

TULBURAREA METABOLISMULUI SEROTONINEI CA SUBSTRAT BIOLOGIC AL DEPRESIEI ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

Inna Vengher – dr. în șt. med., conf. cercet., Vlada-Tatiana Dumbrava – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Om Emerit, Iulianna Lupașco – dr. în șt. med., conf. cercet., Elena Berezovscaia, Elena Chirvas, Gheorghe Harea, Natalia Taran – dr. în șt. med., Tatiana Ghelimici, Anatol Gribiniuc,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Gastroenterologie
email: inna.vengher@gmail.com, tel. 069 053013

Rezumat

Ficatul participă în metabolismul serotoninei, care este un neurotransmițător responsabil de statutul emoțional. Scopul studiului a fost aprecierea la bolnavii cu hepatite cronice virale a nivelului de serotonină și triptofan (precursorul serotoninei) în sânge și a excreției urinare de acid 5-oxiindolacetic (metabolitul serotoninei) în funcție de prezența și de gradul depresiei și de expresivitatea sindromului citolitic. Au fost examinați 147 pacienți cu hepatite cronice virale și 29 persoane practic sănătoase (lotul-martor). Depresia a fost apreciată cu ajutorul testului Hamilton-21. Rezultatele au arătat valori de serotonină, triptofan și acid 5-oxiindolacetic mai scăzute în hepatitele virale versus persoanele sănătoase, din contul pacienților depresivi. Cele mai scăzute valori s-au determinat la pacienții cu depresie moderată-severă. În hepatitele cronice virale cu activitate minimală a procesului hepatic concentrațiile de serotonină și triptofan au fost mai favorabile decât în prezența proceselor hepatice cu activitate citolitică înaltă. **Concluzie.** Scăderea parametrilor metabolismului serotoninei,

apreciată la pacienții cu hepatite cronice virale, reflectă simptomatologia depresivă a acestor bolnavi. Este sugestivă implicarea nemijlocită a disfuncției hepatice în perturbarea mecanismelor biologice de reglare a statutului emoțional.

Cuvinte-cheie: hepatite cronice virale, serotonină, triptofan, depresie, monoaminoxidaza

Summary. Disturbances of serotonin metabolism as a biological substrate of depression in chronic viral hepatitis

The liver is involved in the metabolism of serotonin due to a variety of enzyme systems. Serotonin is an important neurotransmitter responsible for the emotions. The aim of the study was to investigate in patients with chronic viral hepatitis (CVH) blood levels of serotonin and its precursor tryptophan, as well as the daily urinary excretion of its metabolite 5-oxyindolacetic acid (5-OIA), to identify possible links to liver process and the availability and degree of depression. The study involved 147 patients with chronic viral hepatitis and 29 healthy individuals. The presence and degree of depression was determined using Hamilton-21 test. The results showed a decrease, compared with the control group, of serotonin, tryptophan, and 5-OIA in patients with CVH due to depressed patients. The decline in these indicators was the most significant in the moderate to severe depression. In patients with minimal hepatic cytolytic activity of the process, the values of serotonin and tryptophan were somewhat more favorable in comparison with the group of patients with severe cytolysis. **Conclusion.** The decline in the exchange of serotonin, identified during the CVH reflects the depressive symptoms of these patients. We do not exclude the dependence of the serotonin and tryptophan depletion to the liver pathology.

Key words: chronic viral hepatitis, serotonin, tryptophan, depression, monoamine oxidase

Резюме. Нарушения обмена серотонина как биологический субстрат депрессии при хронических вирусных гепатитах

Печень участвует в обмене серотонина благодаря множеству ферментных систем. Серотонин является важным нейротрансмиттером, отвечающим за эмоциональный статус человека. Целью исследования было изучить у больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) содержание в крови серотонина и его предшественника триптофана, а также суточное выделение с мочой его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИК), выявить возможные связи с активностью печеночного процесса и с наличием и степенью депрессии. Обследовано 147 больных ХВГ и 29 практически здоровых лиц. Наличие и степень депрессии определяли с помощью теста Гамильтона-21. Результаты выявили снижение, по сравнению с контрольной группой средних показателей серотонина, триптофана и 5-ОИК у больных с ХВГ за счет пациентов с депрессией. Снижение данных показателей было наиболее значимо при умеренной и выраженной депрессии. У больных с минимальной цитолитической активностью печеночного процесса значения серотонина и триптофана несколько благоприятнее по сравнению с группой больных с выраженным цитолизом. **Вывод.** Снижение показателей обмена серотонина, выявленное при ХВГ, отражает депрессивную симптоматику данных больных. Не исключается зависимость снижения серотонина и триптофана в крови от патологического процесса в печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, серотонин, триптофан, депрессия, моноаминоксидаза

Introducere. Hepatitele cronice virale reprezintă o problemă medico-socială pentru țara noastră, atât din considerentele răspândirii largi, cât și din cauza că această maladie cronică, cu potențial evolutiv până la ciroza hepatică afectează, în mare măsură, populația tânără la vârsta aptă de muncă. Un alt aspect al problemei este condiționat de posibilitățile de tratament radical limitate. Conștientizarea acestui fapt de către pacient servește drept factor psihogen care afectează starea emoțională și contribuie la apariția depresiei [1]. Prin numeroase studii a fost demonstrată comorbiditatea înaltă a hepatitelor cronice virale cu depresia [2-4]. De asemenea, a fost dovedit că scăderea calității vieții bolnavilor nu depinde de activitatea citolitică a procesului hepatic sau de faza infecției virale, dar depinde de prezența și de gradul depresiei [4-6].

În literatura de specialitate este pe larg discutată problema cauzei depresiei în hepatitele cronice vira-

le. Rolul factorilor psihogeni a fost demonstrat [2-6]. Se studiază posibilitatea acțiunii directe neurotrope a virusurilor hepatice (în special, VHC) [7]. Pe de altă parte, se cunoaște că substratul neurochimic al emoțiilor este reprezentat de sistemul serotoninergic de neurotransmisie. Există numeroase dovezi despre influența sistemului imun (citokinele) asupra activității serotoninergice [8-10]. Astfel, putem presupune existența tulburărilor metabolismului serotoninei la pacienții cu hepatite cronice, care pot servi în calitate de substrat biologic al depresiei, care se realizează concomitent cu factorii psihogeni și influențează calitatea vieții pacienților.

Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeneza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studierea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibil doar în condiții de experiment pe animale de laborator [11]. În studiile clinice poate fi apreciat nivelul serotoninei, a precursorilor și metaboliților ei

în lichidele biologice (LCR, sânge, urină) [11, 12]. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite. Aceste elemente figurate ale sângelui periferic au fost propuse ca model extracerebral al porţiunii presinaptice serotoninergice din creier, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăţi comune cu cea din SNC [13]. Receptorii 2A serotoninici din trombocite pot servi markeri ai depresiei şi pentru predicţia comportamentului suicidal [13]. În literatură sunt studii unde se arată reducerea nivelului de serotonină în trombocitele pacienţilor depresivi [14, 15], dar concentraţia scăzută de serotonină poate fi apreciată şi în sângele integral [16].

Scopul studiului. Aprecierea nivelului de serotonină şi triptofan (precursorul serotoninei) în sânge, a produsului final de metabolizare (acidului 5-oxiindolacetic) în urină la pacienţii cu hepatite cronice virale în funcţie de prezenţa şi de gradul depresiei şi de expresivitatea sindromului citolitic.

Material şi metode

Au fost examinaţi 147 pacienţi cu hepatite cronice virale: HCVB (35), HCVC (42), HCVB+HCVC (26), HCVB+HCVD (40), HCVB+HCVD+HCVC (4). Pentru realizarea scopurilor studiului pacienţii au fost repartizaţi în funcţie de sex: bărbaţi (83)/ femei (64); vârstă: sub 40 de ani (76)/ peste 40 de ani (71), activitatea citolitică a transaminazelor: activitate minimală (ALT sub 2 N) (64)/ moderată-maximală (ALT peste 2N) (83); prezenţa şi gradul depresiei.

Pentru aprecierea *existenţei şi a gradului depresiei* la pacienţii cu HC s-a utilizat testul Hamilton (HDRS-21), care include 21 itemi, ce reflectă afectivitatea persoanei şi consecinţele ei vegetosomatice, şi se evaluează *cantitativ* în funcţie de expresivitatea fiecărui simptom. Rezultatele se evaluează prin sumarea punctajului: suma punctelor de la 0 până la 7 mărturiseşte despre lipsa depresiei; suma punctelor de la 8 până la 16 – despre depresie uşoară, 17 – 25 puncte acumulează persoanele cu expresivitate moderată a depresiei, punctajul mai mare de 26 relevă o depresie severă. Punctajul maximal – 52 puncte.

Serotonina (5-hidroxitriptamina) a fost apreciată în sângele integru prin metoda fluorimetrică prin reacţie cu dialdehida o-ftalică. Determinarea se bazează pe capacitatea dialdehidei o-ftalice să formeze complexe fluorescente cu 3,5-indolii. Formarea fluoroforului se activează prin adăugarea L-cisteinei. Fluorescenţa probei se execută pe lungimile de undă: 360 nm şi 480 nm. Se consideră normală concentraţia de serotonină 44 ± 9 mcg/l (sau $0,3$ mcmol/l) [17].

Nivelul **triptofanului** în sânge s-a evaluat prin metoda analizei spectrale (Specord UV-vis), la lungi-

mea de undă 254 nm, pentru care concentraţia normală a acestui aminoacid se consideră valorile cuprinse între limitele 10,4-29,18 mcM/l.

Excreţia metabolitului de bază al serotoninei, **acidului 5-hidroxiindolacetic** a fost apreciată prin determinarea concentraţiei lui în urina nictimerală. S-a folosit metoda fluorimetrică, bazată pe capacitatea de fluorescenţă a complexelor de 5-OIA cu dialdehida o-ftalică în mediu slab acid şi acid pe lungimile de undă: de excitaţie 295 nm, de emanaire – 330 nm şi 550 nm. Excreţie normală nictimerală a 5-OIA se consideră $5,0 \pm 0,65$ mg/24 ore ($28,5$ mcmol/24 ore) [17].

Toţi parametrii studiaţi la pacienţii cu HC virale au fost comparaţi cu datele din lotul-martor, constituit din 29 persoane practic sănătoase. Lotul-martor este comparabil cu lotul de pacienţi după criteriile de sex şi vârstă.

Rezultatele obţinute

Folosirea testului Hamilton a permis repartizarea pacienţilor cu HC virale în funcţie de prezenţa şi de gradul depresiei: lot D-0 – lipsa depresiei 22 pacienţi (14,97%), lot D-1 – depresie uşoară 78 (53,06%), lot D-2 – depresie grad mediu şi sever 47 (31,87%). În total, depresia de diferit grad în HC virale a fost apreciată la 125 (85,03%) bolnavi, în comparaţie lotului-martor – 13,79% (4) cazuri, $p < 0,001$.

Scorul Hamilton mediu în HC virale $14,65 \pm 0,53$ puncte a depăşit punctajul la persoanele sănătoase $4,72 \pm 0,43$ puncte, $p < 0,001$. Printre factorii ce influenţează apariţia depresiei în HC virale au fost sexul feminin (punctaj depresiv mai înalt la femei – $16,25 \pm 0,77$ puncte versus bărbaţii – $13,44 \pm 0,71$ puncte, $p < 0,01$) şi vârsta mai mare de 40 de ani (depresie mai frecventă 92,96% (66) şi scor mai înalt la vârsta > 40 de ani – $16,37 \pm 0,74$ puncte versus pacienţii mai tineri – 77,63% (59), $p < 0,01$ şi $13,04 \pm 0,72$ puncte, $p < 0,01$).

În lipsa depresiei serotonina, triptofanul şi 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul-martor, iar la pacienţii cu HC virale depresivi aceşti parametri au constituit: $32,31 \pm 0,66$ mcg/l, $11,79 \pm 0,42$ mcM/l şi $4,42 \pm 0,06$ mcM/l fiind semnificativ mai scăzute versus pacienţii nondepresivi, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ (Figura 1). Depresia uşoară s-a asociat cu indici mai favorabili (serotonina $35,02 \pm 0,69$ mcg/l, triptofan $13,28 \pm 0,52$ mcM/l şi 5-OIA $4,64 \pm 0,07$ mg/24ore) în comparaţie cu depresia moderată-severă ($27,81 \pm 1,04$ mcg/l, $p < 0,001$, $9,33 \pm 0,57$ mcM/l, $p < 0,001$ şi $4,05 \pm 0,09$ mg/24ore, $p < 0,001$).

Bolnavii cu hepatită cronică virală cu vârsta mai mare de 40 de ani ($n=71$) au avut concentraţii în mediu mai scăzute de triptofan – $12,00 \pm 0,56$ mcM/l, comparativ cu pacienţii mai tineri de 40 ani ($n=76$) –

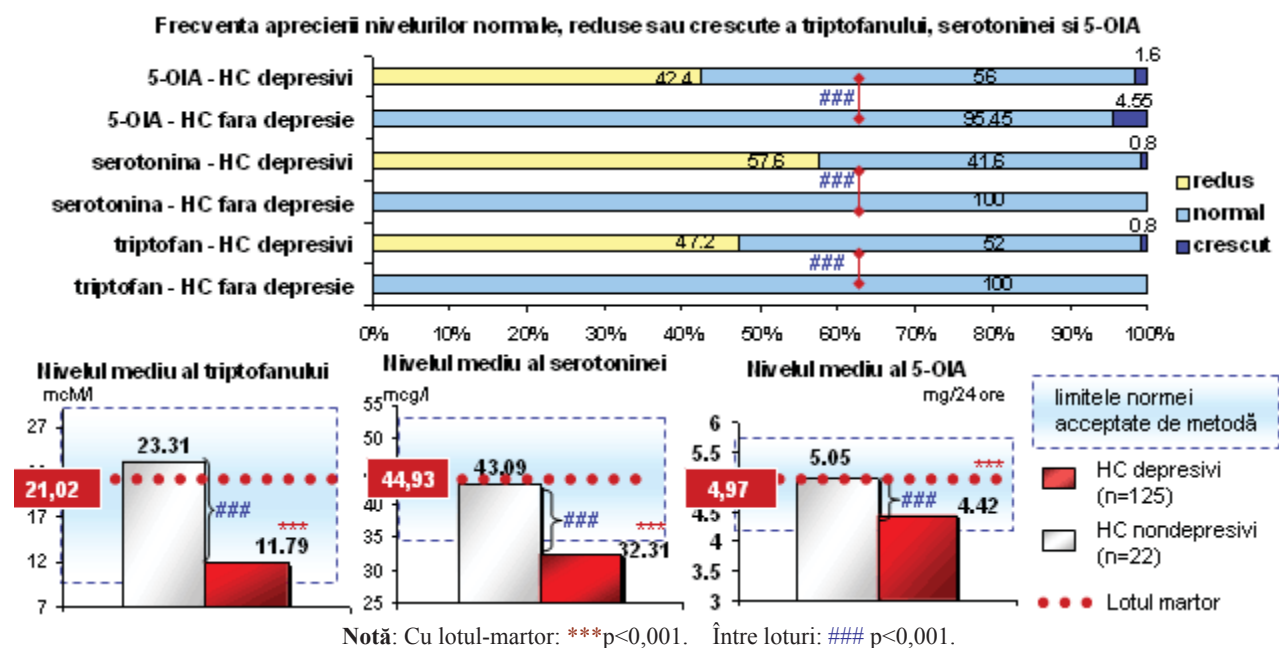


Figura 1. Indicii metabolismului serotoninei la pacienții cu HC virale în prezența și în lipsa depresiei

14,94±0,79 mcM/l, p<0,01. La femeile cu HC (n=63) triptofanul a fost mai scăzut – 12,28±0,69 mcM/l versus bărbații (n=84) – 14,45±0,70 mcM/l, p<0,05.

Concentrația serotoninei, dimpotrivă, nu s-a modificat în funcție de vârstă și de sex. Ponderea femeilor cu excreție subnormală a 5-OIA a fost mai mare – 47,62% (30) decât a bărbaților – 27,38% (23), p<0,05. Excreția nictimerală a acidului 5-oxiindolacetic a fost mai joasă la femei – 4,32±0,09 mg/24 ore versus bărbații – 4,65±0,06 mg/24 ore, p<0,01 și la persoanele în vârstă mai mare de 40 de ani – 4,35±0,08 mg/24 ore comparativ cu cei mai tineri de 40 ani – 4,66±0,07 mg/24 ore, p<0,01.

Au fost observate unele interferențe ale activității procesului hepatic cu valorile triptofanului și ale serotoninei. Creșterea activității hepatocitolitice s-a soldat cu reducerea nivelului serotoninei, cauzate de scăderea concentrației precursorului ei în sângele bolnavilor cu HC: în lotul de pacienți cu activitate minimală (n=64) triptofanul și serotonina s-au apreciat în concentrații mai mari – 14,75±0,80 mcM/l și 35,63±0,95 mcg/l versus bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic (n=83) – 12,57±0,63 mcM/l și 32,60±0,87 mcg/l, p<0,05 și p<0,05, respectiv. Tendința de dereglare a metabolismului serotoninei în procesele hepatice active prin degradarea triptofanului pe cale alternativă (posibil kinureninică) se reflectă și prin frecvența mai mare a depistării valorilor subnormale ale triptofanului și serotoninei la pacienții cu activitate moderată-maximală – 48,19% (40) și 60,25% (50) versus activitatea minimală – 29,69% (19) și 34,38% (22), p<0,05 și p<0,001, respectiv.

Excreția urinară nictimerală a metabolitului prin-

cipal al serotoninei, acidului 5-oxiindolacetic a fost aproximativ similară în procesele hepatice active și în cele cu activitate minimală, fără a exista diferențe veridice și în ponderea pacienților cu niveluri normale și subnormale ale acestui parametru. Acest fapt confirmă că hepatocitoliza este însoțită și de creșterea activității enzimei monoaminooxidaza (MAO), care degradează serotonina.

Discuții

Rezultatele obținute în studiul prezentat confirmă datele literaturii referitor la ponderea mare a depresiei la persoanele cu hepatite cronice virale [2-6]. Cu ajutorul testului Hamilton (HDRS-21) scoruri depresive au fost prezente la 85,03% din bolnavii cercetați. Aceste cifre, chiar depășesc cifrele raportate de literatură: 24-70% pentru cei infectați HCV, cu mențiunea că rezultatele depind de particularitățile de vârstă, sex, etnice, sociale, de personalitate, dar și de metoda diagnostică utilizată [2-4].

Studiul prezentat nu a avut ca scop studierea mecanismelor psihogene de dezvoltare a depresiei, dar s-a axat pe interpretarea substratului biologic al depresiei – parametrilor ce caracterizează metabolismul serotoninei. Este cunoscut faptul că tulburările metabolismului serotoninei și, mai ales, ale neurotransmiterii în sinapsele serotoninergice se asociază cu un statut afectiv depresiv [10, 12, 14]. Noi am încercat să explicăm insuficiența sistemului serotoninic în hepatitele cronice virale prin afectarea metabolismului biochimic al serotoninei, cauzat de patologia ficatului. La nivelul ficatului sunt localizate diverse sisteme enzimatică, inclusiv cele care participă la redirectionarea metabolizării triptofanului pe cale alternativă

kinureninică (ca rezultat scade producția de serotonină) [18].

Acest fenomen s-a observat și în studiul nostru, deoarece valorile medii de serotonină în lotul de pacienți cu hepatite cronice virale au fost mai scăzute comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor. Influența procesului hepatic asupra acestui fenomen poate fi sugerată de următoarele rezultate: valorile de serotonină și triptofan au fost mai scăzute ($p < 0,05$ și $p < 0,05$) în cazul pacienților cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic versus lotul de pacienți cu activitate minimală.

De asemenea, la nivelul ficatului sunt localizate și enzimele care participă la degradarea serotoninei până la acidul 5-oxiindolacetic (5-OIA) – sistemul monoaminooxidazic (MAO) [11, 12]. La pacienții cu hepatite cronice virale din studiul prezent, valorile 5-OIA în urina nictimală nu s-au deosebit semnificativ în funcție de activitatea procesului hepatic, confirmând ipoteza creșterii activității sistemului MAO odată cu creșterea activității citolitice în ficat.

Cea mai evidentă este legătura între scăderea parametrilor metabolismului serotoninei în funcție de prezența și de gradul depresiei la pacienții cu hepatite cronice virale, fapt ce confirmă rolul patogenetic al insuficienței de triptofan și serotonină în apariția depresiilor [16, 19]. În studiul nostru valorile triptofanului, serotoninei și 5-OIA s-au determinat cu valori mai scăzute la pacienții cu hepatite cronice depresivi versus cei nondepresivi ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$), fiind mai favorabili în depresia ușoară versus depresia moderată-severă ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Rezumând cele expuse anterior, menționăm, că în sângele pacienților cu HC virale concentrația serotoninei și a triptofanului, precum și excreția urinară nictimală a acidului 5-oxiindolacetic sunt mai joase decât la persoanele din lotul-martor, chiar dacă în mediu, acestea se înscriu în limitele normei acceptate de metodă. Mai predispuse pentru scăderea concentrației de triptofani și 5-OIA sunt femeile și persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani. Concentrația triptofanului și a serotoninei sunt mai joase în procesele hepatice active. La pacienții cu HC virale cu depresie scade concentrația în sânge a serotoninei și a precursorului ei, triptofanului, iar în urină a metabolitului ei, acidului 5-oxiindolacetic. Această scădere este mai importantă la persoanele cu depresie moderată-severă.

Concluzie: S-au determinat valori de triptofan și serotonină în sânge și a acidului 5-oxiindolacetic în urină mai scăzute la pacienții cu hepatite cronice virale comparativ cu persoanele sănătoase. Scăderea parametrilor metabolismului serotoninei a fost asociată cu prezența și cu gradul depresiei, dar a fost influențată ușor și de activitatea procesului hepatic,

sugerând implicarea nemijlocită a disfuncției hepatice în perturbarea mecanismelor biologice de reglare a statutului emoțional.

Bibliografie

1. Дробижев М.Ю. *Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., 1998: 32.
2. 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*. J Hepatol. 2002;36:401-407.
3. Kraus M.R., 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.
4. Cutler N. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. posted at January 19, 2009 http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
5. Gallegos-Orozoco J.F., Fuentes A.P., Gerardo A., et al. *Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C*. Arh Med Res, 2003, 34(2): 124-9.
6. 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*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004; 16(1): 27-31.
7. Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:333-338.
8. Corcos M., Guilband O., Hjalmarsson L., et al. *Cytokines and depression: an analogic approach*. Biomed Pharmacother, 2002; 56: 105-110.
9. Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmunopathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. Int J Neuropsychopharmacol, 2002; 5(4): 375-88.
10. 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*. Gut. 2006;55:1624-1630.
11. Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. – Москва, 1966: 179.
12. Berger M., Gray J.A., Roth B.L., Gray R. *The expanded biology of serotonin*. Annu. Rev. Med. 2009, 60: 355–66.
13. Pandey G.N., Pandey S.C., Dwivedy Y. et al. *Platelet serotonin 2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior*. Am J Psychiatry, 1997; 152(6): 850-855.
14. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis*. Nutrients. 2016 20;8(1).
15. Белоус А.Р., Раммамурти С., Блэкли Р.Д. и др. *Состояние белка-переносчика серотонина в тромбоцитах больных соматоформными заболе-*

ваниями. Журнал Неврологии и Психиатрии, 1999; 11: 32-35.

16. Cleare A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression*. Depres Anxiet, 1997; 5(2): 108-111.

17. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике, том 2.* – Минск, 2002: 426-439.

18. Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in serum by HPLC with UV and fluorescence detection*. Biomed Chromatogr. 2004 Dec;18(10):872-4.

19. Russo S., Kema I.P, Fokkema R., et al. *Tryptophan as a Link between Psychopathology and Somatic States*. Psychosomatic Medicine, 2003; 65: 665-671.