

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Полукчи Татьяны Васильевны на тему **«Когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10103 – «Медицина»

Актуальность темы исследования.

Болезни органов пищеварения в последние годы занимают особое место в современном здравоохранении и составляют одну из пяти групп нозологий, оказывающих существенное влияние на структуру мировой инвалидизации и летальности (Нерсесов А.В. и соавторы, 2019). Повышение количества пациентов, особенно лиц трудоспособного возраста, инфицированных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), больных с метаболическими расстройствами, алкоголизмом и потребителей инъекционных форм наркотиков приводят к тому, что увеличивается общий процент заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП) (Lanini S. et al., 2019).

В структуре ХЗП значительную роль играют вирусные гепатиты (ВГ), являющиеся одной из важных мировых социально-значимых проблем. ВГ остаются одной из ведущих причин непосредственного роста заболеваемости и смертности, а также оказывают существенное влияние на жизнь и деятельность сотен миллионов людей. Наибольшее количество случаев из общего числа гепатитов приходится на вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС), при длительном течении которых, возможно развитие фиброза и цирроза печени (Conde I. et al., 2017). По последним подсчетам, во всем мире зарегистрировано более 350 миллионов случаев активной HBV-инфекции, более 150 миллионов человек поражены вирусным гепатитом С (Carvalho-Louro et al., 2020). Согласно данным, во всем мире 5% пациентов с хронической HBV-инфекцией инфицированы хроническим вирусным гепатитом D, из которых 20 миллионов имеют ко-инфекцию с ВИЧ (Komas N.P. et al., 2018).

Согласно современным гипотезам, в ближайшие годы ожидается рост числа людей с продвинутыми стадиями заболеваний печени и количества смертей от них. Однако, может отмечаться и некоторое снижение числа заболеваемости ХВГ, в связи с достижением существенного прогресса качества диагностики, лечения и профилактики (Wedemeyer H. et al., 2014).

ХВГВ и ХВГС можно охарактеризовать как системные заболевания, обладающие широким спектром внепеченочных проявлений, обусловленных различными иммунологическими нарушениями. Причиной данных расстройств служит репликация вирусов как в печеночных тканях, так и за их пределами, хотя может играть непосредственную роль и само прямое воздействие вирусных агентов. Многочисленные внепеченочные проявления

могут служить индикаторами присутствия вирусов и играть главную роль в клинической картине заболевания (Baikova T.A. et al., 2013).

В современной литературе часто применяется определение «CHASM» (Ch hepatitis associated systemic manifestations), означающее системные явления, вызванные непосредственно HCV-инфекцией. Указанные системные проявления включают в себя широкий диапазон заболеваний, таких как тиреоидит, атеросклероз, гломерулонефрит, нервные болезни (Sherman A. C. et al., 2015).

Нередко, внепеченочные проявления имеют способность опережать клинические симптомы, возникающие при непосредственном поражении печени, что в последующем требует применения дополнительных методов диагностики и терапии. Кроме того, они способны значительно изменять стратегию лечения и прогноз болезни (Бедельбаева Г.Г., 2012). К одним из главных внепеченочных проявлений у больных с ХВГ относятся расстройства центральной и периферической нервной системы, развивающиеся в разное время после заражения. Данные нарушения обусловлены как непосредственным нейротоксическим воздействием вирусных частиц на клетки головного мозга, так и непрямым действием, вызванных влиянием вирусов на иммунную систему или же в результате используемой противовирусной терапии (ПВТ) (Pawelczyk A. et al., 2016).

По мнению различных исследователей, расстройства когнитивной сферы и психоэмоциональные нарушения отмечаются почти у половины больных с ХВГ, независимые от тяжести и степени активности заболевания, репликации вирусов. Более того, такие проявления как хроническая усталость, расстройства сна, тревожно-депрессивные расстройства и ухудшение качества жизни у больных с ХВГ могут отмечаться даже при нецирротической хронической HCV-инфекции, независимо от стадии фиброза печени (ФП), заражающего генотипа или же при отсутствии значимых структурных повреждений головного мозга, выявленных магнитно-резонансной томографией (Monaco S. et al., 2015). Существуют также различия в нарушениях когнитивной сферы при инфицировании тем или иным вирусом гепатита, так, отмечено, депрессивные расстройства реже выявляются у больных с ВГВ, находящихся на противовирусной терапии, при которой применяется интерферон в сравнении с больными с ВГС. Данный факт, доказывает непосредственную роль самих вирусных частиц в формировании нейропсихических расстройств (Ferenci, P et al., 2015). Исходя из этого, представляет безусловный интерес изучение формирования когнитивных нарушений у пациентов с ХВГ, циррозами вирусной этиологии, а также их роли в инвалидизации и смертности населения.

Цель диссертационного исследования- определение клинико-неврологических особенностей у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

Задачи исследования.

1. Изучить заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в городе Шымкент и Туркестанской области на современном этапе.

2. Установить характеристики неврологического статуса и когнитивных функций у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

3. Провести оценку синдрома патологической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

4. Оценить качество жизни согласно опроснику качества жизни EQ-5D (EUROQUAL) у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

5. Изучить корреляцию изменений когнитивных функций с активностью клинико-биохимических проявлений, этиологией ХВГ, стадией фиброза печени.

6. Разработать алгоритм диагностики когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

Методы исследования.

Согласно плану текущего диссертационного исследования всем пациентам было проведено детальное обследование, в результате которого были отобраны кандидаты для исследования или установлены критерии исключения.

Вторым шагом исследования явилось общеклиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб, клинических показателей и данных анамнеза. В процессе сбора анамнестических данных тщательно осуществлена детализация жалоб со стороны гепатобилиарной системы и изучены возможные причинные факторы ХВГ, такие как оперативные вмешательства, инвазивные медицинские и немедицинские процедуры, гемотрансфузии в прошлом, пересадка тканей и органов, парентеральное употребление инъекционных форм наркотиков, беспорядочные половые связи, профессиональный контакт с биологическими средами.

Следующим необходимым шагом стало изучение общего состояния пациента, в процессе которого была определена клиническая симптоматика диспепсического синдрома - снижение аппетита, боль и тяжесть в эпигастрии, наличие тошноты, рвоты. Определены другие немаловажные симптомы такие, как присутствие общей слабости, недомогания, раздражительности, головной боли, сниженной работоспособности.

Физикальное обследование состояло из осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации пациентов. Для установления интенсивности желтухи, имеющих телеангиэктазий и следов расчесов проведен осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Зафиксированы отеки на нижних конечностях, увеличение живота в объеме за счет асцита, расширенные вены на передней стенке живота, при проведении пальпации и перкуссии установлены размеры печени и селезенки.

При проведении клинического обследования пациентов особое внимание уделялось исследованию неврологического статуса, которое включало в себя изучение у пациента психического статуса, функций черепно-мозговых нервов, двигательной системы, мышечной силы, походки, статики, координации движений, поверхностной и глубокой чувствительности, рефлексов, вегетативной нервной системы.

В качестве нейропсихологических методов обследования использовали тестирование с использованием ряда шкал и тестов. Так как в настоящее время не существует общепринятого набора нейропсихологических тестов для диагностики мягкой когнитивной дисфункции, то были выбраны формализованные скрининговые методики с количественной оценкой полученных результатов, позволяющие оценить основные когнитивные функции (память, внимание, речь, зрительно-пространственные функции и регуляцию произвольной деятельности): Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Визуально-аналоговая шкала усталости, Шкала Бека и Гамильтона, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS), Опросник качества жизни EQ5D (EUROQUAL).

Объект и предмет исследования:

В основу данной работы включены результаты данных 233 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, которым были проведены следующие исследования: характеристика неврологического статуса и когнитивных функций, оценка синдрома патологической усталости, оценка качества жизни согласно опроснику качества жизни EQ-5D (EUROQUAL). Исследования проводились на базе гепатологического центра Областной клинической больницы и Городской инфекционной больницы г. Шымкент за период с 2019 по 2022 гг.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (Протокол заседания ЛЭК от №7 (123) от 30.05.2022г.).

Проведение исследования осуществлено в соответствии с международными правилами «Good clinical practice» (National Institute on Drug, Abuse, 2017), а также соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

Критерии включения:

-больные с хроническими вирусными гепатитами, циррозами печени вирусной этиологии в возрасте старше 18 лет.

Критерии исключения:

-пациенты в возрасте младше 18 лет; пациенты с наличием беременности; больные с наличием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и других онкологических заболеваний; больные с наличием кардиостимулятора; пациенты с наличием ожирения; пациенты с наличием острых форм вирусных гепатитов; пациенты с наличием психических расстройств в анамнезе; больные с интоксикацией психотропными препаратами; больные алкоголизмом.

Критерии отбора прошли 233 человека с хроническими вирусными гепатитами, циррозами печени вирусной этиологии, среди которых 66 человек (28,3%) были жителями г. Шымкента, 167 человек (71,6%) обратились из различных районов Туркестанской области: Сузакского, Сайрамского, Казыгуртского, Арысского, Сарыагашского, Мактаральского, Тoleбийского, Байдибекского и т.д.

Основные положения работы, выносимые автором на защиту:

1. В Туркестанской области и г. Шымкент в последние годы (период 2011-2022 г.г.) сложилась сложная эпидемиологическая ситуация по хроническим вирусным гепатитам с ростом заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С, D.

2. У пациентов с ХВГ отмечается нарастание неврологических проявлений с увеличением степени фиброза печени. Наиболее частыми неврологическими расстройствами на различных стадиях фиброза являются головная боль, расстройство сна, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, парестезии.

3. У пациентов с ХВГ наблюдается синдром патологической усталости, который имеет тесную связь с возрастом, женским полом, стадией фиброза, степенью гиперферментемии и показателем вирусемии.

4. Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами снижено и коррелирует с возрастом, женским полом, степенью фиброза печени, уровнем АЛТ, вирусной нагрузкой.

5. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническими вирусными гепатитами выявляются на всех стадиях фиброза печени и существенно связаны с возрастом, длительностью заболевания.

6. Разработанный алгоритм выявления когнитивных дисфункций на ранних стадиях у больных с хроническими вирусными гепатитами заболевания позволит осуществлять своевременную коррекцию лечения и улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

Научная новизна исследования.

1. Впервые в г.Шымкенте и в Туркестанской области дана характеристика неврологического статуса и когнитивных функций у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

2. Проведена оценка синдрома патологической усталости у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

3. Оценено качество жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

4. Изучена корреляция неврологических нарушений и изменения когнитивных функций с активностью клинико-биохимических проявлений, этиологии, стадии фиброза.

5. Разработан алгоритм диагностики когнитивных нарушений больных с хроническими вирусными гепатитами при различных стадиях фиброза, позволяющий проводить ранние лечебные мероприятия.

Практическая значимость.

1. Данное исследование позволяет выявить частоту и выраженность когнитивных нарушений, синдрома патологической усталости у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, которые служат показанием для своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни у данной категории больных.

2. Оценено качество жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени.

3. Сопоставлены клиничко-биохимические, неврологические нарушения у больных на различных стадиях фиброза печени.

4. Разработан алгоритм диагностики и рекомендаций по снижению когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами на различных стадиях фиброза печени, который может быть использован в качестве улучшения диагностики когнитивных нарушений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

Личный вклад автора:

Автор в течение 3 лет проводила клиническое обследование пациентов и определяла когнитивные нарушения у больных с хроническими вирусными гепатитами, находящихся на стационарном лечении в Городской инфекционной больницы г. Шымкент и наблюдаемых в гепатологическом центре Областной клинической больницы г. Шымкент

В рамках диссертационной работы автором были проведены клинические обследования (осмотр пациентов, сбор анамнеза, проведение скрининга, оценки высших психических функций, оценка неврологического статуса).

Были проведены литературный поиск по заданной проблеме, сбор базы данных, первичная обработка материала, статистический анализ, интерпретация полученных результатов с разработкой алгоритма диагностики когнитивных нарушений.

Выводы.

1. За период с 2011 по 2022 годы установлен рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в Туркестанской области и городе Шымкенте: по ХВГ В в 1,9 раз, по ХВГ С - в 2,6 раз, по ХВГ D - в 3,9 раз.

2. Выявленные в 49,4% случаев неврологические проявления, в 43% нарушения со стороны периферической нервной системы, в 35,2% когнитивные нарушения нарастали с увеличением степени фиброза печени. Из наиболее частых неврологических расстройств на различных стадиях фиброза печени установлены головная боль в 46,3%, парестезии в 43,8%, расстройство сна в 41,6%, ухудшение памяти в 37,8%, нарушение концентрации внимания в 33%, эмоциональная лабильность в 30% случаев.

3. Синдром патологической усталости у пациентов со степенью фиброза F0 встречался 6,4% случаев, с F1- у 22,7% больных, с F2 -у 32,5% пациентов, с F3 -у 47,4% больных, у 65,5% пациентов с F4, в целом в исследуемой популяции- в 35,1% случаев.

4. Установлено снижение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, прямо

пропорциональное нарастанию степени фиброза печени. Выявлена корреляция с возрастом (пациенты старше 50 лет) ($p < 0.000$), женским полом ($p < 0.014$), стадией фиброза печени (стадия F1 и выше) ($p < 0.008$), высокой вирусной нагрузкой ($p < 0.006$).

5. Когнитивные нарушения в виде тревоги и депрессии имеют корреляцию с возрастом (пациенты старше 50 лет) ($p < 0.001$), высоким уровнем вирусной нагрузки ($p < 0.000$) в соответствии с видом возбудителя ХВГ.

6. Разработанный алгоритм выявления когнитивных дисфункций на ранних стадиях заболевания у больных с хроническими вирусными гепатитами позволит осуществлять своевременную коррекцию лечения и улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

Реализация результатов работы. Теоретические положения и практические результаты данной диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе баз кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, а также внедрены в практическую деятельность Городской инфекционной больницы г. Шымкента.

Апробация результатов.

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на:

1. Международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика», посвященной 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии. г. Шымкент, 11-12 октября 2019г. (Устный доклад и тезис);

2. Научно-практической конференции с международным участием «Современные инновационные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний». г. Ташкент, 18 октября 2019г. (Устный доклад);

3. На I Международном книжном издании стран Содружества Независимых Государств «Лучший молодой ученый – 2020» (г. Нур-Султан, 13-17 марта 2020г.) (Устный доклад и статья);

4. Международной студенческой научной конференции «IV Междисциплинарный научный форум» (г. Москва, 2020г.), International Congress on Infectious Diseases (19th ICID). г. Куала-Лумпур, 10-14 сентября 2020г. (Постерный доклад);

5. Международном конгрессе «COVID-19: Пандемия XXI века». г. Уфа, 13-14 ноября 2020 г. (Устный доклад);

6. Международной научно-практической конференции «Заболевания мозга: Вызов XXI века» г. Шымкент, 13-14 ноября 2020г. (устный доклад и статья);

7. VII международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». г. Шымкент, 10-11 декабря 2020г. (Устный доклад и тезис);

8. Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» г. Москва, 03-04 февраля 2021. (Устный доклад);

9. Республиканской междисциплинарной научной конференции «Пандемия COVID-19: актуальные проблемы и пути решения» для резидентов, магистрантов, докторантов, посвященной 30-летию Независимости Республики Казахстан. г. Алматы, 12 февраля 2021г. (Устный доклад и статья);

10. Международном конгрессе «IMED 2021. Many voices. One health». 4-6 ноября 2021г. (Постерный доклад);

11. Международной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 30-летию независимости Республики Узбекистан «Иммунология и генетика: Современные достижения». г. Ташкент, 15 сентября 2021г. (Устный доклад);

12. II Казахстанском конгрессе «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения». г. Нур-Султан, 6-7 октября 2021г. (Постерный доклад);

13. VII Центрально-Азиатской гастроэнтерологической неделе-2021. г. Алматы, 7-9 октября 2021г. (Постерный доклад);

14. VIII международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». г. Шымкент, 9-10 декабря 2021г. (Устный доклад);

15. Международной научно-практической конференции «COVID-19 и другие актуальные инфекции Центральной Азии». г. Шымкент, 23-24 июня 2022г. (Устный доклад).

16. Международная конференция молодых ученых «Инфекционные заболевания: междисциплинарные проблемы в постковидный период», г. Астана, 17 февраля 2023г. (Устный доклад).

Достоверность результатов работы: Фундаментом для изложенных в диссертационном исследовании научных положений, выводов, рекомендаций послужили материалы статистических отделов областного управления здравоохранения Туркестанской области, стационарных карт, заключений непрямой ультразвуковой эластометрии, результаты которых были обработаны с помощью современных методов статистической обработки. Действительность полученных результатов аргументирована непротиворечивостью теоретических и экспериментальных позиций, логичными выводами, а также публикациями основных данных исследования.

Публикации по теме работы:

По материалам диссертационной работы автором опубликовано 16 работ, из них: 5 статей – в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; в международном рецензируемом научном журнале, имеющем импакт-фактор по данным JCR (индексируемый в базе данных Web of Science Core Collection, Science Citation Index Expanded, показатель процентиля по CiteScore не менее 25 в базе данных Scopus) - 1, 11 тезисов представлены на зарубежных международных конференциях.

1. Chronic fatigue in patients with chronic viral hepatitis. Polukchi, T.V., Abuova, G.N., Zhankalova, Z.M., Kasymova, T.V. EuroMediterranean Biomedical Journal. 2022,17 (19) 84-88. DOI: 10.3269/1970-5492.2022.17.19 (статья в журнале Scopus-44-й перцентиль, Q3).

2. Polukchi Tatyana Vasiliyevna, Slavko Yelena Alekseevna. Assessment of cognitive impairment in patients with chronic viral hepatitis // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. – 2023. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 65-73. (статья в журнале Scopus-36-й перцентиль, Q3).

3. Polukchi Tatyana Vasiliyevna, Abuova Gulzhan Narkenovna, Slavko Yelena Alekseevna. The Neuropsychiatric Aspect of the Chronic Viral Hepatitis // Prague Medical Report. – 2023. – Vol. 124, Iss. 2. – P. 94-107. (статья в журнале Scopus-32-й перцентиль, Q3)

4. Quality of life assessment in chronic viral hepatitis. Tatyana Polukchi, Zulfiya Zhankalova, Gulzhan Abuova, Akhmedova Muborakhon. J CLIN MED KAZ 2022; 19(3):19-23. DOI: <https://doi.org/10.23950/jcmk/12149>.

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

6. Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В. Когнитивные нарушения у больных хроническими вирусными гепатитами в Туркестанской области // Наука и Здравоохранение. 2022. 2(Т.24). С. 71-77. doi 10.34689/SH.2022.24.2.009.

7. Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В. Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 206-215. doi 10.34689/SH.2022.24.4.025.

8. Т.В. Полукчи, Г.Н. Абуова, Е.А. Славко, З.М. Жанкалова. Тревога и депрессия у больных с хроническими вирусными гепатитами// Фармация Казахстана. 2022. Т.4. С. 84-90. DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.21.41.014.

Получено одно авторское свидетельство «Методика выявления когнитивных нарушений у больных с хроническими вирусными гепатитами». № 20871 от «14» октября 2021 года.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 112 страницах, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 209 источников, из них 45 отечественных и 164 зарубежных авторов. Диссертация содержит 27 таблиц, 11 диаграмм, 3 рисунка, 5 приложений.