

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Медичний інститут

УДК 616.98:616.36-002-071.1:316.642.3(043.3)

ЧАЙКА ІРИНА СЕРГІЇВНА

## **КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ**

Робота на здобуття кваліфікації магістра з лікувальної справи  
за спеціальністю –14.01.13 інфекційні хвороби

### **Науковий керівник:**

Чемич Микола Дмитрович,  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри інфекційних  
хвороб з епідеміологією і курсом  
мікробіології, вірусології та  
імунології

## ЗМІСТ

|  | Стор. |
|--|-------|
| Перелік умовних позначень                                    | 2     |
| Вступ  | 4     |
| Розділ 1. Огляд літератури                                   | 8     |
| Розділ 2. Матеріали і методи                                 | 18    |
| 2.1. Об'єкт дослідження                                      | 18    |
| 2.2. Методи дослідження                                      | 19    |
| 2.3 Дослідження когнітивних функцій                          | 20    |
| Розділ 3. Результати досліджень                              | 22    |
| 3.1. Загальна характеристика хворих                          | 22    |
| 3.2. Характеристика нейро-психологічного стану хворих        | 31    |
| Розділ 4. Узагальнення. Обговорення отриманих<br>результатів | 33    |
| Висновки   | 37    |
| Практичні рекомендації                                       | 39    |
| Список робіт, опублікованих за темою дослідження             | 40    |
| Список літератури  | 41    |
| Додатки  | 46    |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| АлАТ  | - аланінамінотрансфераза         |
| АсАТ  | - аспартатамінотрансфераза       |
| АТФ   | - аденозинтрифосфорна кислота    |
| ВГ    | - вірусний гепатит               |
| ГГТ   | - гамаглутамілтрансфераза        |
| ГДГ   | - глутаматдегідрогеназа          |
| ДНК   | - дезоксирибонуклеїнова кислота  |
| Е     | - еритроцити                     |
| ІФА   | - імуноферментний аналіз         |
| КР    | - когнітивні розлади             |
| Л     | - лімфоцити                      |
| ЛДГ   | - лактатдегідрогеназа            |
| ЛФ    | - лужна фосфатаза                |
| НП    | - нейтрофіли паличкоядерні       |
| НС    | - нейтрофіли сегментоядерні      |
| ПВТ   | - протівірусна терапія           |
| ПЕ    | - печінкова енцефалопатія        |
| ПЛР   | - полімеразна ланцюгова реакція  |
| ПТІ   | - протромбіновий індекс          |
| РНК   | - рибонуклеїнова кислота         |
| ТВА   | - тест вербальних асоціацій      |
| УЗД   | - ультразвукова діагностика      |
| ХВГ   | - хронічний вірусний гепатит     |
| ХВГ В | - хронічний вірусний гепатит В   |
| ХВГ С | - хронічний вірусний гепатит С   |
| ЦП    | - цироз печінки                  |
| ШОЕ   | - швидкість осідання еритроцитів |

|       |  |
|-------|--|
| CDR   | - clinical dementia rating   |
| GDS   | - global deterioration scale                                       |
| HBcAg | - ядерний антиген вірусу гепатита В                                |
| HBеAg | - розчинна форма ядерного антигену вірусного гепатиту В            |
| HBsAg | - поверхневий антиген вірусу гепатита В («австралійський» антиген) |
| HBV   | - вірус гепатита В   |
| HCV   | - вірус гепатита С   |
| Hb    | - гемоглобін   |

## ВСТУП

### *Актуальність*

Когнітивні функції – це найбільш складні функції головного мозку, за допомогою яких відбувається процес раціонального пізнання світу. Ознаками когнітивного здоров'я людини є такі поняття, як реалістичність сприйняття, ясне мислення, здатність до проблемної концентрації, адекватність самооцінки, прогностична компетентність. Когнітивні порушення проявляються порушенням пам'яті, мови, рахунку, просторово-часової орієнтації, зниження здатності до абстрактного мислення і т. д. [12]. У хворих з когнітивною дисфункцією, у тому числі помірною, відмічається підвищена смертність. За результатами досліджень, майже 1/3 пацієнтів з помірними когнітивними розладами за 6-річний період спостережень померли [18]. Розповсюдженість ВГ на Земній кулі, за офіційними даними, займає друге місце після грипу, випереджаючи його по числу тяжких випадків, економічних витрат та неблагоприємним наслідкам [6, 33]. Враховуючи той факт, що більшість форм первинного інфікування вірусами гепатиту перебігає без будь-яких клінічних ознак, приблизно у 80 % хворих його вперше діагностують на стадії хронічного процесу [6, 12, 18]. Серед хворих на ХВГ В, ХВГ Д, ХВГ С найбільш висока частота виникнення первинного раку печінки. Одним з основних ускладнень даної патології є ураження центральної нервової системи з розвитком порушень різного ступеня важкості [3, 35]. Виявлення когнітивних порушень має важливе практичне значення і є основою для більш детального соматичного обстеження пацієнта і подальше проведення терапії соматичних захворювань.

### *Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*

Основні результати роботи отримані при виконанні планової теми науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування

поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України» (№ державної реєстрації 0107U001293).

*Мета роботи.*

Вивчити когнітивні дисфункції при хронічних вірусних гепатитах та можливості їх попередження.

*Завдання дослідження:*

1 Дослідити розвиток когнітивних порушень при хронічних вірусних гепатитах.

2 Розробити протокол дослідження хворих на хронічні вірусні гепатити з когнітивною дисфункцією.

3 Визначити основні методи вторинної профілактики та уповільнення прогресування когнітивних розладів різних ступенів.

*Об'єкт дослідження:*

зв'язок між перебігом хронічних вірусних гепатитів, клінічної картини захворювання, анамнестичними даними, показниками біохімічного аналізу крові та розвитком порушень когнітивних функцій, показниками нейропсихологічних тестів, динамікою їх змін під час проведення протівірусної терапії.

*Предмет дослідження:*

клініка і епідеміологія ХВГ В і С; показники загального та біохімічного аналізів крові – еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, лімфоцити, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамаглутамілтрансфераза (ГГТ); морфологічні зміни клітин печінки; показники нейропсихологічних тестів.

*Методи дослідження:*

об'єктивне обстеження хворих, збір анамнестичних даних; клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма; імунологічне дослідження – імуноферментний аналіз (ІФА); ДНК-діагностика – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР); інструментальні

методи – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, пункційна біопсія печінки; стандартні нейропсихологічні тести; статистична обробка результатів з використанням пакету програм Microsoft Office Excel для визначення достовірності отриманих результатів.

*Наукова новизна отриманих результатів.*

Вперше у хворих на хронічні вірусні гепатити, що виникли в сучасних соціально-екологічних умовах, здійснено дослідження розвитку когнітивних розладів, дано оцінку впливу збудника, тривалості захворювання, стадії фіброзу печінкових клітин та інших факторів на їх розвиток.

*Науково-практичне значення отриманих результатів.*

Виявлені клініко-епідеміологічні особливості перебігу когнітивних розладів у хворих на хронічні вірусні гепатити, динаміка останніх на тлі проведеного лікування надала змогу розробити тактику ведення пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами з метою попередження виникнення та уповільнення прогресування вже наявних когнітивних розладів різних ступенів.

*Апробація отриманих результатів.*

Основні положення результатів досліджень висвітлено і оприлюднено у формі доповідей на: II Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2014); «Інфекційні хвороби в практиці лікаря - інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2014); «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, 2014).

*Публікації.*

За темою роботи опубліковано 3 наукові роботи у матеріалах конференцій.

*Особистий внесок автора.*

Особисто проведені збір і аналіз наукових літературних даних з проблеми розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами. Виконаний аналіз медичних карток хворих на

хронічний вірусний гепатит В і С, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні ім. З. Й. Красовицького. Самостійно проведено анкетування хворих.

*Структура та обсяг роботи.*

Робота викладена на 59 сторінках друкованого тексту, написана українською мовою, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, результатів дослідження та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (49 найменувань, з них – 11 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 4 таблицями і 10 рисунками.



## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТУРАТУРИ

#### 1.1 Етіологія та епідеміологія хронічних вірусних гепатитів

Вірусні гепатити (ВГ) з парентеральним механізмом передачі збудників – гепатити В і С належать до числа найбільш актуальних проблем охорони здоров'я усіх країн світу. Медичне і соціальне значення цих гепатитів визначається повсюдним поширенням, прогресуючим зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних проявів, нерідко тяжким перебігом, високою імовірністю формування хронічних хвороб печінки та позапечінкових уражень [30].

Хронічний гепатит вірусної етіології зустрічається в 70-80 % випадків і є найбільш поширеною формою хронічних запальних захворювань печінки [8]. Джерелом збудника є хворі як люди, так і здорові вірусоносії [2]. Джерела збудника інфекції характеризуються ранніми і тривалими термінами заразливості: хворий може бути заразним вже за 2-8 тижнів до появи перших ознак захворювання, і у більшості таких хворих вірусемія припиняється з настанням клінічного одужання. Однак у частини хворих вірус (антиген) може бути присутнім в крові протягом декількох років. Хворі хронічним гепатитом і носії вірусу можуть зберігати епідемічне значення протягом усього життя. Тривале збереження вірусу в організмі носіїв забезпечує збереження його як біологічного виду. [25].

У різних регіонах Землі носійство серед населення становить від 0,1 % до 33 %. Воно дуже розповсюджене в тропічних і субтропічних зонах, а також серед хронічних хворих, які часто лікуються в медичних закладах. Так, у деяких протитуберкульозних стаціонарах виявляється до 15 % вірусоносіїв. Строки носійства коливаються від декількох тижнів до 20 років, може бути й все життя. Тривале носійство пов'язане з формуванням хронічного гепатиту [2].

Для вірусного гепатиту В (ВГВ), вірусного гепатиту D (ВГD), вірусного гепатиту С (ВГC) характерний парентеральний механізм передачі.

Природний (вертикальний) механізм реалізується у випадках перинатальної передачі вірусу з формуванням у дитини вродженої інфекції. Контактного-гемоконтактний механізм реалізується при статевих контактах, прямому стиканні із ураженими шкіряними покривами чи слизовими оболонками, побутовому парентеральному інфікуванні (через спільні прибори для гоління, манікюрні набори, гребінці, зубні щітки, інші предмети, при використанні яких можливе пошкодження шкіри чи слизових) [9].

Артифіціальний (штучний) механізм реалізується через інфіковану донорську кров і її компоненти, органи чи тканини людини, при немедичних парентеральних введеннях наркотичних засобів, немедичних і медичних маніпуляціях (з порушенням шкіряних покривів і слизових) у випадках недотримання санітарно-гігієнічних норм та правил [19].

Гепатит В є однією з найпоширеніших вірусних інфекцій у світі. За розрахунками експертів хронічний гепатит В виявляється у понад 350 мільйонів людей. Ці особи мають підвищений ризик розвитку цирозу печінки, печінкової недостатності та раку печінки. Близько 1 млн. осіб щорічно помирає від наслідків гепатиту В.

Вірус гепатиту В є надзвичайно заразним: у 50-100 разів заразніший за ВІЛ, може виявлятися в усіх біологічних рідинах інфікованої особи (кров, піт, сльози, грудне молоко, сперма). Після переливання крові виникає так званий посттрансфузійний гепатит, який характеризується особливо тяжким перебігом, що обумовлено великою інфікувальною дозою збудника. Вірус зберігає вірулентність не тільки в суцільній крові, але й у плазмі, еритроцитарній масі, фібриногені, протромбіні. Однак технологія приготування всіх препаратів крові така, що не забезпечує повного знезараження вірусу. Тому введення будь-якого препарату крові пов'язано з певним ризиком зараження [16].

За сучасною класифікацією вірус гепатиту В (HBV) належить до родини *Hepadnaviridae*, роду *Ortho-hepadnavirus*. Зовнішня оболонка двошарова і в її складі є фосфоліпиди та поверхневий протеїн (HBsAg). До складу

нуклеокапсиду належать вірусні білки-антигени: HBsAg та його розчинна форма - HBeAg, геном вірусу - кільцева дволанцюгова ДНК, кінцевий білок і ДНК-полімераза. Період напівжиття частки HBV становить 24 години, а кількість синтезованих віріонів за день - 10<sup>11</sup>. У процесі реплікації HBV утворюються дві форми віріонів: повні (інфекційні) частки, що мають ДНК, і неповні (неінфекційні) - без ДНК [7].

Профілактика гепатиту В передбачає комплекс заходів, спрямованих на попередження штучного поширення інфекції. Насамперед, це запобігання трансфузійному гепатиту шляхом дослідження крові на HBsAg. Щоб запобігти зараженню під час діагностично - лікувальних процедур, треба якнайширше використовувати інструментарій одноразового вживання, ретельно дотримуватись вимог щодо обробки й стерилізації медичних інструментів багаторазового використання. Вакцинації насамперед підлягають новонароджені згідно календаря щеплень, а також діти, матері яких хворіли на гепатит В після місяця вагітності або є хронічними вірусоносіями, а також які часто отримують препарати крові, близькі родичі хворих на хронічний гепатит В, медичні працівники [34].

Гепатит С також передається парентеральним шляхом. Основний ризик зараження пов'язаний з внутрішньовенним введенням наркотиків і переливанням крові. До контингентів підвищеного ризику зараження передусім належать хворі на гемофілію та пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Рідше зараження відбувається при перинатальній передачі вірусу від інфікованої матері до новонароджених. При статевих контактах сприйнятливність висока. У світі налічується біля 300 млн. носіїв вірусу гепатиту С. До 80 % з них треба вважати хворими. Вірус гепатиту С (HCV) належить до флавівірусів, має РНК, його діаметр - 50 нм. HCV характеризується генетичною неоднорідністю, вже налічують 6 генотипів вірусу, понад 100 підтипів, і нескінченну кількість квазіваріантів. Людина, як правило, заражається не одним вірусом, а сумішшю віріонів різних типів [8, 1].

Вірусний гепатит D - вірусна інфекція з умовної групи трансфузійних гепатитів, характеризується ураженням печінки і протікає у вигляді коінфекції або суперінфекції на фоні вірусного гепатиту B. Збудник - дефектний РНК-геномної вірус «блукаючого» роду Deltavirus, що виділяється тільки від пацієнтів, інфікованих вірусним гепатитом B. Віріони вірусного гепатиту D сферичної форми; геном утворює одноланцюгова кільцева молекула РНК. Вірус D не здатний до самостійної репродукції; синтез вірусних компонентів вірусного гепатиту D вимагає обов'язкової участі вірусного гепатиту B, зокрема HBsAg. Резервуаром і джерелом збудника є людина, хвора або вірусоносій. У поширенні вірусу основне значення мають особи з хронічними формами вірусного гепатиту B, одночасно інфіковані вірусним гепатитом D. Період контагіозності джерел інфекції невизначено довгий, проте хворий найбільш небезпечний у гострий період хвороби. Механізм передачі - парентеральний, з тими ж особливостями, що і при вірусному гепатиті B. Зараження найчастіше відбувається в хірургічних, туберкульозних відділеннях, центрах гемодіалізу [27].

## **2.2 Сучасні уявлення про патогенез та патоморфологію хронічних вірусних гепатитів**

У виникненні та прогресуванні хронічних гепатитів інфекційної природи вирішальне значення має дефектна імунна відповідь організму на ушкодження печінкової паренхіми. Вірус циркулює не як гомогенна популяція віріонів, а як суміш гетерогенних вірусних часток, що перебувають у стані рівноваги різних генетичних варіантів. [46].

При ураженні печінки гепатотоксичними вірусами виникають зони імунного цитолізу гепатоцитів, в яких персистує вірус та знаходяться його маркери - поверхневі антигени вірусів, наприклад, HBsAg. Індукують імунний цитоліз циркулюючі імунні комплекси: антитіла фіксуються на поверхні гепатоцитів, виявляють власний цитотоксичний ефект та індукують цитотоксичність Т-лімфоцитів у відношенні клітин печінки. При цьому

лімфоцити трансформуються у К-клітини (кіллери), сенсibiliзовані до гепатоцитів, внаслідок міграції клітин формується запальний інфільтрат, до складу якого при вірусному гепатиті входять лімфоцити, макрофаги, фібробласти [11].

Вже добре відомі основні морфо-функціональні синдроми, з яких складається патологічний процес у печінці:

1. *Цитолітичний синдром.* Характеризується дистрофією і некрозом гепатоцитів з переходом матеріалу цих клітин у кров. Відповідно у кров'яному руслі знаходять підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), глутаматдегідрогенази (ГДГ), вмісту феритину і сироваткового заліза, збільшення вмісту прямого білірубину. При цьому активність цитозольних ферментів (АлАТ, ЛДГ) підвищується при помірно вираженому процесі, збільшення активності мітохондріальних ферментів (АсАТ, ГДГ) свідчить про більш виразний некроз печінкових клітин [28].

2. *Мезенхімально-запальний синдром.* Пов'язаний з реакцією ретикулоендотеліальної системи на антигенну стимуляцію. Мезенхімально-запальний синдром має важливе значення в розвитку і прогресуванні хронічних гепатитів, з ним пов'язаний активний фіброгенез, формування цирозу, портальна гіпертензія. Лабораторними ознаками цього синдрому є підвищення рівня глобулінів і виражена гіпергаммаглобулінемія, збільшення вмісту імуноглобулінів всіх класів, зміна кількості лейкоцитів в периферичній крові і збільшення ШОЕ, зниження сулемового титру та підвищення тимолової проби [4].

3. *Холестатичний синдром.* Полягає у порушенні утворення та виділення жовчі, що проявляється накопиченням у крові білірубину, холестерину, жовчних кислот і екскреторних ферментів, особливо лужної фосфатази. Морфологічне дослідження печінки вказує на ознаки внутрішньо-печінкового холестазу. Проявляється стійкою або перемежуючою жовтушністю шкіри, свербіжем, потемнінням сечі, знебарвленням калу [36].

Про вірусну етіологію хронічного гепатиту свідчить виявлення морфологічних маркерів вірусного гепатиту В і С у сироватці крові хворих та інших рідинах організму, у тканині печінки. До них перш за все належить поверхневий антиген (HBsAg) вірусу, антиген вірулентності (HBeAg), HBcAg, наявні у гепатоцитах анти- HBe, анти-HBc і ДНК вірусу. Основною мішенню імунної агресії є HBcAg, HBeAg, а також печінкові аутоантигени, проти яких спрямована цитотоксичність Т-лімфоцитів і антитілозалежна клітинна цитотоксичність хворого. Різке посилення імунної відповіді на реплікаційний вірус призводить не тільки до масивного ураження паренхіми печінки, а й до можливої мутації генома вірусу. Мутантні віруси змінюють склад сироваткових антигенів, що підтримує реплікацію, а, отже, і деструкцію гепатоцитів протягом тривалого часу. Реплікація вірусу може відбуватися не тільки у печінці, а й у мононуклеарних клітинах, клітинах статевих і слинних залоз, щитоподібній залозі, які також стають мішенями імунологічної агресії [8].

Механізми прогресування цирозу визначаються основними ланками його патоморфогенезу – некрозом гепатоцитів, регенерацією, запальною реакцією та фіброзом. При центричасточкових і перипортальних некрозах гепатоцитів печінкова тканина, як правило, повністю відновлюється, оскільки інтактне кільце паренхіми печінкової часточки перешкоджає її спадінню. При масивних і мостоподібних (поширення зони некрозу від центру часточки до портального поля) некрозах відбувається колапс часточки, а відтак, відновлення печінкової тканини стає неможливим – утворюється сполучнотканинна септа. Регенерація гепатоцитів відбувається у вигляді збільшення збережених ділянок паренхіми, що призводить до утворення псевдочасточок – основного патологічного субстрату цирозу. Навколо ушкоджених гепатоцитів відбувається інтенсивне утворення колагенових волокон [22].

Важливий фактор фіброгенезу – постійна активність хронічного вірусного гепатиту, що визначається на підставі морфологічних критеріїв:

вираженості некрозу гепатоцитів і ознак запалення (інфільтрація тканини клітинними елементами). Запровадження в клінічну практику методик біопсії печінки дало змогу чітко визначати стадію захворювання та оцінювати ефективність медикаментозної терапії [24].

### **1.3 Когнітивні розлади як одне з ускладнень хронічних вірусних гепатитів**

HBV та HCV-інфекція асоціюються з цілим рядом клінічних синдромів та захворювань, при цьому їх етіологічна роль в одних випадках вважається достовірною, в інших - вірогідною або вимагає подальших підтверджень [17]. Таким чином, для виявлення хронічної HBV і HCV-інфекції необхідне обстеження на їх наявність не тільки осіб з ознаками ураження печінки, а й осіб з позапечінковими проявами, властивими цим інфекціям [39].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є одним з найбільш грізних ускладнень гострих і хронічних захворювань печінки, і часто визначає прогноз ураження. ПЕ являє собою, як правило, зворотне порушення психомоторної, інтелектуальної, емоційної і поведінкової функцій мозку внаслідок метаболічних порушень, що розвиваються в результаті гострих або хронічних уражень печінки. Частота виявлення клінічно маніфестної ПЕ при цирозі печінки різної етіології становить близько 30-45 % [38, 48], а з урахуванням латентної ПЕ, діагностованої тільки за допомогою спеціальних тестів, частота ПЕ у хворих ЦП сягає 50-70 % [47].

У патогенезі ПЕ ключову роль відводять аміаку, який підвищує чутливість головного мозку до впливу інших провокуючих факторів. Серед потенційних нейротоксинів також розглядаються меркаптани, коротколанцюгові жирні кислоти, феноли, ароматичні амінокислоти та інші. Метаболіти ароматичних амінокислот ( $\beta$ -феніл-етаноламін і октопамин) можуть виконувати роль несправжніх нейротрансмітерів, які, конкуруючи з природними нейротрансмітерами (адреналіном, норадреналіном, дофаміном), призводять до пригнічення нервової системи. Крім того,

обговорюється можливість прямої пошкоджуючої дії ендогенних нейротоксинів на астроглію, що супроводжується підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, зміною активності іонних каналів і нейротрансмісії, порушенням церебрального енергетичного обміну [44, 23].

Виділяють декілька, як правило, послідовних стадій розвитку ПЕ. Клінічні прояви ПЕ вміщують розлади психіки та нервово-м'язову симптоматику. Зміни психіки іноді позначаються як "епізодичний сопор", розвиваються раптово, особливо після прийому більшої кількості тваринного білка або застосування деяких седативних препаратів (бензодіазепіни). Хворі перестають орієнтуватися в навколишньому середовищі, скоюють невмотивовані вчинки [26].

Такі стани зазвичай тривають від кількох годин до декількох днів і можуть прогресувати до печінкової коми. Поступово знижується пам'ять, розвиваються зміни в емоційній сфері, деменція. Рухові розлади представлені екстрапірамідними симптомами, найчастіше - тремором, подібним до тремору при хворобі Вільсона-Коновалова. Тремор поширюється на м'язи рук - астеріксис. Відзначається також м'язова ригідність, брадикінезія. Менш характерні підвищення сухожилкових рефлексів, патологічні знаки, мозочкова атаксія, і дизартрія [29].

Дослідження нейропсихологічних синдромів при ПЕ знаходиться в стадії інтенсивного розвитку. Одним з основних методів діагностики когнітивних порушень (КП) є психологічний. Зроблено безліч спроб визначення електрофізіологічних корелятів психічних процесів і станів. Дослідження останніх років показують, що когнітивні функції пов'язані з нейромедіаторними системами [14].

Діагностика латентної печінкової енцефалопатії ґрунтується на результатах різноманітних психометричних тестів і нейрофізіологічних досліджень. За допомогою цих тестів оцінюється здатність виконувати когнітивні функції, при цьому тяжкість ПЕ визначається на підставі часу, витрачаному хворим на виконання тесту. Слід враховувати, що за



простотою і зручністю психометричних тестів ховаються певні недоліки, до яких в першу чергу відноситься вплив на їх результати численних екзогенних та ендогенних чинників. Ймовірність помилкового діагнозу ПЕ можна звести до мінімуму, якщо використовувати декілька тестів у одного пацієнта, інтерпретуючи результати комплексно [40].

Для постановки діагнозу ПЕ в клінічно маніфестних ситуаціях велику роль відіграє вивчення анамнезу захворювання (у тому числі наявність епізодів ПЕ в минулому), виявлення провокуючих факторів. Наявність печінкового запаху, неадекватної поведінки хворого значно спрощує постановку діагнозу, однак відсутність цих симптомів не заперечує печінковий генез енцефалопатії. Іноді пацієнти скаржаться на порушення сну, кошмари, денну сонливість, що також має розцінюватись як малі ознаки ПЕ. Таким чином, ретельне клініко-психологічне і інструментальне обстеження пацієнтів зі скаргами на зниження пам'яті та розумової працездатності дозволяє встановити наявність когнітивних розладів на недементних стадіях. Метою діагностики і лікування є зменшення ризику і швидкості розвитку деменції, покращення якості життя пацієнтів та їх рідних. Окрім медичних і гуманітарних аспектів, профілактика розвитку деменції має велике значення для зменшення економічного тягаря, що падає на суспільство в цілому [37]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що особи напруженої інтелектуальної праці менш схильні до розвитку когнітивних розладів. Пацієнти високого інтелектуального рівня мають розвиненіші навички когнітивної діяльності, що дозволяють їм успішніше долати труднощі, що з'являються на початку розвитку порушень [41, 45, 49].

### **Резюме**

Враховуючи широку розповсюдженість ХВГ у всьому світі, досить актуальним питанням стало вивчення ускладнень даної патології. Одним з основних є порушення когнітивної функції у хворих на ХВГ В та С, що має негативний вплив на якість життя пацієнта та його близьких, ускладнює

діагностику та лікування даної категорії пацієнтів. До провідних симптомів відносять порушення пам'яті, концентрації уваги, здатності сприймати й аналізувати інформацію. У зв'язку з усвідомленням серйозності недуги та труднощами лікування, нерідко виникають депресивні розлади, апатія та песимістична налаштованість хворих. Проблема дослідження впливу ХВГ на когнітивні функції є мало вивченою та потребує детального вивчення та пошуку шляхів її вирішення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

#### 2.1 Об'єкт дослідження

Обстежено 140 хворих на хронічні вірусні гепатити В, С, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні ім. З. Й. Красовицького протягом 2013 – 2014 років, проаналізовано їх медичні картки та історії хвороби. Серед них з ХВГ В було 16 пацієнтів (11%), з ХВГ С 124 (89%). Серед обстежених були як пацієнти, які попередньо не отримували противірусної терапії (ПВТ), так і ті, що завершили ПВТ.

Верифікація діагнозу проводилась за допомогою ПЛР (визначення в крові ДНК вірусу при ХВГ В або РНК – при ХВГ С) та ІФА (визначення Ig М та G), генотипування, дослідження вірусного навантаження кількісною ПЛР. Активність перебігу встановлювалась за допомогою визначення ступеню активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові: в разі підвищення їх активності до 3 норми - визначали мінімальну ступінь активності, від 3 до 5 норм – помірну, більше 5 – виражену ступінь активності перебігу ХВГ.

Серед обстежених переважали особи чоловічої статі – 105 (75 %), жінок було 35 (25 %). Середній вік хворих становив –  $(47,28 \pm 3,90)$  року. Більшість обстежених мала мінімальну активність перебігу 83 % при ХВГ В та 84 % при ХВГ С, помірна активність була у 17 % при ХВГ В та 16 % при ХВГ С, виражена активність – не діагностована у жодного з обстежених. Переважала стадія реплікації – у 96 % хворих з ХВГС, ХВГВ – у 100 %, стадія інтеграції – у 4 % при ХВГ С.

#### 2.2 Методи дослідження

Всі пацієнти були обстежені з використанням загальноприйнятих клінічних об'єктивних (вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, епідеміологічного анамнезу, огляд хворого) та лабораторних методів

дослідження. Визначалися показники загального аналізу крові (концентрація гемоглобіну, кількість та середній об'єм еритроцитів, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, кількість лейкоцитів, співвідношення різних видів лейкоцитів в лейкоцитарній формулі, ШОЕ), біохімічного аналізу крові (концентрація загального білку та фракцій білірубину в сироватці крові, активність ферментів), показники згортаємості крові (рекальцифікація, толерантність плазми до гепарину, показник тромботесту). Також проводилось визначення маркерів вірусних гепатитів (HBsAg, анти-HBcAg Ig M, анти-HCV, РНК HCV) за допомогою ІФА та ПЛР, УЗД органів черевної порожнини, дослідження функції щитоподібної залози. Біохімічні та загально-клінічні дослідження проводились при госпіталізації та кожні послідуєчі 10 днів перебування хворих в стаціонарі.

Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення активності АлАТ: мінімальна -  $< 3$  норм, помірна – підвищення  $\geq 3$ -х норм, але  $< 10$  норм, виражена – підвищення  $\geq 10$ -ти норм [42].

У процесі діагностики оцінювались показники синдромів цитолізу гепатоцитів, холестатичний, печінково-клітинної недостатності.

Оцінка синдрому цитолізу гепатоцитів здійснювалась шляхом визначення активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛДГ) у сироватці крові [10]. Синдром холестази оцінювали за ступенем активності ГГТ та білірубину і його фракцій, вмісту лужної фосфатази. Оцінювання синдрому печінково-клітинної недостатності проводилось за вмістом загального білку, альбуміну, холестерину, ПТІ [9].

З метою дослідження ступеню активності процесу, визначення стадії фіброзу, наявності стеатозу хворим проводились ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, черезшкірна пункційна біопсія печінки, фібротест.

Програма обстеження включала визначення наступних показників: 1) стать; 2) вік; 3) стаж захворювання; 4) епідеміологічний анамнез; 5) супутні захворювання; 6) наявність шкідливих звичок.

### 2.3 Дослідження когнітивних функцій

Ступінь когнітивних порушень оцінювався за шкалою ментального статусу (MMSE), тесту малювання годинника, GDS, тесту вербальних асоціацій, CDR [15, 21].

MMSE включає дослідження орієнтування в часі, просторі, запам'ятовування, увагу і рахування, пам'ять, мову, праксис [Додаток А].

Оцінку рівня депресії проводили по шкалі Гамільтона, яка включає 21 категорію симптомів, найбільш характерних для клінічної картини депресивного стану [Додаток Б]. За допомогою тесту малювання годинника визначалась наявність у хворого клінічно значимих когнітивних порушень. Дана методика є досить високочутливою. Пацієнта просять самостійно намалювати циферблат годинника з цифрами і стрілками, які вказують час, що задав лікар [Додаток В]. Шкала загальних порушень описує сім послідовних стадій когнітивних порушень, починаючи з дуже легких і закінчуючи тяжкою деменцією. Друга стадія цієї шкали відповідає легким когнітивним розладам (КР), третя – помірним, від четвертої до сьомої стадії – деменції різних ступенів вираженості [Додаток Г] [13]. Проводячи тест вербальних асоціацій (ТВА), досліджували стан семантичної пам'яті та мови, швидкості концентрації уваги [Додаток Д]. За допомогою клінічної рейтингової шкали деменції (англ. Clinical Dementia Rating, CDR) проводилась оцінка тяжкості когнітивних розладів. Це здійснюється шляхом визначення 5 стадій когнітивних розладів від норми до тяжкої деменції. Для кожної зі стадій описана характерна симптоматика в кожній з шести сфер: пам'ять, орієнтування, мислення, взаємодія у суспільстві, поведінка вдома і захоплення, самообслуговування. При визначенні певної стадії КП по даній шкалі, лікар повинен, перш за все, орієнтуватись на вираженість порушень пам'яті. Однак, якщо бал по трьом іншим пунктам шкали співпадає між собою, але відрізняється від оцінки порушень пам'яті, загальна стадія порушень визначається у відповідності з балом трьох пунктів, що співпали. Загальна оцінка 0 балів відповідає нормі або легким КП, 0,5 балів – помірним

КП, 1 бал – легкій деменції, 2 бали – помірній деменції і 3 бали – тяжкій деменції [5, 32] [Додаток Е].

### РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 3.1 Загальна характеристика хворих

Когнітивні порушення у хворих на хронічні вірусні гепатити були вивчені на базі II інфекційного відділення Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З. Й. Красовицького за період 2013–2014 років. Загальна кількість обстежених на хронічні вірусні гепатити В та С за даний період часу складає 140 пацієнтів. Із них частка хворих на вірусний гепатит В – 16, на вірусний гепатит С – 124 чоловік ( $\chi^2 = 59,29$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 6.635) (рис. 3.1).

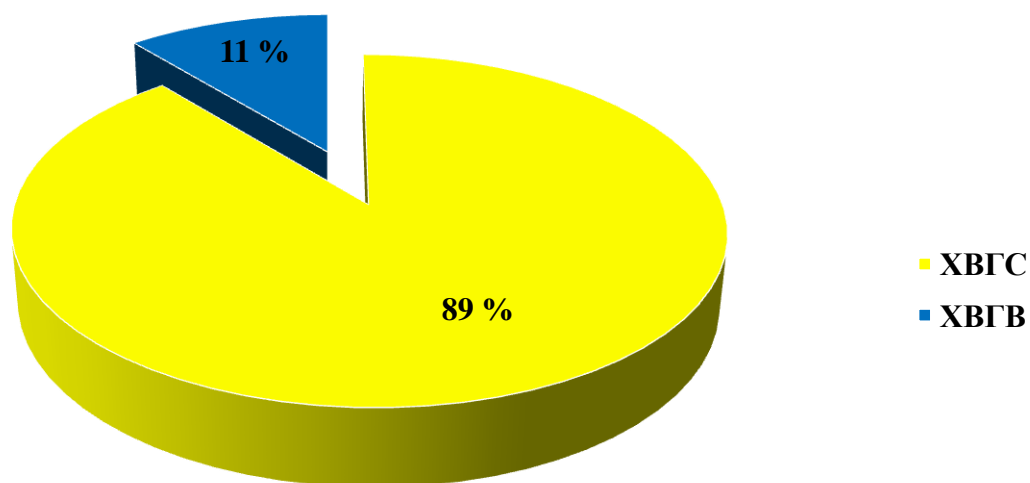
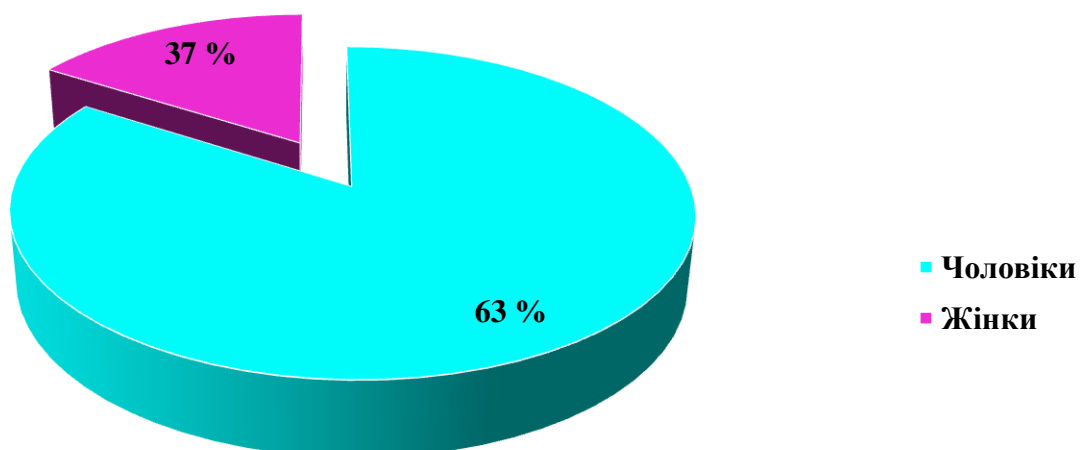


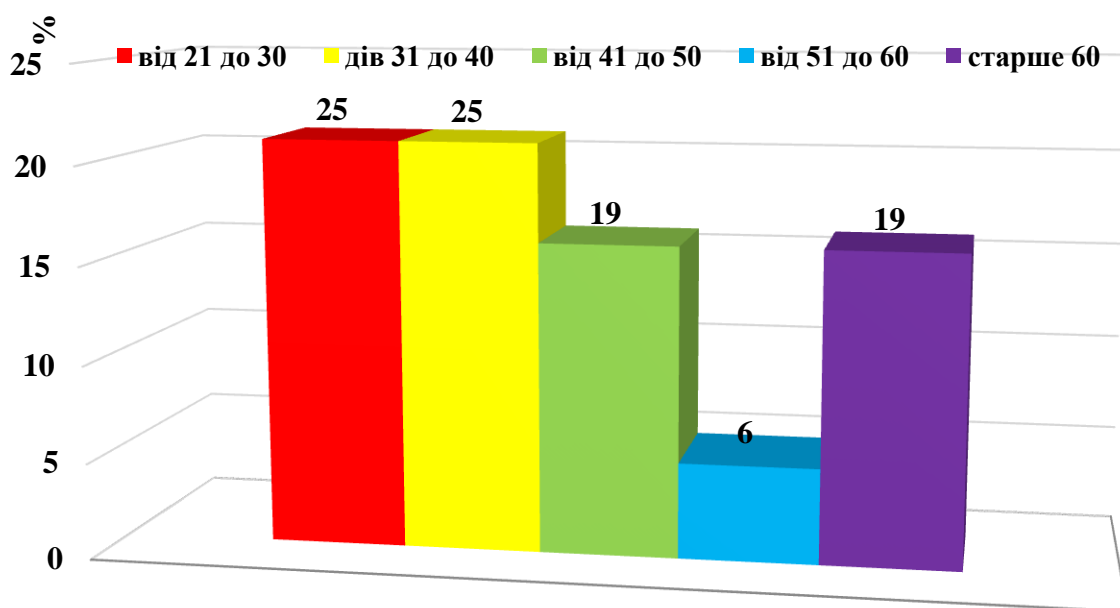
Рис. 3.1 Розподіл хворих на ХВГ за етіологією

Серед хворих на ХВГ В переважали чоловіки – 12, жінок було 4 (рис. 3.2).



**Рис. 3.2** Розподіл хворих на ХВГ В за статтю

Середній вік хворих на ХВГ В складає  $(41,81 \pm 3,89)$  року. За віком пацієнти розділились таким чином: від 21 до 30 років – 4, від 31 до 40 років – 4, від 41 до 50 – 3, від 51 до 60 – 2, старше 60 років – 3 хворих (рис. 3.3).



**Рис. 3.3** Віковий склад пацієнтів з ХВГ В

У всіх хворих даної групи стан при перебуванні в стаціонарі був середньої тяжкості, фаза реплікації. У 15 (94 %) обстежених спостерігалась мінімальна активність захворювання, у 1 (6 %) - помірною.

Середня тривалість перебування в стаціонарі хворих на ХВГ В складала 10 днів.



Серед скарг, які пред'являли пацієнти з ХВГ В були: тяжкість в ділянці правого підребер'я, нудота, загальна слабкість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги (рис. 3.4).

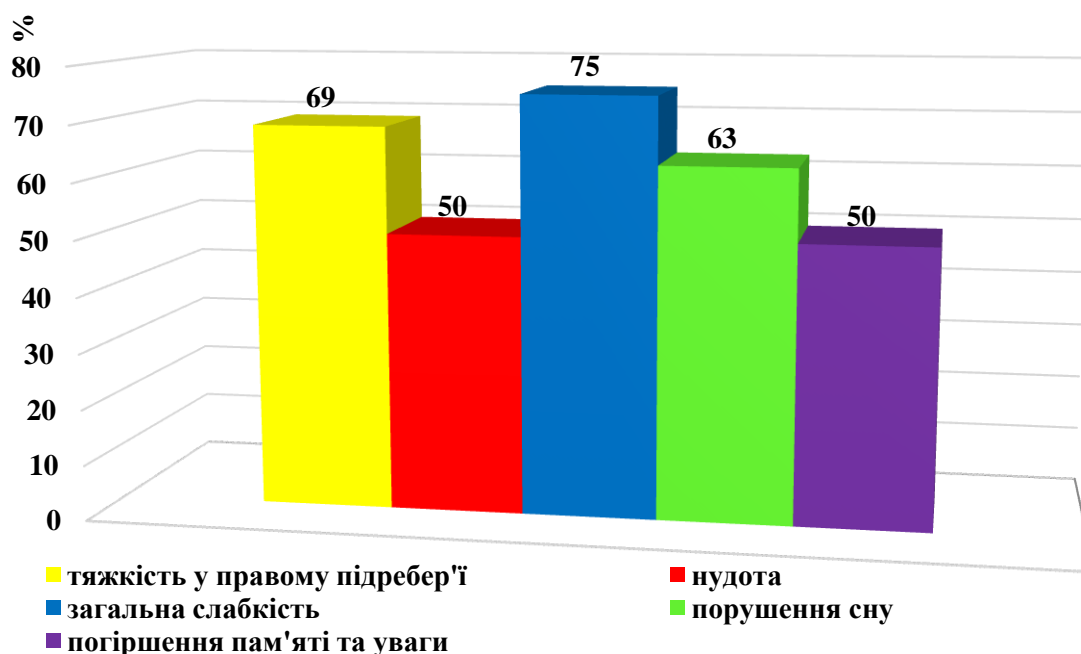


Рис. 3.4 Виразність скарг у хворих на ХВГ В

За ступенем фіброзу по результатам фібротесту переважає кількість хворих з фібротичними змінами паренхіми печінки, зі ступеня фіброзу F1-F4 – у 10 хворих, (F1 - у 4, F2 – у 3, F3 – у 2, F4 – у 1 пацієнта), в той час, як стадія F0 діагностована у 6 пацієнтів ( $\chi^2 = 30.5$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.05$  складає 9.488) (рис. 3.5).

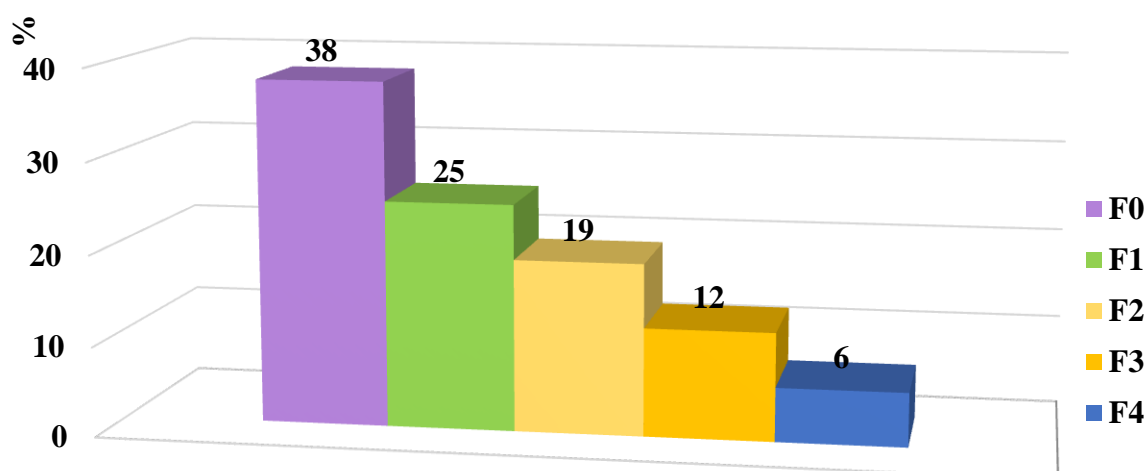


Рис. 3.5 Виразність фіброзу печінки у хворих на ХВГ В

З епідеміологічного анамнезу: досвід вживання наркотиків відмічають 4 (25 %) хворих, переливання препаратів крові – 1 (6 %), травми, оперативні втручання – 10 (63%).

З синдромів, які спостерігались у клініці пацієнтів на ХВГ В гепатолієнальний – у 8, астеновегетативний – у 8, артралгічний – у 4, диспептичний – у 10, інтоксикаційний – у 1 пацієнта (рис. 3.6).

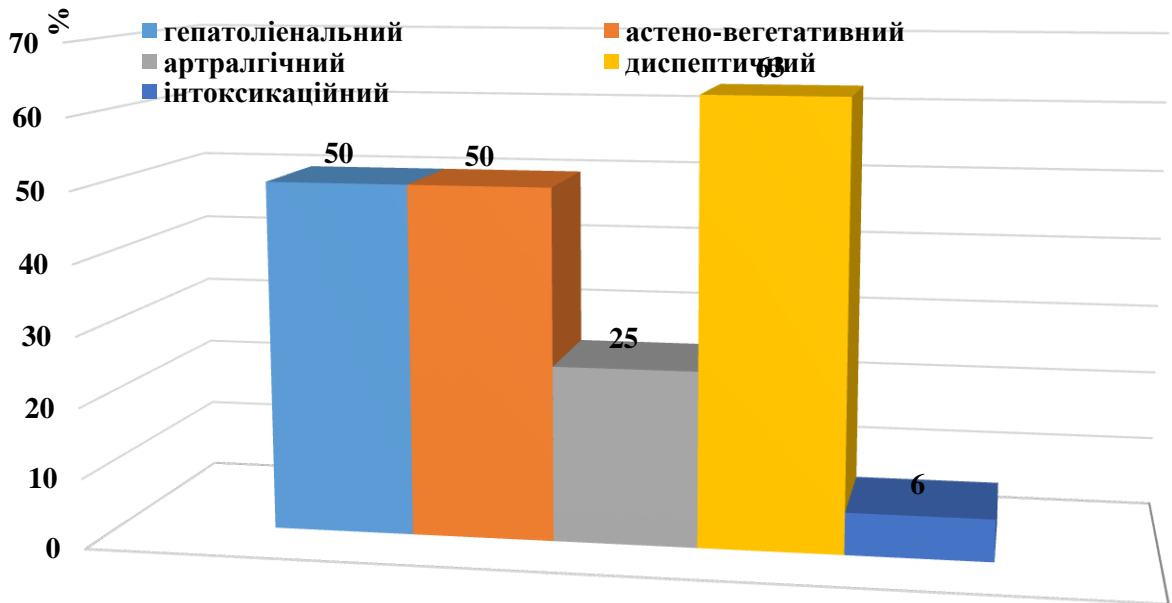


Рис. 3.6 Частота синдромів при ХВГ В в обстежених

Показники загального аналізу крові були в межах норми і в середньому склали: лейкоцити –  $(5,93 \pm 0,71) \times 10^9$ /л, ШОЕ  $(7,01 \pm 1,82)$  мм/год, НП –  $(4,31 \pm 0,70)$  %, НС –  $(48,56 \pm 1,41)$  %, Е –  $(5,06 \pm 0,40)$  %, Л –  $(29,81 \pm 1,84)$  %, Нь –  $(148,56 \pm 3,90)$  г/л. Середня кількість тромбоцитів була в межах норми –  $(186,30 \pm 4,41) \times 10^9$ /л.

При біохімічному дослідженні крові, середні показники вмісту загального білка, загального білірубину і прямий білірубін не відрізнялися від норми (відповідно  $(77,01 \pm 1,07)$  г/л,  $(15,38 \pm 0,81)$  мкмоль/л і  $(2,50 \pm 0,38)$  мкмоль/л). Активність була помірно підвищена АлАТ в середньому складала  $(49,45 \pm 1,11)$  ОД/л у хворих з мінімальною активністю, 362,0 ОД/л – у хворого з помірною активністю ( $t = 5.85$ ;  $p < 0,05$ ). Середні показники активності АсАТ також підвищені і склали  $(43,08 \pm 2,83)$  ОД/л при мінімальній активності, 154,0 ОД/л – помірна активність ( $t = 7.51$ ;  $p < 0,05$ ).

Активність ЛФ та ГГТ в середньому не перевищувала норму і складала  $(84,25 \pm 0,26)$  ОД/л та  $(79,14 \pm 1,33)$  ОД/л відповідно.

Середні показники згортання крові у хворих на хронічний вірусний гепатит В складали: фібриноген –  $(2,60 \pm 0,86)$  г/л, нормальний показник тромботесту спостерігався у 100 % хворих  $(4,08 \pm 0,16)$ .

При ультразвуковому дослідженні печінки однорідна структура паренхіми печінки спостерігалась у 33 %, неоднорідна – у 67 %, ехогенність підвищена – у 83 %, звичайна ехогенність – у 17 % хворих від загальної кількості.

Серед хворих на ХВГ С переважали чоловіки 83, жінок було майже вдвічі менше 41 ( $\chi^2 = 20,25$ ;  $p < 0.01$ ) (рис. 3.7).

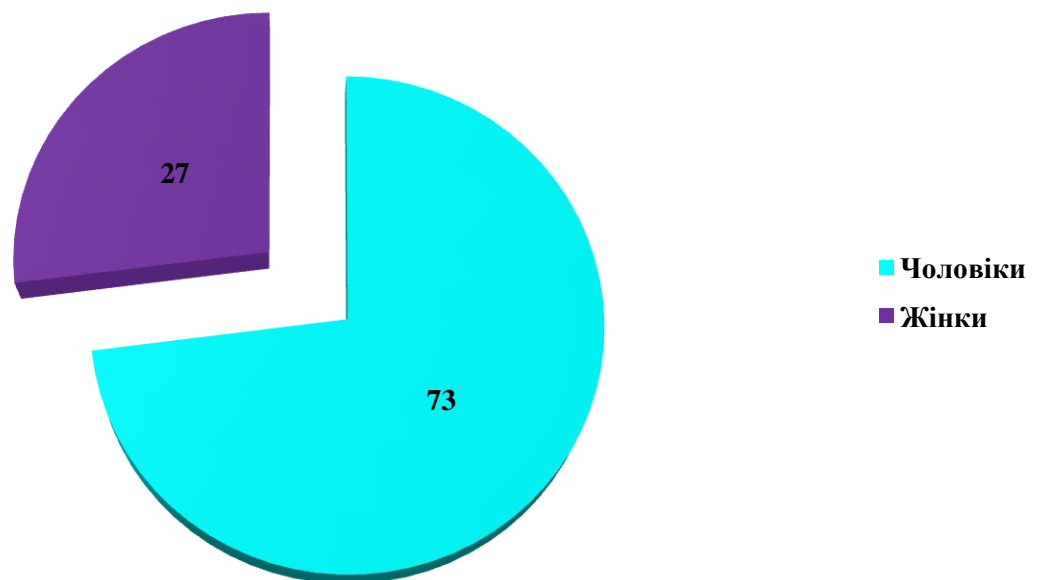
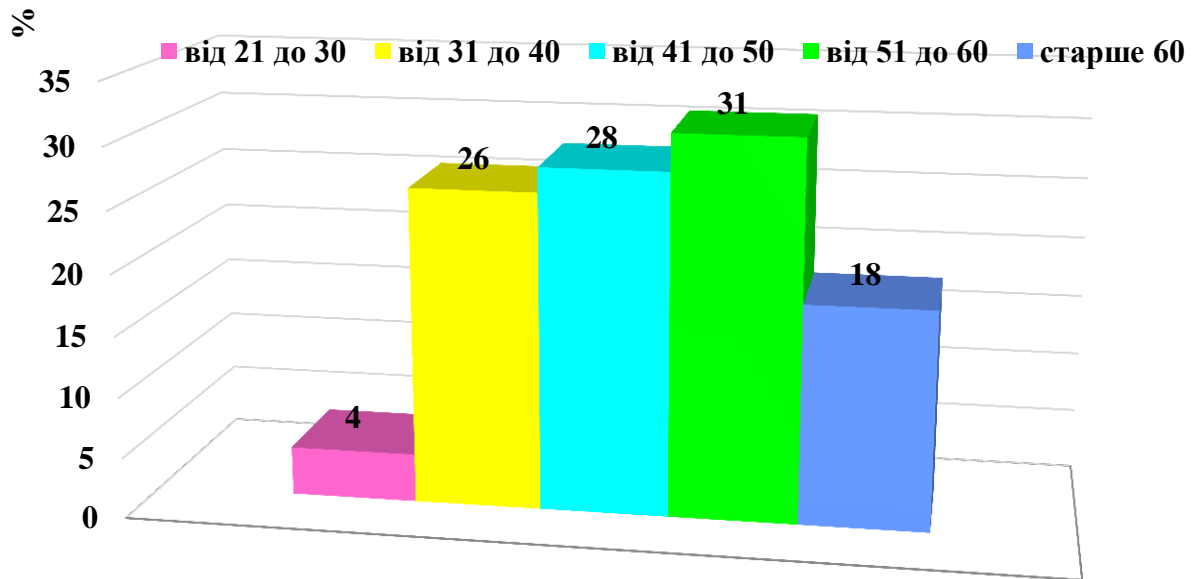


Рис. 3.7 Розподіл хворих на ХВГ С за статтю

Середній вік на ХВГ С складав –  $(47,99 \pm 4,91)$  року, за віком хворі на ХВГ С розподілились так: від 21 до 30 – 4, від 31 до 40 – 26, від 41 до 50 – 39, від 51 до 60 – 35, старше 60 – 20 (рис. 3.8).



**Рис. 3.8 Віковий склад пацієнтів з ХВГ С**

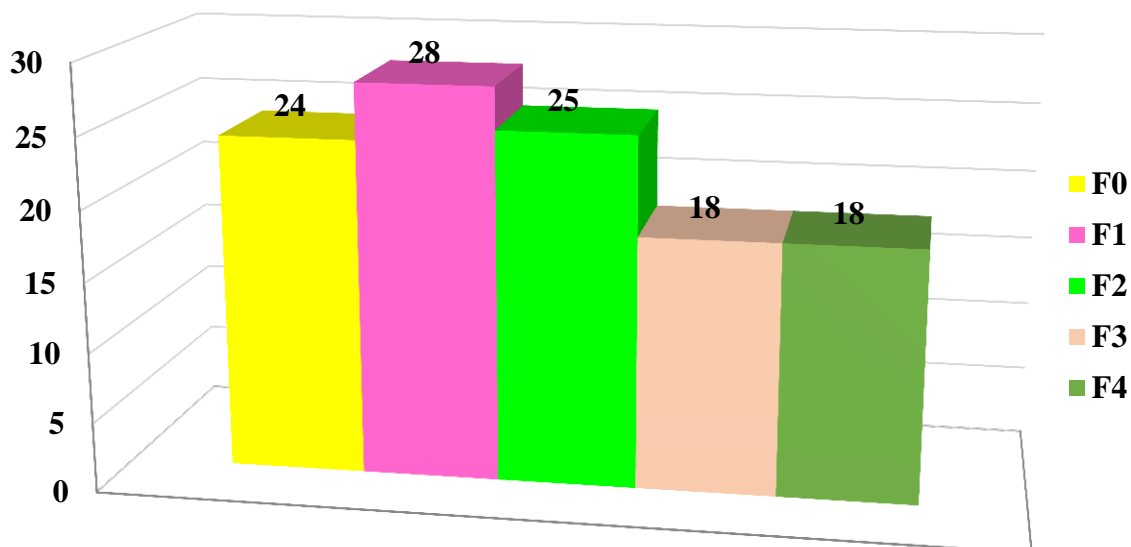
Стаж захворювання в середньому складає  $(5,83 \pm 0,82)$  років.

З епідеміологічного анамнезу відомо, що досвід вживання наркотиків мали 12 (11 %) хворих, переливання препаратів крові – 10 (9 %), травми, оперативні втручання – 97 (85%). Таким чином, анамнестично основним шляхом передавання були травми та оперативні втручання ( $\chi^2 = 164.923$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 9.21).

У всіх хворих стан при госпіталізуванні в стаціонар був середньої тяжкості. У 93 (82 %) хворих на ХВГ С активність процесу була мінімальна, у 21 (18 %) – помірна.

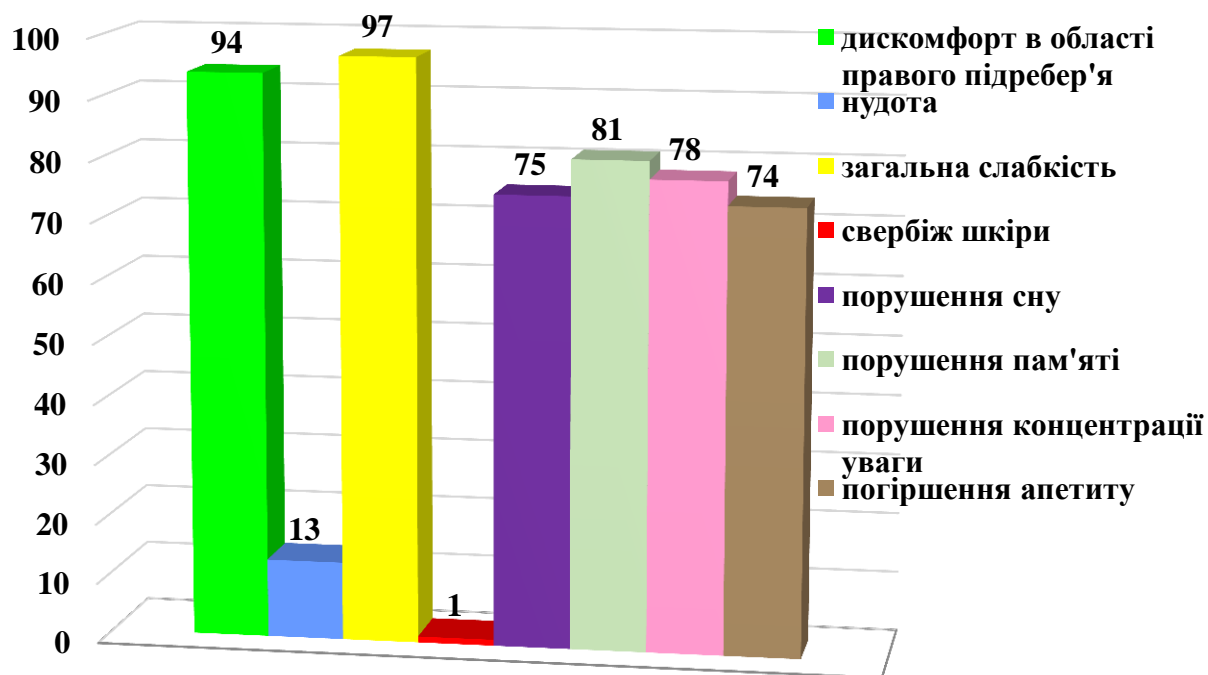
Середня тривалість перебування в стаціонарі хворих на ХВГ С складала 10 днів.

За ступенем фіброзу згідно результатів фібротесту: стадію F0 мають 32, більшість мали фіброз: F1 - 28, F2 – 29, F3 – 20, F4 – 20 пацієнтів ( $\chi^2 = 3.504$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 2.372) (рис. 3.9).



**Рис. 3.9** Виразність фіброзу печінки у хворих на ХВГ С

Серед скарг, які пред'являли пацієнти з ХВГ С, були: тяжкість в ділянці правого підребер'я – 107, нудота – 15, загальна слабкість – 111, свербіж шкіри та іктеричність шкірних покривів – 1, порушення сну – 86, пам'яті – 92, погіршення концентрації уваги – 89, погіршення апетиту – 84 (рис. 3.10).



**Рис. 3.10** Виразність скарг у хворих на ХВГ С

Середні показники загального аналізу крові були в межах норми: лейкоцити –  $(5,01 \pm 0,92) \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ  $(9,09 \pm 1,33)$  мм/год, НП –  $(3,01 \pm 0,50)$  %, НС –  $(49,82 \pm 1,20)$  %, Е –  $(5,01 \pm 0,83)$  %, Л –  $(29,62 \pm 0,91)$  %, Нв –  $(124,75 \pm 7,65)$  г/л. Середня кількість тромбоцитів була на нижній межі норми –  $(161,49 \pm 3,82) \times 10^9/\text{л}$ .

При ХВГ С у біохімічному аналізі крові змін показників не було: загальний білок –  $(72,08 \pm 0,71)$  г/л, загальний білірубін  $(13,10 \pm 0,81)$  мкмоль/л, фракція прямого білірубіну –  $(2,11 \pm 0,47)$  мкмоль/л. Активність АлАТ була підвищена і в середньому складала  $(56,11 \pm 1,18)$  ОД/л ( $t=4.56$ ;  $p<0.05$ ) Активність АсАТ також підвищена –  $(59,01 \pm 1,60)$  ОД/л ( $t=9.34$ ;  $p<0.05$ ). Активність ЛФ та ГГТ складала  $(75,15 \pm 0,70)$  ОД/л та  $(53,04 \pm 0,21)$  ОД/л відповідно.

Середні показники згортання крові у хворих на хронічний вірусний гепатит С, як і у пацієнтів з ХВГ В, не відхиляються від норми і складала: фібриноген –  $(2,06 \pm 0,19)$  г/л, тромботест  $(4,21 \pm 0,71)$ .

При ультразвуковому дослідженні печінки переважно виявляли однорідну структуру паренхіми печінки (105 осіб, 78 %), неоднорідну – у 3 рази рідше (29 осіб, 22 %) ( $\chi^2 = 30.25$ ;  $\chi^2$  при  $p<0.01$  складає 3.841). Ехогенність була підвищена – у 83 (62 %), звичайна ехогенність зустрічалась значно рідше – у 51 (38 %) хворих ( $\chi^2 = 5.29$ ;  $\chi^2$  при  $p<0.05$  складає 4.811).

Проаналізувавши клініко-епідеміологічні особливості перебігу недуги при ХВГ В та ХВГ С, можемо зробити такі висновки: переважали хворі на ХВГ С – 114 (81 %) осіб, в той час, як на ХВГ В – 16 (19 %). Як в першій, так і в другій групі по статі переважали чоловіки – 12 (63 %) при ХВГ В та 83 (73 %) при ХВГ С, жінок же було 4 (37 %) та 31 (27 %) відповідно. За віком при ХВГ В переважали хворі від 21 до 40 років, у той час, як при ХВГ С найбільше пацієнтів було в групі 51 – 60 років. Серед скарг, які пред'являли обстежувані, переважали загальна слабкість (75 % при ХВГ В та 97 % при ХВГ С), відчуття тяжкості та дискомфорту в ділянці правого підребер'я (69 % при ХВГ В та 94 % при ХВГ С). Погіршення пам'яті та порушення

концентрації уваги відмічали 50 % хворих на ХВГ В та 81 % на ХВГ С. За результатами фібротесту виявлено найбільше пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F0 – 38 % при ХВГ В та F1 - 28 % при ХВГ С. Показники загального аналізу крові не відхилялись від норми у всіх обстежуваних (таб. 3.1).

Таблиця 3.1

## Показники загального аналізу крові при ХВГ В та С

| Показник             | Нозологія, М±m |              |
|----------------------|----------------|--------------|
|                      | ХВГ В          | ХВГ С        |
| Лейкоцити, $10^9$ /л | 5,93±0,71      | 5,01±0,92    |
| ШОЕ, мм/год          | 7,01±1,82      | 9,09±1,33    |
| НП, %                | 4,31±0,70      | 3,01±0,50    |
| НС, %                | 48,56±1,41     | 49,82±1,20   |
| Е, %                 | 5,06±0,40      | 5,01±0,83    |
| Л, %                 | 29,81±1,84     | 29,62±0,91   |
| Нв, г/л              | 148,56±3,90    | 125,75±7,65* |

Примітка. \* - достовірна різниця показника стосовно даних при ХВГ В,  $p < 0,05$

Активність АлАТ була на одному рівні у пацієнтів з ХВГ С – (53,01±5,55) ОД/л та з ХВГ В – (49,45±1,11) ОД/л ( $t=0,09$ ;  $p>0,05$ ), а активність ЛФ та ГГТ, навпаки, вища при ХВГ В ((84,26±2,21) та (79,14±1,33) ОД/л відповідно), ніж при ХВГ С ((75,61±3,70) та (53,09±0,28) ОД/л відповідно), ( $t = 4,303$ ,  $p < 0,05$ ) (таб. 3.2 та 3.3), вказує на те, що холестази і ураження паренхіми печінки більш виражені при ХВГ В. Середня кількість тромбоцитів при ХВГ В складала (186,0±4,41)  $\times 10^9$ /л, що відповідає показникам норми, а при ХВГ С – (160,08±3,86)  $\times 10^9$ /л (нижня межа норми), ( $t = 2,542$ ,  $p < 0,05$ ) При ультразвуковому дослідженні неоднорідна структура паренхіми печінки виявлена у більшого відсотка хворих на ХВГ В (67 %), на ХВГ С (22 %) ( $\chi^2 = 21.752$ ;  $\chi^2$  при  $p<0.05$  складає 3.841).

Таблиця 3.2

## Показники активності АлАТ і АсАТ при ХВГ В та ХВГ С

| Показник   | Нозологія, М±m |              |             |              |
|------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
|            | ХВГ В          |              | ХВГ С       |              |
|            | мінім. акт.    | помірна акт. | мінім. акт. | помірна акт. |
| АлАТ, ОД/л | 49,45±1,11     | 362,0        | 53,01±5,55  | 175,09±9,51  |
| АсАТ, ОД/л | 43,08±2,83     | 154,0        | 46,51±1,25  | 110,11±3,37  |

Таблиця 3.3

## Показники активності ЛФ та ГГТ при ХВГ В та ХВГ С

| Показник  | Нозологія, М±m |             |
|-----------|----------------|-------------|
|           | ХВГ В          | ХВГ С       |
|           | ЛФ, ОД/л       | 84,26±2,21  |
| ГГТ, ОД/л | 79,14±1,33     | 53,09±1,28* |

Примітка. \* - достовірна різниця показника стосовно даних при ХВГ В,  $p < 0,05$

3-поміж всіх хворих 68 на момент дослідження проходили ПВТ, інші 72 – стандартну базисну терапію ХВГ.

### 3.2 Характеристика нейропсихологічного стану

За даними стандартних нейро-психологічних тестів, проведених хворим на ХВГ В при поступленні у стаціонар, отримані такі результати: середні показники MMSE – (26,02±0,08) балів, тест вербальних асоціацій – (12,23±0,16), GDS – (2,13±0,10), тест малювання годинника – (9,31±0,19), CDR – (0,75±0,31), шкала депресії Гамільтона – (11,37±0,32).

Результати нейро-психологічних тестів, що були проведені хворим на ХВГ С не значно відрізнялися від отриманих у пацієнтів при ХВГ В: середні показники MMSE – (27,11±0,09) балів, тест вербальних асоціацій – (12,09±0,31), GDS – (2,02±0,16), тест малювання годинника – (9,12±0,51), CDR – (0,63±0,14), шкала депресії Гамільтона – (10,09±0,44).



Отже, виходячи з отриманих результатів, середні показники нейро-психологічного тестування у хворих на ХВГ В та ХВГ С були подібні і вказували на наявність когнітивних порушень переважно легкого ступеню (MMSE), причому у хворих на ХВГ С результати дещо кращі. Серед виявлених депресивних розладів превалювали порушення легкого та середнього ступенів (шкала депресії Гамільтона) (таб. 3.4). Результати за шкалою GDS вказують на легкі порушення пам'яті, які не заважають пацієнтам бути самостійними в побуті та орієнтуватись у часі, просторі, власній особі. Водночас, тест малювання годинника не підтверджує результати інших тестів, з чого можна зробити висновок про його низьку чутливість.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок результатів шкали MMSE та шкали депресії Гамільтона зі стажем захворювання ( $p < 0,05$ ). Статистично достовірні гірші показники когнітивних функцій у осіб, які вживали наркотики в анамнезі ( $p < 0,05$ ), що, втім, може бути пов'язане саме з наявністю даного фактору.

Таблиця 3.4

## Показники результатів нейро-психологічних тестів

| Показник    | Нозологія, $M \pm m$ |             |
|-------------|----------------------|-------------|
|             | ХВГ В                | ХВГ С       |
| <b>MMSE</b> | 26,02±0,08           | 27,11±0,09* |
| <b>GDS</b>  | 2,13±0,10            | 2,02±0,16   |
| <b>CDR</b>  | 0,75±0,31            | 0,63±0,14   |
| <b>ТМГ</b>  | 9,31±0,19            | 9,12±0,51   |
| <b>ТВА</b>  | 12,23±0,16           | 12,09±0,31  |
| <b>ШДГ</b>  | 11,37±0,32           | 10,09±0,44  |

Примітка. \* - достовірна різниця показника стосовно даних при ХВГ В,  $p < 0,05$

## РОЗДІЛ 4

### УЗГАЛЬНЕННЯ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність вивчення когнітивних функцій у хворих на хронічні вірусні гепатити пов'язана з розповсюдженістю даного захворювання як в Україні, так і у всьому світі. Когнітивна дисфункція не лише має значний негативний вплив на якість життя пацієнта та його рідних, але і викликає додаткові труднощі у діагностиці та лікуванні пацієнтів, у зв'язку з утрудненням адекватної оцінки скарг хворого та відсутністю впевненості лікаря у сумлінному виконанні його рекомендацій. Слід враховувати, що розвиток когнітивних порушень призводить до прямих економічних втрат у вигляді витрат суспільства на лікування і догляд за хворими та неможливістю пацієнта, а іноді і його рідних, продовжувати свою роботу. Отже, дана проблема є не лише медичною, а і соціально-економічною [12, 18, 32]. Це вимагає подальшого вивчення впливу ХВГ на психо-неврологічний стан хворих.

Згідно проведених досліджень пацієнтів з ХВГ В та С на базі II інфекційного відділення Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З. Й. Красовицького за період 2013-2014 років переважали хворі на ХВГ С – 124 (89 %) особи, тоді як пацієнтів з ХВГ В було 16 (11 %). Проведено опитування, за результатами якого проаналізовано скарги, а також загальносоматичне та стандартне лабораторне обстеження, у тому числі й біохімічні показники.

Серед обстежених переважали чоловіки – 73 (63 %) при ХВГ С та 12 (73 %) при ХВГ В. У більшості встановлено мінімальну активність перебігу 94 % при ХВГ В та 82 % при ХВГ С, помірна активність – у 6 % при ХВГ В та 18 % при ХВГ С, виражена активність – не діагностована у жодного пацієнта. Всі пацієнти мали середній ступінь тяжкості захворювання. Середній вік хворих становив –  $(47,28 \pm 3,90)$  років, найбільшу кількість склали особи

віком в межах 21-40 років (50 %) при ХВГ В та 51-60 років (31 %) при ХВГ С.

Серед скарг, які пред'являли пацієнти, найчастіше зустрічались дискомфорт та відчуття тяжкості у ділянці правого підребер'я, загальна слабкість, нудота, погіршення апетиту, порушення пам'яті та сну, зниження концентрації уваги. За результатами фібротесту за шкалою Metavir, у найбільшій кількості хворих на ХВГ В діагностували відсутність портального фіброзу паренхіми печінки - F0 (38 %), на ХВГ С – незначний портальний фіброз без септ F1 (28 %), що свідчить про досить вчасну діагностику захворювання у даної категорії пацієнтів. З анамнезу – досвід вживання наркотиків серед хворих на ХВГ В мали 4 (25 %) пацієнти, на ХВГ С – 12 (11 %). Найчастіше зустрічались такі супутні захворювання, як хронічний холецистит (57 %), дискінезія ЖВШ (39 %), артеріальна гіпертензія (18 %).

При ультразвуковому дослідженні неоднорідна структура паренхіми печінки виявлена у більшій кількості пацієнтів на ХВГ В - 67 % хворих, ніж при ХВГ С – 22 %, як і підвищена ехогенність – 83 % і 62 % відповідно ( $p < 0,05$ ), отже при ХВГ В переважають явища фіброзу. Показники клінічного аналізу крові не відхиляються від норми у переважній більшості пацієнтів. Середній показник концентрації фібриногену та тромботест не відхилялись від норми ( $p > 0,05$ ), як і середня кількість тромбоцитів, проте при ХВГ С показники нижчі –  $(160 \pm 3,8) \times 10^9 / \text{л}$ , ніж при ХВГ В –  $(186 \pm 4,4) \times 10^9 / \text{л}$  ( $p < 0,05$ ), що вказує на більший вплив на згортальну систему крові при ХВГ С. Середня концентрація загального білірубіну  $(13,81 \pm 0,82)$  мкмоль/л також була в межах норми. Середня концентрація АлАТ, АсАТ вище норми  $((89,05 \pm 1,51) \text{ ОД/л та } (61,12 \pm 1,64) \text{ ОД/л})$ , вищі показники у пацієнтів з помірною активністю процесу  $(272,54 \pm 9,21) \text{ ОД/л та } (118,11 \pm 7,08)$  відповідно ( $p < 0,05$ ), що відповідає літературним даним [28].

Під час аналізу результатів стандартних нейропсихологічних тестів, здійснених при поступленні в стаціонар, були виявлені когнітивні розлади

легкого та помірного ступенів за тестом MMSE, середній показник якого становить  $(27,01 \pm 0,27)$  балів, причому у 21 осіб (15 %) не було зафіксовано відхилень від норми. Середній показник шкали депресії Гамільтона був  $(10,32 \pm 0,4)$  балів, депресивні розлади легкого ступеня діагностовано у 37 (26 %) осіб, помірного – у 4-х (3 %).  $(10,43 \pm 0,28)$  – середня кількість балів за ТВА, що вказує на порушення семантичної пам'яті та здатності пацієнтів швидко сконцентрувати увагу. Дані результати можна пояснити хвилюванням і розгубленістю хворих з приводу свого діагнозу. За шкалою GDS, явна симптоматика когнітивної дисфункції спостерігалась у 34 (24 %) пацієнтів, у решти обстежених – або дуже легкі розлади, що не мають клінічного значення (65 %), або нормальні показники (11 %). За результатами тесту малювання годинника встановлено, що переважна більшість хворих (93 %) виконували тест без помилок і лише 10 осіб (7 %) не змогли впоратись з поставленим завданням. Середній показник CDR становив  $(0,65 \pm 0,11)$ , 95 обстежених (68 %) отримали нормальний результат або мали пограничні розлади, 41 особа (29 %) – легкі, 4 (3 %) хворих – помірні. Грубої симптоматики під час проведення тесту не діагностовано. Встановлений прямий кореляційний зв'язок результатів шкали MMSE та шкали депресії Гамільтона зі стажем захворювання ( $p < 0,05$ ), що підтверджує дані використаної літератури [3, 42]. Статистично достовірні зміни когнітивних функцій у осіб, які вживали наркотики в анамнезі ( $p < 0,05$ ).

Для дослідження когнітивних функцій у хворих на ХВГ було обстежено дві групи осіб з ХВГ В та С – основна - пацієнти, що знаходились на стандартній базисній терапії ХВГ (72 чоловіки) і група порівняння – хворі, що отримували ПВТ (68 чоловік). Під час опитування вказаних груп хворих, стало відомо, що найбільш розповсюджені скарги на загальну слабкість превалювали у пацієнтів, що отримують ПВТ (87 %), ніж при стандартній базисній терапії ХВГ (67 %) ( $\chi^2 = 11,293$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0,01$  складає 6,635), тяжкість в правому підребер'ї переважала у пацієнтів на ПВТ (91 % і 76 % на базисній

терапії) ( $\chi^2 = 8.165$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 6.635). До вказаних скарг у групі порівняння приєднувалися головний біль та міалгії. Також у пацієнтів групи порівняння частіше визначались такі синдроми, як диспептичний та інтоксикаційний (53 % та 63 %), ніж у хворих основної групи (9 % та 38 %), що є статистично достовірною відмінністю ( $\chi^2 = 516.68$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.05$  складає 3.841).

Дані MMSE не відрізняються ( $27,41 \pm 0,91$ ) та ( $27,12 \pm 0,04$ ) балів, і є статистично не достовірними ( $p > 0,05$ ). Відсутність достовірних відмінностей цього тесту можна пояснити як залученням хворих з високими показниками, коли він малоінформативний, так і недостатнім терміном спостереження. В той час результати по шкалі депресії Гамільтона у груп порівняння мали значні відмінності – ( $7,05 \pm 1,53$ ) у основної групи та ( $15,09 \pm 0,22$ ) у групі порівняння ( $t = 5.20$ ;  $p < 0.01$ ) і вказують на те, що у хворих на базисній терапії ХВГ депресивні розлади були легкого ступеня, або відсутні, під час же ПВТ – превалювали легкі та помірні. Результати CDR та GDS не мають значних відмінностей у груп порівняння ( $p > 0,05$ ), отже проведення ПВТ не вплинуло на орієнтацію, взаємодію в суспільстві та самообслуговування хворих.

За результатами проведеного аналізу можна зробити висновок що найбільший вплив ПВТ має на психологічний стан пацієнта і його загальне самопочуття. Когнітивні функції при цьому не мають достовірних відмінностей порівняно з такими у хворих на базисній терапії ХВГ.

## ВИСНОВКИ

У науковій роботі зроблено теоретичне узагальнення і поглиблення уявлень про вплив хронічних вірусних гепатитів на когнітивні функції хворих. Проведено порівняння психо-неврологічного стану хворих на ХВГ В та С. Досліджено динаміку змін когнітивних функцій при проведенні ПВТ.

1 Розповсюдженість ВГ на земній кулі, за офіційними даними, займає друге місце після грипу. Розвиток когнітивних порушень значно погіршує якість життя хворого та призводить до прямих економічних втрат у вигляді витрат суспільства на лікування і догляд за хворими та неможливістю пацієнта, а іноді і його рідних, виконувати свою роботу. Отже, дана проблема є не лише медичною, а і соціально-економічною.

2 При проведенні стандартного нейропсихологічного тестування у хворих на хронічні вірусні гепатити встановлено когнітивні порушення переважно легкого ступеню. Водночас, у пацієнтів, що знаходились на противірусній терапії відмічалось значне погіршення психологічного стану, в тому числі депресивні розлади легкого та середнього ступеню тяжкості ( $t = 5.20$ ;  $p < 0.01$ ). Хворі найчастіше скаржились на порушення різних фаз сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги. Пацієнти, що в анамнезі мали досвід вживання наркотиків, мали найгірші показники психоневрологічних тестів ( $p < 0,05$ ).

3 У зв'язку з виявленими змінами психо-неврологічного стану хворих на хронічні вірусні гепатити, очевидна необхідність детального і регулярного обстеження даної категорії пацієнтів, проведення лікарем нейропсихологічного тестування, контроль показників тестів під час проведення противірусної терапії та визначення доцільності її проведення, з огляду на результати тестів.

4 До вторинної профілактики розвитку когнітивних розладів, перш за все, слід здійснювати попередження захворюваності на вірусні гепатити, своєчасне виявлення та лікування, діагностику розвитку ускладнень. Для

уповільнення прогресування наявної когнітивної дисфункції необхідно здійснювати корекцію терапевтичних заходів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 При госпіталізуванні хворих на хронічні вірусні гепатити та плануванні протівірусної терапії необхідно обстежувати їх на наявність і виразність когнітивних розладів з використанням стандартних нейропсихологічних тестів.

2 З метою уповільнення прогресування когнітивної дисфункції слід здійснювати корекцію терапевтичних заходів - дотримання дієти, вживання продуктів збагаченої природними антиоксидантами, систематичне тренування пам'яті і уваги, раціональні фізичні вправи тощо.

3 Пацієнтам, яким проводиться протівірусна терапія, необхідно регулярно в динаміці контролювати психологічний стан, депресивні розлади та здійснювати попередження їх поглиблення.



### Список робіт, опублікованих за темою дослідження

1. Чайка І. С. Дослідження когнітивних функцій та психоневрологічного стану хворих на хронічні вірусні гепатити / І. С. Чайка, М. Д. Чемич // Мат. Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів “Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб”. – 2014 – С. 196-198.
2. Чайка І. С. Дослідження когнітивних функцій у хворих на хронічні вірусні гепатити / І. С. Чайка, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, м. Суми, 4–5 червня 2014 року. – Суми: Сумський державний університет, 2014. – С. 115-117.
3. Чайка І. С. Когнітивна дисфункція та порушення психо-емоційного стану у хворих на хронічні вірусні гепатити / І. С. Чайка, М. Д. Чемич // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. - Суми : СумДУ, 2014. - С. 139-140.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М. А. Вірусні гепатити / За ред. С. М. Андрейчин. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2001. – С. 52
2. Андрейчин М. А. Епідеміологія вірусних гепатитів / За ред. С. М. Андрейчин. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2001. – С. 55
3. Алиев К.Т., Амелин А.В. и др. Соматоневрология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Скоромца. — СПб: СпецЛит, 2009. — С. 655
4. Барштейн Ю.А. Ураження печінки з порушенням її бар'єрної дезінтоксикаційної функції як головний компонент патогенезу та клініки вірусних гепатитів / Ю. А. Барштейн, В. В. Кононенко, С. В. Федорченко // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 56-60.
5. Вассерман Л.И. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, Я. А. Меерсон // — СПб.: Стройлеспечать, 1997. — С. 304
6. Возіанова Ж. І. Вірусні гепатити // Інфекційні і паразитарні хвороби. – Київ: «Здоров'я». – 2001. – Т1. – С. 603-633
7. Ганджа Ш. М., Коваленко В. М. Внутрішні хвороби / За ред. Ш. М. Ганджа. – Київ: «Здоров'я», 2002. – С. 992
8. Голосова Т. В., Нікітін І. К. Общие принципы национальной концепции вирусной безопасности гемотрансфузий // Проблемы гематологии и переливания крови. - Москва, 2004. - № 2. - С. 84-86
9. Голубовська О.А. Позапечінкові прояви хронічного гепатите С та їх вплив на особливості перебігу захворювання та лікування / О. А. Голубовська, Л. О. Кондратюк // Сучасні інфекції. – К., 2011. – С.96-103
10. Журавльова Л. В. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів травлення / За ред Л. В. Журавльова. – Харків, 2012. – С. 15
11. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнітивні розлади в похилому і старечому віці. – Москва, 2005. – С. 3-19

12. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Порухення пам'яті. – Москва: ГеотарМед, 2003. – С.150
13. Ілларіюшкін С. Н. Вікові розлади пам'яті і уваги: механізми розвитку і можливості нейротрансміттерної терапії // Неврологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 34-40
14. Калашникова Л.А., Зуева Ю.В., Пугачева О.В. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка // Журн. неврол. и психиатрии. – 2004. — № 11. – С. 20—26
15. Корденко М. Невизнана епідемія вірусних гепатитів / М. Корденко. – К.: Здоров'я, 2013.
16. Кривошеєв Б. Н., Кривошеєв А. Б. Вирус гепатита С и болезни кожи / Б. Н. Кривошеєв //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – № 6. – С. 12-18
17. Левін О. С. Когнітивні порушення у хворих на хронічні вірусні гепатити. – М.: Журнал неврології, 2000
18. Малюга В. Д. Практика управління медичним закладом / За ред. В. Д. Малюга. – К.: Медицина. – 2012.– №4. – С. 864
19. Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная аналитика / В. В. Меньшиков // Основы клинического лабораторного анализа. – Москва, 2002. – Т. 1. – С. 223
20. Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Тріщинська М.А. Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку: Метод. Рекомендації // – Х., ВІПОЛ. – 2008. – С. 36
21. Мороз Л.В. Морфологічні зміни в печінці при хронічному вірусному гепатиті В на основі аналізу біопсійного матеріалу // Вісник морфології. – 2000. – №6(2). – С. 93-95
22. Надінська М. Ю. Лікування печінкової енцефалопатії у хворих цирозом з позиції доказової медицини: міфи і реальність // Гастроентерологія. – 2006. – С. 1-8

23. Перевозчиков Б. Г. Эпидемиология и профилактика парентеральных гепатитов В, Д и С: – Самара, 2004
24. Плачинда Ю. І., Белоног Р. П. Кореляція інтелектуальних порушень і даних ЕЕГ при дисциркуляторній енцефалопатії у осіб похилого віку // Невропатологія і психіатрія. – Ж.: 1992. – №1. – с. 34-38
25. Проблема вірусних гепатитів-мікст / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський, В. С. Сиротинський [ та ін. ] // Сучасні інфекції. – 2000. – №1. – С. 30-35
26. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: Диалект. – М.: БИНОМ, 2005. – 864 с.
27. Разумникова О. М. Відображення структури інтелекту в просторово-часових особливостях фонової ЕЕГ // Фізіологія людини. – 2003. – Т 29. – № 5. – с. 115-122
28. Сергеева Т. А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах: дис. д-ра наук, 2008
29. Сидоренко Е. В. "Методы математической обработки в психологии". СПб.: ООО "Речь", 2007 г.
30. Сходства и различия хронических вирусных гепатитов В и С / О. Ю. Николенко, Ю. И. Николенко, И. Н. Урюпин [ и др. ] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 184 – 189
31. Ткаченко О. В., Корженевський Ю. Л. Ураження нервової системи при хронічних захворюваннях печінки: клінічна характеристика, окремі нейропсихологічні та гемодинамічні особливості // Український неврологічний журнал . – 2013. – № 1. – С. 29–34.
32. Харченко Н.В., Головченко А.И. Хронические вирусные гепатиты: проблемы и решения // Здоров'я України. – 2007.— № 7/1. – С. 19–20.
33. Чавикіна О.Є. Вірусний гепатит А, В, С / За ред. О. Є. Чавикіна. – Кіровоград, 2014

34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей:  
Пер. с англ. / Под. ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР  
Медицина, 1999. – С. 864
35. Шуба Н. М., Коваленко В. М. Хвороби печінки / Н. М. Шуба, В. М.  
Коваленко // Внутрішні хвороби. – К.: Здоров'я. – 2002. – С. 992
36. Яхно Н. Н., Лавров А. Ю. Зміни центральної нервової системи. –  
М., 2001. – С. 242-261
37. Amodio P. Del Piccolo F., Pettenu E. Prevalence and prognostic value of  
quantified electroencephalogram alterations in cirrhotic patients. – 2001. – 35 (1).  
– P. 37-45
38. Baig S., Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus  
// Coll J. Physicians Surgery. – 2008. – P. 451-457
39. Citro V., Milan G., Tripodi F. S. Mental status impairment in patients  
with West Haven grade zero hepatic encephalopathy: the role of HCV infection. –  
2007. – 42. – P. 79-82
40. Dartigues J.F. Principal life-time occupation and cognitive impairment  
in French elderly cohort / J.F. Dartigues, M. Gagnon, L. Letenneur //Am. J.  
Epidemiol. – 1992. – Vol. 135. – N.9. – P. 981–988
41. Desmet V., Gerber M. Classification of chronic hepatitis: diagnosis,  
grading and staging / Hepatology. – 1995. – 19(6). – P. 1513–1520
42. Kuntz E., Kuntz H. Hepatology: Textbook and Atlas // Springer,  
2008. – P. 943
43. Mas A. Hepatic encephalopathy from pathophysiology to treatment //  
Digestion. – 2006. – P. 86-93
44. McDowell I., Xi G., Linsay J. Mapping the connection between  
education and dementia // J. Clin. Exp. Neuropsychol. – 2007. – Vol.29. – N.2. –  
P. 127–141
45. Riordan S. M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy // N  
Engl J Med. – 1997. – P. 337

47. Romero-Gomez M., Boza F., Aguilar-Reina I. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy // Science. – 2001. – P. 96 (9), 27, 18-23

48. Stern Y., Alexander G.E., Prohovnik I. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in AD // Ann. Neurol. – Vol. 32. – N.3. – P.371–375

## ДОДАТКИ

ДОДАТОК А – Міні-дослідження розумового стану (тест MMSE)

ДОДАТОК Б – Шкала депресії Гамільтона

ДОДАТОК В – Кількісна оцінка тесту малювання годинника

ДОДАТОК Г – Шкала загальних порушень (GDS)

ДОДАТОК Д – Тест вербальних асоціацій (ТВА)

ДОДАТОК Е – Клінічна рейтингова шкала деменції (CDR)

## Додаток А

**Таблиця А.1 - Міні-дослідження розумового стану (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE; B. Dubois та співавт., 1999)**

| <b>Показник</b>   | <b>Оцінка в балах</b> |
|---|-----------------------|
| 1. Орієнтація<br>– назвати дату (рік, місяць, число, день тижня, час)<br>– назвати місцезнаходження (країна, місто, вулиця, відділення)   | 5<br><br>5            |
| 2. Сприйняття<br>– проводячи обстеження, називають три слова (наприклад яблуко, стіл, олівець), після чого хворий повинен повторити їх, кожен правильну відповідь оцінюють в один бал. Далі хворого просять запам'ятати ці три слова (повторювати, поки не будуть відтворені правильно) | 3                     |
| 3. Увага та лічильні властивості<br>– відняти від 100 число 7, після чого з залишку знов віднімають 7, і так п'ять разів (100–7; 93–7; 86–7; 79–7; 72–7)<br>Альтернативне завдання — вимовити слово із 5 літер, наприклад слово «ПАСТА», за зворотними літерами — «АТСАП                | 5                     |
| 4. ПАМ'ЯТЬ<br>– назвати 3 слова, які запам'ятали при виконанні другого завдання   | 3                     |
| 5. МОВА, ЧИТАННЯ, ПИСЬМО<br>– назвати два предмети (наприклад олівець та годинник)  | 2                     |
| – повторити «ніяких якщо, але або ні»   | 1                     |
| – 3-етапна команда (наприклад: «Підніміть вказівний палець правої руки, доторкніться ним до носа, далі до Вашого лівого вуха»)  | 3                     |



| <b>Показник</b>  | <b>Оцінка<br/>в балах</b> |
|--|---------------------------|
| – прочитати та виконати надруковане на папері завдання:<br>«Закрийте очі»                        | 1                         |
| –написати речення (один бал ставиться, коли речення має підмет і присудок та логічне за змістом) | 1                         |
| – перемалювати малюнок (два п'ятикутники, що перетинаються)                                      | 1                         |

Оцінювання результатів:

28-30 – Норма

24-27 – когнітивні порушення

20-23 – легка деменція

11-19 – помірна деменція

0-10 – тяжка деменція

### Шкала депресії Гамільтона

1. Депресивний настрій (подавленість, безнадійність, почуття малозначимості)

0 – відсутність

1 - виявлення вказаного почуття тільки при прямому запитанні

2 - скарга вимовляється спонтанно

3. пацієнт висловлює тільки ці почуття

2. Почуття провини

0 - Відсутнє

1 - самоприниження, рахує, що підвів інших

2 - почуття особистої провини, страждальні роздуми про особисті помилки та гріхи

3 - теперішнє захворювання розцінює як покарання, бредові ідеї провини

4 - вербальні галюцинації осуджуючого змісту, чи зорові галюцинації загрожую чого змісту

3 Суїцидальні наміри

0- відсутність

1 - почуття, що жити не варто

2 – бажання смерті чи думки про можливість особистої смерті

3 – суїцидальні висловлювання чи жести

4 – суїцид альні спроби

4 Раннє безсоння

0 – відсутність труднощів при засипанні

1 – скарги на епізодичні труднощі при засипанні (більше 30 хвилин)

2 – скарги на неможливість заснути кожну ніч

5 Середнє безсоння

0 – відсутність

1- скарги на неспокійний сон протягом всієї ночі

- 2 – багаторазове пробудження протягом всієї ночі, вимушений встати з ліжка
- 6 Пізнє безсоння
- 0 – відсутність
- 1 – раннє пробудження з послідуєчим засипанням
- 2 – раннє пробудження без подальшого сну
7. Працездатність і активність
- 0 – відсутність труднощів
- 1 – думки і відчуття неспроможності, почуття втоми і слабкості, пов'язане з роботою чи хобі
- 2 – втрата цікавості до роботи чи хобі, чи виражена безпосередньо в скаргах чи опосередковано, через апатичність чи нерішучість (почуття потреби в додатковому зусиллі почати роботу чи виявити активність)
- 3 - зменшення реального часу виявлення активності чи зниження продуктивності
- 4 – відмова від роботи внаслідок теперішнього захворювання
- 8 Заторможеність (уповільнення розумової діяльності, мови, порушення здатності концентрувати увагу, зниження моторної активності)
- 0 – нормальна мова та мислення
- 1 – легка заторможеність при розмові
- 2 – помітна заторможеність в розмові
- 3 – виражені труднощі при проведенні опитування
- 9 Ажитация
- 0 – відсутність
- 1 – тривожність
- 2 – тривожні рухи руками, переминання волосся
- 3 – рухливість, непосидючість
- 4 – постійне перебирання руками, обкутування нігтів, виривання волосся, прикупування губ
- 10 Психічна тривога

0 – відсутність

1 – суб'єктивна напруга і дратівливість

2 – тривога по незначним приводам

3 – тривога, яка виражається у виразі обличчя і мови

4 – страх, який виражається і без розпитування

11 Соматична тривога (фізіологічне проявлення тривоги – гастроінтестинальні – сухість у роті, метеоризм, диспепсія, діарея, спазми, відрижка; серцево-судинні – серцебиття, головні болі; дихальні – гіпервентиляція, задуха + часте сечовипускання, підвищене потовиділення)

0 – відсутність

1 – слаба

2 – середня

3 – сильна

4 – вкрай сильна

12 Шлунково-кишкові соматичні симптоми

0 – відсутність

1 – втрата апетиту, але прийом їжі без примушування, почуття важкості у животі

2 – прийом їжі тільки з примушуванням, потреба в послаблюючих засобах чи препаратах для купірування гастроінтестинальних симптомів

13 Загальні соматичні симптоми

0 – відсутність

1 – важкість в кінцівках, спині, голові, м'язові болі, почуття втрати енергії

2 – інше різко виражені симптоми

14 Генітальні симптоми (втрата лібідо, менструальні порушення)

0 - відсутність симптомів

1 – слабо виражені

2 – сильно виражені

15 Іпохондрія

0 – відсутність

1 – захопленість собою (тілесно)

2 – черезмірна стурбованість про здоров'я

3 – часті скарги, прохання про допомогу

4 – іпохондричне марення

16 Втрата ваги (оцінюється А чи Б)

А По даним анамнезу

0 – відсутність

1 – вірогідна втрата маси, пов'язана з теперішнім захворюванням

2 – явна (зі слів) втрата маси

3 – не піддається оцінці

Б Якщо зміни ваги мають місце кожного тижня

0 – менше 0,5 кг в тиждень

1 – більше 0,5 кг в тиждень

2 - більше 1 кг в тиждень

3 - не піддається оцінці

17 Критичність відношення до хвороби

0 - усвідомлення хвороби

1 – усвідомлення хворобливості стану, але віднесення його на рахунок поганої їжі, клімату, перевтоми і т. д.

2 - повна відсутність усвідомлення хвороби

18 Добові коливання (пункт Б оцінюється при наявності розладів в пункті А)

А Коли симптоми більш виражені

0 - відсутність коливань

1 – вранці

2 – ввечері

Б Ступінь вираженості

0 – відсутність

1 – слабкі

2 – сильні

19 Деперсоналізація і дереалізація (зміна себе, оточуючого)

0 – відсутність

1 – слабка

2 – помірна

3 – сильна

4 – нетерпима

20 Параноїдальні симптоми

0 – відсутність

1 – підозрілість

2 – ідея відносин

3 – марення відносин, переслідування

21 Обсесивно-компульсивні симптоми

0 – відсутність

1 – легкі

2 – тяжкі

Оцінка результатів

8 – 13 – легкий депресивний розлад

14 – 18 – депресивний розлад середнього ступеню тяжкості

19 – 22 – депресивні розлади важкого ступеню

Більше 23 – депресивний розлад вкрай важкого ступеню тяжкості

**Додаток В****Кількісна оцінка тесту малювання годинника (M. Freedman та співавт., 1994)**

- 10 балів - норма, намальований круг, цифри в правильних місцях, стрілки показують заданий час;
- 9 балів – незначні неточності розміщення стрілок;
- 8 баллов – більш помітні помилки в розміщенні стрілок: одна з стрілок відхиляється від потрібного часу більш, ніж на одну годину;
- 7 балів – обидві стрілки показують неправильний час;
- 6 балів – стрілки не виконують свою функцію (наприклад, потрібний час обведений кільцем, або написаний пацієнтом у числовому вигляді);
- 5 балів – неправильне розміщення чисел на циферблаті: вони вказані в зворотньому порядку (проти часової стрілки) або проміжки між числами неоднакові;
- 4 бали – втрачена цілісність годинника, частина чисел відсутні або розміщені поза колом;
- 3 бали – числа і циферблат не пов'язані між собою;
- 2 бали – діяльність хворого показує, що він намагається виконати інструкцію, але безрезультатно;
- 1 бал – хворий не робить спроб виконати інструкцію.

**Шкала загальних порушень (англ. Global Deterioration Scale, GDS)**

1 – немає ні суб'єктивних, ні об'єктивних симптомів порушень пам'яті або інших когнітивних функцій;

2 – дуже легкі розлади: скарги на зниження пам'яті, частіше двох видів (а) – не пам'ятає, що куди поклав; (б) – забуває імена близьких знайомих. Під час бесіди з хворим порушення пам'яті не виявляються. Пацієнт повністю справляється з роботою і самостійний в побуті. Адекватно стривожений наявною симптоматикою.

3 – легкі розлади: негруба, але клінічно окреслена симптоматика. Не менше двох з наступних: (а) – неможливість знайти дорогу при поїзді в незнайоме місце; (б) – товариші по роботі пацієнта знають про його когнітивні проблеми; (в) – труднощі у пошуку слів і забудькуватість на імена очевидна для домашніх; (г) – пацієнт не запам'ятовує те, що тільки що прочитав; (д) – не запам'ятовує імена людей, з якими знайомиться; (е) – кудись поклав і не може знайти важливий предмет; (ж) – при нейропсихологічному тестуванні може відзначатися порушення серійного рахунку. Порушення можуть проявлятися на роботі і в побуті. Хворий починає заперечувати наявні у нього порушення. Часто легка або помірна тривожність.

4 – помірні порушення: очевидна симптоматика. Основні прояви: (а) – пацієнт недостатньо обізнаний про події, що відбувається навколо; (б) – не пам'ятає деякі події з життя; (в) – порушений серійний рахунок; (г) – порушена здатність знаходити дорогу, здійснювати фінансові операції і т. д.



### Тест вербальних асоціацій (ТВА)

ТВА досліджує швидкість мови і стан семантичної пам'яті. Він складається з двох проб. У першій пробі (літеральні асоціації) пацієнта просять закрити очі і назвати якомога більше слів, які починаються на букву "л". Лікар підраховує кількість слів, названих за одну хвилину. В нормі їх повинно бути не менше 20. За кожне назване слово нараховується один бал, проте максимальний бал в даній пробі становить 20. Імена власні не зараховуються. Друга проба полягає в тому, що пацієнта просять назвати якомога більше тварин (категоріальні асоціації). Як і в першій пробі, лікар підраховує кількість тварин, названих за хвилину, і за кожну тварину нараховує один бал. Максимальний бал становить 20. Як і при виконанні проби на літеральні асоціації, хворий називає слова із закритими очима, власні імена не зараховуються.

**Клінічна рейтингова шкала деменції (англ. Clinical Dementia Rating, CDR)**

**1. Порушення пам'яті:**

0 - відсутні

0,5 - пограничні порушення: постійна, але легка "доброякісна" забудькуватість, неповне пригадування подій, що відбулися

1 - легкі порушення: більш значна забудькуватість на поточні події, яка заважає у повсякденному житті

2 - помірні порушення: виражена забудькуватість, поточні події не залишаються в пам'яті, збережені лише найважливіші спогади про найбільш значимі події життя

3 - грубі порушення: фрагментарні спогади про життя

**2. Порушення орієнтації:**

0 - порушення відсутні

0,5 - пограничні порушення: повністю орієнтований, але можуть бути неточності при називанні дати

1 - легкі порушення: не повністю орієнтований в часі, але завжди правильно називає місце; в той же час, можуть бути труднощі самостійного орієнтування на місцевості

2 - помірні порушення: дезорієнтований в часі, не повністю орієнтований в місці

3 - орієнтований тільки у власній особі

**3. Порушення мислення**

0 – порушення відсутні

0,5 - пограничні порушення: незначні труднощі при вирішенні завдань, аналізі подібностей і відмінностей

1 - легкі порушення: помірні труднощі при вирішенні завдань, аналізі подібностей і відмінностей, які впливають на повсякденне життя

2 - помірні порушення: виражені труднощі при вирішенні завдань та

аналізі подібностей і відмінностей, які чинять негативний вплив на повсякденне життя

3 - грубі порушення: вирішення інтелектуальних завдань неможливо

#### **4. Взаємодія у суспільстві.**

0 - порушення відсутні

0,5 - пограничні порушення: незначні труднощі

1 - легкі порушення: втрачена самостійність, проте, можливо здійснення окремих соціальних функцій. При поверхневому знайомстві порушення можуть бути не очевидні

2 - помірні порушення: втрачена самостійність поза межами свого будинку, однак, може вступати в соціальну взаємодію під контролем інших осіб

3 - грубі порушення: порушення перешкоджають соціальній взаємодії за межами свого будинку

#### **5. Поведінка вдома та захоплення**

0 - порушення відсутні

0,5 - пограничні порушення: незначні труднощі у побуті

1 - легкі порушення: легкі, але виразні побутові труднощі, втрата інтересу до складних видів активності

2 – помірні порушення: крайнє обмеження інтересів, здатність до виконання тільки найбільш простих видів діяльності

3 - грубі порушення: нездатний виконувати побутові обов'язки

#### **6. Самообслуговування.**

0 - порушення відсутні

0,5 - пограничні порушення: здатність до самообслуговування збережена

1 - легкі порушення, потребує нагадувань

2 - помірні порушення: потребує допомоги при одяганні, гігієнічних процедурах, природних відправленнях.

3-грубі порушення: постійно потребує догляду; часте нетримання.