

ROLUL FACTORILOR PSIHOEMOȚIONALI ÎN MONITORINGUL PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C

Ina ROMANCIUC,
USMF Nicolae Testemițanu,
Clinica Medicală nr. 4 Gastroenterologie

Summary

The role of psychoemotional factors in management of chronic viral hepatitis C patients

Chronic viral hepatitis C is characterized by high comorbidity with depressive symptoms that affect patient's quality of life. In this study we have examined associations between depression, clinical presentation, liver process activity, quality of life in HCVC. The study included 42 patients with chronic viral hepatitis C. We analyzed clinical and biochemical parameters, psychometric testing appreciated the presence and degree of depression (Hamilton test), the quality of life was revealed using SF-36. All patients' data were compared with results from the control group - 29 healthy individuals. In this study we determined the high comorbidity of chronic hepatitis C with depression (85%), which was responsible for the clinical presentation. HCVC people with depression tended to negate the effects of previous treatments, showing a lower satisfaction with health care in the past. We determined the associations between depressive status and immunologic imbalance manifested by CIC concentration. The low quality of life in chronic viral hepatitis C was determined, and depends, in particular, on depressive state of patients but was not influenced by parameters of cytolytic syndrome.

Key words: chronic viral hepatitis C, depression, quality of life, somatization.

Резюме

Роль психоэмоциональных факторов при ведении пациентов с хроническим вирусным гепатитом C

Хронический вирусный гепатит C характеризуется высокой коморбидностью с депрессивными симптомами, что обуславливает снижение качества жизни больных. В данной работе были изучены взаимные связи между депрессией, особенностями клинической картины, активностью печеночного процесса, качеством жизни больных с хроническим вирусным гепатитом C (ХВГС). Было обследовано 42 пациента с ХВГС с проведением клинического осмотра, биохимических исследований и психометрического тестирования для выявления депрессии (тест Гамильтона) и определения качества жизни (опросник SF-36). Данные, полученные в группе больных, сравнивали с результатами контрольной группы – 29 практически здоровых лиц. Была выявлена высокая коморбидность ХВГС с депрессией (85%), которая приобрела соматическое выражение и обусловила выраженность клинической картины. Депрессивные пациенты были более склонны отрицать эффективность предыдущих курсов лечения и были субъективно менее удовлетворены медицинской помощью в прошлом. Выявлена связь между депрессией и иммунным дисбалансом, выраженным повышением концентрации ЦИК. Снижение качества жизни пациентов с ХВГС было обусловлено, в основном, наличием депрессии и не зависело от выраженности цитолиза.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит C, депрессия, качество жизни, соматизация.

Introducere

Problema hepatitei cronice virale C (HCVC) este complexă, având în vedere morbiditatea înaltă în lume și în țara noastră. La nivel global, numărul de persoane infectate cu virusul hepatitei C (VHC) se estimează la 180 mil., acesta fiind prezent la cca 2,5% din populația lumii. Anual se depistează 300-400 mil. cazuri noi de infecție cu VHC, iar 80% din acestea se cronicizează [1-3]. Infecția cu VHC este responsabilă de 76% de hepatocarcinoame și de 65% din cauzele de transplant hepatic în țările dezvoltate. Ciroza hepatică (CH) se dezvoltă la 20-30% dintre cei infectați cu VHC în 20-30 de ani, cu incidența hepatocarcinomului de 5% anual [3].

Această patologie cronică, cu potențial evolutiv până la ciroza hepatică și cancer hepatic, care afectează populația tânără în vârsta aptă de muncă, deseori este diagnosticată ocazional, din cauza evoluției asimptomatice. Mecanismele implicate în dezvoltarea HCVC sunt multiple, iar evoluția procesului hepatic depinde de factorii condiționați de virus (genotipul viral, încărcătura virală) și de particularitățile organismului-gazdă (vârsta, sex, vârsta la infectare, factori genetici și de imunitate, consumul de medicamente și alcool, prezența steatozei hepatice și insulinorezistența etc.). În această multitudine de factori intervin și factorii psihoemoționali, care pot influența prin mecanisme imune, neuroimune și neuromorale patogeneza procesului hepatic. Astfel, se formează un cerc vicios de interrelații reciproce biopsiosociale.

În literatură este descrisă importanța factorului nozogen (al semnificativității diagnozei) în apariția tulburărilor emoționale de ordin depresiv. Conștientizarea prezenței diagnosticului de

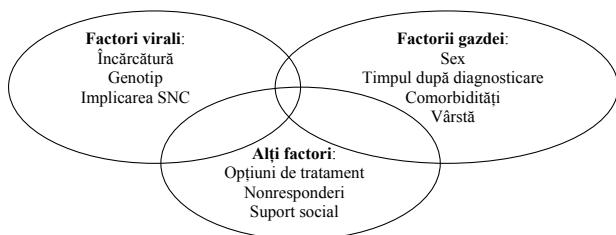
HCVC, în majoritatea cazurilor, reprezintă un factor psihotraumatizant pentru pacienți, din cauza caracterului progresiv al bolii și a capacităților imperfecte de tratament radical.

Depresiile nozogene fac parte din grupul de tulburări afective psihogene, cauzate de acțiunea negativă a stresului psihosocial. În funcție de durată, se deosebesc două tipuri de reacții depresive: *acute* (până la o lună); *prolongate* (de la 1-2 luni până la 2 ani). Depresiile psihogene se caracterizează prin concentrarea tuturor emoțiilor asupra evenimentului stresant, este posibilă „ruminația depresivă”. În comparație cu depresia vitală, în cadrul depresiei reactive psihogene bolnavii sunt mai puțin supuși ritmicității diurne și, de obicei, depresia nozogenă este lipsită de afectul melancolic. După dezactualizarea stresului, simptomele depresiei se reduc, de regulă, până la dispariție completă, însă uneori este posibilă o tendință restantă de vitalizare a tulburărilor afective – manifestările reacției psihogene capătă treptat calitățile depresiei endogene (melancoliei provocate psihogen) [4, 5].

Modul de reacționare psihoemoțională a persoanei la care se depistează HCVC depinde de tipul de personalitate, de susceptibilitatea la stres, de nivelul suportului social, de accesibilitatea tratamentului antiviral, de starea somatică și psihică preexistente [6-9].

Figura de mai jos reprezintă schematic interconexiunea diferiților factori ce influențează dezvoltarea depresiei la persoanele cu HCV.

Factori ce potențial influențează prezența simptomelor depresive în HCV.



Există numeroase studii care confirmă participarea sistemului imun în apariția și menținerea depresiei. Mecanismele citokinice provoacă tulburarea metabolismului serotoninei la nivel de receptori pre- și postsinaptici [10], dar și prin redirectionarea metabolizării triptofanului (precursor al serotoninei) pe calea kinureninică. Există și relatări despre acțiunea directă a virusului VHC asupra creierului [11-12].

Totodată, depresiile pot îmbrăca măști somatice și să fie responsabile de prezentarea clinică a pacienților. Statutul psihoemoțional al pacientului este determinant pentru compleanța la tratamentele recomandate de medic. O atenție deosebită necesită pacienții cu HCVC candidați la tratamentul antiviral,

având în vedere posibilitatea dezvoltării depresiei, inclusiv severe, pe fundal de terapie cu preparate de interferon, ceea ce ar putea condiționa sistarea terapiei înainte de termen.

Numeroase studii au demonstrat reducerea calității vieții persoanelor cu HC virale [9]. Se sugerează ideea că calitatea vieții în HC virale nu depinde de gradul de fibroză sau de activitatea procesului hepatic, dar de factorii psihosociale și corelează cu fatigabilitatea și astenia, acestea fiind expresia clinică a depresiei la acești bolnavi [13]. Pentru clarificarea ipotezei date, a fost propus acest studiu.

Astfel, monitoringul pacienților cu hepatită cronică virală C trebuie să ia în considerație statutul psihoemoțional, pentru a putea fi corijat, în scopul ameliorării calității vieții pacienților și asigurării unei compleanțe terapeutice mai bune.

Scopul studiului este cercetarea asocierilor dintre depresie, prezentarea clinică, activitatea procesului hepatic, calitatea vieții la persoanele cu HCVC.

Material și metode

Au fost investigați 42 de pacienți cu HCVC, cu vârsta cuprinsă între 23 și 58 de ani, 23 de bărbați și 19 femei, prin metode clinice (sindroamele astenic, dispeptic, dureri în abdomen), de laborator și instrumentale (parametrii sindroamelor citolitic, colestatic, hepatopriv, imunoinflamator, hipertensiune portală).

Pentru aprecierea existenței și a gradului depresiei la pacienții cu HC, am utilizat *testul Hamilton (HDRS-21)*, care include 21 de itemi ce reflectă afectivitatea persoanei și consecințele ei vegeto-somatice și se evaluează cantitativ în funcție de expresivitatea fiecărui simptom. Rezultatele se evaluează prin sumarea punctajului: suma punctelor de la 0 până la 7 mărturisește despre lipsa depresiei; suma punctelor de la 8 până la 16 – despre o depresie ușoară, 17 – 25 puncte acumulează persoanele cu expresivitate moderată a depresiei, punctajul mai mare de 26 relevă o depresie severă. Punctajul maximal este de 52 de puncte.

Un specific al studiului prezent este aprecierea calității vieții (QL) bolnavilor cu hepatite cronice. Unul dintre cele mai răspândite și acceptate chestionare de apreciere a QL este *SF-36* (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey, autor J. Ware et al.). Fiind un chestionar general, permite evaluarea QL a respondenților cu diferite nozologii și compararea rezultatelor lor cu rezultatele din populația sănătoasă. Chestionarul SF-36 posedă o sensibilitate înaltă și este scurt (36 de întrebări), simplu și comod.

În calitate de *lot-martor* au fost examinate 29 de persoane practic sănătoase (s-a confirmat lipsa patologiei gastrointestinale, hepatice, cardiovas-

culare, renale, endocrine, autoimune, psihice), cu anamnezic familial neagrav. Acest grup a fost constituit din 17 (58,62%) femei și 12 (41,38%) bărbați, cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 de ani, vârsta medie – 30,97±1,05 ani.

Rezultatele obținute

În lotul de pacienți cu HCVC, scoruri depresive au acumulat 85,71% (36) dintre respondenți, comparativ cu lotul martor – 13,79% (4), $p < 0,001$. În mai mult de jumătate din cazuri 52,78% (19), depresia avea un caracter subclinic și a fost apreciată ca ușoară (8-16 puncte după scorul Hamilton).

Analiza detaliată a anamnezicului a pus în evidență că o treime dintre pacienții cu hepatită cronică virală C – 33,33% (12) – până la momentul diagnosticării infecției cu virus hepatic C și a bolii hepatice se considerau sănătoși, nu prezentau acuze sau nu le dădeau atenție și au fost diagnosticați ocazional. În perioada cercetării efectuate, printre persoanele cu diagnostic de HCVC cunoscut și scoruri depresive mai mari de 8 puncte ponderea sindromului astenic a constituit 94,44% (34), a sindromului dispeptic – 77,78% (28), iar dureri de diferită intensitate, localizate în diferite zone ale abdomenului, menționau 55,55% (20) pacienți. S-a observat tendința de manifestare clinică mai desfășurată, cu intensitate și frecvență mai mari ale simptomelor clinice la persoanele care au acumulat scoruri depresive, comparativ cu pacienții cu HCVC nondepresivi.

Pacienții incluși în studiu au fost întrebați despre existența în trecut a tratamentelor pentru boala de bază (HCVC) și care este aprecierea lor subiectivă a eficacității lor (satisfacția pacientului față de tratamentele din trecut). Din 42 de pacienți din grupul de studiu, 35 au fost diagnosticați cu mai mult de un an în urmă și au avut experiența tratamentelor anterioare cu hepatoprotectoare și alte terapii simptomatice. S-a determinat că pacienții cu scoruri depresive au fost mai predispuși să nege efectele tratamentelor anterioare și au avut o atitudine subiectivă, caracterizată prin satisfacție mai mică.

Activitatea ALT la pacienții cu HCVC a fost semnificativ mai înaltă – 1,33±0,13 mmol/h.l, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor (0,45±0,02 mmol/h.l, $p < 0,001$). Pentru a determina interrelațiile dintre statutul emoțional și parametrii sindromului de citoliză a fost comparată activitatea ALT la pacienții cu HCVC depresivi și la cei nondepresivi. Diferențe semnificative între aceste grupe de bolnavi nu s-au înregistrat. Concomitent, a fost determinat nivelul CIC în HCVC (65,83±8,70 UDO) și în lotul-martor (32,90±2,05 UDO, $p < 0,001$). Creșterea concentrației CIC a fost mai evidentă la pacienții depresivi (157,59±23,35 UDO), comparativ cu cei nondepresivi (43,65±7,83 UDO, $p < 0,001$).

Toți pacienții din lotul de studiu cu HCVC au fost testați cu ajutorul chestionarului SF-36 pentru aprecierea calității vieții. Toți parametrii ce caracterizează calitatea vieții și indicele integral, exprimat numeric, a fost scăzut în hepatita cronică virală C (50,37±1,80 puncte), comparativ cu lotul-martor (74,90±1,09 puncte, $p < 0,001$). Scăderea acestui indice s-a produs, în special, din contul persoanelor depresive – 45,13±0,83 puncte versus 66,74±0,95 puncte la cei cu HCVC nondepresivi, $p < 0,001$. Analiza comparativă a scorului calității vieții între pacienții cu ALT < 2 N (12) și cu ALT > 2 N (24) nu a arătat diferențe semnificative, dar s-a observat o tendință de scădere mai importantă a calității vieții la bolnavii cu HCVC cu concentrația CIC crescută (13).

Astfel, în acest studiu a fost determinată comorbiditatea înaltă a hepatitei virale C cu depresia, care a fost responsabilă de expresivitatea prezentei clinice. Persoanele cu HCVC depresive au avut tendința să nege efectele tratamentelor anterioare, manifestând o satisfacție mai mică de asistența medicală din trecut. S-a determinat existența legăturilor între statutul depresiv și dezechilibrul imunologic manifestat prin creșterea concentrației CIC. Scăderea calității vieții în HCVC a fost determinată, în special, de statutul emoțional depresiv și nu a fost influențată de parametrii sindromului de citoliză.

Discuții

La persoanele cu HCV depresia este un fenomen mai frecvent, comparativ cu populația generală. Prevalența depresiei, apreciate conform criteriilor DSM-IV, se raportează în proporție de 6-10% pentru populația generală și de 24-70% pentru cei infectați HCV, rezultate care depind de particularitățile de vârstă, sex, etnice, sociale, de personalitate, dar și de metoda de diagnostic utilizată [3, 7-9]. În studiul nostru depresia a fost apreciată la 85,71% pacienți cu HCVC, dintre care mai mult de jumătate aveau depresie ușoară, subclinică, care a putut fi diagnosticată folosind instrumentul sensibil – testul Hamilton de apreciere a depresiei.

Savanții evidențiază 4 mecanisme potențiale de conexiune între infecția HCV și depresie [9]:

- *Condițiile preexistente (comportamente de risc).*
- *Impactul psihologic al HCV.* Ipoteza sugerează că depresia este rezultatul reacției psihologice și al distresului asociat cu această maladie cronică [9, 14]. Această ipoteză este susținută și de cercetarea noastră, determinându-se apariția în mai mult de 1/3 din cazuri a simptomelor clinice în perioada de după depistarea bolii, iar pacienții din lotul de studiu cu HCVC depresivi au avut un tablou clinic mai exprimat.

- *Efectul biologic al infecției HCV.* Teoria descrie posibilul impact negativ al HCV asupra SNC cu dezvoltarea depresiei. Cu toate că nu are dovezi directe, ipoteza e susținută de studii ce demonstrează că HCV cauzează direct fatigabilitate și alte simptome neurocognitive [11, 12]. Acțiunea virusului asupra SNC are efect citokinic, afectând neurotransmiterea în sinapsele noradrenergice și serotoninergice la nivelul SNC [15, 16].

Implicarea sistemului imun în patofiziologia tulburărilor afective a fost confirmată de numeroase studii. Este demonstrat efectul imunosupresor al emoțiilor negative prin creșterea biosintezei IL-1, IL-3, α -IFN, α -TNF în debutul stresului acut. Există unele observații privind episodul depresiv major care este acompaniat de activarea răspunsului imun, cu creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii, iar tratamentul îndelungat cu antidepresante normalizează răspunsul imun prin IL-6 și proteinele fazei active, *in vitro* antidepresantele măresc concentrația IL-10 [17]. Dar în literatură întâlnim și numeroase publicații despre rolul tulburărilor imune în dezvoltarea depresiilor. Astfel, se susține, că legătura dintre sistemul imun și creier este mediată de citokine [18], acestea afectând structurile cerebrale implicate în depresie (axa hipotalamo-pituitar-adrenală și sistemul monoaminergic) [19]. Citokinele proinflamatorii (IL-1 β , α -IFN, γ -IFN, α -TNF) afectează metabolismul serotoninei prin stimularea indoleamin-2,3-dioxigenazei, ca urmare se reduce triptofanul periferic (precursor al serotoninei) [20]; IL-1, IL-2, α -TNF au proprietatea de activare a sistemului noradrenalinei; IL-1, IL-6, α -TNF favorizează depresia prin stimularea axei hipotalamo-pituitar-adrenale [21]. Numeroși savanți consideră că depresia apărută pe fundalul tratamentului cu preparate de IFN la bolnavii cu hepatite virale, de asemenea, este mediată de mecanismul citokinic. Ca răspuns la α -IFN se alterează expresia receptorilor serotoninici 5-HT₂C, prin modificarea 5-HT₂C mRNA sub acțiunea adenozin dezaminazelor ARN [20, 21].

Studiul prezentat sugerează, de asemenea, posibilitatea existenței legăturilor între dezvoltarea depresiei la bolnavii cu HCVC cu activarea mecanismelor de răspuns imun. A fost arătat că la pacienții depresivi concentrația CIC este mai înaltă comparativ cu lipsa depresiei.

- *Percepția psihospirituală a persoanei.* De pe pozițiile acestei teorii, HCV se asociază frecvent cu depresia, deoarece mulți dintre cei afectați simt că abilitatea lor de a învinge boala este dincolo de controlul lor. Aceste sentimente de disperare pot să apară atunci când cei afectați află că boala este incurabilă, dacă simt dubii în a se debarasa ei înșiși de HCV [9].

Rezultatele studiului nostru susțin această ipoteză. Disperarea și apariția depresiei la persoanele la care s-a diagnosticat HCVC, care este o boală cronică, cu potențial progresiv până la ciroza hepatică și cu posibilități de tratament reduse, poate fi observată și în lotul de studiu. Acest fenomen s-a manifestat la nivel somatic prin apariția simptomelor clinice după diagnosticarea bolii (somatizarea depresiei) și prin atitudinea subiectivă pesimistă, cu negarea efectelor tratamentelor anterioare la pacienții depresivi.

Importanța aspectului psihosomatic al HCVC este mare și din punct de vedere al reducerii *calității vieții bolnavilor*. Chestionarul SF-36, fiind un chestionar general, permite evaluarea calității vieții respondenților cu diferite nozologii și compararea rezultatelor lor cu rezultatele din populația sănătoasă.

În literatură sunt numeroase cercetări care raportează scăderea calității vieții în HCVC. Comparativ cu controlul, calitatea vieții la pacienții cu HCVC a fost apreciată ca redusă în toate 8 domenii ale chestionarului SF-36 ($p < 0,001$), iar în 58% scăderea QL a fost condiționată de depresie [13]. Alți cercetători au apreciat diminuarea QL în 5 domenii din 8, depresia fiind prezentă la 13% din respondenții cu HCVC [22]. Studiul comparativ între pacienții cu HIV și cu HCVC în vederea aprecierii QL nu a demonstrat deosebiri statistice semnificative între aceste grupuri de pacienți, reducerea QL în HCVC era comparabilă cu cea din HIV și depindea de factori psihosociali (vârsta, drogurile, șomajul, depresia) [22].

Sunt foarte importante studiile care demonstrează că calitatea vieții pacienților cu hepatite cronice nu depinde de gradul de fibroză hepatică, de activitatea procesului în ficat și de faza infecției virale, dar corelează direct cu fatigabilitatea și astenia, acestea fiind expresia clinică a depresiei la acești bolnavi [13, 22, 23, 24]. Astfel, se subliniază importanța studierii depresiei la pacienții cu HC, în scopul corecției ei, pentru a ameliora rezultatele tratamentului și a contribui la creșterea calității vieții lor.

În cercetarea noastră am determinat scăderea indicilor calității vieții la pacienții cu HCVC, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor. Nu au fost obținute rezultate care să confirme influența activității procesului hepatic asupra calității vieții. Dar a fost clar dovedit că acest indice depinde cel mai mult de starea emoțională (prezența depresiei). Rezultatele noastre nu contrazic cercetările în acest domeniu, efectuate de alți savanți.

Din considerentele comorbidității frecvente a stărilor depresive cu maladiile somatice și a consecințelor grave ale acestora sub aspect medical și social, bolnavii cu patologie somatică, care se confruntă cu tulburări ale sferei afective, trebuie tratați atât de

pe pozițiile etiopatogenetice și clinice ale maladiei somatice, cât și prin corecția psihofarmacologică și/sau nefarmacologică a manifestărilor depresive. În caz contrar, tratamentul unilateral va suferi eșec, agravându-se starea bolnavului.

Concluzie

Diagnosticarea HCVC este un factor psihologic stresant de inducere a reacțiilor depresive, apreciate la 85% din pacienți. A fost determinată existența legăturilor dintre statutul depresiv și dezechilibrul imunologic manifestat prin creșterea concentrației CIC. Scăderea calității vieții în HCVC a fost determinată, în special, de statutul emoțional depresiv și nu a fost influențată de parametrii sindromului de citoliză. Diagnosticarea la timp a depresiei și corecția ei adecvată este necesară pentru ameliorarea calității vieții bolnavilor cu hepatite cronice virale și optimizarea rezultatelor terapeutice.

Bibliografie

- Lang C.A., et al. In: J. Pain Sym. Manage, 2006; 31:335-344.
- Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. In: Lancet Infect. Dis., 2005; 5:558-567.
- World Health Organization. *Hepatitis C*. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. Accessed March 6, 2007
- Дробижев М.Ю. *Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., 1998: 32.
- Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва, 2001: 252.
- Loftis J.M., Matthews A.M., Hauser P. *Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management*. In: Drugs, 2006; 66:155-174.
- Fontana R.J., Hussain K.B., Schwartz S.M., Moyer C.A., Su G.L., Lok A.S. *Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy*. In: J. Hepatol., 2002; 36:401-407.
- Kraus M.R., Schäfer A., Csef H., Scheurlen M., Faller H. *Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C*. In: Psychosomatics, 2000; 41:377-384.
- Nicole Cutler. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. posted at January 19, 2009 http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
- Weissenborn K., Ennen J.C., Bokemeyer M., et al. *Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment*. In: Gut, 2006; 55:1624-1630.
- Forton D.M., Karayiannis P., Mahmud N., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants*. In: J. Virol., 2004; 78:5170-5183.
- Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; 18:333-338.
- Gallegos-Orozoco J.F., Fuentes A.P., Gerardo A., et al. *Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C*. In: Arh. Med. Res., 2003, 34(2): 124-129.
- Morrill A.C., Ickovics J.R., Golubchikov V.V., Beren S.E., Rodin J. *Safer sex: social and psychological predictors of behavioral maintenance and change among heterosexual women*. In: J. Consult Clin. Psychol., 1996; 64:819-828.
- Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; 18:333-338.
- Weissenborn K., Krause J., Bokemeyer M., et al. *Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy*. In: J. Hepatol., 2004; 41:845-851.
- Maes M. *The immunoregulatory effects of antidepressants*. In: Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2001; 16(1): 95-103.
- Corcos M., Guilband O., Hjalmarsson L. et al. *Cytokines and depression: an analogic approach*. Biomed. Pharmacother., 2002; 56: 105-110.
- Pollak Y., Yrmiya R. *Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for "depression due to a general medical condition", immunotherapy and antidepressive treatment*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; 5(4): 389-399
- Wichers M.C., Koek G.H., Robaey G. *IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity*. In: Mol. Psychiatry, 2004, Oct 19.
- Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; 5(4): 375-388.
- Lau A., Bell S., Kingdon L., et al. *Touch screen and computer analysis of quality of life and depression in patients being treated with interferon for chronic hepatitis C*. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, 18 (2): B88.
- Thein H.H., Haber P.S., Dore G.J. *Quality of life of women living with hepatitis C*. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 18 (12): 1329-1331.
- Pojoga C., Dumitrascu D.L., Pascu O., et al. *Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy*. In: European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004; 16(1): 27-31.

Coordonate: +37322205539
E-mail: romanciuc.ina@gmail.com