рту, запоры, метеоризм).

Печень играет значительную роль в метаболизме серотонина, как в его синтезе, так и инактивации. Нарушение нормального функционирования печени сопровождается значительным изменением содержания серотонина в крови, обусловленного нарушением детоксикационной функции печени и портосистемным шунтированием, способствующим проникновению в кровь серотонина из поврежденных гепатоцитов. Количественное определение серотонина проводилось с

использованием иммуноферментного набора SEROTONIN ELISA (RE 59121), норма серотонина до 200 нг/мл.

Нами было изучено влияние тяжести патологического процесса в печени на показатели уровня серотонина у больных ХГ и ЦП. Статистически значимо ( $p=0,003$ ) отмечалось повышение содержания серотонина в крови у пациентов с синдромом цитолиза, как при гепатитах, так и при циррозах, определялась прямая взаимосвязь между воспалительным процессом и уровнем серотонина у больных ХГ ( $r=0,76$ ;  $p=0,0001$ ) и ЦП ( $r=0,59$ ;  $p=0,006$ ). Также статистически значимо ( $p=0,04$ ) отмечалось увеличение концентрации серотонина в крови у больных ХГ с тяжелой стадией фиброза, между этими показателями была выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,48$ ;  $p=0,03$ ). Значимых различий между стадией печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП и уровнем серотонина получено не было. Но была установлена слабая прямая корреляция ( $r=0,36$ ;  $p=0,02$ ), указывающая на то, что с нарастанием выраженности ПЭ увеличивалось содержание серотонина в крови у больных циррозом печени.

Важная роль в функционировании ЦНС принадлежит концентрации медиаторов, в том числе и серотонина. Серотонин, являющийся одним из основных медиатором центральной нервной системы, принимает участие в различных физиологических процессах как фактор передачи нервных импульсов, осуществляя нормальные психофизиологические реакции. Нарушение обмена серотонина, изменение его концентрации в ЦНС взаимосвязано с психоэмоциональными расстройствами психической деятельности.

Изменения психоэмоционального состояния у больных ХГ и ЦП, в основном, касались шкал «невротической триады» теста СМИЛ и уровня депрессии по шкале Бека. В связи с этим были изучены показатели содержания серотонина в крови в зависимости от психологических особенностей пациентов (табл. 12).

Таблица 12

Показатели уровня серотонина у больных ХГ и ЦП с высокими и низкими значениями шкал «невротической триады» профиля СМИЛ и уровня депрессии по шкале Бека (Me; Q<sub>1</sub>:Q<sub>3</sub>)

| Шкалы      | Показатели уровня серотонина (нг/мл) |                      |                  |                      |                 |                      |                  |                      | P                      |
|------------|--------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|-----------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------------|
|            | Хронические гепатиты                 |                      |                  |                      | Циррозы печени  |                      |                  |                      |                        |
|            | низкие значения                      |                      | высокие значения |                      | низкие значения |                      | высокие значения |                      |                        |
|            | 1                                    |                      | 2                |                      | 3               |                      | 4                |                      |                        |
|            | n                                    | Me                   | n                | Me                   | n               | Me                   | n                | Me                   |                        |
| Ипохондрия | 11                                   | 175,9<br>148,4:232,6 | 9                | 200,7<br>163,5:242,2 | 9               | 218,1<br>157,3:250,5 | 11               | 214,7<br>157,3:254,9 | ns                     |
| Депрессия  | 11                                   | 190,7<br>166,6:217,1 | 9                | 187,8<br>150,1:238,1 | 9               | 201,0<br>157,3:249,7 | 11               | 256,8<br>249,7:275,6 | P <sub>3-4</sub> =0,04 |
| Истерия    | 13                                   | 166,4<br>148,4:198,7 | 7                | 202,0<br>173,9:242,2 | 6               | 205,6<br>157,3:249,7 | 14               | 240,6<br>209,7:255,6 | ns                     |
| Шкала Бека | 13                                   | 184,4<br>169,7:201,6 | 7                | 199,0<br>151,7:242,2 | 8               | 190,4<br>156,3:227,3 | 12               | 255,0<br>228,3:285,3 | P <sub>3-4</sub> =0,01 |

Выявлены статистически значимое повышение содержания серотонина в сыворотке крови у пациентов с циррозом по 2 шкале профиля СМИЛ ( $p=0,04$ ) и по шкале Бека ( $p=0,01$ ), которые отражают уровень депрессивных нарушений.

Уровень депрессии взаимосвязан с тяжестью патологического процесса в печени, наиболее значительно выраженного при ЦП. Была выявлена прямая корреляция ( $r=0,46$ ;  $p=0,004$ ) между уровнями серотонина и депрессии. Более значительные проявления депрессивных реакций у больных циррозом соответствовали более высокому содержанию серотонина в сыворотке их крови.

Учитывая, что подавляющее число иммунорегуляторных эффектов опосредовано цитокинами, представляющими собой белковые вещества, регулирующие в макроорганизме процессы морфогенеза, регенерации тканей и иммунный ответ, в исследование был включен анализ продукции цитокинов мононуклеарами.

В результате исследования цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров периферической крови у пациентов с ХГ и ЦП нами установлено, что в условиях длительной антигенной стимуляции (вирус, алкоголь или их сочетание) наблюдается угнетение и истощение продукции как про-, так и противовоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и ИЛ-4). Низкое содержание про- и противовоспалительных цитокинов у ряда больных хроническими заболеваниями печени может быть обусловлено угнетением неспецифической защиты и иммунитета, истощением цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров при длительной антигенной стимуляции.

В нашем исследовании был проведен анализ связи выявленных психоэмоциональных нарушений у больных хроническими заболеваниями печени с показателями цитокинового профиля. Анализ средних показателей индивидуально-личностных характеристик у пациентов с повышенными значениями по шкалам «невротической триады» теста СМИЛ (ипохондрии, депрессии и истерии) позволил установить статистически значимое повышение синтеза, как базального так и стимулированного уровня ИФН- $\gamma$  ( $p<0,01$ ). При анализе наиболее значимых провоспалительных интерлейкинов, определялась зависимость продукции цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6 от показателей психологического профиля больных. Так было установлено статистически достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение стимулированного уровня ИЛ-2 и в 1,5-2 раза базального уровня ИЛ-6 при ипохондрических, депрессивных и истерических реакциях. При исследовании противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение базального и увеличение стимулированного уровня ИЛ-10 у пациентов с повышенными значениями по шкалам ипохондрии, депрессии и истерии профиля СМИЛ.

При оценке цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров у больных ХГ и ЦП с высокими значениями реактивной тревожности было выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) повышение синтеза стимулированного уровня ИЛ-2, ИЛ-10 и ИЛ-12. При высоких значениях личностной тревожности было установлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) повышение синтеза стимулированного уровня ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6. При исследовании содержания цитокинов в супернатантах у пациентов с наличием или отсутствием депрессии определялись статистически значимые различия ( $p<0,05$ ). Так у больных с субдепрессивными и депрессивными нарушениями отмечалось увеличение уровня цитокинов: ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12.

В проведенном исследовании были обнаружены определенные закономерности между уровнем цитокинов в супернатантах мононуклеаров и выраженностью психоэмоциональных реакций у больных хроническими заболеваниями печени. В частности, были выявлены взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов с психологическим профилем пациентов, уровнем тревожности и депрессии (табл. 13).

Таблица 13

Взаимосвязь содержания цитокинов в супернатантах с показателями психологического профиля СМИЛ, реактивной и личностной тревожностью, шкалой депрессии Бека (корреляции по Спирмену, r/p)

| Иммуноцитокнины                      |   | Шкалы индивидуально-психологический профиля СМИЛ |         |         |         |       |        |        |      | Тревожность |      | Шкала Бека |
|--------------------------------------|---|--|---------|---------|---------|-------|--------|--------|------|-------------|------|------------|
|                                      |   | 1  | 2       | 3       | 4       | 6     | 7      | 8      | 9    | РТ          | ЛТ   |            |
| ИФН- $\gamma$ ,<br>базальный уровень | r | 0,36   |         | 0,30    |         |       |        |        |      |             |      |            |
|                                      | p | 0,01   |         | 0,002   |         |       |        |        |      |             |      |            |
| ИФН- $\gamma$ ,<br>стимул-й уровень  | r | 0,52   | 0,45    | 0,48    |         |       |        |        |      |             | 0,30 | 0,51       |
|                                      | p | < 0,001  | 0,001   | < 0,001 |         |       |        |        |      |             | 0,02 | 0,0001     |
| ФНО- $\alpha$ ,<br>базальный уровень | r |  | 0,40    | 0,36    | 0,35    | 0,36  | 0,35   | 0,32   |      | 0,31        |      | 0,42       |
|                                      | p |  | 0,003   | 0,008   | 0,009   | 0,006 | 0,01   | 0,02   |      | 0,02        |      | 0,001      |
| ИЛ-2,<br>базальный уровень           | r |  |         | 0,35    |         |       |        |        |      |             |      | 0,38       |
|                                      | p |  |         | 0,009   |         |       |        |        |      |             |      | 0,004      |
| ИЛ-2,<br>стимул-й уровень            | r | 0,41   | 0,53    | 0,43    |         |       |        |        |      | 0,41        |      | 0,47       |
|                                      | p | 0,003  | <0,0001 | 0,001   |         |       |        |        |      | 0,002       |      | < 0,001    |
| ИЛ-4,<br>базальный уровень           | r | 0,36   |         |         |         |       |        |        |      |             |      |            |
|                                      | p | 0,01   |         |         |         |       |        |        |      |             |      |            |
| ИЛ-4,<br>стимул-й уровень            | r | 0,32   |         |         |         |       |        |        |      |             |      |            |
|                                      | p | 0,02   |         |         |         |       |        |        |      |             |      |            |
| ИЛ-6,<br>базальный уровень           | r | 0,32   |         |         | 0,31    |       |        |        |      | 0,40        |      | 0,33       |
|                                      | p | 0,02   |         |         | 0,02    |       |        |        |      | 0,003       |      | 0,01       |
| ИЛ-10,<br>базальный уровень          | r | - 0,40   | - 0,31  |         | - 0,45  |       | - 0,30 | - 0,37 |      |             |      |            |
|                                      | p | 0,005  | 0,02    |         | < 0,001 |       | 0,04   | 0,007  |      |             |      |            |
| ИЛ-10,<br>стимул-й уровень           | r |  |         | 0,47    |         | 0,36  |        |        | 0,30 | 0,31        |      | 0,40       |
|                                      | p |  |         | < 0,001 |         | 0,006 |        |        | 0,03 | 0,02        |      | 0,003      |
| ИЛ-12,<br>базальный уровень          | r |  |         | 0,30    |         |       |        | 0,30   |      |             |      |            |
|                                      | p |  |         | 0,039   |         |       |        | 0,032  |      |             |      |            |
| ИЛ-12,<br>стимул-й уровень           | r | 0,31   | 0,45    | 0,37    | 0,30    | 0,42  | 0,31   | 0,36   |      | 0,40        |      | 0,42       |
|                                      | p | 0,03   | 0,001   | 0,005   | 0,02    | 0,001 | 0,02   | 0,01   |      | 0,003       |      | 0,001      |

Определялись положительные коэффициенты корреляций между шкалами «невротической триады» профиля СМИЛ: «ипохондрии» и стимулированным уровнем ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2; «депрессии» и стимулированным уровнем ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , базальным уровнем ФНО- $\alpha$ ; «истерии» и стимулированным уровнем ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-10. Статистический анализ показал также наличие связи между реактивной тревожностью и стимулированным уровнем ИЛ-2, ИЛ-12, базальным уровнем ИЛ-6; депрессивными расстройствами (шкала Бека) и стимулированным уровнем ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12, базальным уровнем ФНО- $\alpha$ .

Следует отметить, что выявленная взаимосвязь между уровнем цитокинов, определяемых в супернатантах мононуклеаров и выраженностью психоэмоциональных нарушений у больных хроническими заболеваниями печени в основном выражалась повышением синтеза провоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-12). В большей степени увеличение продукции перечисленных цитокинов в супернатантах отмечалось у пациентов с невротической реакцией на болезнь с доминированием ипохондрических, депрессивных или истерических проявлений с высоким уровнем тревожности и депрессии. Влияние противовоспалительных интерлейкинов на выраженность тревожных и депрессивных реакций у обследованных больных, напротив, было незначительным. Так, не было установлено корреляционных связей между содержанием ИЛ-4 и психологическими особенностями пациентов. Анализ показателей характеризующих активность ИЛ-10, который обуславливает взаимное ингибирование секреторной активности Th-1 и Th-2 вариантов, выявил отрицательные корреляции между базальным уровнем ИЛ-10 и пятью из восьми шкал профиля СМИЛ (ипохондрии, депрессии, психопатии, психастении и шизоидности), что свидетельствует о пониженном уровне этого цитокина у пациентов с психоэмоциональными нарушениями.

Таким образом, исследование цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров у больных ХГ и ЦП с различными психоэмоциональными нарушениями выявило определенные закономерности, свидетельствующие о наличии связей между лично-типологическими особенностями пациентов (в первую очередь, уровнем имеющихся у них тревожного напряжения и депрессивных реакций) и основными показателями цитокинового профиля. Полученные данные позволяют высказать предположение о вовлечении нарушений иммунного статуса, в частности цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров, в патогенетический механизм формирования тревожных и депрессивных нарушений.

Основываясь на результатах нашего исследования, можно предположить, что длительная антигенная стимуляция (вирус, алкоголь или их сочетание), может приводить к стойкой активации иммунной системы, возможно с явлениями ее истощения способствуя формированию психоэмоциональных нарушений у предрасположенных к подобным реакциям пациентов. В настоящее время имеется достаточно сведений, чтобы принять концепцию, что мозг воспринимает цитокины как молекулярные сигналы болезни [Dantzer R., 2007; Novack D.H., 2007]. Признание роли локальной продукции цитокинов и их дальнейшее распространение по ЦНС открывает важные новые перспективы для понимания и лечения неспецифических нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов болезни.

В связи с тем, что в последние годы отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов с хроническими заболеваниями печени, улучшение качества жизни (КЖ) больных стало одной из основных задач клиницистов. Общепринятые подходы и методы наблюдения за пациентами дополнились новой методикой исследования, заключающейся в оценке КЖ больных.

В нашем исследовании изучались количественные и качественные показатели КЖ в зависимости от пола и возраста пациентов. Сравнительный анализ показателей КЖ проводилось у пациентов с ХГ вирусной этиологии и ЦП алкогольного генеза ввиду того, что эти группы больных были наиболее многочисленными, а также сопоставимы по полу и возрасту. Среди обследованных пациентов мужчин и женщин было практически поровну: при гепатите – 58 и 52 соответственно; при циррозе – 32 и 36 соответственно. По возрастным категориям больные ХГ (средний возраст  $36,8 \pm 14,3$  года) были разделены на подгруппы до 35 и старше 35 лет, а пациенты с ЦП (средний возраст  $48,7 \pm 10,4$  года) – до 45 и старше 45 лет.

В результате проведенного исследования было установлено, что пол и возраст больных ХГ и ЦП влияют на показатели качества жизни. По опроснику «Качество жизни» РАМН КНЦ отмечалось ухудшение КЖ, у мужчин и женщин более молодого возраста, как при гепатите, так и при циррозе. При ХГ мужчины и женщины до 35 лет связывали снижение КЖ с такими показателями, как ограничение физических усилий и занятий умственным трудом, а также необходимости длительно постоянно лечиться и принимать лекарства. Кроме того, женщины в молодом возрасте чаще указывали, что снижение КЖ у них вызвало необходимость ограничения трудовой деятельности, понижение в должностном статусе, и связанное с этим, снижение заработной платы. При ЦП мужчины и женщины до 45 лет чаще связывали ухудшение КЖ с необходимостью длительно лечиться, избегать эмоциональных нагрузок, контакта с родственниками и друзьями, а также с ограничением использования свободного времени для занятий любимым делом (проведении досуга). Следует отметить, что мужчин, независимо от возраста, более чем в 2 раза больше волновал такой фактор ухудшения качества жизни, как ограничение половой активности.

В тоже время интегральные показатели (ИТБ, ИКЖ), рассчитанные по опроснику «Качество жизни» РАМН КНЦ чаще ухудшались у женщин и мужчин старшей возрастной группы (табл. 14).

Таблица 14

Интегральные показатели качества жизни в зависимости от пола и возраста у пациентов с хроническим гепатитом вирусной этиологии ( $M \pm m$ )

| Интегральные показатели      | Мужчины             |                        | Женщины             |                        | P                                    |
|------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------------|
|                              | до 35 лет<br>(n=38) | более 35 лет<br>(n=35) | до 35 лет<br>(n=21) | более 35 лет<br>(n=31) |                                      |
|                              | 1                   | 2                      | 3                   | 4                      |                                      |
| Индекс выбранных шкал (ИВШ)  | $1,1 \pm 0,21$      | $0,65 \pm 0,20$        | $1,1 \pm 0,29$      | $0,7 \pm 0,17$         | ns                                   |
| Индекс тяжести болезни (ИТБ) | $7,0 \pm 0,38$      | $6,4 \pm 0,57$         | $7,4 \pm 0,60$      | $9,1 \pm 0,54$         | $P_{2-4} = 0,004$                    |
| Индекс качества жизни (ИКЖ)  | $-10,8 \pm 0,83$    | $-10,1 \pm 1,40$       | $-10,5 \pm 0,93$    | $-12,7 \pm 1,19$       | $P_{2-4} = 0,04$<br>$P_{3-4} = 0,04$ |

Так, у женщин старше 35 лет, страдающих ХГ, статистически значимо ( $p=0,04$ ) наблюдалось снижение ИКЖ по сравнению с пациентками более молодого возраста. Кроме того, у женщин в отличие от мужчин такой же возрастной группы достоверно изменялись интегральные показатели: отмечалось повышение ИТБ ( $p=0,004$ ) и снижение ИКЖ ( $p=0,04$ ). У мужчин в зависимости от возраста достоверных различий в параметрах ИТБ, ИКЖ получено не было. При ЦП при одинаково высоком ИТБ статистически значимо ( $p<0,05$ ) отмечалось снижение ИКЖ у мужчин и женщин также старшей возрастной группы (старше 45 лет).

Количественные характеристики параметров КЖ по всем основным сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» (1 часть) также чаще ухудшались у женщин и мужчин старшей возрастной группы (табл. 15).

Таблица 15

Показатели качества жизни «Ноттингемского профиля здоровья» (1 часть)  
в зависимости от пола и возраста пациентов с ХГ вирусной этиологии ( $M \pm m$ )

| Показатели            | Мужчины             |                        | Женщины             |                        | P                 |
|-----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
|                       | до 35 лет<br>(n=38) | более 35 лет<br>(n=35) | до 35 лет<br>(n=21) | более 35 лет<br>(n=31) |                   |
|                       | 1                   | 2                      | 3                   | 4                      |                   |
| Энергичность          | 31,1 ± 6,36         | 23,3 ± 8,31            | 25,5 ± 8,34         | 49,9 ± 7,03            | $P_{3-4} = 0,01$  |
| Болевые ощущения      | 9,2 ± 3,01          | 10,8 ± 4,40            | 6,1 ± 2,63          | 27,9 ± 4,59            | $P_{3-4} < 0,001$ |
| Эмоциональные реакции | 13,8 ± 3,62         | 9,2 ± 4,25             | 20,4 ± 5,89         | 28,1 ± 4,08            | ns                |
| Сон                   | 19,1 ± 4,60         | 16,8 ± 3,92            | 13,9 ± 4,18         | 50,3 ± 5,48            | $P_{3-4} < 0,001$ |
| Социальная изоляция   | 14,1 ± 3,03         | 12,7 ± 3,82            | 15,4 ± 4,61         | 17,9 ± 3,30            | ns                |
| Физическая активность | 9,6 ± 2,69          | 7,0 ± 4,40             | 9,7 ± 3,76          | 12,8 ± 2,47            | ns                |

Количественная характеристика показателей КЖ представляет собой взвешенную величину: сумма равная 100 соответствует наихудшему уровню КЖ по данному параметру. По всем сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» у женщин старшей возрастной группы, как при гепатите, так и при циррозе прослеживалось ухудшение показателей качества жизни. При ХГ статистически значимо ( $p<0,01$ ) отмечалось нарушение энергичности, сна и болевых ощущений. У больных ЦП оценка качества жизни была в 1,5 ниже за счет нарушения энергичности, эмоционального функционирования и социальной изоляции.

Таким образом, ухудшение параметров КЖ нельзя полностью соотнести ни с биологическим возрастом пациентов, ни с тяжестью заболевания. Снижение показателей КЖ на основании шкал опросника «Качество жизни» РАМН КНЦ наблюдалось у обследованных мужчин и женщин более молодого возраста, у которых заболевание протекало менее тяжело. И напротив, интегральные показатели качества жизни (ИКЖ, ИТБ), а также количественные характеристики параметров КЖ по всем основным сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» чаще ухудшались у женщин и мужчин старшей возрастной группы при выраженных клинических проявлениях болезни.



Одной из задач проведенного исследования было изучение количественных и качественных показателей КЖ у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени в зависимости от этиологии заболевания (рис. 1, 2).

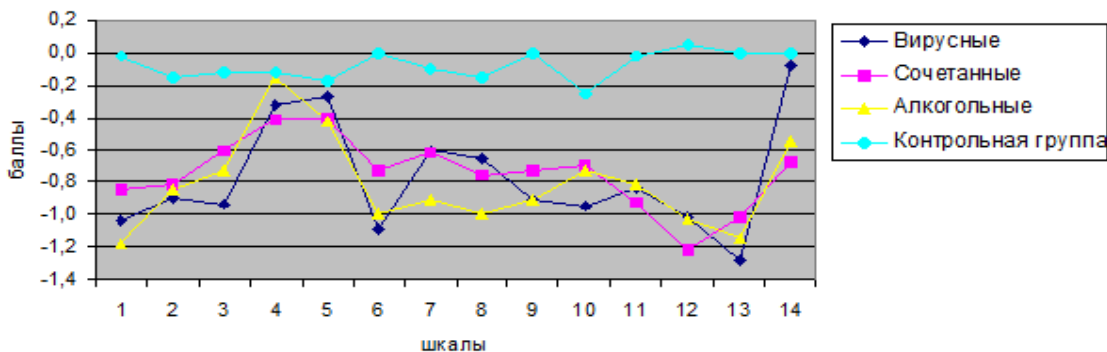


Рисунок 1 Средние профили качества жизни у больных хроническими гепатитами различной этиологии и контрольной группы

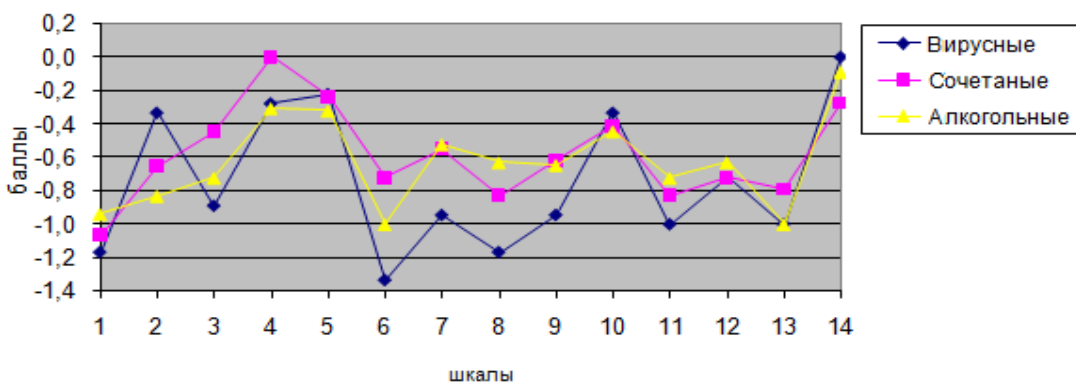


Рисунок 2 Средние профили качества жизни у больных с циррозами печени различной этиологии

У больных ХГ и ЦП независимо от этиологии заболевания наблюдалось снижение КЖ, которое выражалось необходимостью тех или иных ограничений по всем 14 шкалах опросника «Качество жизни» РАМН КНЦ. Причем в 9 выбранных шкалах отмечался высокий процент (от 50% до 80%) негативного отношения к изучаемому параметру КЖ (1-необходимость лечиться, 3-ограничение занятий умственным трудом, 6-ограничение трудовой деятельности, 7-снижение должностного статуса, 8-снижение заработной платы, 9-ограничение в проведении досуга, 11-необходимость соблюдения диеты, 12-ограничение половой активности, 13-ограничение контакта с родственниками).

Состояние здоровья пациентов с ХГ и ЦП независимо от этиологии заболевания ухудшило количественные характеристики всех показателей КЖ по основным сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» (1 часть). В большей степени заболевание вызвало нарушение сна, энергичности, эмоциональных реакций и социальной изоляции, которые в 1,5 раза чаще встречались у больных ЦП. А также параметров повседневной активности пациента «Ноттингемского профиля здоровья» (2 часть), в большинстве случаев (от 70% до 85%) отмечалось влияние состояния здоровья больных ХГ и ЦП на трудовую деятельность, участие в общественной жизни, полноценный отдых и половую активность.

В зависимости от этиологии заболевания, более выраженные изменения параметров КЖ отмечались у пациентов с алкогольным гепатитом и вирусным циррозом, что подтверждалось высоким значением ИТБ и свидетельствовало о тяжелом их течении. Так, у пациентов с алкогольным ХГ отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) ухудшение количественных параметров качества жизни по всем шести сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» (1 часть), а у пациентов с вирусным ЦП наблюдались достоверные различия с тенденцией к снижению энергичности ( $p = 0,01$ ) и увеличению болевых ощущений ( $p = 0,04$ ). Также было выявлено влияние состояния здоровья больных ХГ алкогольного генеза и ЦП вирусной этиологии на все основные стороны повседневной активности пациента «Ноттингемского профиля здоровья» (2 часть). У больных алкогольным ХГ статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) были получены по трем областям повседневной жизни: ведение домашнего хозяйства, участие в общественной жизни, невозможность полноценного отдыха. У пациентов с алкогольным ЦП достоверно ( $p < 0,05$ ) отмечалось влияние заболевания на трудовую деятельность, а у больных вирусным ЦП – на взаимоотношения в семье.

В результате проведенного исследования было отмечено влияние длительности инфицирования вирусами HBV, HCV (более 10 лет) и продолжительности алкоголизации (более 20 лет) на показатели качества жизни у больных ХГ и ЦП. С увеличением длительности вирусного инфицирования и продолжительности употребления алкоголя количественные параметры КЖ по основным сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» снижались.

Что касается интегральных показателей, то у пациентов с хроническим гепатитом после 10 лет вирусемии и 20 лет алкоголизации отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение ИТБ и, связанное с этим, утяжеление заболевания. При этом ИКЖ у обследованных пациентов был одинаково низкий и не зависел от длительности персистенции вирусов гепатита и алкоголизации. У больных циррозом с длительностью инфицирования HBV, HCV более 10 лет отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) ухудшение основных интегральных параметров качества жизни (ИТБ, ИКЖ). Следует отметить, что эти индексы были взаимосвязаны, при более тяжелом течении заболевания в большей степени ухудшалось КЖ пациентов. Тогда как при алкоголизации 10 и более лет наблюдалась обратная зависимость этих интегральных показателей, при меньшей степени снижения ИКЖ в большей степени повышался ИТБ. С утяжелением заболевания на более поздних этапах развития цирроза и прогрессирования печеночной и алкогольной энцефалопатии пациенты недооценивали состояние своего здоровья.

Был проведен анализ влияния клинических характеристик болезни на показатели КЖ пациентов. Тяжесть течения ХГ и ЦП, а именно активность воспалительного процесса (синдром цитолиза), гистологическая активность и в большей степени стадия фиброза печени влияют на параметры КЖ «Ноттингемского профиля здоровья», интегральные показатели (ИТБ, ИКЖ) и снижают уровень качества жизни пациентов. Так, у больных ХГ с наличием синдрома цитолиза количественные характеристики параметров КЖ по всем сферам жизнедеятельности в целом были выше, отмечалось статистически значимое ( $p = 0,04$ ) снижение ИКЖ,

что свидетельствует о большем снижении КЖ в отличие от пациентов с ХГ при отсутствии активности воспалительного процесса. Также отчетливо прослеживалась тенденция к ухудшению всех параметров КЖ у больных ХГ с нарастанием индекса гистологической активности, достоверно ( $p=0,01$ ) наблюдалось увеличение ИТБ у пациентов с высокой гистологической активностью. Более очевидные результаты влияния тяжести заболевания на качество жизни пациентов были получены при сравнении параметров КЖ и стадии фиброза печени. У больных с высокой стадией фиброза (III-IV) наблюдалось значительное ухудшение показателей КЖ по всем сферам жизнедеятельности. Статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) отмечались по четырем из шести параметрам КЖ «Ноттингемского профиля здоровья» (болевые ощущения, эмоциональные реакции, нарушение сна, физическая активность), а также интегральным показателям (ИТБ, ИКЖ). Таким образом, уровень качества жизни больных ХГ и ЦП зависит от тяжести течения заболевания: имеет значение синдром цитолиза, степень гистологической активности и стадия фиброза печени.

У пациентов с ЦП при анализе показателей качества жизни и тяжести течения заболевания взаимосвязи выявлено не было. Также не наблюдалось статистически значимых различий параметров КЖ по всем сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья», интегральных показателей тяжести болезни и качества жизни в группах больных с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени. Причина, по-видимому, заключается в наличии у 60% пациентов с ЦП выраженной печеночной энцефалопатии II-IV стадии, существенно влияющей на качество жизни больных.

Был проведен анализ влияния выявленных психоэмоциональных нарушений на показатели качества жизни пациентов. Сравнение проводилось с использованием количественных методик оценки КЖ между группами с высокими и минимальными значениями личностного психологического профиля СМИЛ. Статистически значимое ( $p<0,01$ ) снижение параметров КЖ по всем сферам жизнедеятельности «Ноттингемского профиля здоровья» и ухудшение интегральных показателей качества жизни (ИТБ, ИКЖ) отмечалось у больных ХГ и ЦП с повышенными значениями теста СМИЛ по шкалам «невротической триады» (ипохондрии, депрессии и истерии), с высоким уровнем тревожности (реактивной и личностной) и в большей степени с наличием психоэмоциональных нарушений (субдепрессии и депрессии), причем в группе с клинически выраженными депрессивными нарушениями параметры КЖ снижались более чем в 2-3 раза. Установлены средние и высокие взаимосвязи между шкалами «невротической триады», степенью выраженности тревожности, уровнем депрессии и показателями качества жизни по основным сферам жизнедеятельности больных ХГ и ЦП: энергичности и функции сна ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), болевых ощущений и эмоциональных реакций ( $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ), социальной изоляции и физической активности ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ).

## Выводы

1. При хронических гепатитах и циррозах печени различной этиологии в большинстве случаев (60%) наблюдается формирование невротической реакции на болезнь с доминированием ипохондрических, депрессивных и истерических проявлений с высоким уровнем личностной тревожности (80%). В группе больных циррозом преобладают депрессивные реакции с дисфорическим компонентом, тогда как в группе больных гепатитом – реакция соматической тревоги и эмоциональной неустойчивости. Отмечается большой удельный вес выявления психоэмоциональных нарушений: высокого уровня реактивной тревоги (50%), субсиндромальной (40%) и соматизированной (20-30%) депрессии.
2. Психологический профиль личности пациентов зависит от длительности персистенции вирусной инфекции и употребления алкоголя. При продолжительности действия основных этиологических факторов (HBV, HCV и алкоголь) в течение более 10 лет происходит увеличение частоты выявления психоэмоциональных нарушений, повышение уровня тревожности и депрессии. У пациентов при вирусной этиологии заболевания формируется соматогенная ипохондрия с многочисленными астено-невротическими, вегетативными и соматическими проявлениями; при алкогольном генезе заболевания невротическая реакция пациентов на соматическую патологию выражается высокой степенью психологической напряженности и общей дезадаптацией.
3. Психологический профиль личности больных, уровень тревожности и депрессии при хроническом гепатите и циррозе печени зависят от пола пациентов. Характерными чертами психологического профиля для мужчин является реакция соматической тревоги, а для женщин – депрессивная реакция. В большинстве случаев у женщин в отличие от мужчин отмечается высокий уровень реактивной (50%) и личностной (80%) тревожности и значительно чаще (в 2,5 раза) наблюдается соматизированная депрессия. Это определяет у женщин высокую невротическую реакцию на соматическую патологию в виде снижения фона настроения, повышения тревожности и эмоциональной лабильности.
4. Генотип вируса HCV-1b ассоциируется не только с более тяжелым течением заболевания, но и с более выраженными психоэмоциональными нарушениями у пациентов с вирусным гепатитом. В большинстве случаев у больных наблюдается увеличение значений уровня тревожных (60,8%) и депрессивных (56,9%) реакций.
5. Психологический профиль личности больных хроническим гепатитом зависит от степени тяжести патологического процесса в печени, обусловленной гистологической активностью и стадией фиброза. У большинства пациентов с высокой гистологической активностью и тяжелой стадией фиброза отмечается повышение показателей по всем шкалам психологического теста СМИЛ (57,3%) и увеличение уровня депрессии по шкале Бека (68,3%).
6. При циррозе печени белково-энергетическая недостаточность установлена в 80% случаев. В трофологическом статусе пациентов с вирусной этиологией заболевания белковая недостаточность проявляется отеочно-асцитическим синдромом, тогда как с алкогольным генезом – мышечной атрофией. Трофологи-

ческий статус при циррозе печени независимо от этиологии заболевания взаимосвязан с психологическим профилем пациентов и с содержанием уровня лептина в сыворотке крови больных. С увеличением трофологической недостаточности возрастает частота выявления и выраженность личностной тревожности и депрессивных реакций. С увеличением трофологической недостаточности содержание лептина в сыворотке крови у пациентов с психоэмоциональными нарушениями снижается.

7. При исследовании биоэлектрической активности головного мозга у больных циррозом печени нарушения нервно-психической сферы отражаются на фоновой электроэнцефалографии преимущественно на параметрах альфа-ритма. По мере утяжеления цирроза печени, развития печеночной энцефалопатии наблюдается снижение частоты и индекса альфа-ритма и повышение его амплитуды.
8. По данным аутопсии более тяжелые морфологические признаки поражения головного мозга выявляются у пациентов умерших от цирроза, этиологическими факторами которого является инфицирование вирусами гепатита HBV, HCV. У этих больных в 6 раз чаще наблюдается отек-набухание вещества мозга (нейропиля и проводящих путей), в 3 раза чаще – геморрагические изменения (субарохноидальное кровоизлияние), в 2 раза чаще – повреждение нейронов (их некробиоз) и только при вирусном генезе цирроза – явления экссудативного васкулита.
9. Концентрация серотонина в крови отражает уровень депрессивных нарушений, которые обусловлены, в первую очередь, тяжестью патологического процесса в печени. Статистически значимое увеличение содержания серотонина в крови отмечается при выявлении клинически выраженной депрессии у больных циррозом печени. Имеет место прямая корреляция между уровнями серотонина и депрессии: чем значительнее проявления депрессивных реакций, тем выше содержание серотонина в крови больных.
10. При хроническом гепатите и циррозе печени установлена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с цитокинпродуцирующей способностью мононуклеаров. При преобладании в психологическом статусе пациентов ипохондрических, депрессивных и истерических проявлений, а также повышении уровня тревожности и депрессии отмечается увеличенная продукция мононуклеарами провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-12).
11. Психологический профиль личности пациентов при хронических гепатитах и циррозах печени различной этиологии значительно влияет на качество их жизни. Повышенный уровень тревожных и депрессивных реакций снижают параметры качества жизни больных по основным сферам жизнедеятельности: энергичность, функцию сна, эмоциональные реакции, социальные контакты и физическую активность.

## Практические рекомендации

1. Исследование биоэлектрической активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии у больных циррозом печени имеет диагностическое и прогностическое значение: ЭЭГ служит критерием для оценки текущего клинического состояния пациента и результатов лечения; позволяет оценить степень тяжести цирроза и может быть дополнительным методом диагностики печеночной энцефалопатии, что особенно важно на доклинической стадии. По мере утяжеления цирроза печени, развития печеночной энцефалопатии отмечается уменьшение частоты (<8 Гц) и увеличение амплитуды альфа-ритма.
2. По содержанию лептина в сыворотке крови можно судить о нарушении трофологического статуса больных циррозом печени. Уровень лептина в крови снижается (<6,0 нг/л) по мере увеличения у пациентов белково-энергетической и трофологической недостаточности.
3. Определение концентрации серотонина в сыворотке крови может быть включено в комплекс показателей, оценивающих тяжесть поражения печени: увеличение уровня серотонина (>200 нг/л) наблюдается при более тяжелом течении заболевания.
4. Для выявления и прогнозирования психических нарушений у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии рекомендуется проводить их раннюю диагностику с использованием универсального психологического теста СМИЛ, что позволит повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.
5. При хроническом гепатите и циррозе печени для оценки степени тяжести пациента, определения прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения рекомендуется проводить исследование качества жизни. Оценка качества жизни, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния.

### Список работ, опубликованных по теме докторской диссертации.

1. Цитокиновый обмен при хроническом вирусном гепатите С / Е.В. Белобородова, И.О. Наследникова, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 24. Материалы 10-й Российской конференции «Гепатология сегодня». – М., 2005. – Т. XV, № 1. – С. 5
2. Роль цитокинового обмена в хронизации вирусного гепатита С / Е.В. Белобородова, И.О. Наследникова, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Материалы 5-ой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2005. – С. 201 – 208.
3. Показатели вегетативного тонуса при хроническом вирусном гепатите С / Е.Г. Ламброва, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева, Л.П. Филиппова // Материалы 5-ой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2005. – С. 258 – 260.
4. Особенности функционального состояния ВНС при хронических вирусных гепатитах / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва, Л.П. Филиппова // Материалы I съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека». – Сочи, 2005. – С. 79.

5. Психологический статус у больных хроническим вирусным гепатитом / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва, Л.П. Филиппова // *Материалы I съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека»*. – Сочи, 2005. – С. 80.
6. Трофологический статус у больных циррозом печени в зависимости от этиологии заболевания / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва и др. // *Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии*. – Томск, 2005. – № 19. – С. 134 – 135.
7. Вегетативные нарушения у больных хроническими вирусными гепатитами / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва и др. // *Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии*. – Томск, 2005. – № 19. – С. 135 – 136.
8. Показатели качества жизни у больных циррозом печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 26. Материалы 11-й Российской гастроэнтерологической недели*. – М., 2005. – Т. XV, № 5. – С. 67.
9. Трофологическая недостаточность у больных циррозом печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 26. Материалы 11-й Российской гастроэнтерологической недели*. – М., 2005. – Т. XV, № 5. – С. 68.
10. Вегетативная нервная система у больных с циррозом печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва // *Материалы I съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока*. – Новосибирск, 2005. – С. 22 – 23.
11. Психо-эмоциональные нарушения при хронических вирусных гепатитах / Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва, А.С. Алексеева, Л.П. Филиппова // *Стресс, эмоции и патология: биопсихосоциальный подход : сб. статей молодых ученых и студентов / Сибирский гос. мед. ун-т*. – Томск, 2006. – С. 5 – 7.
12. Качество жизни у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от продолжительности заболевания / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва, Л.П. Филиппова // *Материалы 6-ой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения»*. – Красноярск, 2006. – С. 356 – 362.
13. Качество жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва // *Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2006»*. – СПб, 2006. – № 1-2. – С. 12.
14. Цитокиновый статус при циррозе печени / Л.А. Петрова, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // *Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии*. – Томск, 2006. – № 20. – С. 39 – 40.
15. Психосоматические расстройства у больных с хроническими заболеваниями печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва, Л.П. Филиппова // *Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии*. – Томск, 2006. – № 20. – С. 134 – 137.
16. Диагностическая ценность биохимических маркеров фиброза в оценке хронизации гепатита / Э.И. Белобородова, Р.Ф. Абдрашитов, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 28. Материалы 12-й Российской гастроэнтерологической недели*. – М., 2006. – Т. XVI, № 5. – С. 74.
17. Психовегетативные нарушения у больных хроническим некалькулезным холециститом / Э.И. Белобородова, А.Ю. Александрова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // *Клиническая медицина*. – 2006. – № 9. – С. 44 – 47.
18. Нарушение биоэлектрической активности головного мозга у больных циррозом печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва // *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии*. – Томск, 2007. – № 21. – С. 39 – 41.
19. Особенности показателей периферической крови, гемостаза и иммунной системы у больных циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова,

- Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – Томск, 2007. – № 21. – С. 29 – 30.
20. Показатели качества жизни у больных хроническими вирусными гепатитами / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва и др. // Материалы II Российско-Германского форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови менеджмент в здравоохранении». – Томск, 2007. – С. 134.
  21. Современные аспекты течения хронических вирусных гепатитов / Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева, М.И. Рачковский и др. // Материалы II Российско-Германского форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови менеджмент в здравоохранении». – Томск, 2007. – С. 136.
  22. Прогнозирование исходов цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии методом доплеровского исследования портального кровотока / М. И. Рачковский, Э. И. Белобородова, Е. В. Белобородова, А. С. Алексеева и др. // Материалы II Российско-Германского форума Коха – Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови менеджмент в здравоохранении». – Томск, 2007. – С. 176.
  23. Показатели биоэлектрической активности головного мозга у больных циррозом печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 30. Материалы 13-й Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2007. – Т. XVII, № 5. – С. 72.
  24. Характер непсихотических психических расстройств при хроническом вирусном гепатите С и их связь с длительностью инфицирования / Е.Г. Ламброва, А.С. Алексеева, Л.П. Филиппова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 30. Материалы 13-й Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2007. – Т. XVII, № 5. – С. 82.
  25. Диагностическая ценность неинвазивных методов определения хронизации фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом / Э.И. Белобородова, Р.Ф. Абдрашитов, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 42 – 49.
  26. Современные аспекты течения хронических вирусных гепатитов / Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, И.О. Гибадулина, А.С. Алексеева и др. // Кох-Мечников журнал. – 2008. – № 1. – С. 56 – 57.
  27. Показатели обмена серотонина у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский, Е.Л. Наумова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 11. – С. 512 – 515.
  28. Личностные характеристики пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Е.Л. Наумова, В.А. Бурковская, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 1. – С. 83 – 85.
  29. Прогностическое значение сывороточных уровней Ig A и Ig M при циррозе печени вирусной и алкогольной этиологии / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 88 – 92.
  30. Алексеева, А. С. Показатели качества жизни у больных циррозом печени различной этиологии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2. – С. 63 – 66.
  31. Нарушение биоэлектрической активности головного мозга у больных циррозом печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский, Е.Г. Ламброва и др. // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 39 – 42.
  32. Прогностическое значение ультразвуковой доплерографии у больных циррозом печени / М.И. Рачковский, М.А. Соловцов, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 134 – 139.
  33. Прогностическое значение динамической гепатобилисцинтиграфии при циррозе печени / М.И. Рачковский, Е.Г. Груздева, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – Вып. 2. – С. 163 – 166.



34. Алексеева, А.С. Нарушение обмена лептина у больных циррозом печени / А.С. Алексеева // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – Вып. 2. – С. 62 – 67.
35. Прогностическое значение показателей гемограммы у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 41 – 44.
36. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов GSTP<sub>1</sub> и GSTM<sub>1</sub> с выживаемостью больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии / М.И. Рачковский, И.А. Гончарова, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 45 – 49.
37. Тревожно-депрессивные нарушения у больных хроническими гепатитами различной этиологии / А.С. Алексеева, Н.А. Корнетов, Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва // Психические расстройства в общей врачебной практике / сборник тезисов научно-практической конференции. – Томск, 2009. – С. 15 – 17.
38. Состояние соматических проявлений и иммунного статуса при хронических вирусных гепатитах / Е.Г. Ламброва, Н.В. Рязанцева, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева // Психические расстройства в общей врачебной практике / сборник тезисов научно-практической конференции. – Томск, 2009. – С. 126 – 128.
39. Качество жизни и психический статус пациентов при хронических заболеваниях печени // А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Н.А. Корнетов, Е.Г. Ламброва. – Томск: ООО «Графика», 2009. – 104с.
40. Психические нарушения при хронических гепатитах // А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Н.А. Корнетов, Е. Г. Ламброва. – Томск: ООО «Графика», 2009. – 106с.

#### **Авторские свидетельства и патенты на изобретения.**

1. Пат. 2291440 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G 01 № 33/68. Способ диагностики стадии хронизации гепатита / Э.И. Белобородова, Р.Ф. Абдрашитов, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. – № 2005128374/15; заявл. 12.09.05; опубл. 10.01.07, Бюл. № 1. – 6с.
2. Пат. 2291441 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G 01 № 33/68. Способ диагностики цирроза печени / Э.И. Белобородова, Р.Ф. Абдрашитов, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева и др. – № 2005128375/15; заявл. 12.09.05; опубл. 10.01.07, Бюл. № 1. – 4с.
3. Пат. 2312599 Российская Федерация, МПК А61В № 5/16. Способ диагностики печеночной энцефалопатии / Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева, Е.В. Белобородова, Л.П. Филиппова и др. – № 200621064; заявл. 13.06.06; опубл. 20.12.07, Бюл. № 2. – 4с.

#### **Список использованных сокращений**

|  |   |
|--|---|
| <p>БЭН – белково-энергетическая недостаточность</p> <p>ВГС – вирусный гепатит С</p> <p>ИВШ – индекс выбранных шкал</p> <p>ИГА – индекс гистологической активности</p> <p>ИКЖ – индекс качества жизни</p> <p>ИМТ – индекс массы тела</p> <p>ИТБ – индекс тяжести болезни</p> <p>КЖ – качество жизни</p> <p>КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом</p> | <p>ЛТ – личностная тревожность</p> <p>ОМП – окружность мышц плеча</p> <p>ПЭ – печеночная энцефалопатия</p> <p>РТ – реактивная тревожность</p> <p>СМИЛ – стандартизированный многофакторный опросник для исследования личности</p> <p>ТН – трофологическая недостаточность</p> <p>ХВГ – хронический вирусный гепатит</p> <p>ХГ – хронический гепатит</p> <p>ЦП – цирроз печени</p> <p>ЭЭГ – электроэнцефалография.</p> |
|--|---|