

Оцінка якості життя та психологічного стану у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та надмірною вагою

*Олена Бака
Катерина Скурат*

ДНУ ЦІМТ НАН України
Національний медичний університет імені О. О.
Богомольця

Ірина Франкова

Національний медичний університет імені О. О.
Богомольця

*Олексій Потапов
Олександр Перехрестенко
Борис Маньковський
Іван Тодуров*

ДНУ ЦІМТ НАН України
ДНУ ЦІМТ НАН України
ДНУ ЦІМТ НАН України
ДНУ ЦІМТ НАН України

Актуальність. Найбільш поширеним захворюванням печінки в світі в останні роки вважається неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Враховуючи те, що це захворювання тісно пов'язано з метаболічними порушеннями і, в першу чергу, з ожирінням, це значно погіршує якість життя пацієнтів, а також може супроводжуватись депресивними розладами.

Мета. З метою оптимізації лікування, проаналізувати та визначити оптимальні опитувальники для оцінки якості життя, скринінгу та оцінки ступеня тяжкості депресивних розладів у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням з різним рівнем тяжкості захворювання.

Матеріали та методи. Було проаналізовано публікацій в таких бібліографічних базах даних, як: Pubmed та Google Scholar за ключовими словами: депресивний розлад, депресія, якість життя, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння.

Результати. Основні методики оцінки якості життя (ЯЖ) та депресивних станів у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням – опитувальники. В ході аналізу літератури за темою виявлено, що найбільш зручними для оцінки ЯЖ в клінічній практиці є спеціальні опитувальники Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) та Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI 2.0), а для оцінки наявності симптомів депресії - шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Висновки. Оцінка ЯЖ та скринінг депресивних розладів у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням має велике значення для прогнозування ефективності терапії, вибору тактики лікування.

Вступ

НАЖХП разом з пандемією ожиріння в останні роки розглядається як одне з найбільш поширених захворювань печінки у всьому світі. НАЖХП характеризується широким спектром проявів від простого стеатозу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1]. Простий стеатоз у більшості випадків має найбільш сприятливий прогноз, тоді як неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) має тенденцію до прогресування у фіброз, цироз та ГЦК

[2]. НАЖХП часто протікає безсимптомно, але пацієнти можуть відмічати втому, зниження активності та погіршення емоційного стану здоров'я. У порівнянні з загальним населенням, якість життя, що пов'язана зі здоров'ям (ЯЖПЗ) в пацієнтів з НАЖХП була нижче, навіть у відсутності цирозу. При термінальних стадіях ЯЖПЗ ще більше знижується [3].

Враховуючи те, що пацієнти з ожирінням окрім ураження печінки мають цілий ряд супутніх захворювань, включаючи ендокринні розлади, патологію серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, їх якість життя (фізичне функціонування, психічне здоров'я) значно погіршується [7], [8].

Смертність серед пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) залишається досить високою, не тільки через незворотній цироз, але й через численні ускладнення хвороби, такі як ГЦК та супутні психічні розлади, особливу роль серед яких відіграє депресія [9].

Тривога і депресія часто супроводжують соматичні розлади, обтяжують їх перебіг та прогноз [10]. Вірогідність розвитку депресії у пацієнтів із ХЗП вища, ніж у загальній популяції [9].

НАЖХП та ожиріння

НАЖХП тісно пов'язана з такими метаболічними порушеннями як ожиріння, діабет II типу, дисліпідемія та метаболічний синдром. Встановлено, що НАЖХП розвивається в середньому у 95% пацієнтів з ожирінням [4]. В усьому світі поширеність ожиріння майже вдвічі збільшилась з 6,4% у 1980 року до 12,0% у 2008 році і ця тенденція прогресує [6], [7].

Проведені обстеження виявили погіршення показників якості життя у учасників, які мали середній індекс маси тіла (ІМТ) вищий за 38,1 кг/м², порівняно з учасниками з нормальними показниками ІМТ. Крім того, пацієнти з ожирінням також мали значно більшу інвалідізацію через тілесний біль, ніж пацієнти з іншими хронічними захворюваннями [9].

Визначення поняття якість життя, що пов'язана зі здоров'ям

Якість життя (ЯЖ) — порівняно нове для медицини поняття, запозичене з соціології, де під ним розуміють здатність індивідуума функціонувати в суспільстві відповідно до свого положення і отримувати задоволення від цього. Ще у 1948 році ВООЗ визначила здоров'я не лише як відсутність хвороби, але й як наявність фізичного, психологічного та соціального благополуччя [10].

Згідно з рекомендаціями секції ВООЗ, що вивчає проблеми ЯЖ, при її оцінці необхідно враховувати наступні критерії:

1. фізичний (сила, енергія, втомлюваність, біль, дискомфорт, сон, відпочинок);
2. психологічний (емоції, мислення, зовнішній вигляд, переживання);
3. рівень самостійності (повсякденна активність, працездатність, залежність від лікування та ліків);
4. громадське життя (особисті стосунки, сексуальна активність, суспільна цінність суб'єкта);
5. навколишнє середовище (побут, благополуччя, безпека, доступність та якість медичної та соціальної допомоги, забезпеченість, екологічна ситуація, можливість навчання, доступність інформації);
6. духовність (релігія, особисті переконання).

В сучасних дослідженнях найчастіше звертають увагу на наступні компоненти ЯЖ: вплив

симптомів на самопочуття та активність, тип відношення до хвороби, самооцінка загального стану здоров'я, ступінь фізичного, психічного, соціального благополуччя, обмеження соціальних функцій, зниження енергійності, інтелектуальний та емоційний фон, втрати або прибуток від хвороби тощо.

У медицині під терміном «health-related quality of life» - якість життя, що пов'язана зі здоров'ям (ЯЖПЗ) розуміють ступінь благополуччя та задоволення тими сторонами життя, на які впливає хвороба та її лікування.

Діапазон оцінки ЯЖПЗ коливається від негативних аспектів (включаючи смерть) до більш позитивних (рольова функція, щастя), і оцінює функціонування в трьох основних сферах: психологічне (благополуччя і емоційний стан), соціальне та фізичне функціонування [11].

Вимірювання ЯЖПЗ

Незважаючи на те, що диференціація об'єктивних та суб'єктивних критеріїв ЯЖ залишається суперечливим питанням, основним інструментом для «кількісного» визначення цього показника вважається опитувальник. Низкою досліджень доведена більша надійність опитувальників, вони зручні у використанні. В теперішній час, спеціальні опитувальники розроблені для більшості захворювань.

За призначенням виділяють загальні та спеціальні опитувальники. Перші з них застосовують для оцінки ЯЖ як у здорових людей, так і у хворих, вони допомагають порівняти ЯЖ при певних захворюваннях з аналогічними показниками в популяції.

Загальні опитувальники для оцінки ЯЖПЗ

Серед загальних опитувальників часто використовують: Sickness Impact Profile, McMaster Health Index Questionnaire, Nottingham Health Profile, General Health Rating Index, Quality of Life Index, EuroQoL-5D, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36) [12].

Найбільш апробованим та валідизованим з усіх загальних опитувальників вважається "SF-36 Health Status Survey", він широко використовується в США і країнах Європи при проведенні досліджень якості життя [13].

Опитувальник SF-36 був нормований для загальної популяції США і репрезентативних вибірок в Австралії, Франції, Італії. У США і країнах Європи були проведені дослідження окремих популяцій і отримані результати за нормами для здорового населення і для груп хворих з різними хронічними захворюваннями (з урахуванням груп за статтю та віком). Усі 36 пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 1 і 100, де 100 представляє повне здоров'я, всі шкали формують два показники: психічне і фізичне благополуччя.

Результати представляються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами які складені таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень ЯЖ.

Недоліком загальних опитувальників вважається неможливість оцінити вплив симптомів окремих захворювань на показники ЯЖ, тобто недостатня чутливість при конкретній нозології.

Спеціальні опитувальники

Створені та валідизовані нозоспецифічні опитувальники орієнтовані саме на проблеми, що виникають при певних захворюваннях, та використовуються для оцінки впливу лікування на ЯЖ та є більш специфічними та чутливими [14].

На даний час при захворюваннях, пов'язаних з патологією печінки розроблено та широко використовуються чотири опитувальника: Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ), Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), Liver Disease Quality Of Life questionnaire (LDQOL), Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI 2.0) [15], [16], [17], [18]. Всі чотири інструмента мають свої певні переваги та недоліки.

HQLQ (опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів з гепатитом) може бути ефективним інструментом для фахівців охорони здоров'я, зацікавлених у оцінці ЯЖПЗ хворих на вірусний гепатит С (ВГС), оскільки він включає загальні та специфічні для хвороби пункти одночасно. HQLQ складається з опитувальника SF-36 та п'яти додаткових специфічних шкал, але він виключає інших пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, які не мають ВГС та не підходить для оцінки ЯЖ пацієнтів з НАЖХП.

CLDQ (опитувальник при хронічних захворюваннях печінки) розроблений Younossi et al [16]. Короткий і тому зручний опитувальник, який дає можливість виявити порушення ЯЖПЗ при прогресуванні ХЗП та корелює з важкістю захворювання печінки. Включає 29 запитань, які систематизовані у наступні домени: втома, активність, емоційна функція, абдомінальні симптоми, системні симптоми і хвилювання. Пацієнт має вибір з 7 варіантів відповідей від "Весь час" до "Ні в якому разі". Цей опитувальник був валідизований у багатьох країнах світу [19], [20], [21].

LDQOL опитувальник - інструмент для оцінки ЯЖПЗ у пацієнтів з термінальними стадіями ХЗП. LDQOL використовує опитувальник SF-36 як базу та додатково включає 12 шкал. Специфічні шкали вивчають симптоми, пов'язані з захворюваннями печінки, які впливають на повсякденне життя, концентрацію, пам'ять, сексуальне функціонування, сексуальні проблеми, сон, самотність, безнадійність, якість соціальної взаємодії. Проведені багатоцентрові дослідження показали надійність та валідність цього тесту для оцінки ЯЖПЗ у осіб з ХЗП, які знаходяться в термінальних стадіях. Цей опитувальник, орієнтований на прогресуюче ХЗП, призначений для первинної оцінки необхідності в проведенні трансплантації печінки [17]. LDQOL надає інформацію про широкий спектр ЯЖПЗ областей, специфічних для захворювання печінки, але має багато підрозділів, тому є досить довгим (101 позиція) [17].

LDSI 2.0 короткий опитувальник, який оцінює дев'ять можливих специфічних для захворювань печінки симптомів, а також незручностей, які виникають у пацієнтів при наявності цих симптомів. Якщо перевага надається короткому опитувальнику, то рекомендується LDSI 2.0 [18].

Депресія та НАЖХП

Серед усіх психопатологічних синдромів, що зустрічаються в соматичній практиці, найбільш частими є тривога і депресія. Дані розлади, як правило, розглядаються в єдиному континуумі. Тривога і депресія часто поєднуються з соматичними розладами, обтяжують їх перебіг, прогноз. Своєчасне лікування їх суттєво оптимізує терапію внутрішніх хвороб [22].

Основні причини виникнення депресивної симптоматики включають в себе: (I) власне захворювання: хронічний біль спричинений захворюванням та лікуванням, сексуальна дисфункція та відчуття провини, переживання щодо того, що захворювання буде прогресувати, та страх інфікувати членів родини та друзів, тощо; (II) соціальний та економічний тиск, включаючи базисні умови для навчання та працевлаштування, соціальна дискримінація та висока вартість медичного супроводу; (III) медикаментозна терапія, що

спричиняє депресогенний ефект [8].

У структурі порушень психічної сфери при НАЖХП можна відмітити три основні синдроми: астеновегетативний, астенодепресивний та тривожно-депресивний [23]. Існують потенціальні ризик фактори, що підвищують ризик виникнення депресії серед пацієнтів з НАЖХП: соціальні (досвід стигматизацій, тривалий вплив стресу), соціально-демографічні (вік, жіноча стать), клінічні (попередній епізод депресії, втомлюваність, порушення сну).

Є декілька досліджень, що свідчать, що поширеність депресії серед пацієнтів із НАЖХП вища, ніж у тих, хто страждає від хронічного гепатиту В (27,2% проти 3,7%). Доведено, що депресія асоційована з більш вираженим та інтенсивним гепатоцелюлярним балонюванням та фіброзом. Загалом, у пацієнтів з НАЖХП та коморбідною депресією спостерігається більш важкий стеатоз гістологічно, та підвищена активність власне неалкогольної жирової хвороби печінки [8].

Враховуючи зв'язок депресії із рівнем тяжкості гістологічних ознак ХЗП, деякі дослідники звернули увагу на вплив депресії на результати терапії ХЗП. Наприклад, дослідники з Японії порівняли клінічну відповідь НАЖХП з різними стадіями депресії, та висунули теорію, що пацієнти із НАЖХП з коморбідною депресією мають гірші результати стандартного 48-тижневого лікування НАЖХП. Зокрема, пацієнти із НАЖХП з нестабільною депресією (у частковій ремісії) мали сильний супротив лікуванню [24]. На додачу до терапевтичного ефекту, Russ та ін. провели мета-аналіз великої вибірки для того, щоб дослідити взаємозв'язок між психологічним дистресом (наприклад, депресія та тривога) та печінковими захворюваннями (наприклад НАЖХП та АХП) і смертністю, використовуючи опитувальник The 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12). Вони виявили значне підвищення рівня смертності через захворювання печінки разом із підвищенням кількості балів за GHQ-12, що свідчить про зв'язок психологічного дистресу із смертністю у пацієнтів із ХПЗ [29]. Необхідні подальші дослідження, для того, щоб знайти оптимальний варіант терапії депресії та тривоги у пацієнтів із НАЖХП. В додаток до НАЖХП, пацієнти із цирозом та депресією мають гірший прогноз, ніж ті, в кого депресія відсутня. У попередній праці Singh та ін. досліджували ортотопічну трансплантацію печінки у пацієнтів із депресією та різним рівнем декомпенсації захворювань печінки різної етіології. В ході цього дослідження було виявлено, що у цих пацієнтів рівень смертності протягом найближчих 100 днів був вищий, ніж у тих, хто не мав депресії [26]. Єдине можливе пояснення таким результатам можуть дати біологічні теорії, що фокусуються на ефекті депресії на імунну систему (порушення секреції цитокінів-імуномодуляторів та функції лімфоцитів), що призводить до підвищення схильності печінкових захворювань цих пацієнтів до декомпенсації [27], [28].

Методи оцінки депресії

Встановлення діагнозу психічного розладу відповідно до закону України «Про психічну допомогу» є виключно компетенцією лікаря-психіатра або комісії лікарів-психіатрів. Лікарі інших спеціальностей мають компетенцію запідозрити наявність психічного розладу, встановити синдромальний діагноз або діагноз синдромального розладу. З цією метою використовують скринінгові шкали для депресивного розладу, що дозволяють також оцінити ступінь його важкості. Для виявлення депресії серед пацієнтів з ХЗП можуть бути використані як об'єктивні шкали, які заповнюються клініцистом, що має досвід у оцінці психічного здоров'я (шкала Гамільтона для оцінки депресії), так і суб'єктивні – самоопитувальники, що заповнюються пацієнтом (найбільш поширені: шкала депресії Бека, шкала самооцінки депресії Зунга, шкала депресії, тривоги, стресу DASS-21 [15], [30], [31], [32].

Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory) запропонована А.Т. Беком, розроблена на основі клінічних спостережень, які дозволили виявити обмежений набір найбільш релевантних і значущих симптомів депресії і найбільш частих скарг [34]. З допомогою

субшкал (когнітивно-афективної та субшкали соматичних проявів депресії) градуально оцінюється вираженість 21 симптому депресії. Дана шкала проста та швидка у використанні.

Шкала Цунга для самооцінки депресії (Z-SDS), розроблена в Університеті Дюка доктором Уільямом Цунгом для диференціальної діагностики депресивних станів і станів, близьких до депресії, з метою попередньої, долікарської діагностики в загальномедичній практиці [35]. Шкала Цунга має високу чутливість і специфічність і дозволяє уникнути додаткових економічних і тимчасових витрат, пов'язаних з медичним обстеженням, етичних проблем. За допомогою "Шкали Цунга" пацієнт або лікар можуть призвести скринінг депресії, визначити ступінь тяжкості симптомів, проте повна процедура тестування з обробкою займає 20-30 хвилин [36].

Шкала депресії, тривоги, стресу Depression Anxiety Stress Scales (DASS) - це сукупність трьох шкал для самооцінки, призначених для вимірювання негативних емоційних станів депресії, тривоги та стресу. DASS був розроблений Сід Ловібонд і Пітер Ловібонд в Університеті Нового Південного Уельсу в 1995 році [37], [38]. Кожна з трьох шкал DASS містить 14 позицій, поділених на шкали з 2-5 позицій зі схожим вмістом. Шкала депресії оцінює дисфорію, безнадійність, девальвацію життя, самознищення, відсутність інтересу / залучення, ангедонію та інерцію. Шкала тривожності оцінює вегетативне збудження, ефекти скелетних м'язів, ситуаційну тривогу та суб'єктивний досвід тривожного впливу. Шкала стресу оцінює рівень хронічного неспецифічного збудження. Вона оцінює труднощі розслаблення, нервово збудження, а також можливість легко засмучуватись /збуджуватись, бути роздратованим/надмірно реактивним і нетерплячим. Оцінки депресії, тривоги та стресу розраховуються шляхом підрахунку підсумків відповідних пунктів [38].

Шкала Гамільтона для оцінки депресії, HDRS - була розроблена в 1960 році в університеті Лідса, Великобританія для кількісної оцінки стану пацієнтів з депресивними розладами до, під час і після лікування [39]. Заповнюється клініцистом, що має досвід у оцінці психічного здоров'я. Шкала Гамільтона для оцінки депресії складається з 21 пункту та заповнюється при проведенні клінічного інтерв'ю, що займає приблизно 20-25 хвилин [40]. Пункти шкали повинні відображати стан пацієнта протягом останніх декількох днів або попереднього тижня. За допомогою повторного і послідовного використання шкали клініцист може документувати результати проведеного лікування (медикаментозного або психотерапевтичного) [41].

У мультидисциплінарному дослідженні при використанні шкали Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) поширеність депресії серед пацієнтів з ХЗП склала 62,9% [29]. Поширеність та оцінка тяжкості депресії залежала вибору методу оцінки (діагностичне інтерв'ю, самозвіти, клінічна оцінка, шкали оцінені спостерігачем) [33].

Висновки

Обстеження показали, порушення якості життя у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням пов'язано з багатьма фізичними та психологічними факторами. Окреме визначення впливу кожного фактору на ЯЖПЗ має велике значення для вибору тактики лікування та прогнозування ефективності терапії.

Пацієнти з НАЖХП та ожирінням проявляють різноманітні за вираженістю депресивні симптоми, що може негативно вплинути на якість та прогноз лікування основного захворювання. Більше того, на прикладі пацієнтів із цирозом продемонстровано наявність зв'язку між ступенем тяжкості депресії та масштабами захворювання [42].

Більшість таких випадків залишаються не поміченими, що свідчить про те, що необхідно провести більш розвернуті дослідження скринінгу депресії, тривоги та якості життя при ХЗП. В подальшому необхідне велике проспективне когортне дослідження пацієнтів спрямоване на

скринінг симптомів депресії у пацієнтів з ХЗП, у порівнянні з здоровими людьми та пацієнтами із іншими хронічними захворюваннями.

Найбільш зручними для оцінки ЯЖПЗ у пацієнтів з НАЖХП є Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI 2.0) та CLDQ. Враховуючи те, що ці опитувальники не були перекладені українською мовою, необхідно продовжити роботу в напрямку створення української версії, їх адаптації та подальшої оцінки валідності. Опитувальники, які можна рекомендувати для самооцінки депресії це Шкала депресії Бека.

Застосування опитувальників допоможе клініцистам оцінити психологічний та фізичний стан пацієнтів, що надасть змогу підібрати найбільш ефективну тактику та стратегію ведення пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.

References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1):73-84. [DOI](#) | [PubMed](#)
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328-57. [DOI](#) | [PubMed](#)
3. Sayiner M, Stepanova M, Pham H, Noor B, Walters M, Younossi ZM. Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016; 3(1)[DOI](#) | [PubMed](#)
4. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(47):8263-76. [DOI](#) | [PubMed](#)
5. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016; 45(4):571-9. [DOI](#) | [PubMed](#)
6. Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. *J Fam Pract*. 1996; 43(3):265-70. [PubMed](#)
7. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012; 10(1):22. [DOI](#) | [PubMed](#)
8. Huang X, Liu X, Yu Y. Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10:134. [DOI](#) | [PubMed](#)
9. Bekhuis E, Boschloo L, Rosmalen JGM, Schoevers RA. Differential associations of specific depressive and anxiety disorders with somatic symptoms. *J Psychosom Res*. 2015; 78(2):116-22. [DOI](#) | [PubMed](#)
10. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization, Handbook of basic documents. Ginebra: Palais des Nations; 1952.
11. Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJV, Darlington ASE. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2007; 65(7):227-234. [Publisher Full Text](#)
12. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res*. 2011; 63(11):383-412. [DOI](#) | [PubMed](#)
13. Campolina AG, Ciconelli RM. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life. *Acta Reumatol Port*. 2008; 33(2):127-33. [PubMed](#)
14. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative

- assessment. *Hepatology*. 2005; 41(4):790-800. [DOI](#) | [PubMed](#)
15. Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JE Jr. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res*. 1998; 7(1):39-55.
 16. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999; 45(2):295-300. [PubMed](#)
 17. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease the LDQOL 10. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(12):3552-65. [DOI](#) | [PubMed](#)
 18. Van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, et al. The Liver Disease Symptom Index 2. 0; validation of a disease-specific questionnaire *Qual Life Res*. 2004; 13(8):1469-81. [DOI](#) | [PubMed](#)
 19. Sobhonslidsuk A, Silpakit C, Kongsakon R, Satitpornkul P, Sripetch C. Chronic liver disease questionnaire: Translation and validation in Thais. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(13):1954-7. [Publisher Full Text](#)
 20. Chawla KS, Talwalkar JA, Keach JC, Malinchoc M, Lindor KD, Jorgensen R. Reliability and validity of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *BMJ Open Gastroenterol*. 2016; 3(1)[DOI](#) | [PubMed](#)
 21. Popovic D, Kovacevic NV, Tepavcevic DB, et al Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. *World J gastroenterol*. 2013; 19(30):4950-7.
 22. Shapovalova JuS. Farmakoterapija osnovnyh vnutrishnih hvorob ta ji'h uskladnen'. Kyiv: Medycyna; 2009.
 23. Prilensky BYu, Vasil'kova TN, Bukhna AG. Borderline mental disorders and clinical laboratory characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016; 4(93):86-91.
 24. Tomeno W, Kawashima K, Yoneda M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30(6):1009-14. [DOI](#) | [PubMed](#)
 25. Russ TC, Kivimäki M, Morling JR, Starr JM, Stamatakis E, Batty GD. Association Between Psychological Distress and Liver Disease Mortality: A Meta-analysis of Individual Study Participants. *Gastroenterology*. 2015; 148(5):958-66. [DOI](#) | [PubMed](#)
 26. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Depression in Patients with Cirrhosis (Impact on Outcome). *Dig Dis Sci*. 1997; 42(7):1421-7. [DOI](#) | [PubMed](#)
 27. Koff WC, Fann AV, Dunegan MA, Lachman LB. Catecholamine-induced suppression of interleukin-1 production. *Lymphokine Res*. 1986; 5(4):239-47. [PubMed](#)
 28. Irwin M, Daniels M, Bloom ET, Smith TL, Weiner H. Life events, depressive symptoms, and immune function. *Am J Psychiatry*. 1987; 144(4):437-41. [DOI](#) | [PubMed](#)
 29. Popović DDj, Čulafić DM, Tepavčević DB, et al. Assessment of depression and anxiety in patients with chronic liver disease. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(5):414-20. [PubMed](#)
 30. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*. 1994; 20(6):1442-9. [PubMed](#)
 31. 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(5):311-7. [PubMed](#)
 32. Dan AA, Martin LM, Crone C, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006; 44(3):491-8. [DOI](#) | [PubMed](#)
 33. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012; 57(6):1379-90. [DOI](#) | [PubMed](#)
 34. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4(6):561-71. [PubMed](#)
 35. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 12:63-70. [PubMed](#)
 36. Zung WW, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic,

- further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 13(6):508-15. [PubMed](#)
37. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. Sydney: Psychology Foundation; 1995.
 38. Antony MM, Bieling PJ, Cox BJ, Enns MW, Swinson RP. Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample. *Psychological Assessment*. 1998; 10(2):176-81. [DOI](#)
 39. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62. [PubMed](#)
 40. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(8):742-7. [PubMed](#)
 41. Hamilton M. Standardised assessment and recording of depressive symptoms. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 1969; 72(2):201-5. [PubMed](#)
 42. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, Abbiati R, Zoli M. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2005; 37(8):593-600. [PubMed](#)