

# Депрессия у больных, получающих лечение вирусного гепатита



**Изменение психики при соматических заболеваниях всегда являлось объектом пристального изучения врачей различных специальностей. В настоящее время убедительно показано, что естественное течение кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии, онкологических заболеваний, системного склероза, эпилепсии, остеохондроза, а также инфицирование вирусом иммунодефицита (HIV) или гепатита С (HCV) сопровождается развитием депрессии, которая оказывает негативное влияние на исходы указанных заболеваний (Ramasubbu R. et al., 2012). Наиболее актуальной проблемой в гастроэнтерологической практике является изучение особенностей возникновения, течения депрессии у больных HCV-инфекцией, что связано с высокой распространенностью заболевания (более 3 % населения земного шара страдает вирусным гепатитом С, а количество инфицированных HCV превышает 200 млн) и значительной вероятностью развития этого психического расстройства при проведении противовирусной терапии. Действующие стандарты лечения HCV-инфекции предполагают назначение пегилированного рекомбинантного интерферона альфа (PEG-IFN- $\alpha$ ) в комбинации с рибавирином на протяжении 24–48 недель, при этом частота развития депрессии колеблется от 0 до 30 % случаев.**

## Клинические особенности

К наиболее распространенным клиническим проявлениям депрессии относят подавленное настроение, утрату интереса к жизни, раздражительность, бессонницу/сонливость, заторможенность/повышенную психомоторную активность, появление чувства вины и мыслей о самоубийстве. Как правило, начальные проявления депрессии появляются через 4 недели от начала введения PEG-IFN- $\alpha$  и достигают максимума к 12-й неделе лечения.

## Патогенез и факторы риска развития

В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих механизмы развития депрессии на фоне введения PEG-IFN- $\alpha$ . Последователи цитокиновой теории считают, что активная стимуляция иммунной системы цитокинами (ИФН- $\alpha$ ) и интерлейкинами (ИЛ-6, ИЛ-10) предрасполагает к появлению депрессии. K.J. Smith et al. (2011) объясняют это явление чрезмерным увеличением уровня фермента, метаболизирующего аминокислоту триптофан (предшественника нейромедиатора серотонина), что приводит к значительному снижению уровня серотонина и истощению серотониновой системы в лимбических структурах головного мозга.

Другие ученые предполагают, что развитие депрессии может быть связано с мутацией гена, ответственного за транспорт серотонина, или с полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм полиненасыщенных жирных кислот. Приверженцы демографической теории связывают появление депрессии с пожилым возрастом и женским полом пациента, низким уровнем образования и этнической принадлежностью больного.

Обсуждается также роль генотипа HCV-инфекции: P. Castellvi et al. (2006) считают, что 2-й и 3-й генотипы ассоциированы с высоким риском формирования психических нарушений. Выказываются предположения о том, что высокие дозы PEG-IFN- $\alpha$  могут предрасполагать к развитию депрессии, однако последние данные, освещающие этот вопрос, весьма противоречивы (Smith K.J. et al., 2011; Pavlovic Z. et al., 2011). Мнения ученых о способности какого-либо сопутствующего психиатрического заболевания провоцировать появление депрессии также различны: одни полностью согласны с этим утверждением, другие категорически отрицают его. Следует отметить интересные данные, полученные сербскими учеными. Z. Pavlovic et al. (2011) подтвердили, что частота возникновения депрессии максимальна на 12-й неделе терапии PEG-IFN- $\alpha$ , но не зафиксировали достоверной связи между возрастом пациента ( $p=0,955$ ), длительностью хронического гепатита С ( $p=0,267$ ), наличием сопутствующей психиатрической патологии ( $p=0,656$ ), продолжительностью введения/дозой противовирусного препарата ( $p=0,993$  и  $p=0,841$  соответственно) и развитием депрессии.

К факторам риска развития депрессии при проведении противовирусной терапии H.V. El-Serag et al. (2002) относят дисфункцию щитовидной железы, присоединение HIV-инфекции, отсутствие социальной поддержки, а M. Alavi et al. (2012) подчеркивают роль социальной дезадаптации в возникновении психических нарушений (отношение шансов 5,69; 95 % доверительный интервал 1,61–20,14;  $p=0,007$ ).

## Депрессия и эффективность противовирусной терапии

*Существует мнение, что депрессия может снизить эффективность противовирусной терапии, однако результаты исследования, проведенного M. Alavi et al. (2012), опровергают это предположение.*

Ученые наблюдали за 111 больными, инфицированными HCV и получавшими PEG-IFN- $\alpha$ -2a в дозе 180 мкг/нед на протяжении 24 недель. Оценивая выраженность депрессии при помощи Краткого международного нейропсихического опросника (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI) на момент включения в исследование и при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО), исследователи установили интересный факт. Оказалось, что при включении в исследование от депрессии страдали 16 % пациентов ( $n=25$ ); проведение противовирусной терапии было ассоциировано с возникновением впервые диагностированной депрессии ( $n=31$ ; 35 %). Относительно высокий процент исходных психических нарушений исследователи связывают с одновременным инфицированием вирусом HCV и HIV (33,3 %), а также употреблением инъекционных наркотиков (76 %). Вероятность достижения УВО среди больных, страдавших депрессией на момент включения в исследование, не отличалась от таковой среди пациентов, не имевших на тот момент клинических проявлений психического расстройства (60 vs 61 %;  $p=0,951$ ); подобные данные были получены при анализе частоты достижения УВО в зависимости от наличия/отсутствия впервые выявленной депрессии (74 vs 63 %;  $p=0,293$ ).

*Несмотря на то, что депрессия не снижает вероятность достижения УВО, появление психического расстройства является в большинстве случаев причиной преждевременной отмены противовирусной терапии.*

Результаты широкомасштабного исследования E. Ogawa et al. (2011) убедительно подтверждают данный факт. В обследованной когорте больных HCV, получавших противовирусные препараты ( $n=2871$ ), 250 участникам (8,7 %) было рекомендовано досрочно прекратить прием PEG-IFN- $\alpha$ -2b и рибавирина по причине появления значимых побочных эффектов. В структуре зафиксированных побочных действий исследователи отметили преобладание нейровегетативных симптомов (30,8 %) и депрессии (18,4 %). Ученые установили, что депрессия чаще развивается у лиц пожилого и старческого возраста: частота преждевременной отмены PEG-IFN- $\alpha$ -2b по причине появления нейровегетативных симптомов и депрессии была выше у мужчин старше 65 лет, чем у пациентов мужского пола моложе этого возраста ( $p=0,0001$  и  $p=0,0016$  соответственно).

S. Pavic et al. (2011) показали, что депрессия, обусловленная проведением противовирусной терапии, не только приводит к появлению когнитивной дисфункции ( $p=0,001$ ), но и сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов, инфицированных HCV ( $p=0,004$ ).

## Оценка риска развития депрессии

*Действующие стандарты лечения больных HCV-инфекцией рекомендуют перед началом и в ходе проведения противовирусной терапии определить вероятность развития психических нарушений на фоне лечения.*

Американские ученые считают, что при определении риска развития депрессии необходимо основываться на данных специализированных опросников, оценивающих когнитивные функции и выявляющих аффективные симптомы, например шкале оценки депрессии Бека. A.L. Patterson et al. (2011) подчеркивают, что использование соматических

проявлений депрессии у пациентов с тяжелым, прогрессирующим заболеванием печени может быть неэффективно для прогнозирования вероятности появления депрессии. П. Огурцов (2008) рекомендует активно использовать в клинической практике шкалу самооценки депрессии Цунга, считая ее наиболее простой для заполнения больными и интерпретации врачами.

### Лечение депрессии

Выявление симптомов депрессии на фоне этиотропной терапии является показанием к консультации психиатра, а в ряде случаев – к уменьшению дозы PEG-IFN- $\alpha$  или полной отмене противовирусных препаратов. Прогрессирующее снижение настроения и возможность появления суицидальных попыток требуют быстрой коррекции даже минимальных проявлений депрессии. С этой целью ряд авторов рекомендуют использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Нидерландские ученые считают наиболее целесообразным в этом случае назначать эсциталопрам в дозе 10 мг/сут. R.J. de Kneegt et al. (2011) указывают, что прием эсциталопрама в течение 24-недельной терапии PEG-IFN- $\alpha$  способствовал уменьшению выраженности грусти (в группе эсциталопрама 27,5 %; в группе плацебо 48,7 %;  $p=0,05$ ), внутреннего напряжения (17,5 vs 38,5 %;  $p=0,038$ ), неприятных чувств (22,5 vs 43,6 %;  $p=0,046$ ). Частота развития депрессии была гораздо меньше у пациентов, принимавших эсциталопрам, по сравнению с больными, получавшими плацебо (12,5 vs 35,9 %;  $p=0,015$ ).

*В то же время существует мнение, что назначение СИОЗС больным HCV-инфекцией нежелательно по причине их возможного негативного влияния на систему цитохрома P450 и изменения метаболизма других лекарственных средств. Поэтому некоторые ученые считают более безопасным применение гепатопротекторов, обладающих антидепрессивными свойствами, например адеметионина (Харченко Н., 2009).*

Известно, что антидепрессивная активность 400 мг адеметионина эквивалентна 150 мг имипрамина (Pancher P. et al., 2002), а изменение электрофизиологической активности мозга в ответ на применение адеметионина соответствует таковому при введении тимолептиков и веществ, улучшающих когнитивные функции (Saletu B., 2002). Основываясь на результатах доказательной медицины, Н. Харченко (2009) считает, что назначение адеметионина в комбинации со стандартной противовирусной терапией позволит увеличить приверженность пациентов к этиотропному лечению.

### Клинический случай

**Пациент С.**, 29 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на плохой сон, подавленное настроение, неинтенсивный кожный зуд, повышение уровня печеночных ферментов (выявленное при лабораторном обследовании в кожно-венерологическом диспансере).

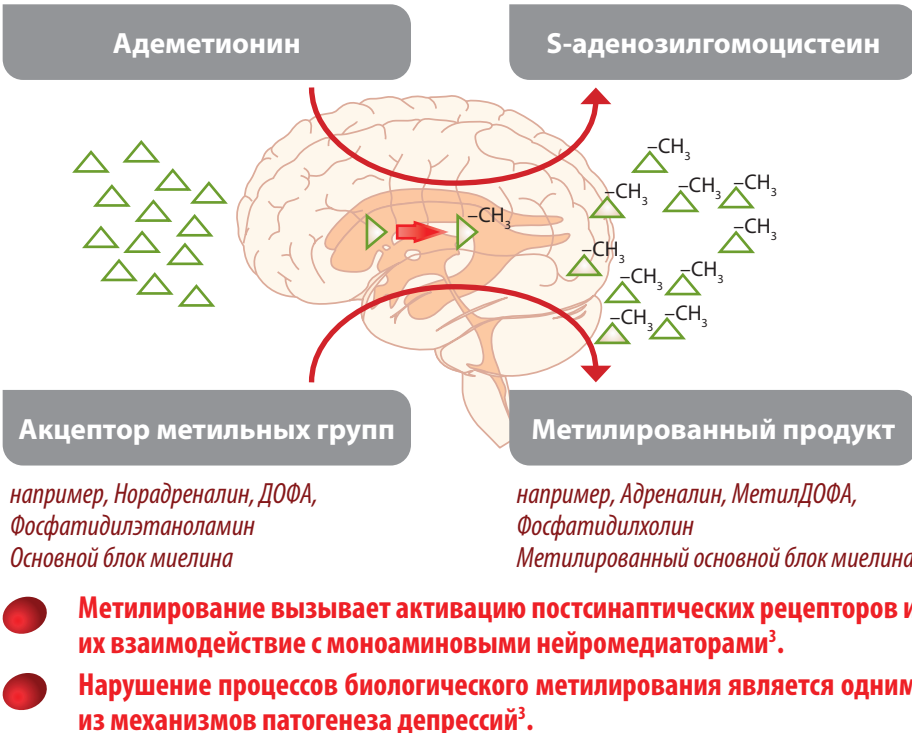
**Анамнез.** В течение двух лет наблюдается у дерматолога по поводу урокопропорфирии. Гемотрансфузионный анамнез отягощен (переливание крови в 2002 г. в результате обильной кровопотери вследствие автомобильной аварии).

### МЕХАНИЗМ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕПТРАЛА®<sup>1</sup>

**ЦНС: связь клинической эффективности ГЕПТРАЛА® с механизмом действия<sup>2</sup>**



### ГЕПТРАЛ® (АДЕМЕТИОНИН) – ГЛАВНЫЙ ИСТОЧНИК МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП В ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ<sup>3</sup>



<sup>1</sup> Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – С. 278–303.

<sup>2</sup> Ушкалова А.В. Депрессии у соматических больных // Трудный пациент. – 2006. – № 1.

<sup>3</sup> Горьков В.А. и др. Феномен гептрала: депрессии, абстинентный синдром, холестаза, артралгии: взгляд фармаколога // Психиатрия и психофармакотерапия. – Том 2/№ 6. – 2000.

**Объективный осмотр.** Состояние пациента средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы со следами расчесов, на кистях рук – высыпания в виде экскориаций. При глубокой пальпации отмечена гепатоспленомегалия, патологические изменения со стороны органов дыхания и кровообращения не выявлены.

**Лабораторно-инструментальное обследование.** В клиническом, биохимическом анализе крови зафиксирована лейкопения (3500/мл) тромбоцитопения (130 000/мл), отмечена высокая активность синдромов цитолиза (увеличение АЛТ до 5 норм, АСТ – до 3 норм) и холестаза (общий билирубин 85 мкмоль/л; повышение щелочной фосфатазы, ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП – в 2 раза). Обнаружены антитела IgG к HCV и РНК HCV, вирусная нагрузка – низкая; уровень копропорфиринов  $\geq 3$  норм, концентрация ферритина, церрулоплазмина, гормонов щитовидной железы – в пределах нормы, антитела к гладкой мускулатуре не обнаружены, антитела к тиреопероксидазе  $\geq 2$  норм. При УЗИ отмечены гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии (расширение портальной вены до 14 мм, селезеночной вены – до 10 мм); в ходе верхней эндоскопии диагностировано варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) 2 степени.

**Клинический диагноз:** цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (РНК HCV+), класс В по Child-Pugh с явлениями портальной гипертензии (ВРВП 2 степени, спленомегалия, гиперспленизм), печеночно-клеточная недостаточность 2 ст., печеночная энцефалопатия 0–1 ст.; осложненный поздней кожной порфирией.

**Лечение.** В связи с низкой вирусной нагрузкой, наличием аутоиммунных проявлений заболевания, отказом пациента от биопсии печени специфическая противовирусная терапия не проводилась. Прием урсодезоксихолевой кислоты, бета-блокатора, ингибитора протонной помпы не позволил улучшить состояние пациента: сохранялись кожный зуд, раздражительность, высокая активность патологического процесса (колебания уровня АЛТ и АСТ в пределах 5–7 норм, ЩФ и ГГТП – в рамках 2–7 норм, общего билирубина – 75–104 мкмоль/л). Для уменьшения явлений цитолиза и холестаза, нивелирования зуда и депрессии пациенту назначено внутримышечное введение 400 мг Гептрала® 1 раз в сутки в течение 20 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата (400 мг 2 раза в сутки, утром и днем) на протяжении 3 месяцев. Коррекция терапии позволила не только улучшить самочувствие пациента (нормализовалось настроение, улучшился сон, исчез кожный зуд), но и добиться биохимического улучшения (снизить АЛТ и АСТ до 1–2 норм, ЩФ и ГГТП – до 1,5 норм, общий билирубин до 28 мкмоль/л, повысить тромбоциты до 150 000/мл, уменьшить размеры печени и селезенки).

*Таким образом, назначение Гептрала® позволило снизить биохимическую активность патологического процесса в печени и нормализовать психоэмоциональное состояние пациента.*

Подготовила **Лада Матвеева**

