

## SIMPTOME FRECVENTE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ – MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE SAU SIMPTOME ASOCIATE?

**Inna Vengher – conf. cercet., dr. șt. med.,**  
**Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. șt. med.,**  
**Iulianna Lupașco – conf. cercet., dr. șt. med.,**  
**Gheorghe Harea – cercet. șt.,**  
**Natalia Taran – conf. cercet., dr. șt. med.,**  
**Elena Chirvas – cercet. șt.,**  
**Tatiana Ghelmici – cercet. șt.**

**Laboratorul de gastroenterologie,**  
**IP USMF „Nicolae Testemițanu”**  
*tel.: +373 69053013, inna.vengher@gmail.com*

### Rezumat

Tabloul clinic în hepatitele cronice (HC) virale deseori este asimptomatic sau cu simptome minimale, care pot avea un spectru variat. Deseori este dificil de apreciat în ce măsură simptomul este rezultatul acțiunii patogenetice a virusului sau este unul asociat bolii de bază și se dezvoltă prin mecanisme adiționale, inclusiv psihosomatice. Scopul cercetării a fost de a studia prevalența tulburărilor de somn, a simptomelor de reflux și dispeptice la bolnavii cu hepatite cronice virale în funcție de activitatea procesului hepatic și de prezența depresiei. În studiu au fost incluși 147 pacienți cu HC virale (B, C; D) și 29 persoane sănătoase în calitate de lot martor (LM). Toți participanții au fost examinați clinic și paraclinic. Chestionarele au conținut întrebări despre existența simptomelor de reflux (pirozis, regurgitații) și dispeptice (durere epigastrică, sindromul postprandial) la momentul examinării și în perioada antediagnostică. Statutul depresiv și formele de insomnie s-au determinat cu ajutorul testului Hamilton-21. Scoruri depresive au acumulat 85% din pacienți versus 14% în LM. Rezultatele au arătat o prevalență semnificativ mai mare a simptomelor de reflux și dispeptice după diagnosticarea HC virale comparativ cu perioada antediagnostică, în special din contul persoanelor depresive. Prevalența simptomelor gastrointestinale și a tulburărilor de somn în HC virale a fost superioară la pacienții depresivi versus cei nondepresivi și nu depinde de activitatea transaminazelor. Aceste rezultate tind să confirme ipoteza că simptomele de reflux și dispeptice, la fel ca și tulburările de somn, sunt, într-o măsură mai mare, influențate de factorii psihosociali după depistarea bolii, decât să reprezinte manifestări extrahepatice datorate mecanismelor patogenetice ale hepatitei virale.

**Cuvinte-cheie:** hepatite cronice, dispepsie, reflux, tulburări de somn, depresie

### Summary. The common symptoms in chronic viral hepatitis – are those extrahepatic manifestations or associated symptoms?

The clinical picture in chronic viral hepatitis (ChVH) could be often asymptomatic or presenting minimal, but very diverse symptoms. Sometimes it is difficult to determine whether the symptom is caused by viral infection pathogenic mechanisms or by manifestation of associated conditions, developed by additional psychosomatic mechanisms. The aim of this research was to study the prevalence of sleep disorders, reflux and dyspeptic symptoms in patients with ChVH, in dependence on the activity of the hepatic process and on the presence of depression. There were examined 147 patients with ChVH (B, C, D) and 29 healthy subjects served as a control group (CG). A clinical and paraclinical examination was conducted. The questionnaires contained questions about the presence of reflux symptoms (heartburn, regurgitation) and dyspepsia (epigastric pain, postprandial syndrome) at the time of the study and in the period prior to detection of hepatitis. Depression was assessed by the help of the Hamilton-21 scale, which contains information on various types of sleep disorders. The depression positive scales were found in as much as 85% of hepatitis patients and only 14% in CG. The results showed a significantly higher prevalence of reflux and dyspeptic symptoms after diagnosis of ChVH in comparison with the pre-diagnostic period, mainly in depressive patients. The prevalence of gastrointestinal symptoms and sleep disorders in ChVH was higher in depressed patients versus non-depressive ones; the activity of transaminases did not affect the frequency of these symptoms. These results tend to confirm the hypothesis that reflux and dyspeptic symptoms as well as sleep disorders are more likely influenced by psychosocial factors following the detection of the disease than being extrahepatic manifestations due to pathogenetic mechanisms of viral hepatitis.

**Key words:** chronic hepatitis, dyspepsia, reflux, sleep disorders, depression

### Резюме. Частые симптомы при хронических вирусных гепатитах – внепеченочные проявления или сопутствующие симптомы?

Течение хронических вирусных гепатитов (ХВГ) часто протекает асимптоматично, или же болезнь протекает с минимальными, но весьма разнообразными симптомами. Часто бывает сложно определить насколько симптом обусловлен патогенетическими механизмами вирусной инфекции или же является проявлением сопутствующих

основному заболеванию состояний, развивающихся по дополнительным механизмам, в том числе психосоматическим. Целью данного исследования было изучение частоты нарушений сна, симптомов рефлюкса и диспепсии у больных с ХВГ, в зависимости от активности печеночного процесса и от наличия депрессии. Обследовано 147 пациентов с ХВГ (D, C, D) и 29 здоровых человека в качестве контрольной группы (КГ). Было проведено клиническое и параклиническое обследование. Опросники содержали вопросы о наличии симптомов рефлюкса (изжога, регургитации) и диспепсии (эпигастральная боль, постпрандиальный синдром) к моменту исследования и в период до обнаружения гепатита. Депрессию оценивали по шкале Гамильтона-21, в которой содержится информация о различных типах нарушений сна. Депрессия обнаружена у 85% пациентов с ХВГ в сравнении с 14% в КГ. Результаты указывают значительно более высокую частоту симптомов рефлюкса и диспепсии после обнаружения ХВГ в сравнении с пре-диагностическим периодом, в основном за счет депрессивных больных. Частота нарушений сна выше при депрессии, в сравнении с ее отсутствием при ХВГ. Активность трансаминаз не повлияла на частоту симптомов. Данные результаты говорят в пользу подтверждения гипотезы о главенствующей роли психосоматических механизмов в возникновении симптомов рефлюкса, диспепсии и нарушений сна после выявления ХВГ и в меньшей степени они являются следствием непосредственного патогенеза ХВГ.

**Ключевые слова:** хронические гепатиты, диспепсия, рефлюкс, нарушения сна, депрессия

**Introducere.** Hepatitele cronice (HC) virale deseori sunt diagnosticate ocazional din motivul tabloului clinic nespecific [1]. Pacienții sunt, de obicei, asimptomatici sau simptomele pot fi minimale și neglijate. Cel mai frecvent pacienții cu hepatite cronice virale prezintă fatigabilitate, depresie, simptome gastrointestinale, dereglările de somn; sunt posibile mialgii, artralгии, vasculite etc. [1]. Având în vedere varietatea manifestărilor posibile, în unele cazuri este dificil de a determina dacă simptomul se datorează mecanismelor patogenetice ale HC virale (manifestare extrahepatică) sau este asociat bolii hepatice și se datorează altor stări concomitente.

Se consideră că manifestările extrahepatice la pacienții cu hepatita cronică virală C (HCVC) au o pondere de aproximativ 36%, cu toate că prevalența lor reală nu se cunoaște. Către manifestările extrahepatice cele mai frecvente se referă cele cutanate, neurologice, renale, reumatologice, în special, datorate crioglobulinemiei [2-4].

Publicațiile relevante din literatura specială menționează că fatigabilitatea este deseori prezentă (după diferiți autori în 53-81%) la pacienții cu hepatite cronice [5,6]. În opinia savanților natura fatigabilității pare să fie în legătură cu gradul depresiei mai mult decât cu activitatea procesului în ficat [1,7].

Apariția depresiei, la fel înregistrată frecvent în hepatitele cronice virale, se consideră rezultatul interacțiunii mai multor mecanisme: reacție psihogenă la depistarea maladiei [8], acțiunea nemijlocită a virusului asupra sistemului nervos central, dependența de leziunea hepatică [9,10].

Tulburările de somn, care pot fi, pe de o parte, componente ale statutului depresiv, pe de altă parte, pot avea și o cauză biologică condiționată de starea funcțională a ficatului în hepatita cronică sau de acțiunea directă a virusului. Însă acest aspect necesită studii suplimentare [11,12].

Simptomele gastrointestinale, cum sunt simp-

tomele de reflux și cele dispeptice, de asemenea, se întâlnesc la pacienții cu hepatite cronice virale mai frecvent decât în populația generală. Mecanismul apariției lor la acest contingent de bolnavi a fost puțin studiat. Există opinia că apariția simptomelor de reflux și dispeptice poate avea caracter psihosomatic și să reflecte procesul somatizării pe un fundal anxios depresiv [13]. Cu toate acestea, necesită studiere și acțiunea nemijlocită a infecției virale asupra stării mucoasei gastrointestinale, asupra pragului de sensibilitate viscerală și a proceselor de motilitate.

**Scop.** De a studia prevalența tulburărilor de somn, a simptomelor de reflux și dispeptice la bolnavii cu hepatite cronice virale în funcție de activitatea procesului hepatic și a statutului depresiv.

**Material și metode.** În studiu efectuat la baza catedrei de Medicină internă N4 în secția hepatologie a SCR în perioada anilor 2002-2005 au fost incluși 147 pacienți cu hepatite cronice virale (B, C, D): VHC – 42 (28,57%); VHB – 35 (23,81%); VHB+VHD – 40 (27,21%); VHC+VHB – 26 (17,69%); VHC+VHB+VHD – 4 (2,72%). Vârsta medie a bolnavilor a fost de 37,3±0,89 ani, 84 (57,14%) bărbați și 63 (42,86%) femei. În calitate de lot martor au fost examinate 29 persoane practic sănătoase, vârsta medie 30,97±0,89 ani ani, bărbați 65,51%.

Toți pacienții au fost examinați clinic. Manifestările clinice s-au înregistrat în anchete speciale care conțin informație despre existența și expresivitatea simptomelor. Au fost analizate separat simptomele de ordin astenic (fatigabilitatea, iritabilitatea, tulburările de somn). Dintre simptomele gastrointestinale studiul s-a axat pe analiza simptomelor de reflux și dispeptice (durere epigastrică, simptome postprandiale).

Statutul emoțional a fost investigat cu ajutorul scorului Hamilton (HDRS-21), care în funcție de scorul acumulat se interpretează ca: lipsa depresiei (0-7 puncte), prezența depresiei (≥8 puncte). În componența testului Hamilton sunt incluși 3 itemi care apre-

ciază tipul tulburărilor de somn. Astfel itemul 4 reflectă tulburările de adormire (insomnia early), itemul 5 – somnul neliniștit sau întrerupt pe parcursul nopții (insomnia middle), itemul 6 – insomnia matinală la sfârșitul nopții (insomnia late).

Investigațiile de laborator și instrumentale au fost efectuate pentru confirmarea diagnosticului de HC virală, aprecierea stării funcționale a ficatului: activitatea sindromului de citoliză, colestază, imunoinflamator, hepatoriv, de hipertensiune portală.

**Rezultate.** Scoruri depressive ( $\geq 8$  puncte Hamilton) au acumulat 85,03% (125) din pacienții cu hepatite cronice virale, versus 13,79% (4) în lotul martor,  $p < 0,001$ . Scorurile medii ale HDRS au fost semnificativ mai înalte în HC virale comparativ cu lotul martor ( $14,65 \pm 0,53$  vs  $4,72 \pm 0,43$ ). A fost analizată distribuția pacienților în funcție de punctajele Hamilton acumulate (gradul depresiei): D0 (lipsa depresiei, 0-7 puncte) –  $n=22$  (14,97%); D1 (depresie ușoară, 8-16 puncte) –  $n=78$  (53,06%); D2-3 (depresie moderată și severă, 17-52 puncte) –  $n=47$  (31,97%).

La mai mult de o treime (38,78%) din pacienți hepatita virală a fost diagnosticată ocazional, aceste persoane în perioada ante-diagnostică nu prezentau careva simptome sau le ignorau. În aceeași proporție 38,78% ( $n=57$ ) din participanți în perioada ante-diagnostică prezentau simptome dispeptice, mai puțini 18,37% ( $n=27$ ) aveau durere epigastrică și 7,48% ( $n=11$ ) aveau pirozis.

În perioada interogării pacienților ( $\geq 6$  luni după stabilirea diagnosticului de hepatită virală cronică) prevalența simptomelor menționate s-a înregistrat în

proporție mai mare: pirozis – în 23,13% ( $n=34$ ) cazuri, eructații – în 13,61% ( $n=20$ ), durere epigastrică – la 53,37% ( $n=52$ ), plenitudine postprandială și/sau sațietate precoce – la 66,67% ( $n=98$ ) (Tabelul 1).

Prevalența simptomelor menționate a fost mai mare la pacienții depresivi ( $\geq 8$  puncte HDRS) versus pacienții nondepresivi (0-7 puncte HDRS) (Tabelul 2).

La pacienții cu HC virale din acest studiu cu ajutorul chestionarelor s-a apreciat existența tulburărilor de somn. Astfel tulburările de adormire au fost prezente la 69,39% dintre respondenți, somn neliniștit pe parcursul nopții au menționat 51,70%, iar trezirile matinale – 22,45% din respondenți. Dintre factorii care au influențat frecvența insomniilor menționăm prezența depresiei – s-a determinat o pondere mai mare a tuturor tipurilor de insomnie la pacienții depresivi versus cei nondepresivi (Tabelul 3). Activitatea transaminazelor nu a influențat prevalența tulburărilor de somn.

**Discuții.** Cele mai comune simptome în hepatitele cronice virale sunt: fatigabilitatea, simptomele dispeptice, depresia. Stabilirea relației cauzale între infecția cu virusul hepatic și depresia este dificilă. Ipoteza susținută de majoritatea autorilor este că originea depresiei în hepatita C rezultă din determinante fiziologice ale organismului, particularitățile virusului, statutul emoțional și sănătatea fizică a persoanei, conceptele personale despre boală și existența opțiunilor de tratament accesibile [10].

Au fost descrise scăderea capacității de lucru și a adaptării sociale, neacceptarea bolii și amplificarea

Tabelul 1

**Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatite cronice virale înainte de diagnosticarea bolii și după ce boala a fost diagnosticată**

Simptomul	Până la diagnosticarea hepatitei cronice virale ( $n=147$ ), % (nr)	După $\geq 6$ luni de la diagnosticarea hepatitei cronice virale ( $n=147$ ), % (nr)	P
Pirozis	7,48% (11)	23,13% (34)	<0.001
Eructații	0	13,61% (20)	<0.001
Durere epigastrică	18,37% (27)	53,37% (52)	<0.001
Simptome dispeptice postprandiale	38,78% (57)	66,67% (98)	<0.001

Tabelul 2

**Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatită cronică virală depresivi și nondepresivi**

Simptomul	Pacienți cu HC virale depresivi ( $n=125$ ), % (nr)	Pacienți cu HC virale nondepresivi ( $n=22$ ), % (nr)	P
Pirozis	26,40% (33)	4,55% (1)	<0.001
Eructații	16,00% (20)	0	<0.001
Durere epigastrică	39,20% (49)	13,64% (3)	<0.01
Simptome dispeptice postprandiale	72,80% (91)	31,82% (7)	<0.001

Tabelul 3

**Prevalența tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale depresivi și nondepresivi**

Simptomul	Pacienți cu HC virale depresivi (n=125), % (nr.)	Pacienți cu HC virale nondepresivi (n=22), % (nr.)	P
Probleme de adormire	72,80%	50,00%,	<0.05
Somn neliniștit pe parcursul nopții	59,20%	9,09%;	<0.001
Traziri matinale precoce	22,45%	0%	<0.01

rolului subiectiv al simptomelor la pacienții cu hepatită cronică virală C [14]. Se studiază natura simptomelor neuropsihiatrice în HCVC [15].

În literatură găsim cercetări care sugerează existența impactului procesului diagnostic per se asupra statutului emoțional și a calității vieții persoanelor cu hepatită cronică virală C [8], fapt ce corespunde cu rezultatele studiului prezentat. În cercetarea prezentată au fost diagnosticat prin instrumente psihometrice sensibile scoruri depresive la 85% din pacienți cu HC virală. Gradul și structura depresiei nu au fost în legătură cu starea funcțională a ficatului.

Suplimentar, boala somatică pare să inducă distres psihologic prin frica de progresare a bolii și acesta, ulterior, poate contribui la dezvoltarea simptomelor dispeptice și de reflux [13]. A fost arătat că stresul, anxietatea, depresia influențează evacuarea gastrică, care are rol patogenetic atât în boala de reflux gastroesofagian, cât și în dispepsia funcțională [16]. Fapt, susținut și de rezultatele noastre: prevalența simptomelor de reflux și a celor dispeptice semnaleză o creștere semnificativă după diagnosticarea HC virale comparativ cu frecvența lor în perioada antedagnostică. această creștere a prevalenței simptomelor gastrointestinale funcționale poate fi explicată prin îngrijorarea pentru sănătate, care pe un fundal anxios depresiv tinde să fie somatizată. Reflectarea acestei somatizări o găsim prin apariția și exacerbarea simptomelor de reflux și dispeptice la pacienții din studiu.

În infecțiile cu virusuri hepatice, la stadiile de ciroză hepatică avansată, tulburările de somn fac parte din spectrul de simptome atribuite encefalopatiei hepatice [17]. Totuși literatura accentuează faptul că dereglările de somn pot exista înainte de a debuta ciroza, sugerând că encefalopatia hepatică nu este unicul factor de impact asupra somnului la pacienții cu maladii cronice difuze ale ficatului. CU toate acestea există un număr limitat de publicații, consacrate tulburărilor de somn în HC virale la stadiul precirotic. Unii autori prezintă o prevalență de 60-65% [11,18], cu o relație moderată între scăderea calității somnului și severitatea fatigabilității [19]. Referitor la natura tulburărilor de somn la pacienții noncirolici, există opinia că virusul hepatic C posedă acțiune neurovi-

rulentă și afectează sistemul nervos central prin mecanismul ”calului Troian” [9]. Acest postulat se confirmă și prin cercetările neuroimagistice [20]. Până în prezent nu există un mecanism universal unanim acceptat de influență asupra somnului în hepatitele cronice virale în lipsa cirozei și nu este clarificat care influențe sunt primordiale [13].

În studiul realizat de noi, ponderea tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale este mare și atinge cifra de 69% pentru problemele de adormire. Reieșind din rezultatele noastre somnul a fost influențat, în special, de statutul emoțional, deoarece pentru toate tipurile de insomnie au fost apreciate diferențe veridice în funcție de prezența depresiei. Ponderea tulburărilor de somn la pacienții cu HC virale din acest studiu nu s-a deosebit în funcție de valorile transaminazelor.

**Concluzii**

Rezultatele cercetării noastre evidențiază o pondere mare a simptomelor de reflux, dispeptice și a tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale, în special din contul pacienților depresivi, în lipsa dependenței de activitatea procesului hepatic. Se observă apariția simptomelor gastrointestinale în perioada după diagnosticarea hepatitei virale, reflectând somatizarea anxietății și a depresiei. Aceste rezultate tind să confirme ipoteza că simptomele de reflux și dispeptice, la fel ca și tulburările de somn sunt, într-o măsură mai mare, influențate de factorii psihosociali, decât să reprezinte manifestări extrahepatice dezvoltate prin mecanismele patogenetice ale hepatitei virale.

**Bibliografie**

1. Abdo AA. *Hepatitis C and Poor Quality of Life: Is it the Virus or the Patient?* Saudi J Gastroenterol. 2008; 14(3), p. 109–113.
2. Sterling RK, Bralow S. *Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus.* Curr Gastroenterol Rep. 2006; 8(1), p.53-9.
3. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection.* Ther Adv Infect Dis. 2016 Feb;3(1), p. 3-14.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C.* Gastroenterology. 2015; 149(6), p. 1345-60.
5. Poynard T, Cacoub P, Ratzu V, Myers RP, Dezailles

- MH, Mercadier A, et al. *Fatigue in patients with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat. 2002; 9, p. 295–303.
6. Kenny-Walsh E. Irish Hepatology Research Group. *Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin*. N Engl J Med. 1999;340, p. 1228–33.
  7. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, et al. *Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL)*. Ann Hepatol. 2010-Dec;9(4), p. 419-27.
  8. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. Hepatology. 1999; 30(5), p. 1299-301.
  9. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006; 18, p. 333–338.
  10. Cutler N, Ac L *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. January 19, 2009. [http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why\\_depression.html](http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html)
  11. Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, Perry W. *Role of Sleep Disturbance in Chronic Hepatitis C Infection*. Curr Hepat Rep, 2010; 9(1), p. 25–29.
  12. Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, Novak M. *A review of sleep disturbance in hepatitis C*. J Clin Gastroenterol, 2010; 44, p. 38–45.
  13. Wiklund I, Butler-Wheelhouse P. *Psychosocial Factors and their Role in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia*. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1996; 31(s220), p. 94-100.
  14. Conroy RM, Golden J, O'Dwyer AM, et al. *Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C*. Social Science & Medicine. 2006; 63(12), p. 3188-3198.
  15. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, et al. *Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015*. World J Gastroenterol. 2015, 14;21 (42), p. 11974-83.
  16. De la Roca-Chiapas JM, Solís-Ortiz S, Fajardo-Araujo M, et al. *Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study*. J Psychosom Res. 2010 Jan; 68(1), p. 73-81.
  17. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, et al. *High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis*. Hepatology, 1998; 27, p. 339–345.
  18. Lang CA, Conrad S, Garrett L, et al. *Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection*. J Pain Symptom Manage. 2006; 31, p. 335–344.
  19. Carlson M, Barakat F, Richards L, et al. *Sleep and fatigue in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology. 2004; 40(Supp 1), p. 248A.
  20. Posada C, Morgan EE, Moore DJ, et al. *Neurocognitive effects of the hepatitis C virus*. Curr Hepatitis Rep. 2009; 8, p. 158–166.