

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПИИ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Плохотюк Е.Н., Сысоев В.Н., Яременко М.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: enp0202@yandex.ru

Цель исследования заключалась в установлении связи между приемом противовирусных препаратов и расстройством эмоционально-волевой сферы больных хроническим гепатитом С (ХГС) путем проведения комплексной оценки динамики показателей функционального состояния (ФС) организма при проведении терапии противовирусными препаратами. Проводили оценку физиологического и психологического уровня ФС организма больных ХГС перед началом лечения и на различных этапах противовирусной терапии (через 3, 6, 9 месяцев). В исследовании приняли участие 112 больных ХГС мужского пола в возрасте от 25 до 58 лет с длительностью заболевания от 2 месяцев до 19 лет. Были выявлены признаки: панцитопении по результатам клинических исследований; преобладания тонуса симпатической части вегетативной нервной системы по результатам стресс-тестирования и спектрального анализа вариабельности ритма сердца; а также выраженной тенденции к увеличению показателей, характеризующих предрасположенность к патологическим стресс-реакциям и невротическим расстройствам в экстремальных условиях по результатам субъективных методик исследований. Результаты исследования свидетельствуют о напряжении компенсаторно-адаптационных механизмов, проявляющемся в виде снижения стрессоустойчивости организма больных хроническим вирусным гепатитом С при длительном приеме указанных выше противовирусных препаратов.

Ключевые слова: функциональное состояние, хронический вирусный гепатит С, стрессоустойчивость, противовирусная терапия.

THE DYNAMIC OF THE FUNCTIONAL STATE'S INDEXES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING THE THERAPY WITH ANTIVIRAL DRUGS

Plokhotyuk E.N., Sysoev V.N., Yaremenko M.V.

Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: enp0202@yandex.ru

The purpose of the study was to establish a link between the intake of antiviral drugs and disorders of the emotional - volitional sphere of patients with chronic hepatitis C (CHC) by carrying out an integrated assessment of the functional state's (FS) dynamic during the therapy with antiviral drugs. We assessed the physiological and psychological levels of FS patients with chronic hepatitis C before treatment and at various stages of antiviral treatment (at 3, 6, 9 months). The study involved 112 patients with CHC males aged 25 to 58 years with disease duration from 2 months to 19 years. Signs were identified: pancytopenia on the results of clinical trials; the predominance of sympathetic tone of the autonomic nervous system as a result of stress-testing and spectral analysis of heart rate variability; as well as the clear trend to an increase in the indicators characterizing a predisposition to abnormal stress reactions and neurotic disorders in extreme conditions as a result of subjective research methods. The findings suggest that stress compensatory-adaptive mechanisms, manifested in the form of reduced stress resistance of the organism of patients with chronic hepatitis C chronic administration of antiviral drugs listed above.

Keywords: functional status, chronic viral hepatitis C, resistance to stress, an antiviral therapy.

Вирус гепатита С – одна из наиболее частых причин хронических заболеваний печени. Диапазон исходов ВГС-инфекции широк и колеблется от минимальных до тяжелых поражений печени, включая развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время в России для лечения хронического гепатита С (ХГС) применяется комбинированная терапия пегилированным интерфероном α -2а или α -2б и рибавирином в течение 24–48 недель, позволяющая добиться эффекта, в среднем, у 50–60 % больных. Однако побочные эффекты, возникающие при проведении противовирусной терапии, имеют

различную степень выраженности и затрагивают различные органы и системы: нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную системы, систему крови, пищеварительную, костно-мышечную, а также репродуктивную системы организма. Одним из наиболее частых побочных эффектов является расстройство эмоционально-волевой сферы, проявляющееся в виде депрессивного синдрома [1-3].

Цель исследования заключалась в установлении связи между приемом противовирусных препаратов и расстройством эмоционально-волевой сферы больных ХГС.

Задачи исследования:

1. Провести фоновую оценку функционального состояния организма больных ХГС перед началом лечения.

2. Провести сравнительную оценку динамики показателей физиологического уровня функционального состояния организма больных ХГС на различных этапах противовирусной терапии.

3. Провести сравнительный анализ динамики показателей психологической составляющей функционального состояния организма больных ХГС на различных этапах противовирусной терапии.

Материал и методы. Проводили фоновую оценку ФС организма больных ХГС перед началом лечения и на различных этапах противовирусной терапии (через 3, 6, 9 месяцев). Больные принимали препараты пегасис или пегинтрон в виде монотерапии или в сочетании с рибавирином по соответствующим схемам с учетом индивидуальной переносимости препаратов и степени выраженности побочных эффектов.

Оценка физиологической составляющей ФС осуществлялась с помощью комплекса исследований, включающего: анализ динамики показателей крови; анализ баланса симпатических и парасимпатических влияний с помощью метода ритмокардиографии (РКГ) – оценивали спектральные составляющие variability сердечного ритма: HF – высокочастотная (0,15–0,40 Гц); LF – низкочастотная (0,04–0,15 Гц) и LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; анализ динамики средней величины кожно-гальванической реакции (КГРср); состояние сосудистой стенки (ССС) по величине фотоплетизмограммы безымянного пальца правой кисти (ФПГ-R); анализ динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оценку стрессоустойчивости проводили путем стресс-тестирования с применением БОС-технологий на аппарате Электроэнцефалограф-анализатор «Энцефалан» ЭЭГ-131, разработанном фирмой «Медиком МТД», Таганрог, Россия [1,4,5].

Психологический уровень ФС организма больных оценивали с использованием опросников: «Самочувствие в экстремальных условиях» А. Волков, Н. Водопьянова (оценивали показатель невротизации – ПН); «Шкала психологического стресса PSM-25»

Лемура-Тесье-Филлиона, перевод Н. Водопьяновой (оценивали показатель психической напряженности – ППН); «Шкала депрессии» А. Бека (оценивали показатель депрессии – ПД), для характеристики актуального уровня психологического состояния использовали «Шкалу самооценки» Ч. Спилбергера – Ю. Ханина (оценивали уровень реактивной тревоги – РТ) [2,3].

В исследовании принимали участие 112 больных ХГС мужского пола в возрасте от 25 до 58 лет (средний возраст 41 год) с длительностью заболевания от 2 месяцев до 19 лет.

Результаты. Установлено, что в процессе противовирусной терапии больных с ХГС определяются различия в динамике ряда показателей физиологического уровня ФС организма на различных этапах лечения, определяемых с помощью процедуры стресс-тестирования. Частота сердечных сокращений (ЧСС), кожно-гальваническая реакция (КГР), состояние сосудистой стенки (ССС) в ответ на предъявляемые стимулы изменяются статистически значимо сильнее (при $p < 0,05$) на всех этапах измерения (лечения) по сравнению с показателями фонового исследования (табл. 1), что может указывать на снижение стрессоустойчивости организма больных ХГС при длительном приеме указанных выше противовирусных препаратов.

Таблица 1

Средние значения физиологических показателей стресс-тестирования на этапах лечения
($\bar{x} \pm I$, $p < 0,05$) $n=112$

Этапы обследования	ЧСС, уд/мин	КГР, %	ФПГ-R, pm
Фоновое исследование	81,7±3,2	0,93±0,05	1,07±0,1
Через 3 месяца лечения	89,1±4,1	0,65±0,04	1,40±0,3
Через 6 месяцев лечения	85,9±3,0	0,84±0,14	1,31±0,4
Через 9 месяцев лечения	86,9±2,1	0,86±0,13	1,17±0,3

Значения КГР_{ср} (%) через 3 мес лечения (0,65±0,04) статистически значимо отличаются от фоновых значений (0,93±0,05), что говорит о повышенной реакции потовых желез на аудиовизуальные раздражители на фоне приема противовирусной терапии и может являться подтверждением преобладания тонуса симпатической части вегетативной нервной системы.

Анализ динамики ФПГ-R(pm), отражающей состояние сосудистой стенки сосудов и величину периферического кровенаполнения в ходе исследования, показывает увеличение амплитуды пульсовых волн (от 1,07±0,1 в фоновом исследовании до 1,40±0,3 через три

месяца применения противовирусных препаратов, и снижения до $1,17 \pm 0,2$ к девятому месяцу лечения), что характеризует развитие сосудосуживающего эффекта при предъявлении аудиовизуальных раздражителей, что также подтверждает преобладание симпатических влияний вегетативной нервной системы.

При анализе характера изменений составляющих ритмокардиограммы (LF, HF и LF/HF) исходили из представления о том, что каждая из них не представляет собой в чистом виде уровень соответствующих влияний гормонально-метаболической, симпатической и парасимпатической систем. Частотные компоненты отражают различные формы взаимодействия этих систем. Вместе с тем парасимпатический контроль преимущественно связан с дыхательной аритмией (HF-компонента), тогда как симпатический контроль отражается в осцилляциях, связанных с колебаниями артериального давления (LF-компонента). На всех этапах измерения определялось увеличение индекса низкочастотной составляющей кардиоритма (LF) при одновременном снижении мощности вклада высокочастотной составляющей (HF) по сравнению с фоновыми данными. Это привело к значимому (при $p < 0,05$) повышению коэффициента вагосимпатического баланса LF/HF (рис.1). Описанные изменения указывают на повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной системы и могут свидетельствовать о напряжении компенсаторно-адаптационных механизмов организма в процессе лечения.

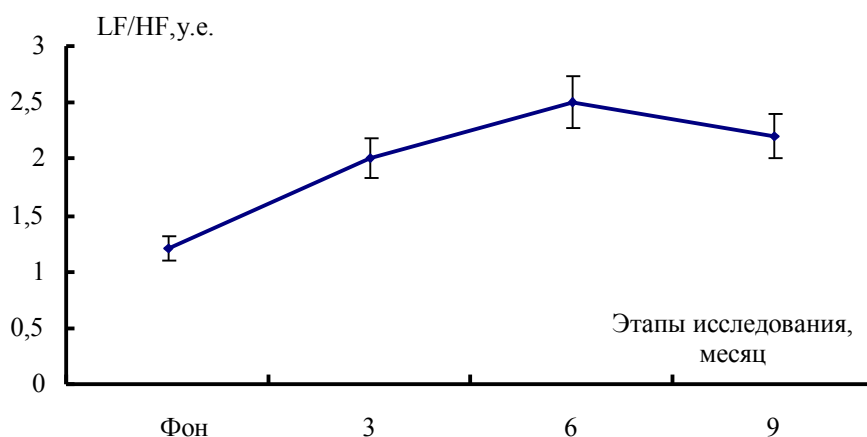


Рис. 1. Коэффициент ваго-симпатического баланса на этапах обследования

Выявленное повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной системы может свидетельствовать о напряжении компенсаторно-адаптационных механизмов организма в процессе лечения. Результаты стресс-тестирования указывают на снижение стрессоустойчивости организма больных хроническим вирусным гепатитом С при длительном приеме указанных выше противовирусных препаратов.

Наиболее выраженная динамика в лабораторных исследованиях наблюдалась со стороны клинических показателей крови и свидетельствовала о развитии гипопластической анемии на фоне проводимой противовирусной терапии. В течение первых трех месяцев от начала лечения происходило резкое снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, затем к 9–12 месяцам наблюдалось постепенное повышение вышеперечисленных показателей, которые к исходному уровню все же не возвращались.

Значения гемоглобина снижались с $156,85 \pm 8,2$ г/л (фоновое исследование) до $122,95 \pm 5,6$ г/л за первые 3 месяца и стабилизировались примерно на этих же значениях в течение последующих 6 месяцев ($120 \pm 4,2$ г/л и $123 \pm 4,7$ г/л через 6 и 9 мес соответственно).

Уровень эритроцитов снижался от исходных значений $5,15 \pm 1,5 \cdot 10^{12}$ /л до $3,8 \pm 1,2 \cdot 10^{12}$ /л к третьему месяцу лечения и незначительно повышался к 9-му месяцу до $3,95 \pm 1,3 \cdot 10^{12}$ /л.

Количество лейкоцитов падало с $6,56 \pm 1,2 \cdot 10^9$ /л до $3,6 \pm 0,7 \cdot 10^9$ /л в течение первых трех месяцев, в дальнейшем повышалось до $4,49 \pm 0,9 \cdot 10^9$ /л к 6-му месяцу, продолжая сохраняться примерно на этих же значениях до 9 месяца.

Уровень тромбоцитов уменьшался от исходных значений $205,8 \pm 12,3 \cdot 10^9$ /л до $156,1 \pm 11,5 \cdot 10^9$ /л в первые три месяца лечения и незначительно повышался до $160,3 \pm 10,3 \cdot 10^9$ /л к 9-му месяцу терапии.

При оценке динамики эмоционально-аффективных компонентов ФС организма выявлено, что показатель РТ опросника Ч. Спилбергера в модификации Ю. Ханина имел тенденцию к повышению к третьему месяцу противовирусной терапии. К шестому месяцу лечения данный показатель продолжал расти, достигая статистически значимых различий по сравнению с фоном ($p < 0,05$). Среднее значение показателя реактивной тревоги в фоновом исследовании составило $35,1 \pm 1,2$ баллов, на третьем месяце – $37,5 \pm 1,3$, на шестом – $39,5 \pm 1,8$ баллов. Снижение реактивной тревоги до $36,9 \pm 1,1$ баллов отмечено к девятому месяцу приема антивирусных препаратов.

Показатель невротизации (ПН), характеризующий состояние психической и физической активности, нарушения волевой регуляции, эмоциональной и вегетативная устойчивости, в нашем исследовании находился в диапазоне высокого уровня психологической устойчивости к экстремальным условиям и характеризовал состояние хорошей адаптированности. Определялась выраженная тенденция к повышению его значений в течение первых шести месяцев антивирусной терапии и стабилизация к концу периода наблюдения (рис. 2).

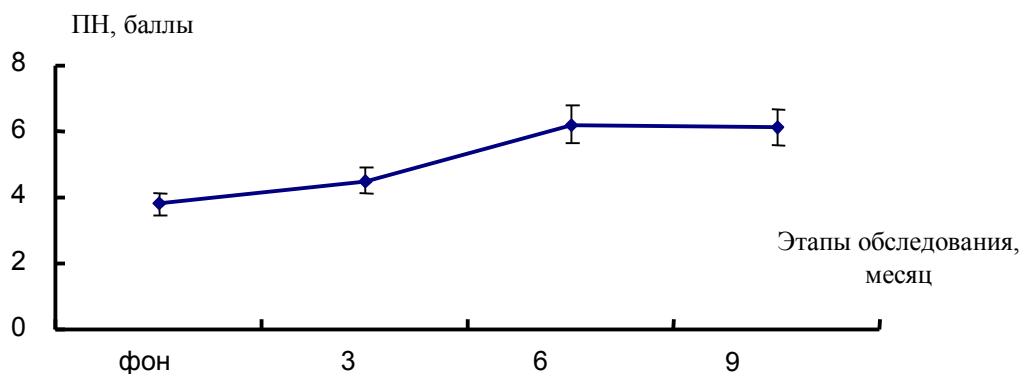


Рис. 2. Показатель невротизации (ПН) на этапах обследования

Величина ППН больных ХГС, получавших противовирусную терапию, свидетельствовала о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам в течение всего периода исследования и статистически значимо ($p < 0,05$) возростала от $54,1 \pm 5,4$ баллов в фоновом исследовании до $92,6 \pm 7,2$ балла к 9 месяцу лечения.

Наиболее существенные изменения были выявлены у ПД, определявшегося по шкале А. Бека. В фоновом исследовании его величина составила $3,4 \pm 1,2$ балла, что характеризует отсутствие признаков депрессии. В ходе противовирусного лечения значения ПД постепенно возрастали, достигая субдепрессивных величин через 6 месяцев приема препаратов и показателей, характеризующих состояние легкой депрессии через 9 месяцев терапии (рис. 3).

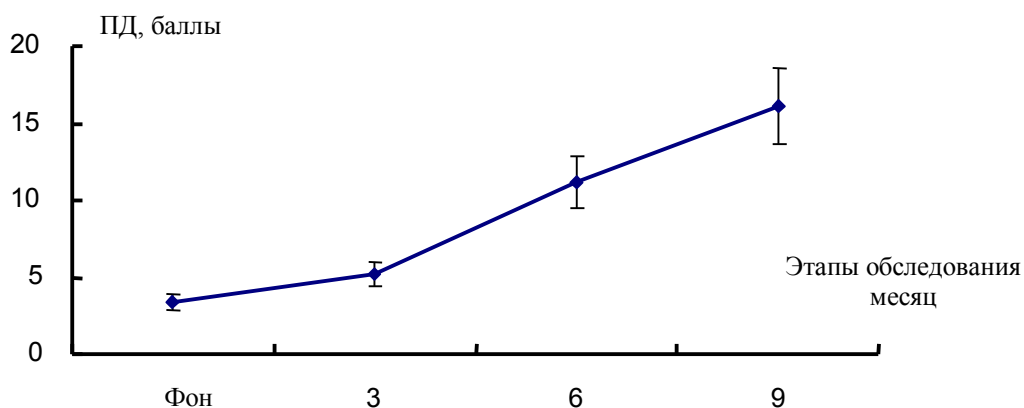


Рис. 3. Показатель депрессии (ПД) на этапах обследования

Возможный патогенез формирования расстройств эмоционально-волевой сферы в виде депрессивных состояний может быть представлен следующим образом: противовирусные препараты (пегасис, пегинтрон, рибавирин), вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диареи и диспепсии, что приводит к снижению всасывания незаменимых аминокислот триптофана и тирозина, используемых организмом для синтеза в головном мозге серотонина и дофамина. Пониженное содержание нейромедиаторов, в свою очередь, может являться причиной появления симптомов

депрессии [6]. С другой стороны, кумуляция противовирусных препаратов в костном мозге вызывает угнетение процесса гемопоэза (иногда до аплазии костного мозга) с явлениями гипопластической анемии (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина у некоторых больных составляло 52 % и 54 % соответственно по сравнению с исходными значениями). Уменьшение оксигенации крови является причиной гипоксии головного мозга, что тоже приводит к сокращению синтеза в головном мозге серотонина и дофамина (кислород непосредственно участвует в реакциях гидроксирования). Возникает замкнутый круг, который может служить причиной развития депрессивных состояний, проявляющихся снижением стрессоустойчивости организма.

Выводы:

1. Выявленное по результатам стресс-тестирования и анализа кардиоритмограммы повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной системы может свидетельствовать о напряжении компенсаторно-адаптационных механизмов организма, что проявляется снижением стрессоустойчивости больных хроническим вирусным гепатитом С и может являться результатом приема указанных выше антивирусных препаратов.

2. На фоне проводимой противовирусной терапии выявлены признаки панцитопении по результатам клинических анализов крови: уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в течение первых трех месяцев лечения снижался в среднем на 22 %, 24 %, 25 % и 45 % соответственно.

3. Результаты оценки психологической составляющей функционального состояния организма свидетельствуют о выраженной тенденции к увеличению показателей, характеризующих предрасположенность к патологическим стресс-реакциям и невротическим расстройствам в экстремальных условиях, а также степень нервно-психической напряженности. Наиболее существенные изменения выявлены у показателя депрессии, значения которого к 9-му месяцу проведения противовирусной терапии возросли до уровня, характеризующего состояние легкой депрессии.

Список литературы

1. Билый А.М. Проект концепции по сохранению здоровья и продления профессионального долголетия человека / А.М. Билый, В.Н. Сысоев, В.Я. Апчел, Ю.А. Даринский // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №1 (45). – С.191-186.
2. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. / Н.Е. Водопьянова. – СПб.: Питер, 2009. – 336 с.

3. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. / Н.Е. Водопьянова, Е.С. Старченкова. – СПб.: Питер, 2009. – 336 с.
4. Дементиенко В.В. Гипотеза о природе электродермальных явлений / В.В. Дементиенко, В.Б. Дорохов, Л.Г. Коренева и др. // Физиология человека. – 2000. – Т.26. – № 2. – С. 124–131.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
6. Хухо Ф. Нейрохимия. Основы и принципы: пер. с англ. / Ф. Хухо. – М.: Мир, 1990. – 384 с.