

УДК: 159.9:61.616.3

**ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕМОГРАФІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ПРЕДИКТОРІВ  
РОЗВИТКУ ДЕПРЕСІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С  
(2 ТА 3 ГЕНОТИП HCV)**

*Повідомлення друге\**

О.Б. Ворожбит

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м.Львів

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, депресія, інтерферонотерапія, генотип ВГС.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ  
ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (2 И 3 ГЕНОТИП HCV)**

*Второе сообщение*

О.Б. Ворожбит

В работе представлены результаты исследования демографических и социальных предикторов развития депрессии у больных хроническим гепатитом С со 2 и 3-м генотипом ВГС во время противовирусной терапии.

**Введение.** Современный стандарт лечения больных хроническим гепатитом С – комбинированная терапии пегилированным интерфероном (ИФН)  $\alpha 2a$  или  $\alpha 2b$  в комбинации с рибавирином, в ходе которой распространение депрессии среди пациентов составляет от 6 до 70%. Таким образом, особое внимание вызывает прогноз возможного возникновения депрессии до начала терапии путем исследования возможных факторов риска, особенно демографических и социальных.

**Цель.** Целью работы было исследование влияния демографических и социальных факторов на риск развития депрессии у пациентов с хроническим гепатитом С со 2 и 3-м генотипом вируса во время ПВТ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 93 пациента с ХГС (2-3 генотип ВГС): 51 мужчина и 42 женщины в возрасте от 18 до 61г., получавшие ПВТ пегилированным ИФН-2b и рибавирином в течение 48 недель. Диагностика депрессии проводилась по шкале Z-SDS Цунга. Были проанализированы такие демографические и социальные факторы как семейное положение, уровень образования, уровень осведомленности о болезни, социальная поддержка для оценки их влияния на развитие депрессии в процессе лечения.

\* Продовження – перше повідомлення у журналі Гепатологія – №1. – 2013. – С. 15–19.

**Результаты.** В результате проведенного тестирования было установлено, что лечение больных ХГС достоверно сопровождается постепенным увеличением частоты развития симптомов депрессии в течение первых 3-х месяцев терапии: на 4-й неделе – 46,2 %, на 8-й неделе – 36,5%, в течение 12-й недели – 13,9%, в течение 24-й недели – 10,7%. Самый высокий уровень депрессии выявлен у пациентов в возрасте 18-29 лет (35,4%), преимущественно у мужчин (57%) с низким общим уровнем образования (71%) и с низким уровнем знаний, касающихся наиболее важных аспектов болезни (69%).

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, депрессия, интерферонотерапия, генотип ВГС.

## RESEARCH OF DEMOGRAPHIC AND SOCIAL PREDICTORS OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (2 AND 3) GENOTYPE HCV

O.B. Vorozhbyt

This article presents results of a study of demographic and social predictors of depression development in patients with chronic hepatitis C (genotype 2-3) during antiviral therapy.

**Introduction.** Until recently, modern standards of treatment have been combined therapy of pegylated interferons (PegIFN)  $\alpha 2a$  or  $\alpha 2b$  in combination with ribavirin (RBV), during which level of depression among patients was from 6% to 70%. Apparently, adding to the therapy of the third drug, characteristic feature of which is a wide range of changes from the psychic side effects, namely depression, will promote increase in frequency of revealing and intensity of depressive syndromes during the therapy. Therefore, prognosis of possible occurrence of depression becomes an issue of a particular importance long before therapy of patients with HHC by means of research of possible risk factors, especially demographic and social factors, proper attention to which is not often paid.

**Goal.** The goal of the current essay was investigation of the influence of demographic and social factors and risk of depression development of patients with chronic hepatitis C with genotype 2-3 during AVT.

**Materials and Methods.** The research included 93 patients with HHC (2-3 genotype HCV), among which were 51 men and 42 women aged 18-61, who received AVT - Pegylated IFN- $\alpha 2b$  and Ribavirin. At the beginning of treatment, symptoms of depression were not revealed and depressive episode was diagnosed during the period from the 4th to 24th weeks of treatment. Patients received treatment for 48 weeks. Additional tests were carried out according to the scale Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale. The following demographic and social factors were analysed – marital status, level of education, level of awareness about his/her disease, social support for evaluation of the impact on depression development during the therapy.

**Results.** As a result of performed testing it was established that treatment of patients with HHC was reliably accompanied by gradual rise in frequency of symptoms development during 1- 3 months of therapy: during the 4th week – 46.2 %, during the 8th week – 36.5%, during the 12th week – 13.9%, during the 24th week – 10.7%. Most depressive symptoms occurred during the 12th month of the therapy. While analyzing patients according to the age, it was revealed that among the age category from 18 to 29 – 35.4 %, from 30 to 39 – 22.58 %, from 40 to 49 – 26.8 %, from 50 to 61 – 22.5% showed depressive symptoms. The highest level was revealed among the patients' group aged 18-29 years. According to sex division depressive symptoms were most often revealed in 57% male patients. While considering such factor as marital status, there was no significant difference. A direct correlation between high level of depressive symptoms during the therapy and a low educational level of patients was revealed. 67% of patients did not have high education. A probable connection of a low education level concerning the most important aspects of the disease and frequency of appearance of depressive symptoms was established in 72% patients. Depressive symptoms were revealed in 43% of people who did not have a proper social security.

**Conclusion.**

1. **It has been established**, that treatment of patients with HHC 2-3 genotype is reliably accompanied by increasing frequency of development of depression symptoms during 1–3 months of therapy. Most depressive symptoms appeared during the 4th week of the therapy – 46.2%.
2. It was investigated that people aged 18-29 – 35.4 %, commonly males 57% with low general education level – 71% and with low level of knowledge regarding the most important aspects of their disease and frequency of appearance of depressive symptoms – 69% prevailed among patients with HHC with genotype 1 with depression development.
3. A reliable impact of demographic and social factors on frequency of depression development during the therapy of patients with HHC was established.

**Key words:** chronic hepatitis C, depression, interferon, genotype HCV

**Вступ.** За даними різних дослідників, від 170 до 200 млн осіб у світі, та приблизно 3% населення України, інфіковані ВГС. За прогнозами фахівців у 25–30% з них сформується цироз печінки (ЦП), а у 10% – гепатоцелюлярна карцинома (ГКЦ). Отже, хронічний гепатит С (ХГС) становить серйозну проблему для системи охорони

здоров'я [1–4]. Сучасним стандартом лікування ХГС в Україні залишається комбінована терапія пегільованими інтерферонами (PegIFN) α2a або α2b у комбінації з рибавірином (RBV). Серед хворих на хронічний вірусний гепатит С, які отримували терапію інтерферонами, часто спостерігаються тривога, безсоння, дратівливість. По-

ширеність депресії, за даними різних дослідників, становить від 6 до 70%. Настільки значні відмінності зумовлені тим, що ймовірність розвитку депресії залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, режиму дозування, тривалості інтерферонотерапії, а також від того, які критерії та інструменти діагностики депресії застосовувалися авторами. Слід зазначити, що у ряді публікацій автори повідомляють, що приблизно у 0,2% хворих з депресією на фоні лікування ВГС реєструвалися суїцидальні спроби [5-9]. Окрім того, депресія часто стає причиною зменшення дози інтерферону і/або припинення противірусної терапії, таким чином унеможливаючи досягнення стійкої вірусологічної відповіді [10-14]. На підставі наведених даних, особливої уваги заслугоує прогнозування можливого виникнення депресії ще до початку терапії хворих шляхом дослідження можливих факторів ризику, яким, зазвичай, у клінічній практиці не надають належного значення, зокрема, демографічних та соціальних чинників [13, 14].

Наше перше повідомлення про дослідження демографічних та соціальних предикторів розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом ВГС було опубліковано раніше, інформувало про те, що такі демографічні та соціальні фактори як вік, освітній рівень, рівень знань про своє захворювання та соціальна підтримка вірогідно впливають на розвиток депресії під час терапії. Дана робота присвячена вивченню впливу демографічних та соціальних чинників на ризик розвитку де-

пресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3-м генотипом вірусу, під час комбінованої противірусної терапії (ПВТ).

**Мета нашої роботи.** Дослідження впливу демографічних та соціальних чинників на ризик розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3 генотипом вірусу під час ПВТ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні було включено 93 хворих на ХГС із 2-3 генотипом HCV, серед них 51 чоловік та 42 жінки віком від 18 до 61 року, які отримували ПВТ – пегільований ІФН $\alpha$  2b по 1,5 мкг на кг маси тіла один раз на тиждень та рибавірин по 800-1200 мг на добу. У дослідження включалися лише ті пацієнти, в яких на початку лікування не були виявлені симптоми депресії, а депресивний епізод був діагностованим у період з 4 по 24 тиждень лікування. Пацієнти отримували лікування протягом 48 тижнів. Період спостереження за хворими після закінчення лікування становив 4 тижні. Тестування за шкалою Цунга (Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale) проводилося на початку лікування та на 4, 8, 12 та 24 тижні. Діагноз ХГС був підтверджений згідно прийнятих критеріїв. У хворих проаналізовані наступні демографічні та соціальні фактори: вік, стать, сімейний стан, освітній рівень, рівень знань про своє захворювання, соціальна підтримка для оцінки впливу на розвиток депресії під час терапії. В дослідження не включалися пацієнти, які мали супутню важку соматичну патологію, а також пацієнти з органічним ураженням головного мозку і психіатричною патологією. Всі хворі обстежені психопатологічно та, за їхньою згодою, проконсультовані психіатром.

**Результати та обговорення.** У результаті проведеного дослідження встановлено, що лікування хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом вірусу достовірно супроводжувалося поступовим зростанням частоти розвитку симптомів депресії під час перших трьох місяців терапії: на 4 тижні – 46,2 % (43), на 8 тижні – 36,5% (34), на 12 тижні – 13,9% (13), на 24 – 10,7% (10). Більшість депресивних симптомів, на відміну від пацієнтів з 1 генотипом ВГС, виникли ще до 12-ого тижня терапії, найбільша частота виникнення спостерігалася вже на початку лікування – 4 тижні (рис.1).

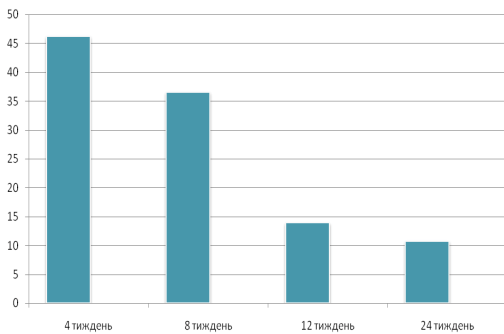


Рисунок 1. Розподіл частоти виникнення депресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3-м генотипом з 4 по 24 тиждень ПВТ.

При аналізі вікової структури пацієнтів встановлено, що серед пацієнтів з депресією хворих віком від 18-29 років – 35,4%, 30-39 років – 22,58 %, 40-49 років – 26,8 %, 50-61р – 22,5 %. Найвищий рівень частоти розвитку депресії виявлено у віковій групі від 18-29 років – 35,4% (рис. 2), тоді як серед пацієнтів з 1 генотипом ВГС найвища частота спостерігалася у віковій групі 40-49 років.

При розподілі за статтю встановлено, що депресивні симптоми часті-

ше зустрічалися серед чоловіків – 57%, а в осіб жіночої статі – 43%. При дослідженні такого фактору як сімейний стан не виявлено достовірної різниці.

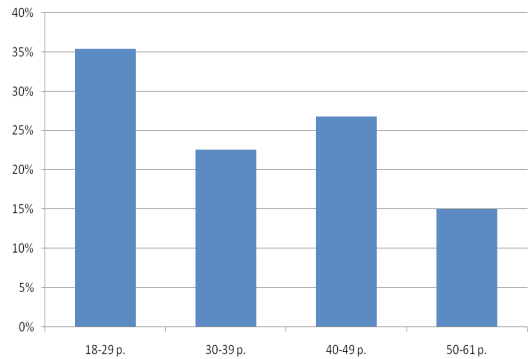


Рисунок 2. Розподіл частоти виникнення депресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3 генотипом вірусу під час ПВТ за віком.

Наступним етапом було визначення впливу освітнього рівня пацієнтів на частоту виникнення депресії. Виявлено пряму залежність між частотою депресивних симптомів під час терапії з низьким освітнім рівнем: 71% пацієнтів з депресією не мали вищої освіти.

При дослідженні такого фактору як рівень знань про своє захворювання встановлено, вірогідний зв'язок низького рівня знань стосовно найважливіших аспектів своєї хвороби та частоти виникнення депресивних симптомів – 69 % пацієнтів з депресивними симптомами не мали достовірної інформації стосовно механізмів зараження, шляхів передачі, методів діагностики та прогнозу перебігу ХГС.

Останнім із факторів, які досліджувалися, був вплив наявності чи відсутності соціальної підтримки на частоту виникнення депресивних симптомів. Встановлено пряму залежність між від-

сутністю соціальної підтримки пацієнта та частотою і вираженістю депресивних симптомів. Депресивні симптоми виявлялися у 39% осіб, які не мали належного соціального забезпечення.

Отже, отримані результати підтверджують, що ІФН-терапія у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом вірусу супроводжується частим розвитком депресії під час перших трьох місяців терапії (на 4 тижні – 46,2%, на 8 тижні – 36,5%, на 12 тижні – 13,9%, на 24 – 10,7%), з найбільшою частотою виявлення депресивних симптомів на 4 тижні терапії, особливо у групі пацієнтів віком від 18-29 років – 35,4%. Це можна пояснити тим, що оскільки ознаки депресії у хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом вірусу виникають раніше і їх інтенсивність значно вираженіша, то у прогностичному плані виникнення депресії у хворих на ХГС під час ПВТ 2 та 3 генотип ВГС є більш несприятливим фактором, ніж 1-й генотип ВГС [15-17]. Високий рівень депресії у хворих віком 18-29 років, можливо, пов'язаний із переважанням в цій групі осіб, які мають практику вживання наркотичних речовин, а також такі види залежності як тютюнопаління та залежність від комп'ютера. Високу частоту виявлення депресії серед пацієнтів 40-49 років – 26,8%, можна пояснити віковими змінами, зокрема підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), оскільки одним із ймовірних механізмів розвитку інтерферон-індукованої депресії є пряма нейротоксична дія інтерферону на структури ЦНС, що можливо тільки при пошкодженні гематоенцефалічного бар'єру (в нормі молекула IFN не

проходить через даний бар'єр). А також зміною активності процесів у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі і порушенням обміну катехоламінів, зниженням рівня адеметіоніну в СМР та сивороткового серотоніну у людей старшого віку [18,19].

Привертає увагу те, що у пацієнтів з 2 та 3-м генотипом HCV, у нашому дослідженні спостерігається тенденція до зростання депресії серед чоловіків – 57%, а в осіб жіночої статі – 43%. Тоді як у пацієнтів з 1 генотипом переважали особи жіночої статі – 59%, у порівнянні з чоловіками – 41%.

Подібно до пацієнтів з 1 генотипом ВГС, при дослідженні такого фактору як сімейний стан, достовірної різниці не виявлено. Слід відмітити, що одружені чоловіки мали нижчий рівень депресії, ніж самотні, а найвищий рівень виявлявся серед розлучених чоловіків. У той же час у жінок значної різниці у виявленні депресивних симптомів між заміжними і самотніми не виявлено.

Високий рівень виявлення депресії в осіб з низьким загальноосвітнім рівнем (71%) та у хворих на ХГС, які не знають механізму зараження, шляхів передачі, методів діагностики та прогнозу перебігу ХГС (69%), можна пояснити появою страху і тривоги. Ці прояви виникають у пацієнтів, що не можуть реально оцінити чи вони є небезпечними для своїх рідних та близьких, яку загрозу для їхнього соціального статусу здоров'я та життя становить даний діагноз. Ці дані співпадають з даними отриманими при дослідженні пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, і вказують на доцільність проведення

з такими пацієнтами додаткової санітарно-освітньої та роз'яснювальної роботи. Одним із найефективніших підходів до вирішення даної проблеми є створення гепатошколи для пацієнтів та їх близьких, під час якої провідними фахівцями в даній галузі, у співпраці із психологами та лікарями суміжних спеціальностей, будуть представлені і роз'яснені усі найактуальніші проблеми, що пов'язані з хронічними вірусними гепатитами [20, 21].

Відсутність адекватної соціальної підтримки призвела до появи депресії у 43% осіб, серед яких переважали пацієнти, які мали низьку заробітну плату.

На даному етапі дослідження не вдалося встановити залежності виникнення відносно національності, оскільки в дослідженнях приймали участь особи лише однієї національності. Таке дослідження повинно бути інформативним, враховуючи, що за даними дослідників існує достовірний зв'язок між національністю та клінічними особливостями перебігу ХГС і, що особливо важливо, частотою досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

#### **Висновки:**

1. Встановлено, що лікування хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом ВГС достовірно супроводжується зростанням частоти розвитку симптомів депресії під час перших трьох місяців ПВТ терапії. Проте, є низка

відмінностей від даних, отриманих при обстеженні осіб з 1-м генотипом вірусу, зокрема, більшість депресивних симптомів виникли на 4-му тижні терапії – 46,2 % та 16,3%.

2. Досліджено, що серед хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом вірусу, в яких під час терапії розвинулася депресія, переважали особи віком від 18 до 29 років – 35,4%, переважно чоловічої статі (57%), з низьким загальноосвітнім рівнем (71%) та з низьким рівнем знань стосовно найбільш важливих аспектів своєї хвороби і частоти виникнення депресивних симптомів (69%).

Було встановлено вірогідний вплив демографічних і соціальних факторів на частоту розвитку депресії під час терапії у хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипами вірусу.

Отже, такі демографічні та соціальні фактори як вік, освітній рівень, рівень знань про своє захворювання та соціальна підтримка вірогідно впливають на розвиток депресії під час терапії у хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом ВГС, проте вони мають низку відмінностей від результатів дослідження серед пацієнтів з 1 генотипом вірусу.

У подальшому планується провести дослідження впливу клінічних факторів ризику розвитку депресії під час лікування хворих на ХГС під час ПВТ.

#### **Література**

1. Crone C, Gabriel MG. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risk, screening, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications. J Psych.Pract. – 2003; 9: 93–110.
2. Czarnecki M., Ingot M., Malyszczak K. et al. Neuropsychiatric disorders in persons HCV infected – own observations. Epidemiol. – 2005; 59 (2): 431–8. Fried M.W., Shiffman M.L.,

- Reddy K.R. et al. Peginterferonalfa-2a Plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347(13). – P. 975-982.
3. Raison C.L., Demetrashvili M., Capuron L., Miller A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management // *CNS Drugs.* – 2005. – 19 (2). – P. 105-123.
  4. Герасун Б.А., Герасун О.Б., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках// Львів: Ліга-Прес. – 2008. – С. 98.
  5. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия // *Гепатологический форум.* – 2006.– № 29. – С. 26–32.
  6. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И.В. К построению модели соматоформных расстройств // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С Корсакова.* – 1991.– № 12. – С. 100-103.
  7. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И. В. Соматоформные расстройства (современные методологические подходы к построению модели / В кн.: Ипохондрия и соматоформные расстройства (под ред. А.Б. Смулевича). М., – 1992. – С. 8–17.
  8. Gleason O.C., Yates W.R., Philipsen M.A. Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram. *Prim. Care Companion // J.Clin.Psychiatry.* – 2005. – 7(5). – P. 225–230.
  9. Hauser P., Khosla J., Aurora H. et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – №7. – P. 942–947.
  10. Janssen H.L., Brouwer J.T., Vander Mast R.C., Schalm S.W. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis // *J. Hepatol.* – 1994. – 21(2). – P. 241 – 243.
  11. Бабкин Д.И. Психические нарушения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
  12. Ворожбит О.Б. Депресія як ускладнення інтерферонотерапії хворих на хронічні вірусні гепатити. *Гепатологія.* – Львів, 2008, №1. – С. 17-27.
  13. Ворожбит О.Б., Фільц О.О. Нозогенна реакція як предиктор виникнення депресії у хворих на ХГС (1в генотип HCV) під час ІФН терапії. *Гепатологія* – 2010. – № 2. – С. 49–54.
  14. Ворожбит О.Б. Фільц О.О. Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН терапії в залежності від генотипу HCV. *Гепатологія* – 2010. – № 3. – С. 58-62.
  15. Ворожбит О.Б. Дослідження демографічних та соціальних предикторів розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С. *Гепатологія* – 2013. – № 1. – С. 15–19.
  16. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic Hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // *J. Hepatol.* – 2006. – 44 (1). – P. 97–103.
  17. Castellvi P., Diez-Quevedo C., Miquel M. Net al. Incidence and predictive factors of psychiatric disorders before and during treatment of Chronic hepatitis C with pegylated IFN-2a and ribavirin: prospective study // *J. Hepatol.* – 2006. – 44 (2). Suppl. 1, A. 569.
  18. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study. *Bio Drugs*, 2003, 17 (6), 433-439.
  19. Aspinall R., Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment // Pharmacol. Ther.* – 2004 – 20(9). – P. 917-929.
  20. Vignau J., Karila L., Costisella O., Canva V. Hepatite C, Interferon et depression: principales hypotheses physiopathologiques // *Encephale.* – 2005. – 31 (3). – P. 349–357.
  21. Marc Udina, MD; Pere Castellví, PhD; José Moreno-España, MD; Ricard Navinés, MD, PhD; Manuel Valdés, MD, PhD; Xavier Forn, MD, PhD; Klaus Langohr, PhD; Ricard Solà, MD, PhD; Eduard Vieta, MD, PhD; and Rocío Martín-Santos, MD, PhD. Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Psychiatry* 2012; 73(8): 1128-1138 10. 4088 / JCP. 12r 07694.