

- Миллиметровые волны в медицине. Сборник статей. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. Том 1. - Москва, 1991. - С.71-75.
27. Моисеев В.Н., Константинов И.В., Левыкина И.Г. Результаты лечения больных ишемической болезнью сердца электромагнитным излучением миллиметрового диапазона // Миллиметровые волны в медицине. Сборник статей. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. Том 1. - Москва, 1991. - С. 48-51.
 28. Алисов А.П., Алисова О.В., Григорина-Рябова Т.В. и др. Миллиметровые волны в лечении гастродуоденальных язв // Миллиметровые волны в медицине. Сборник статей. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. Том 1. - Москва, 1991. - С. 5-15.
 29. Ронкин М.А., Бецкий О.В., Максименко И.М. и др. О лечебном эффекте КВЧ воздействия у неврологических больных // Миллиметровые волны в медицине. Сборник статей. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. Том 1. - Москва, 1991. - С. 92-95.
 30. Алексеенко А.А., Манкевич Л.Б., Голант М.Б. Применение КВЧ терапии в комбинированном лечении ортопедических больных // Миллиметровые волны в медицине. Сборник статей. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. Том 1. - Москва, 1991. - С. 120-124.
 31. Грубник Б.П., Ситько С.П., Шалимов А.А. Опыт применения технологии "Ситько-МРТ" для реабилитации онкологических больных III-IV стадии // Physics of the Alive. - 1998. - V. 6, N 1. - P. 97-102.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C ȘI DEPRESIA

Ina Romanciuc, Vlada-Tatiana Dumbrava, Svetlana Țurcan, Mircea Revenco
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Chronic viral hepatitis C and depression

Chronic viral hepatitis C is often accompanied by symptoms of depression. Screening of depression in patients with hepatitis C is important because psychiatric complications of interferon therapy may represent a serious obstacle for antiviral therapy. Management and correction of mental condition in these patients contributes to better adherence to therapy, improve patient quality of life and treatment outcomes.

Rezumat

Hepatita cronică virală C deseori este acompaniată de simptome depresive. Screeningul depresiei la pacienții cu hepatita C este important din cauza că complicațiile psihiatrice ale interferonoterapiei pot servi un obstacol substanțial în tratamentul antiviral. Managementul și corecția stării psihoemoționale la acești pacienți va contribui la o aderență mai bună la tratament, va spori calitatea vieții pacienților și rezultate terapeutice mai bune.

O problemă cu impact asupra sănătății publice în lume și în Republica Moldova sunt hepatitele cronice virale B, C, D. La nivel global numărul de persoane infectate cu virusul hepatitei C (VHC) se estimează la 180 mln, fiind prezent la cca 2,5% dintre populația lumii; anual se depistează 300-400 mln de cazuri noi de infecție cu VHC, iar 80% dintre acestea se cronicizează [1-3]. Infecția cu VHC este responsabilă de 76% de hepatocarcinoame și de 65% dintre cauzele de transplant hepatic în țările dezvoltate. Ciroza hepatică (CH) se dezvoltă la 20-30% dintre cei infectați cu VHC în 20-30 ani cu incidența hepatocarcinomului de 5% anual [3].

Importanța hepatitelor cronice virale este condiționată nu doar de consecințele medicale, dar și sub aspect socio-economic, deoarece aceste maladii afectează, în special, populația de

vârstă tânără, aptă de muncă, conducând la invalidizări și consecințe fatale. Problema este și mai complicată din cauza că tratamentul antiviral standard nu poate fi aplicat tuturor pacienților, dar și în cazul accesibilității și eligibilității pentru terapia antivirală, aceasta nu garantează în toate cazurile eradicare absolută a virusului. Rata răspunsului virusologic susținut (RVS) a terapiei combinate PEG-IFN și ribavirină variază între 40-80% în funcție de genotipul virusului HCV [4,5].

Hepatitele cronice virale deseori au o evoluție asimptomatică sau cu un tablou clinic nespecific, fiind diagnosticate ocazional. Semnele clinice sunt dominate de sindromul astenic, fatigabilitate, simptome de ordin dispeptic, pot fi prezente manifestări extrahepatice sistemice, condiționate de implicarea mecanismelor imune în patogeneza bolii. În literatură se descrie un spectru de manifestări legate de activitatea neuropsihică, înregistrate la pacienții cu hepatite cronice virale, care includ tulburări depresive, anxietate, fatigabilitate, iritabilitate, tulburări de memorie, dereglări de somn.

Mecanismele dezvoltării acestor simptome sunt complexe și se combină din interacțiunea factorilor biologici, psihotraumatizanți și sociali. Astfel, hepatitele cronice virale necesită abordare complexă de pe pozițiile conceptului integrativ bio-psiho-social.

La persoanele cu HCV depresia este un fenomen mai frecvent comparativ cu populația generală [6]. Prevalența depresiei, apreciate conform criteriilor DSM-IV, se raportează în proporție de 6-10% pentru populația generală și 24-70% pentru cei infectați HCV [7-9].

În DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders), tulburarea depresivă majoră este definită ca o perioadă de dispoziție depresivă sau anhedonie (incapacitatea de a simți plăcere de la evenimentele obișnuit plăcute: mâncare, exerciții, interacțiuni sociale sau sexuale) pe parcursul a cel puțin 2 săptămâni consecutive [10]. Dispoziția depresivă sau anhedonia pot fi acompaniate de cel puțin 4 dintre următoarele:

- tristețe profundă, sentiment de “gol sufletesc”;
- scăderea interesului și a plăcerii legate de activitățile cotidiene;
- modificări ale apetitului și/sau ale masei corporale;
- dereglări de somn;
- tulburări ale activității psihomotorii;
- fatigabilitate sau “deficit energetic”;
- sentiment de vină sau de inutilitate;
- dificultate în focusarea, concentrarea atenției sau de adoptare a deciziilor ;
- gânduri, idei recurente de moarte sau cu aspect suicidal.

Importanța diagnosticării depresiei la pacienții cu HCV este mare și în contextul unui eventual tratament antiviral. Terapia standard PEG-IFN și ribavirină este indicat în HCV pe o perioadă de 24-48 săptămâni în funcție de genotip. Ratele de răspuns virusologic susținut sunt mai bune la persoanele care urmează tratamentul complet, însă mulți abandonează tratamentul din cauza efectelor secundare. Cercetările relatează o rată a depresiei induse de tratamentul antiviral standard de 20-40%. A fost observat că depresia asociată cu terapia antivirală reduce probabilitatea eliminării virusului din cauza compleanței scăzute sau a sistării premature a tratamentului.

Mecanismele depresiei în infecția HCV

Marea diversitate a factorilor cu contribuție asupra tulburărilor depresive complică stabilirea relațiilor cauzative între infecția HCV și depresie. Originea depresiei în HCV, cel mai probabil, este combinația dintre: caracteristicile biologice ale virusului, sănătatea emoțională și fizică a individului preexistente, gradul de suport social al persoanei infectate, convingerile personale și accesibilitatea opțiunilor de tratament [11-13]. Figura 1 reprezintă schematic interconexiunea diferitor factori ce influențează dezvoltarea depresiei la persoanele cu HCV.

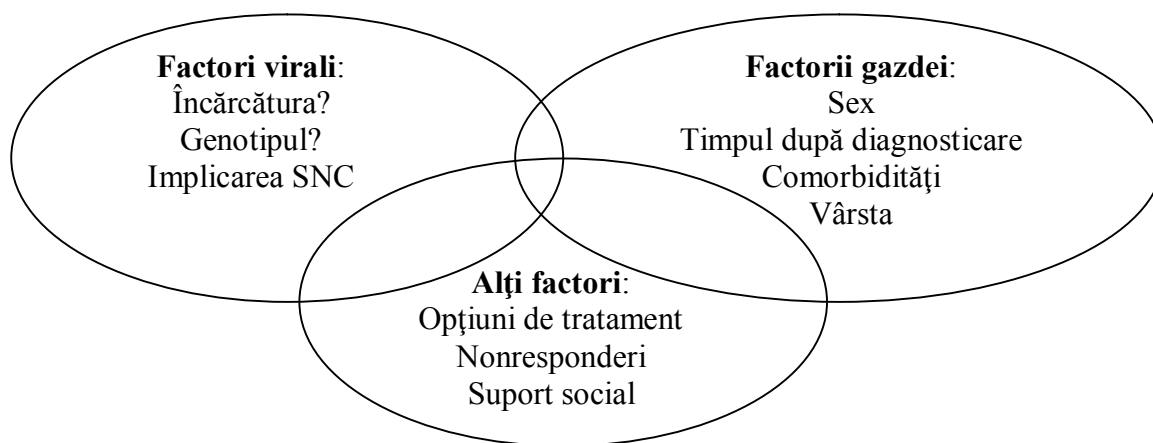


Figura 1. *Factori ce potențial influențează prezența simptomelor depresive în HCV.*

Se enumeră 4 mecanisme potențiale de conexiune între infecția HCV și depresie [14]:

1. **Condițiile pre-existente.**

Această teorie sugerează că persoanele cu tulburări psihiatrice ca depresia sau tulburare de stres posttraumatică manifestă comportamente de risc crescut pentru infectare cu HCV (utilizare de droguri intravenoase, sex neprotejat). Din aceste premize, HCV nu este un agent cauzabil al depresiei, dar există o prevalență înaltă a depresiei la persoanele cu comportament de risc [15-20].

2. **Impactul psihologic al HCV.**

Ipoteza sugerează că depresia este rezultatul reacției psihologice și a distresului asociat cu această maladie cronică. A fost demonstrată reducerea indicilor calității vieții la subiecții cu HCV fără ciroză, în special, la compartimentele MH și PhysF [21]. Mulți experți recunosc că infecția cu VHC prin sine duce la simptome fizice capabile să scadă calitatea vieții, provocând depresie.

3. **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 [22-23]. Adair et al. [24] au găsit diferențe în expresia a 29 gene, inclusiv care implică metabolismul energetic și procesele oxidative în creier, la pacienții cu HCV în comparație cu grupul de control. Aceste descoperiri constituie baza biologică a legăturilor între HCV și depresie. Adicional, particulele virale HCV cauzează schimbări chimice ce pot iniția simptomele depresive, au fost găsite în SNC. În acest context se propune ipoteza replicării extrahepatice a virusului HCV în monocite [23] și în creier [25,26]. Acțiunea virusului asupra SNC se realizează și prin efect citokinic, afectând neurotransmiterea în sinapsele noradrenergice și serotoninergice la nivelul SNC [27,28].

Au fost efectuate o serie de cercetări care vin să argumenteze teoria afectării directe a SNC în infecția cu VHC:

Prin metoda de *spectroscopie de rezonanță magnetică cerebrală* [28] s-a stabilit creșterea ratei cerebrale cholină-creatină la persoanele cu HCV versus controlul și versus HBV, în special, în ganglionii bazali și în substanța albă. Devierile menționate nu sunt legate de encefalopatia hepatică sau de consum de droguri.

La 25% dintre persoanele infectate HCV s-a găsit încetinirea activității *EEG* [29], care posibil, reflectă insuficiența neurotransmiterii și un deficit al activității neurale, în special, la pacienții cu fatigabilitate și dereglări cognitive. A fost demonstrat că depresia pacienților cu HCV este în legătură cu modificări în sistemul de neurotransmitere a serotoninei și dopaminei [29].

4. *Percepția psiho-spirituală a persoanei.*

Esther Hicks [30] descrie depresia ca fiind localizată pe o extremă a scării emoționale. Extremele acestei scări sunt: 1 – senzații bune, percepute ca „libertate” și 2 – senzații negative comparate cu percepția „sclaviei”, „dependenței”, „nelibertății”. Această „robie” este simțită ca insuficiența de libertate sau control și întruchipează senzația de „goliciune interioară” la persoanele depresive. De pe pozițiile acestei teorii psiho-spirituale HCV se asociază frecvent cu depresia, deoarece mulți dintre cei afectați simt că abilitatea lor de a recupera boala este dincolo de controlul lor. Aceste sentimente de disperare pot să apară când cei afectați află că boala este incurabilă, dacă simt dubii în a se debarasa ei înșiși de HCV, atunci când experiența reacțiilor adverse severe la tratament cauzează percepția că starea se înrăutățește – confirmare suplimentară a lipsei controlului asupra sănătății. Acumulând informații optimiste despre diagnoza HCV, persoana va progresa natural pe scara emoțională, îndepărtându-se de la frici, și, astfel, mai departe de depresie.

Pacienții și medicii lor trebuie să fie conștienți de prezentarea simultană a HCV și depresiei, tratamentul antiviral combinat poate avea rol în această relație și cele 4 mecanisme posibile de legătură a depresiei cu HCV.

Majoritatea savanților sunt de părerea că colaborarea hepatologului cu psihiatrul este favorabilă pentru pacienții cu hepatite cronice virale, mai ales în cazurile de necesitate a tratamentului cu interferon, iar administrarea antidepresivelor până la IFN-terapie va reduce semnificativ rata depresiilor IFM-induse, va crește aderența la tratamentul antiviral și, astfel, va îmbunătăți rezultatele terapeutice și calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Lang CA, et al. J Pain Sym Manage. 2006;31:335-344
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis. 2005;5:558-567.
3. World Health Organization. Hepatitis C. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. Accessed March 6, 2007.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358:958-965.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-982.
6. Coughlan B, et al. Br J Health Psychol. 2002;7:105-116.
7. Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical centre. Dig Dis Sci. 1997;42:186-191.
8. 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;31:335-344.
9. World Health Organization. Hepatitis C. Available at: http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_c/en/index.html. Accessed March 6, 2007.
10. First MB, Frances A, Pincus HA, et al. DSM-IV-TR handbook of differential diagnosis. Arlington, Va: American Psychiatric Publishing, Inc; 2002.
11. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. Drugs. 2006;66:155-174.
12. Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. J Hepatol. 2002;36:401-407.
13. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. Psychosomatics. 2000;41:377-384.
14. 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.
15. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. Drugs. 2006;66:155-174.

16. Dinwiddie SH, Schicker L, Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry*. 2003;160:172-174.
17. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-2518.
18. Hartgers C, Van den Hoek JA, Coutinho RA, Van der Pligt J. Psychopathology, stress and HIV-risk injecting behaviour among drug users. *Br J Addict*. 1992;87:857-865.
19. Hutton HE, Treisman GJ, Hunt WR, et al. HIV risk behaviours and their relationship to posttraumatic stress disorder among women prisoners. *Psychiatr Serv*. 2001;52:508-513.
20. Morrill AC, Ickovics JR, Golubchikov VV, Beren SE, Rodin J. Safer sex: social and psychological predictors of behavioral maintenance and change among heterosexual women. *J Consult Clin Psychol*. 1996;64:819-828.
21. 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.
22. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology*. 2005;41:801-808.
23. Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS*. 2005;19(suppl 3):S53-S63.
24. Adair DM, Radkowski M, Jablonska J, et al. Differential display analysis of gene expression in brains from hepatitis C-infected patients. *AIDS*. 2005;19(suppl 3):S145-S150
25. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002;76:600-608.
26. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. 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. *J Virol*. 2004;78:5170-5183.
27. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:333-338.
28. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*. 2004;41:845-851.
29. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*. 2006;55:1624-1630.
30. www.abraham-hicks.com, It's All About Vibrational Relativity, Abraham-Hicks Publications, 2007.

SISTEMUL DE HEMOSTAZĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE DIFERITĂ ETIOLOGIE

Lucia Cobîltean, Vlada-Tatiana Dumbrava, Nicolae Proca

Clinica Medicală №4 – Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Hemostasis in patients with liver disease with diferent aetiology

The liver has an important role in the coagulation process, so it is not surprising that all coagulation factors are produced in the liver. We have studied 116 patients with liver cirrhosis with different aetiology of disease. There were 61 men and 55 women with mean age 50,3±0,3.