

PREVALENCE AND DEGREE OF FATIGUE EXPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (CHC) AND ITS IMPORTANCE FOR EARLY DIAGNOSTICS.

O.B. Vorozhbyt

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The results of the research of fatigue prevalence and its association with the disease severity as well as clinical, biochemical, viral and immunological factors and clinical symptoms before starting treatment of patients with medications of direct antiviral action have been introduced in the article. The research was conducted on 316 patients with chronic hepatitis C, among them 178 men and 137 women, aged from 18 to 65 years.

Key words: chronic hepatitis C, fatigue, depression

Вступ. Діагностика гепатиту С найчастіше є випадковим виявленням під час обстеження з приводу іншого захворювання або вагітності, чи здачі крові як донор. Зазвичай, при остаточному підтвердженні діагнозу виявляють уже хронічний гепатит, а нерідко цироз печінки. Значно утруднює своєчасну діагностику відсутність типових клінічних симптомів, зокрема при низькій активності процесу. Тому таким важливим моментом є дослідження симптомів, які найчастіше спостерігаються у цих хворих. Одним із таких проявів є втома, яка не тільки є найпоширенішим симптомом у хворих із захворюваннями печінки, але має важливий вплив на якість життя та на активність хворих протягом доби [1-6].

Проте ступінь вираженості втоми значно відрізняється серед пацієнтів і нерідко корелює з тяжкістю захворювання. У багатьох випадках незрозуміло, чи втома спричинена безпосередньо впливом вірусу гепатиту С,

і якщо так, то чи це пов'язано з хронічною вірусною інфекцією, чи з ступенем некрозопальних змін в печінці, або порушенням її функції [2, 3, 7]. Детально вивчити механізм виникнення втоми при захворюванні печінки є достатньо складно, оскільки це є суб'єктивний досвід, який важко виміряти та оцінити кількісно, до того ж він часто є поліетіологічним і його якість і ступінь тяжкості є однаковими для різних етіологій.

У низці клінічних досліджень, присвячених захворюванням печінки, автори намагалися вивчити ефективність лікування втоми, використовуючи для цього інструменти самодослідження [2, 3, 8-12]. Оцінка наявності та тяжкості втоми була особливо важливою при дослідженні пацієнтів, які отримували інтерферонотерапію з приводу ХГС [7]. Навіть поруч з останніми досягненнями в лікуванні хронічних вірусних гепатитів за допомогою схем, в які включені препара-

ти прямої противірусної дії, існують схеми де включені пегінтерферони протягом 24-48 тижнів, зокрема для хворих на ХГВ [13-16]. Під час терапії інтерфероном втома є найпоширенішим побічним ефектом і може призводити до дотермінового припинення терапії або відмови від лікування [13,14, 17, 18].

Метою даної роботи було дослідження поширеності втоми серед хворих на ХГС та її зв'язку з тяжкістю захворювання та клінічними, біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками і клінічними симптомами перед початком лікування хворих препаратами прямої противірусної дії.

Матеріали та методи: у дослідження було включено 316 пацієнтів хворих на хронічний вірусний гепатит С, з них чоловіків – 178 (56,32%), жінок – 138 (43,67%), віком від 18 до 65 років. Діагноз хронічного гепатиту С хворим підтверджували згідно клінічного протоколу. Також враховували вік, стать пацієнтів; визначали: індекс маси тіла (ІМТ) рівень активності аланінамінотрансферази в сироватці крові (АлАТ), рівень РНК ВГС, генотип РНК ВГС, ступінь фіброзу та активність некрозо-запальних змін у тканині печінки. Для оцінки ступеня втоми до початку терапії противірусними препаратами пацієнти заповнювали візуальну аналогову шкалу (ВАШ).

Оцінка наявності втоми:

Наявність або відсутність втоми у пацієнтів оцінювалася безпосередньо дослідником, який задавав пацієнту запитання «Чи є у вас втома?». Паці-

ентам було запропоновано відповісти «Так» або «Ні».

Оцінка тяжкості втоми:

Визначення тяжкості втоми проводили за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). ВАШ - це психометрична шкала відповідей, яку можна використовувати в опитувальниках і яка використовується для вимірювання суб'єктивних характеристик, які безпосередньо не можна виміряти в певних одиницях. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) являє собою пряму лінію довжиною 10 см, початок якої означає відсутність втоми - «втоми немає». Кінцева точка на шкалі відображає максимально виражену втому – «нестерпна втома». Лінія може бути як горизонтальною, так і вертикальною (у нашому дослідженні – горизонтальна). Пацієнту пропонується зробити на цій лінії відмітку, що відповідає інтенсивності втоми. Відстань між початком лінії («немає втоми») і зробленої хворим відміткою вимірюють у сантиметрах і округлюють до цілого числа. Кожен сантиметр на візуальній аналоговій шкалі відповідає 1 балу.

Усім хворим визначали фіброз печінки та некрозо-запальну активність за допомогою неінвазивного методу – фібро тесту. А також вимірювалася депресія за допомогою шкали Бека.

Результати дослідження та обговорення.

Під час обстеження 214 із 316 пацієнтів підтвердили наявність в них втоми, що складало (67,7%). Згідно отриманих даних втома частіше зустрічалася серед жінок – (62%), ніж серед

чоловіків (45%), у пацієнтів з 3 генотипом ВГС, та з високим індексом маси тіла (ІМТ). Наявність втоми статистично не залежала від таких показників як вік, рівень АЛАТ, концентрація РНК ВГС, показників активності запального процесу у тканині печінки, але досто-

вірно частіше зустрічалася у пацієнтів з F – 4 (68%), ніж у тих, що мали мінімальне значення F– 0-1 (41%) або помірний фіброз F–2-3 (53%) (табл. 1).

Отже, згідно отриманих даних втома частіше зустрічалася серед жінок ніж серед чоловіків, у пацієнтів з

Таблиця 1

Наявність втоми у хворих на хронічний гепатит С залежно від вікових, гендерних та клінічних показників

Показник	Кількість пацієнтів N (%)	Втома N (%)
Всього	316 (100)	214 (67,7)
Стать:		
Жінки	138	104
Чоловіки	178	110
Вік:		
18-30	105	75
31-50	151	99
>50	60	40
Індекс маси тіла:		
<25	44	11
25-30	203	144
>30	69	59
АЛАТ		
<40 Од/л	52	35
40-100 Од/л	201	147
>100 Од/л	63	42
Генотип HCV:		
1	199	150
2	41	4
3	76	60
Кількість HCV RNA		
>400 000	172	135
<400 000	144	79
Ступінь фіброзу (F)		
F 0-1	57	17
F 2-3	190	134
F 4	69	53
Ступінь активності некрозоzapальних змін в тканині печінки (A):		
A 0-1	82	44
A 2	107	74
A 3	127	96

високим ІМТ, 3 генотипом ВГС, та цирозом печінки. Окрім того більшість пацієнтів зазначили, що на момент діагностики у них ХГС, втома була переважаючим, а інколи єдиним клінічним симптомом. За шкалою Бека

у 72,5 % пацієнтів була діагностована депресія різної ступені важкості.

Для того, щоб класифікувати ступінь стомлюваності, пацієнти використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), на якій робили відміт-

Таблиця 2

Розподіл ступеня вираженості втоми у хворих на хронічний гепатит С залежно від вікових, гендерних та клінічних показників

Показник	Втома N (%)	Ступінь вираженості втоми в балах		
		Легка 1-3 (n/%)	Середня 4-6 (n/%)	Важка 7-10 (n/%)
Всього	214	15 (7)	44 (20,56)	155 (72,42)
Стать:				
Жінки	99	8	12	79
Чоловіки	115	7	32	76
Вік:				
18-30	75	35	27	13
31-50	99	23	57	19
>50	40	8	11	21
Індекс маси тіла:				
<25	11	6	3	2
25-30	144	46	52	47
>30	59	10	12	37
АлАТ				
<40 Од/л	35	7	14	24
40-100 Од/л	147	51	64	32
>100 Од/л	42	22	17	3
Генотип HCV:				
1	140	42	45	43
2	14	5	6	3
3	60	8	12	40
Кількість HCV RNA				
>400 000	135	47	49	46
<400 000	79	26	32	21
Ступінь фіброзу (F)				
F 0-1	17	7	6	4
F 2-3	134	49	51	34
F 4	53	8	15	30
Ступінь активності некрозопальних змін в тканині печінки (A):				
A 0-1	44	14	16	14
A 2	74	25	25	24
A 3	96	34	32	33

ку, яка відповідала інтенсивності втоми. ВАШ являє собою пряму лінію довжиною 10 см, початок якої означає відсутність втоми – «втоми немає», а кінцева точка на шкалі відображає максимально виражену втому – «значна втома». Кожен сантиметр на візуальній аналоговій шкалі відповідав 1 балу. Відстань між початком лінії («немає втоми») і зробленої хворим відміткою вимірювали в сантиметрах і округлювали до цілого числа.

Результати оцінювання за шкалою ВАШ (n = 214) було згруповано за трьома категоріями: легка втома – від 1 до 3 см (n = 15), середня втома – від 4 до 6 см (n = 44) та сильна втома – 7-10 см (n = 155). Зв'язок між ступенем втоми та клінічними, демографічними, біохімічними та гістологічними особливостями наведено у таблиці 2.

За результатами отриманих даних, слід зазначити, що 44,39% пацієнтів скаржилися на важку ступінь втоми, яка впливала на якість їх життя та схильність до лікування. При аналізі зв'язку між ступенем втоми та клінічними, демографічними, біохімічними та гістологічними особливостями встановлено, що ступінь важкості не відрізнявся за активністю АлАТ, рівнем вірусного навантаження (РНК ВГС) чи показниками некрозоzapальної активності. Проте, ступінь тяжкості втоми був вищим для жінок, ніж для чоловіків, та значно вищим у пацієнтів з цирозом печінки, ніж у пацієнтів з мінімальним або помірним фіброзом, тенденція до переважання більш тяжкої втоми спостерігалася серед пацієнтів старшого віку і з більш

високим індексом маси тіла. Також була встановлена пряма залежність між важкістю втоми та генотипом вірусу – важка втома переважно спостерігалася у пацієнтів з 3 генотипом ВГС, у порівнянні з першим генотипом ВГС. Неочікуваним результатом було те що тяжкість втоми була більше вираженою серед пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ (<40 U/L: 37 мм), ніж у пацієнтів з легким (40-100 U/L: 25 мм) або середньо-високим підвищенням АлАТ (> 100 U/L: 21 мм). За шкалою Бека у 88,5% пацієнтів, у яких була діагностована втома діагностовано також і депресію різної ступені важкості.

Висновки: отже, під час дослідження поширеності втоми серед хворих на ХГС та її зв'язку з тяжкістю захворювання та клінічними, біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками і клінічними симптомами перед початком лікування хворих препаратами прямої проти-вірусної дії було встановлено що:

1. Під час обстеження 316 пацієнтів – 214 (67,7%) підтвердили наявність в них втоми. Втома частіше зустрічалася серед жінок (62%) ніж чоловіків (45%), у пацієнтів з 3 генотипом ВГС, та з вищим індексом маси тіла (ІМТ). Не було статистично значущих відмінностей у наявності втоми за віком, рівнем АлАТ, концентрацією РНК ВГС. Наявність втоми не залежала від показників активності запального процесу в тканині печінки, але достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів з цирозом F – 4 (68%).

2. За результати оцінювання 214 осіб за шкалою ВАШ легка втома – спостерігалася у 35, середня втома у 74 та сильна втома у 95 осіб. Ступінь тяжкості втоми була вищою для жінок, ніж для чоловіків, та значно вища у пацієнтів з цирозом печінки та 3 генотипом ВГС (66,67%), та серед пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ.
3. За шкалою Бека у 72,5% пацієнтів включених у дослідження була діагностована депресія різної ступені важкості, проте серед пацієнтів у яких була діагностована втома, цей відсоток становив 88,5%.
4. Оскільки більшість пацієнтів зазначили, що на момент діагностики у них ХГС, втома була переважаючим, а інколи єдиним клінічним симптомом, то наявність вираженої втоми повинна викликати настороженість лікарів загальної практики щодо обстеження таких хворих на маркери гепатиту С.
На підставі отриманих результатів планується дослідження зв'язку втоми з ступенем депресії, наявністю кріоглобулінемії та динамікою вираженості втоми у пацієнтів, які закінчили терапію препаратами прямої противірусної дії та досягнули стійкої вірусологічної відповіді.

Література

1. Sarkar S1, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol.* 2012 Nov;57(5):946-52.
2. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27:209-212. [PubMed]
3. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2002;9:295-303. [PubMed]
4. Ворожбит О.Б. Депресія як ускладнення інтерферонотерапії у хворих на хронічні вірусні гепатити. *Гепатологія.* 2008; 1:17-28
5. Glacken M, Coates V, Kernohan G, Hegarty J. The experience of fatigue for people living with hepatitis C. *J Clin Nurs.* 2003;12:244-252. [PubMed]
6. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2531-2539. [PubMed]
7. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, Hyphantis T, Thomopoulos K, Lagadinou M, et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. Health-related quality of life (HRQOL) *Ann Hepatol.* 2010;9:419-427. [PubMed]
8. Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Wiegand J, Tenckhoff S, Mossner J, et al. Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment. *J Viral Hepat.* 2011;18:252-261.[PubMed]
9. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36:S237-244. [PubMed]
10. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:833-838. [PubMed]

11. Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the Fatigue Impact Scale. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2674–2681. [PubMed]
12. Kleinman L, Zodet MW, Hakim Z, Aledort J, Barker C, Chan K, et al. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res.* 2000;9:499–508. [PubMed]
13. Ворожбит О.Б., Фільц О.О. Нозогенічна реакція як предиктор виникнення депресії у хворих на ХГС (1b генотип HCV) під час ІФН терапії. *Гепатологія.* 2010; 2:49-50.
14. Ворожбит О.Б., Фільц О.О. Гепатологія. Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН-терапії в залежності від генотипу HCV. 2010; 3:58-63.
15. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, Gonsalvez C, Gluseska S. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:171–176.
16. Wessely S, Pariente C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med.* 2002;32:1–10.