



Objawy depresyjne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection

TOMASZ PAWŁOWSKI¹, KRZYSZTOF MAŁYSZCZAK¹, MAŁGORZATA INGLOT²,
MARCIN CZARNECKI², WERONIKA RYMER², ANDRZEJ KIEJNA¹

Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu

2. Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Cel. Ocena rozpowszechnienia depresji i nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C przed leczeniem interferonem. Ustalenie zależności pomiędzy objawami depresyjnymi a wybranymi parametrami klinicznymi i wirusologicznymi.

Metoda. Oceny stanu psychicznego dokonano u 79 chorych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), pozostających pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu. Osoby te poddano badaniu psychiatrycznemu z wykorzystaniem następujących narzędzi: inwentarz depresji Becka, skala depresji Hamiltona, skala depresji Montgomery-Asberg, kwestionariusz neurotyzmu Eysencka. Rozpoznanie depresji stawiano za pomocą inwentarza objawów Present State Examination pochodzącego ze Schematu Oceny Klinicznej w Neuropsychiatrii.

Wyniki. Zaburzenia depresyjne rozpoznano u 8 (10%) chorych. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy czasem trwania choroby, aktywnością biochemiczną, stopniem zaawansowania włóknienia i stłuszczenia wątroby a nasileniem depresji. Statystycznie istotne były korelacje pomiędzy poziomem wirerii oraz aktywnością zapalną w wątrobie a nasileniem depresji. Wystąpiły także istotne statystycznie korelacje pomiędzy wartościami neurotyzmu a nasileniem depresji i poziomem wirerii.

Wnioski. Zauważone korelacje przemawiają za biologicznym wpływem wirusa na występowanie objawów depresyjnych w badanej populacji. Wpływ ten może polegać na zwiększeniu podatności na depresję zależną od stresu.

SUMMARY

Objectives. The aims of this study were, firstly, to assess depression prevalence and severity of depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C before interferon treatment, and secondly, to describe the relationships between depressive symptoms and selected clinical and viral parameters.

Methods. 79 patients with chronic HCV infection treated in the Department of Infectious Diseases at the Wrocław Medical University were examined. Psychiatric examination included the Beck Depression Inventory (BDI), the Hamilton Depressive Rating Scale (HAM-D), the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), and Eysenck's questionnaire of neuroticism. Diagnoses of depression were based on the Present State Examination (PSE) questionnaire from the Schedules of Clinical Assessment in Neuropsychiatry.

Results. Depressive disorders were diagnosed in 8 (10%) subjects. Severity of depressive symptoms was independent of the HCV infection duration, biochemical parameters, liver fibrosis and steatosis level. Significant correlations were found between HCV viral load, liver inflammation and depressive symptoms severity. Moreover, there were highly significant correlations between neuroticism level on the one hand and depression severity and viral load on the other.

Conclusions. The observed correlations indicate a biological influence of HCV on the prevalence of depressive symptoms in the population studied. A hypothetical mechanism underlying this effect may involve an increase of susceptibility to stress-related depression.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu C / epizod depresyjny

Key words: hepatitis C / depressive episode

Zaburzenia depresyjne na podłożu somatycznym (F06.32) stanowią najbardziej rozpowszechnioną kategorię diagnostyczną zaburzeń psychicznych występujących w chorobach somatycznych [1]. Wśród wielu czynników somatycznych wirusowe zapalenie wątroby typu C jest jedną z najczęstszych przyczyn przeoczeń diagnostycznych. Wynika to z kilku czynników. Po pierwsze – w przebiegu klinicznym ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C przeważają zakażenia bezobjawowe. Około trzy czwarte nowo zakażonych pacjentów nie ma żadnych objawów klinicznych. Drugim czynnikiem jest wysoki odsetek pacjentów, u których zakażenie przechodzi w fazę przewlekłą. Szacuje się, iż do-

tyczy to 80% zakażonych pacjentów [2]. W przewlekłym zakażeniu HCV objawy kliniczne również występują rzadko, aktywność aminotransferaz jest zwykle nieznacznie podwyższona, a nasilenie zmian zapalnych w wątrobie niewielkie. Cechy zmniejszonej wydolności wątroby występują zwykle dopiero po kilkunastu latach trwania zakażenia. Wreszcie trzecim czynnikiem jest wysoki współczynnik rozpowszechnienia zakażenia. W Polsce, wg danych Państwowego Zakładu Higieny, problem wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) dotyczy ok. 1,4% obywateli. Uważa się jednak, iż ze względu na skryty przebieg i niejednokrotnie przypadkowe wykrywanie zakażenia, odsetek ten może

być wyższy. Wysoki wskaźnik rozpowszechnienia WZW C w połączeniu z niespecyficznym obrazem klinicznym powodują, iż często ta przyczyna zaburzeń nastroju jest pomijana przez lekarzy psychiatrów w diagnostyce różnicowej.

Występowanie objawów zespołu depresyjnego u pacjentów zakażonych wirusem C zapalenia wątroby jest faktem dobrze znanym z praktyki klinicznej. Jednak przyczyny tego faktu są złożone i wielokierunkowe. Objawy depresyjne mogą wynikać ze świadomości zachorowania na chorobę przewlekłą, trudną do wyleczenia, oraz zakaźną dla osób bliskich, co wywołuje niepokój, napięcie psychiczne oraz przewlekający się stan lękowy. Mogą być także przejawem biologicznego oddziaływania wirusa na organizm gospodarza. Badania Radkowskiego [3] i Fortona [4] potwierdziły możliwość replikacji wirusa w o.u.n. Jednocześnie Forton zauważył, iż genotypy wirusa stwierdzanego w surowicy i w tkance mózgowej były różne. Zespół depresyjny może mieć również pierwotny charakter w stosunku do infekcji HCV. Wynika to z faktu, iż jedną z głównych grup ryzyka zarażenia HCV są osoby obciążone przyjmowaniem dożylnych środków odurzających, bądź nadużywaniem alkoholu [5]. Rozpowszechnienie depresji wśród tej grupy pacjentów jest większe niż w populacji ogólnej. Wreszcie depresja u osób leczonych może mieć charakter jatropatogeny. Znaczące objawy depresyjne można stwierdzić u 20–50% pacjentów leczonych interferonem alfa, natomiast depresyjne zaburzenia nastroju u 5–15% leczonych [6, 7]. Połowa osób leczonych interferonem alfa wymaga konsultacji psychiatrycznych, a u 10–25% pacjentów wskazane jest podjęcie leczenia psychiatrycznego [7, 8].

CEL PRACY

1. Ocena rozpowszechnienia depresji i nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C przed leczeniem interferonem.
2. Ustalenie ewentualnych zależności pomiędzy objawami depresyjnymi a wybranymi parametrami klinicznymi i wirusologicznymi.

BADANI PACJENCI I METODY

Do badania wybrano grupę 94 chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, w wieku od 20 do 65 lat (mediana 45 lat), pozostających pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu, zakwalifikowanych do terapii przyczynowej (interferon pegylowany $\alpha 2a$ w dawce 180 μg podawany podskórnym raz w tygodniu oraz rybawiryna w dawkach 800–1200 mg/dobę dostosowanych do wagi ciała). Zgodę na badanie psychiatryczne wyraziło 79 pacjentów – 46 mężczyzn (58%) i 33 kobiety (42%). Poddano ich badaniu z wykorzystaniem następujących narzędzi: inwentarz depresji Becka, skala depresji Hamiltona, skala depresji Montgomery-Asberg (MADRS), kwestionariusz neurotyzmu Eysencka. Rozpoznanie depresji stawiano za pomocą inwentarza objawów PSE (*Present State Examination*) pochodzącego ze Schematu Oceny Klinicznej w Neuropsychiatrii (*Schedule for Assessment in Neuropsychiatry*, SCAN) w wersji 2.0 [9, 10]. Nasilenie objawów kodowano w czterostopniowej konwencji badania PSE (od 0 do 3 pkt.). Inwentarz objawów dostosowano do kryteriów badawczych klasyfika-

cji ICD-10. Na podstawie oceny nasilenia objawów depresyjnych wg PSE oceniono także ogólne nasilenie depresji, stosując tzw. skale kryterialne. Maksymalnie pacjent mógł uzyskać 30 punktów (3 objawy główne oraz 7 dodatkowych wg ICD-10, z których każdy mógł być oceniony od 0 do 3 punktów). Osiągnięcie przez objaw nasilenia na co najmniej 2 pkt. kwalifikowało go, jako mający znaczenie kliniczne. W przypadkach, w których pojawiały się wątpliwości diagnostyczne, tzn. nasilenie jednego z trzech głównych objawów depresyjnych, zostało ocenione na 1, a pozostałego z dwóch na 2, przy maksymalnym nasileniu któregoś z objawów dodatkowych diagnoza została postawiona w oparciu o całościowe badanie stanu psychicznego z uwzględnieniem wyników skali depresji Hamiltona, MADRS oraz Becka, np. nasilenie nastroju depresyjnego zostało ocenione na 2, a utrata zainteresowań na 1, przy nasileniu poczucia winy na 3 oraz niskiej samooceny na 3. W takim przypadku decyzja o rozpoznaniu depresji została podjęta przez psychiatrę na podstawie całości obrazu klinicznego.

U wszystkich osób przeprowadzono przeskórną gruboigłową biopsję wątroby, biopsjaty oceniane były przez jednego anatomopatologa wg skali HAI, oznaczono ilościowo wirus metodą reakcji polimerazy łańcuchowej (*COBAS AMPLICOR HCV test*, Roche), oraz genotyp HCV (*INNO-LiPA*; Innogenetics). Aktywność aminotransferaz oraz enzymów zaporowych w osoczu określano automatycznie przy użyciu aparatu Synchron CX (Beckman).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu *Statistica for Windows*, wersja 7.1, stosując test nieparametryczny Wilcoxon dla zmiennych zależnych oraz współczynniki korelacji Spearmana.

WYNIKI

W tabl. 1 zestawiono charakterystykę demograficzną badanej populacji. Natomiast w tabl. 2 przedstawiono wybrane parametry biochemiczne oraz wartości nasilenia depresji i neurotyzmu w poszczególnych skalach psychopatologicznych.

Tablica 1. Charakterystyka demograficzna badanej populacji

Zmienna		Częstość (N = 79)
Wiek (w latach) mediana, zakres		45 (20–65)
Płeć (M/K)		46/32
Wykształcenie	podstawowe/zawodowe	21 (27%)
	średnie	28 (35%)
	wyższe	22 (28%)
	brak danych	8 (10%)
Stan cywilny	kawaler/panna	16 (20%)
	żonaty/zamężna	60 (76%)
	rozwódziona/a	3 (4%)
Praca	bezrobotny	5 (6%)
	pracujący	41 (52%)
	renta	15 (19%)
	emerytura	6 (8%)
	uczący się	4 (5%)
	brak danych	8 (10%)
Czas, jaki upłynął od rozpoznania – mediana, zakres (w latach)		4 (1–14)

Tablica 2. Wybrane parametry biochemiczne oraz wartości nasilenia depresji i neurotyzmu w populacji badanej

	N	Jednostka	Mediana (min., maks.)
AIA ^t	77	IU/l	82 (23, 396)
AspA ^t	77	IU/l	62 (22, 207)
GGTP	77	IU/l	53 (11, 1273)
HCV-RNA	79	tys. kopii/ml	1400 (42, 4810)
Genotyp wirusa	1 3		52 25
Skala Depresji Becka	79		5 (0, 30)
Skala Hamiltona	78		5 (1, 29)
Skala MADRS	78	liczba punktów	3 (0, 30)
Neurotyzm	79		10 (0, 23)
Depresja (wg PSE)	79		2,5 (0, 13)

Tablica 3. Wybrane parametry biochemiczne oraz wartości nasilenia depresji i neurotyzmu w grupie pacjentów z rozpoznaniem depresji

	N	Jednostka	Mediana (min., maks.)
AIA ^t	8	IU/l	112 (69, 163)
AspA ^t	8	IU/l	72 (43, 124)
GGTP	8	IU/l	43 (19, 61)
HCV-RNA	8	tys. kopii/ml	2305 (930, 4810)
Genotyp wirusa	1 3		6 2
Skala Depresji Becka	8		7,5 (0, 11)
Skala Hamiltona	8		20 (10, 29)
Skala MADRS	8	liczba punktów	16,5 (8, 30)
Neurotyzm	8		18 (13, 23)
Depresja (wg PSE)	8		11,5 (7, 13)

Tablica 4. Współczynniki korelacji pomiędzy wartościami nasilenia depresji i neurotyzmu a wybranymi parametrami biochemicznymi oraz czasem trwania choroby

Zmienna	Skala					Czas trwania choroby
	Depresji Becka	MADRS	HAMD	PSE depresja	Neurotyzm	
HCV-RNA	0,37 N = 79 p = 0,001	0,27 N = 78 p = 0,017	0,37 N = 78 p = 0,001	0,33 N = 79 p = 0,004	0,24 N = 79 p = 0,03	0,021 N = 74 p = 0,85
AspAT	0,04 N = 77 p = 0,72	0,02 N = 76 p = 0,86	-0,01 N = 75 p = 0,92	0,02 N = 77 p = 0,86	0,05 N = 77 p = 0,65	0,07 N = 74 p = 0,53
AIA ^t	-0 N = 77 p = 1,00	0,06 N = 76 p = 0,61	0,01 N = 75 p = 0,88	0,08 N = 77 p = 0,53	0,11 N = 77 p = 0,30	0,25 N = 74 p = 0,036
GGTP	-0,13 N = 77 p = 0,26	-0,15 N = 76 p = 0,19	-0,17 N = 75 p = 0,13	-0,21 N = 77 p = 0,07	-0,25 N = 77 p = 0,02	-0,02 N = 74 p = 0,86
Neurotyzm	0,59 N = 79 p < 0,001	0,67 N = 78 p < 0,001	0,70 N = 78 p < 0,001	0,74 N = 79 p < 0,001	-	0,30 N = 74 p = 0,011
Czas trwania choroby	0,22 N = 74 p = 0,055	0,16 N = 73 p = 0,16	0,18 N = 73 p = 0,14	0,16 N = 73 p = 0,14	0,30 N = 74 p = 0,011	-

Zaburzenia depresyjne rozpoznano u 8 (10%) chorych – u 4 osób na podstawie PSE (u wszystkich tych osób wystąpił epizod depresji umiarkowanej), natomiast w 5 przypadkach pojawiły się wątpliwości diagnostyczne. Po ocenie stanu psychicznego oraz uwzględnieniu wyników skal psychopatologicznych u 4 z tych pacjentów rozpoznano epizod depresji łagodny. Pacjenci z rozpoznaniem depresji charakteryzowali się większą wartością neurotyzmu (mediana 18 vs 10) oraz wyższym poziomem wiremii (mediana 2305 vs 1400), w stosunku do całej populacji badanej (tabl. 3).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy następującymi parametrami biochemicznymi (AspA^t, AIA^t, GGTP) oraz nasileniem włóknienia i stłuszczenia wątroby a punktacją inwentarza depresji Becka, skalą Hamiltona, skalą MADRS. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a genotypem wirusa. Statystycznie znamienne były natomiast korelacje pomiędzy poziomem wiremii oraz aktywnością zapalną w wątrobie a nasileniem depresji. Wystąpiły także istotne statystycznie korelacje

pomiędzy wartościami neurotyzmu a nasileniem depresji i poziomem wiremii. Wyniki zestawiono w tabl. 4.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W Polsce zarówno współczynniki rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych w populacji ogólnej, jak i u osób zakażonych HCV są nieznane. Główna trudność w badaniach epidemiologicznych depresji wynika z konieczności stosowania narzędzi przeznaczonych dla klinicystów (SCAN, SCID, Mini). Kwestionariusze samooceny są tu przydatne w ograniczonym zakresie. Stwierdzony w naszym badaniu odsetek osób z zaburzeniami depresyjnymi (10%) może być zaniżony w stosunku do całej populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. W badaniach innych autorów epizod depresyjny rozpoznano u 15% do 28% pacjentów z przewlekłym WZW C [11, 12]. Prawdopodobnie wynika to z innego doboru populacji badanej. W naszym przypadku byli to pacjenci aktywnie poszukujący pomocy, po którą

zwrócili się do Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu. Natomiast część pacjentów depresyjnych z WZW C może nie mieć tyle energii i determinacji, co wynika z samego charakteru zespołu depresyjnego.

Warto także zauważyć, iż stopień zaawansowania zaburzeń depresyjnych był w sposób bardziej swoisty odzwierciedlany w wynikach skal badania obiektywnego (wg oceny lekarza), w mniejszym stopniu natomiast w wynikach kwestionariusza samooceny – Inwentarza Depresji Becka (badanie subiektywne). Według autorów wpływ na to miała dyssymulacja. Wynikała ona najczęściej z przekonania osób badanych, iż rozpoznanie depresji – choroby psychicznej, zmniejszy ich szansę na terapię interferonem.

Nie stwierdziliśmy korelacji pomiędzy czasem trwania choroby, aktywnością biochemiczną, stopniem zaawansowania włóknienia i stłuszczenia wątroby a nasileniem depresji. Są to parametry (szczególnie poziomy enzymów wątrobowych), które dla pacjentów są swojego rodzaju markerem choroby. Ich wzrost jest interpretowany, jako progresja zakażenia – stanowi to swojego rodzaju stresor. Jednak sama świadomość progresji choroby nie jest decydująca dla pojawienia się zespołu depresyjnego.

Nasilenie objawów depresyjnych korelowało wysoko z poziomem neurotyzmu, który jest związany z podatnością na depresję [13]. Depresja występuje pod wpływem stresujących zdarzeń życiowych zwłaszcza u osób z wysokimi wartościami neurotyzmu. Jej częstość i nasilenie zwiększa się wraz z ciężkością zdarzenia życiowego [14]. Uwzględniając nawet efekt stanu, dotyczący nieco większych wartości neurotyzmu u osób będących w chwili badania w stanie depresji, można wnioskować, że objawy depresyjne w grupie badanej wystąpiły przede wszystkim u osób podatnych na depresję zależną od stresu. Ta podatność może jednak mieć biologiczny charakter spowodowany oddziaływaniem wirusa. Świadczyć o tym może korelacja wiremii z poziomem neurotyzmu. Dokładne neurobiologiczne podstawy neurotyzmu nie są znane. Jednak znany jest fakt, iż funkcjonalny polimorfizm w obszarze promotora genu transportera serotoniny (SLC6A4) jest skorelowany z neurotyzmem [15]. Prawdopodobnie więc wirus oddziałując na organizm zwiększa podatność na depresję zależną od stresu. Kolejnym faktem przemawiającym za biologicznym wpływem wirusa jest korelacja nasilenia objawów depresyjnych z poziomem wiremii i aktywnością zapalną w wątrobie. Żywa odpowiedź immunologiczna w wątrobie oraz wysoki poziom wiremii może mieć przełożenie na zjawiska zachodzące w innych kompartmentach, m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.). Badania Fortona i Radkowskiego [3, 4] potwierdziły obecność i zdolność replikacji HCV w o.u.n. Badacze wiążą występowanie objawów neuropsychiatrycznych w przebiegu WZW C z aktywacją układu immunologicznego w o.u.n. Jednak hipoteza ta nie została jeszcze udowodniona.

WNIOSKI

1. Zaburzenia depresyjne w badanej populacji pacjentów z przewlekłym WZW C rozpoznano u 10% pacjentów.
2. Korelacje pomiędzy:

- nasileniem objawów depresyjnych i wiremią,
 - nasileniem objawów depresyjnych a poziomem neurotyzmu,
 - poziomem neurotyzmu a wiremią,
- przemawiają za biologicznym wpływem wirusa na występowanie objawów depresyjnych w populacji badanej. Wpływ ten może polegać na zwiększeniu podatności na depresję zależną od stresu.

PIŚMIENNICTWO

1. Rajewska J. Zaburzenia psychiczne spowodowane schorzeniami somatycznymi. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. Psychiatria. Tom II. Wrocław: Urban & Partner; 2002: 135–56.
2. Crofts N, Thompson S. John Kaldor. Epidemiology of the hepatitis C virus. Technical Report Series No. 3. Communicable Diseases Network Australia and New Zealand. May 1999.
3. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, i wsp. Search for hepatitis C virus negative strand RNA sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002; 76: 600–8.
4. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, i wsp. 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: 5170–83.
5. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 785–9.
6. Dieprik E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon-alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 867–76.
7. Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005, 19: 105–23.
8. Maddock C, Baita A, Orru MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, Farci MG, Carpiello B, Pariante CM. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol* 2004, 18: 41–6.
9. World Health Organisation, Division of Mental Health. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, Version 2.0, Manual. Geneva: WHO; 1994.
10. World Health Organisation, Division of Mental Health. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, Version 2.0, Glossary. Geneva: WHO; 1994.
11. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000; 49: 311–7.
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: 401–7.
13. Ormel J, Rosmalen J, Farmer A. Neuroticism: a non-informative marker of vulnerability to psychopathology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 906–12.
14. Kendler K, Juhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 631–6.
15. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400–3.