

ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ ВТОМИ У ХВОРИХ НА ХГС ПІСЛЯ ДОСЯГНЕННЯ НИМИ СТІЙКОЇ ВІРУСОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ КРІОГЛОБУЛІНІВ У СИВОРОТЦІ КРОВІ

О.Б. Ворожбит

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Зв'язок з авторами: Ворожбит Ольга Богданівна к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; тел.: +380685001134; e-mail: vorozhbyt.o@gmail.com

Результати опубліковані в даній статті є продовженням дослідження поширеності та інтенсивності проявів втоми у хворих на хронічний гепатит С в динаміці після закінчення ними лікування препаратами прямої противірусної дії до моменту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Для досягнення даної мети в дослідження було включено 201 хворого на ХГС із 214 осіб, у яких під час попереднього дослідження було підтверджено наявність втоми. За статтю обстежені пацієнти розподілялися наступним чином: чоловіків 108 (53,73%), жінок – 93 (46,26%), віком від 18 до 65 років. Усі пацієнти досягнули СВВ, що було підтверджено методом ПЛР згідно клінічного протоколу. Також враховували вік пацієнтів, індекс маси тіла (ІМТ) рівень активності аланінамінотрансферази в сироватці крові (АлАТ), рівень РНК ВГС, генотип РНК вірусу, ступінь фіброзу та активність некрозо-запальних змін у тканині печінки, які визначали до початку лікування. Як і в попередньому дослідженні виявляли наявність втоми та визначали ступені тяжкості за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Усім хворим визначали рівень кріоглобулінів за допомогою спектрофотометричного методу. Встановлено, що після закінчення противірусної терапії і досягнення хворими СВВ, втома продовжувала виявлятися більше ніж у половини пацієнтів (53,23%) і значно погіршувала якість їх життя. В результаті аналізу розподілу хворих за статтю встановлено, що після закінчення лікування і досягнення СВВ, втома статистично достовірно ($p > 0,05$) продовжувала утримуватися частіше серед жінок – 68 (63,55%), ніж серед чоловіків 39 (36,45%); серед осіб старшого віку незалежно від статі; у пацієнтів з 3 генотипом ВГС та з вищим індексом маси тіла (ІМТ). За результатами оцінювання за шкалою ВАШ – легка втома спостерігалася у 9 (8,41%), середня втома – у 47 (43,93%) та сильна втома – у 51 (47,66%) особи. У більшості пацієнтів (93%) із кріоглобулінемією після закінчення терапії утримувалася втома. Встановлена залежність між рівнем кріоглобулінемії та ступенем вираженості втоми.

Ключові слова: хронічний гепатит С, втома, кріоглобуліни.

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ УСТАЛОСТИ У БОЛЬНЫХ ХГС ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА И ЕЕ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ КРИОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

О.Б. Ворожбыт

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Результаты, опубликованные в данной статье, являются продолжением изучения распространенности и интенсивности проявлений усталости у больных хроническим гепатитом С (ХГС) в динамике после окончания ими лечения препаратами прямого противовирусного действия и достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). В исследование было включено 201 больного ХГС: мужчин 108 (53,73%), женщин – 93 (46,26%) в возрасте от 18 до 65 лет. Учитывали возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), уровень активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, уровень РНК ВГС, генотип вируса гепатита С, степень фиброза и активность некрозо-воспалительных изменений в ткани печени, которые определяли до начала лечения. Как и в предыдущем исследовании определяли наличие усталости и степень тяжести с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). У больных определяли уровень криоглобулинов с помощью спектрофотометрического метода. Установлено, что после окончания противовирусной терапии и достижения больными УВО усталость продолжала проявляться более чем у половины пациентов (53,23%) и значительно ухудшала качество их жизни. В результате анализа распределения больных по полу установлено, что после окончания лечения и достижения УВО усталость статистически достоверно ($p > 0,05$) продолжала определяться чаще среди женщин – 68 (63,55%), чем среди мужчин – 39 (36,45%); среди лиц старшего возраста независимо от пола, у пациентов с 3 генотипом ВГС и с более высоким индексом массы тела (ИМТ). По результатам оценки по шкале ВАШ легкая усталость – наблюдалась в 9 (8,41%), средняя усталость – в 47 (43,93%) и сильная усталость – в 51 (47,66%) человека. У большинства пациентов (93%) с криоглобулинемией после окончания терапии сохранялась усталость. Установлена зависимость между уровнем криоглобулинемии и степени выраженности усталости.

Ключевые слова: хронический гепатит С, утомляемость, криоглобулины.

DYNAMICS OF FATIGUE INTENSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AFTER ACHIEVEMENT OF STABLE VIROLOGICAL RESPONSE AND ITS ASSOCIATION WITH THE LEVEL OF CRYOGLOBULINS IN BLOOD SERUM

O.B. Vorozhbyt

Danylo Halytsky Lviv national medical university, Lviv, Ukraine

Results published in the article, are continuation of the investigation of prevalence and intensity of fatigue signs in patients with Chronic Hepatitis C in dynamics after completion of treatment with medicines possessing direct antiviral action until achievement of stable virological response (SVR). To pursue this goal, 201 patients with Chronic Hepatitis C out of 214 individuals with confirmed presence of fatigue during the previous examination were involved in the research. By gender, the examined patients were divided as follows: 108 males (53.73%), females – 93 (46.26%), aged from 18 to 65 years. All patients achieved SVR, which was confirmed by PCR method according to clinical protocol. In addition, patients' age, body mass index (BMI), the level of activity of alanine aminotransferase in blood serum (ALT), level of RNA HCV, genotype of RNA virus, the degree of fibrosis and activity of necrotizing inflammatory changes in the liver tissue, which had been detected before the onset of treatment, were also considered. As well as in the prior investigation, the presence of fatigue was also established and the degree of severity was determined by means of visual analogue scale. All patients had cryoglobulin level detected by spectrophotometric method. It has been established that after completion of antiviral therapy and patients' achievement of SVR, fatigue persisted in more than half of patients (53.23%) and significantly worsened their life. As a result of analysis of patient distribution by gender, it has been established that after completion of treatment and achievement of SVR, fatigue statistically reliably ($p > 0.05$) more often continued among women – 68 (63.55%) than among men – 39 (36.45%), among elderly individuals irrespective of gender, in patients with HCV genotype 3 and higher body mass index. By the results of assessment by visual analogue scale, mild fatigue was observed in 9 (8.41%), moderate fatigue in 47 (43.93%) and severe fatigue in 51 (47.66%) individuals. In most patients (93%), in whom fatigue persisted after completion of therapy, cryoglobulins were detected. Correlation between the level of cryoglobulinemia and degree of fatigue manifestation has been established.

Key words: chronic hepatitis C, fatigue, cryoglobulins.

Вступ. Проблема своєчасної діагностики ХГС є надзвичайно актуальною, оскільки в повсякденній практиці лікарів первинної ланки він вияв-

ляється випадково під час обстеження пацієнтів з приводу іншого захворювання, здачі крові в якості донора, під час вагітності та ін. [1-6]. У більшос-

ті випадків, під час остаточного підтвердження діагнозу, виявляють уже сформований хронічний гепатит або цироз печінки. Додатковими моментами, які значно утруднюють своєчасну діагностику, є відсутність клінічних симптомів, типових для даної хвороби, особливо при низькій активності процесу. Тому вивчення симптомів, які найчастіше спостерігаються у хворих на ХГС, є дуже важливим. Власне втома є одним із найпоширеніших симптомів у хворих на ХГС, який має важливий вплив на якість життя хворих у всіх сферах життя [7-14].

У попередньому нашому дослідженні ми вивчали поширеність втоми серед хворих на ХГС та її зв'язок з тяжкістю захворювання та біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками і клінічними симптомами перед початком лікування хворих на ХГС препаратами прямої противірусної дії [15].

Результати, опубліковані в даній статті, є продовженням дослідження поширеності та інтенсивності проявів втоми у хворих на ХГС в динаміці після закінчення лікування препаратами прямої противірусної дії до моменту досягнення ними СВВ.

Метою даної роботи було вивчити поширеність втоми у хворих на ХГС, дослідити ступінь її важкості та зв'язок з тяжкістю захворювання та біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками уже після закінчення лікування і досягнення ними СВВ (у порівнянні з даними отриманими до початку лікування).

Матеріали та методи: У дослідження було включено 201 хворого на ХГС із 214 осіб, в яких під час попереднього дослідження була підтверджена наявність втоми. В дану роботу не ввійшли 13 осіб (5 жінок, 8 чоловіків) з попереднього дослідження, оскільки у 5 з них не було досягнуто СВВ, 5 осіб не з'явилися на заключний візит і 3 відмовилися приймати участь в опитуванні. За статтю обстежені пацієнти розподілилися наступним чином: чоловіків 108 (53,73%), жінок – 93 (46,26%), віком від 18 до 65 років. Враховували вік пацієнтів, ІМТ, рівень активності аланінамінотрансферази в сироватці крові (АлАТ), рівень РНК ВГС, генотип РНК вірусу гепатиту С, ступінь фіброзу та активність некрозо-запальних змін у тканині печінки, які визначали до початку лікування. Як і в попередньому дослідженні, для виявлення наявності або відсутності втоми у пацієнтів, дослідник безпосередньо задавав пацієнту запитання «Чи є у вас втома?», на що вони відповідали «Так» або «Ні». Визначення тяжкості втоми проводили за допомогою ВАШ [15]. Усім хворим визначали рівень кріоглобулінів за допомогою спектрофотометричного методу.

Результати дослідження та обговорення. Під час обстеження 201 хворого на ХГС, після завершення противірусної терапії та досягнення ними СВВ, втома продовжувала проявлятися у 107 осіб (53,23%).

Згідно отриманих, в результаті обстеження, даних встановлено, що після закінчення противірусної терапії і досягнення хворими СВВ, втома про-

довжувала виявлятися більше ніж у половини пацієнтів (53,23%) і значно погіршувала якість їх життя.

В результаті аналізу розподілу хворих за статтю встановлено, що після закінчення лікування і досягнення СВВ втома статистично достовірно ($p > 0,05$) продовжувала утримуватися частіше серед жінок – 68 (63,55%), ніж серед чоловіків 39 (36,45%).

В результаті аналізу пацієнтів за віком виявлено, що після закінчення терапії втома частіше проявлялася серед осіб старшого віку незалежно від статі (таб. 1).

Отже, частіше втома продовжувала виявлятися у чоловіків і жінок старше 40 років і значно зменшилася після лікування в осіб молодшого віку.

Під час аналізу клінічних показників встановлено, що поширеність втоми, як і перед лікуванням, переважа-

ла серед пацієнтів з 3 генотипом ВГС, з високим індексом маси тіла (ІМТ), достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів з F-4. Наявність втоми після лікування статистично не залежала від таких показників як рівень АЛАТ, концентрація РНК ВГС, показників активності запального процесу у тканині печінки ні до початку лікування ні після досягнення пацієнтами СВВ.

Як і в попередньому дослідженні за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) визначали тяжкість втоми. Встановлено, що після проведеного лікування та досягнення пацієнтами СВВ, змінився розподіл важкості втоми. Порівняно з даними, що були отримані перед лікуванням, виявлено, що важка втома присутня у 51 (47,66%) у порівнянні з 72,42%; 47 (43,93%) середньої важкості у порівнянні з 20,56% та 9 (8,41%) легка сту-

Таблиця 1.

Віковий розподіл хворих на ХГС в залежності від статі

Вік	Чоловіки	Жінки
18-29	2 (1,8%)	5 (4,67%)
30-39	4 (3,7%)	7 (6,54%)
40-49	7 (6,54%)	16 (14,95%)
50-60	21 (19,62%)	33 (30,84%)
>60	5 (4,67%)	7 (6,54%)
Всього 107 осіб	39 (36,45%)	68 (63,55%)

Таблиця 2.

Розподіл ступеня вираженості втоми у 100 хворих на ХГС залежно від вмісту кріоглобулінів у сировотці крові

Вміст кріоглобулінів в сировотці крові	Ступінь вираженості втоми в балах		
	Легка (1-3)	Середня (4-6)	Важка (7-10)
Низький	5	5	6
Середній	1	32	12
Високий	2	6	31

пінь у порівнянні з 7% відповідно. Отже, незважаючи на успішно проведене лікування і досягнення пацієнтами СВВ практично половина пацієнтів продовжувала скаржитися на важку ступінь втоми, яка суттєво впливала на якість їх життя.

Усім пацієнтам проводили визначення рівня кріоглобулінів у сировотці крові. За результатами дослідження встановлено, що у 100 (93%) пацієнтів із діагностованою втомою були виявлені кріоглобгуліни у сировотці крові. Результати представлені в табл. 2.

Також порівнювали вміст кріоглобулінів у сировотці крові та важкості втоми у пацієнтів. Виявлено, що у хворих з високим вмістом кріоглобулінів спостерігається більш важка втома. Дані результати є підставою для пошуку можливостей зменшення рівня втоми шляхом впливу на синтез кріоглобулінів.

Оскільки більше половини (53,23%) пацієнтів відзначили, що на момент досягнення СВВ відповіді, втома не тільки продовжувала спостерігатися, але також була переважаючим клінічним симптомом, що значно погіршував якість життя. Враховуючи зв'язок між важкістю кріоглобулінемії та ступенем вираженості втоми, ми плануємо продовжити дослідження впливу рівня кріоглобулінемії на якість життя пацієнтів та методів зменшення негативних проявів у пацієнтів після закінчення лікування ХГС.

Висновки:

1. Встановлено, що після закінчення противірусної терапії і досягнення хворими СВВ, втома продовжува-

ла проявлятися більше ніж у половини пацієнтів (53,23%) і значно погіршувала якість життя.

2. В результаті аналізу розподілу хворих за статтю встановлено, що після закінчення лікування і досягнення СВВ, втома статистично достовірно ($p > 0,05$) продовжувала утримуватися частіше серед жінок – 68 (63,55%), ніж серед чоловіків – 39 (36,45%), та серед осіб старшого віку незалежно від статі.
3. Виявлено, що втома частіше зустрічалася у пацієнтів з 3 генотипом ВГС та з вищим ІМТ. Не було статистично значущих відмінностей у наявності втоми за віком. Наявність втоми не залежала від показників активності запального процесу в тканині печінки, але частіше утримувалася у пацієнтів з цирозом F-4.
4. За результатами оцінювання за шкалою ВАШ: легка втома спостерігалася у 9 (8,41%), середня втома – у 47 (43,93%) та сильна втома – у 51 (47,66%) особи. 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.
5. У пацієнтів, у яких втому продовжували виявляти після закінчення терапії, кріоглобулінемія спостерігалася у 93%. Встановлена залежність між рівнем кріоглобулінемії та ступенем вираженості втоми.

Література

1. Sarkar SI, 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. Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН-терапії в залежності від генотипу HCV. *Гепатологія.* 2010; 3:58-63.
15. Ворожбит О.Б. Поширеність та ступінь вираженості втоми у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв’язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними. *Гепатологія.* 2017; 38:19-30.