

■

INTERACȚIUNI UMORAL-METABOLICE ȘI PSIHOSOMATICE ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

Inna VENGER,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Humoral-metabolic and psychosomatic interactions in chronic viral hepatitis

Immune and neurohumoral mechanisms participate in the pathogenesis of chronic viral hepatitis (CVH), as well as contribute to disturbances in the serotonin system. Depression is a frequent comorbid conditions in CVH. To study the humoral-metabolic and psychosomatic interactions in patients with chronic viral hepatitis. The study involved 147 patients with chronic viral hepatitis (B, C, D). 29 healthy people served as control. We studied the clinical, basic biochemical hepatic syndromes, indicators of serotonin metabolism (serotonin, tryptophan, 5-OIA), depression, quality of life. We found the greatest frequency and severity of clinical symptoms in depressed patients with CVH. In depressed patients, we diagnosed the most prominent immunological disorders and decline in serotonin metabolism. There was an association between decline in the quality of life and the presence of depression. The relationship was found between emotional status and the clinical picture in the CVH. The interferences between the indices of serotonin metabolism, immunological disorders, and liver activity have been identified. Reduced quality of life in chronic viral hepatitis is caused by the depression.

Keywords: *chronic viral hepatitis, depression, serotonin, tryptophan, quality of life*

Резюме

Гуморально-метаболические и психосоматические взаимодействия при хронических вирусных гепатитах

Иммунные и нейрогуморальные механизмы участвуют в патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ), а также способствуют нарушениям серотониновой системы. Депрессии являются частыми коморбидными состояниями при ХВГ. Цель: изучить гуморально-метаболические и психосоматические взаимодействия у пациентов с ХВГ.

Обследовано 147 больных с ХВГ (В, С, Д). Контролем послужили 29 здоровых человека. Исследовали клиническую картину, основные печеночные биохимические синдромы, показатели обмена серотонина (серотонин, триптофан, 5-ОИК), депрессию, качество жизни. Выявили наибольшую частоту и выраженность клинических симптомов у депрессивных больных ХВГ. При наличии депрессии диагностировали наиболее выраженные иммунологические нарушения и снижение показателей обмена серотонина. Обнаружена связь между снижением качества жизни при ХВГ и наличием депрессии.

При ХВГ выявлена взаимосвязь между эмоциональным статусом и клинической картиной. Определены взаимодействия между показателями обмена серотонина, иммунологическим дисбалансом и активностью печеночного процесса. Снижение качества жизни при ХВГ обусловлено наличием депрессии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, депрессия, серотонин, триптофан, качество жизни

Introducere

Medicina contemporană dispune de succese considerabile în cercetarea patogeniei tratamentului hepatitelor cronice, totuși multe aspecte în acest domeniu rămân puțin elucidate. Prezintă interes cercetările interacțiunii mecanismelor psihice cu modificările locale în diferite organe și sisteme. Se studiază rolul neuropeptidelor, neurotransmiterilor, hormonilor, al sistemului imun în menținerea acestor interacțiuni [1; 2; 3].

Se cunoaște că pacienții cu HC virale se confruntă cu factori psihici stresanți: conștientizarea prezenței diagnosticului de boală hepatică cronică cu potențial evolutiv spre ciroză și cu capacități de tratament radical reduse [4; 5]; are loc modificarea stilului de viață cu scăderea calității vieții [6; 7]; apar probleme în interrelațiile sociale (în familie, la serviciu, cu rudele etc.). Reacția la stres depinde și de tipul personalității, de funcțiile barierei de adaptare psihică, de vârstă, sex, starea somatică [8; 9].

Factorii psihotraumatizanți în HC virale se realizează pe un fundal patofiziologic, biochimic, imunologic afectat de patologia hepatică, care la rândul său alterează mecanismele de adaptare psihică. În rezultat, stresul psihic prelungit implică mecanisme patofiziologice cu participarea catecolaminelor, glucocorticoizilor, hormonilor hipofizari, dar și a SN vegetativ, a mediatorilor-neurotransmițători, a neuropeptidelor (cu rol de integratori ai funcțiilor psihice centrale și mecanismelor locale somatice) și intervine în patogeneza procesului hepatic, se formează un cerc vicios de interrelații psihosomatice [3, 8, 10].

Această interrelație se produce prin mecanisme umorale și prin legături corticoviscerale reciproce, cu implicarea factorilor imunității umorale și celulare. Se cunoaște rolul citokinelor în dezvoltarea și menținerea tulburărilor depresive la pacienții cu HC virale, inclusiv în depresia indusă de IFN [11, 12]. Există și legături inverse: apariția tulburărilor imune sub acțiunea factorilor psihologici [1, 2]. Stresul afectează răspunsul virus-specific citokinic și T-citolitic prin implicarea catecolaminelor; de asemenea se modifică funcția celulelor secretoare de anticorpi [13].

Alterarea funcției hepatice duce și la tulburarea metabolismului serotoninei (dereglarea sintezei ei din triptofan, a proceselor de inactivare a ei de că-

tre MAO, captarea ei presinaptică etc.). Totodată, se cunoaște și rolul serotoninei în apariția depresiilor, a tulburărilor de dispoziție, a capacităților intelectuale [14, 15].

Importanța aspectului psihosomatic al hepatitelor cronice virale este mare și din punctul de vedere al reducerii calității vieții (CV) bolnavilor, deoarece anume tulburările afective condiționează scăderea CV în hepatele cronice. Sistemul serotoninic este substratul neurochimic al emoțiilor, iar dereglările lui conduc spre diverse tulburări afective. Acțiunea serotoninei asupra funcțiilor psihice se datorează funcționării sinapselor serotoninergice, localizate în SNC [15, 16].

În literatura de specialitate sunt publicații care vizează rolul ficatului în reglarea metabolismului acestui neuromediator și neurohormon. Serotona provine din aminoacidul esențial triptofan prin hidroxilare și dezaminare [17]. Calea kinureninică este caracteristică pentru metabolizarea triptofanului, care se produce în special în ficat cu ajutorul enzimei triptofanpirolaza. Altă enzimă care participă la degradarea triptofanului în N-formyl-kinurenină este indolamin-2,3-dioxigenaza. Activitatea ambelor enzime este reglată de hormonii glucocorticoizi și de sistemul imun [11]. Se consideră că citokinele (inclusiv IFN) activează indoleamin-2,3-dioxigenaza, în consecință crește nivelul kynureninelor și scade concentrația triptofanului [18].

Manifestările depresive la pacienții cu hepatite cronice presupun participarea mecanismelor patofiziologice de afectare a metabolismului serotoninei, inclusiv cu implicarea disfuncției sistemului de enzime MAO, localizate preponderent în ficat, astfel explicându-se rolul acestui organ în catabolismul serotoninei.

Din aceste considerente, aprecierea nivelului de serotonină în sângele pacienților cu hepatite cronice, precum și a precursorului ei (triptofan), dar și a produsului final de metabolizare (acidului 5-oxiindolacetic) în urină, va elucida particularitățile funcționării sistemului serotoninergic sub aspectul interacțiunilor psihosomatice la pacienții care se confruntă cu probleme de ordin psihologic, legate de existența acestei boli hepatice.

Se cunoaște că acțiunea virusurilor hepatice asupra ficatului și a întregului organism se realizează pe căi indirecte, mediate imunologic. Spre exemplu, VHB este lipsit de proprietăți citopatice directe, iar VHC și VHD se caracterizează prin complianța proprietăților citopate cu leziunile hepatocitare induse imun. În patogeneza hepatitelor cronice virale un rol major le revine reacțiilor autoimune, adică reacțiilor lor la componentele proprii ale hepatocitelor (polial-

bumină, lipoproteidă, membrane mitocondriale etc.) [19]. Agresiunea imunologică asupra ficatului întreține procesul inflamator cronic.

Interrelațiile imunității cu substratul neurochimic al depresiilor sunt reflectate în literatura de specialitate. A fost demonstrat că citokinele proinflamatorii (au rol patogenetic în HC virale) contribuie la degradarea triptofanului periferic prin activarea indoleamin-2,3-dioxigenazei și triptofanpirolazei hepatice. În rezultat crește raportul kynurenine/triptofan [3, 20]. Conținutul sporit de kynurenine (neurokynurenine), la rândul său, induce creșterea în continuare a acestor două enzime implicate în metabolismul triptofanului (precursor al serotoninei).

Se presupune influența directă a virusurilor hepatice asupra creierului. Sunt opinii că VHC posedă efect biologic asupra funcției cerebrale, având în vedere reducerea funcțiilor neurocognitive la pacienții cu HCVC, care nu pot fi atribuite uzului de substanțe, coexistenței depresiei sau encefalopatiei hepatice [21]. Sunt relatări că în țesuturile cerebrale (prelevate post-mortem) au fost detectate secvențe genetice ale VHC, ceea ce sugerează posibilitatea implicării VHC în funcțiile SNC, cu dezvoltarea semnelor neuropsihopatologice și reducerea funcțiilor cognitive [21]. Într-un alt studiu a fost examinat țesutul cerebral la 2 pacienți decedați cu hepatită cronică HCVC recurentă după transplant hepatic, care aveau depresie. S-au depistat fragmente de ARN ale VHC. Acest fapt este în favoarea concepției că VHC prin neiroinvasie reprezintă un substrat biologic pentru tulburările neuropsihiatrice (inclusiv depresia) la pacienții cu HCVC [22].

Astfel, putem susține că existența hepatitei cronice virale reprezintă prin sine un factor psihologic stresant de inducere a tulburărilor psihosomatice (mai ales depresive), care deseori determină tabloul clinic și reduc calitatea vieții pacienților cu HC. În rezultat, stresul psihic cronic, îndelungat, implicând o multitudine de mecanisme fiziologice, cu participarea catecolaminelor, hormonilor hipofizari, neuropeptidelor, a mediatorilor-neurotransmițători, a sistemului imun, inevitabil intervine în patogeneza complicată a procesului hepatic. Iar procesele imunopatologice, care determină leziunile hepatice la bolnavii cu hepatite cronice virale, sunt capabile să moduleze activitatea sistemului serotoninergic, conducând spre tulburări afective. Totodată, suferința hepatică, prin intermediul sistemului de enzime MAO (localizate preponderent în ficat) și prin modularea activității triptofanpirolazei hepatice, de asemenea influențează metabolismul serotoninei. În plus, este posibilă și acțiunea directă a virusurilor hepatice asupra SNC, astfel formându-se un cerc vicios de interrelații psihosomatice.

Hepatitele cronice urmează să fie studiate în aspect psihosomatic, existând premise psihologice, psihofiziologice, imunologice, clinico-biologice pentru interacțiunea dintre stresul psihologic și modificările hepatice.

Scopul cercetării a fost studierea interacțiunilor umoral-metabolice și psihosomatice la pacienții cu hepatite cronice virale.

Material și metode

Au fost investigați prin metode clinico-paraclinice 147 pacienți cu vârsta medie de $37,29 \pm 0,89$ ani, cu hepatite cronice virale: B (35 – 23,81%), C (42 – 28,57%) și D (40 – 27,21%), B+C (26 – 17,69%), B+C+D (4 – 2,72%); femei 64, bărbați 83.

Tabloul clinic a fost analizat de pe pozițiile existenței sindroamelor astenic, algic, a simptomelor gastrointestinale etc. la momentul examinării și în aspect retrospectiv. La toți bolnavii au fost efectuate examene de laborator necesare stabilirii diagnosticului de hepatită cronică virală, care au inclus markerii virali pentru infecțiile VHB, VHC, VHD. De asemenea, au fost cercetați indicii biochimici ce caracterizează sindroamele hepatice de bază: citolitic (ALT, AST), colestatic (bilirubina totală și fracțiile, fosfataza alcalină, GGTP, colesterolul), imunoinflamator (analiza generală a sângelui, IgA, IgM, IgG, CIC, T-Ig), hepatopriv (albumina, protrombina).

Pentru elucidarea interacțiunilor psihosomatice la bolnavii incluși în studiu a fost apreciat statutul emoțional cu ajutorul chestionarelor speciale, care permit cuantificarea depresiei (testul Hamilton, HDRS-21). Calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul chestionarului SF-36.

Metodele speciale ale studiului includ parametrii ce caracterizează metabolismul serotoninei (serotonina și triptofanul în sânge, acidul 5-oxindolacetic în urină).

Toți parametrii studiați au fost comparați în funcție de: vârsta și sexul bolnavului, de factorul etiologic (tipul virusului), faza infecției virale, activitatea procesului hepatic, prezența dezechilibrului imunologic, prezența și gradul depresiei.

Rezultatele pacienților cu hepatite cronice virale au fost comparate cu parametrii similari în lotul-martor, care a fost constituit din 29 de persoane practic sănătoase, cu vârsta medie de $30,97 \pm 1,05$ ani.

Rezultate obținute

Testarea pacienților pe scara Hamilton a permis repartizarea lor, în funcție de rezultatele obținute, în următoarele loturi: lotul 0 – lipsa depresiei, 22 pacienți (14,97%), lotul 1 – depresie ușoară, 78 (53,06%), lotul 2 – depresie grad mediu, 37 (25,17%), lotul 3 – depresie severă, 10 (6,80%). Datorită numărului

mic de bolnavi cu depresie severă, pacienții din loturile 2 și 3 au fost reuniți (47 bolnavi cu depresie medie-severă).

Mai mult de o treime din pacienții cu HC virale – 38,78% (57) –, până la momentul depistării bolii nu au prezentat acuze (sau nu le-au dat importanță), considerându-se sănătoși. Cel mai frecvent sindrom prezent la momentul examinării persoanelor cu HC virale cu diferită vechime a diagnosticului a fost sindromul astenic – 144 cazuri (97,96%). Activitatea biochimică a procesului hepatic nu a influențat frecvența apariției simptomelor din cadrul sindromului astenic. Structura sindromului astenic s-a deosebit în funcție de existența și gradul depresiei: iritabilitatea a fost menționată mai frecvent la pacienții depresivi 93,60% (117) versus nondepresivi 45,45% (10) ($p < 0,001$); fatigabilitatea marcată era menționată mai des la persoanele depresive 39,20% (49) ($p < 0,001$) vs nondepressive 1,45% (1); tulburările de somn au fost prezentate mai frecvent de bolnavii cu HC virale cu depresie – 80,00% (100) – versus cei nondepresivi cu 27,27% (6) ($p < 0,001$). Manifestările vegetative, de asemenea, sunt caracteristice pentru sindromul astenic. Frecvența acestora a fost aproximativ aceeași în lipsa și în prezența depresiei.

Alt sindrom frecvent la pacienții cu hepatite cronice este sindromul gastrointestinal, determinat în 70,07% (103) cazuri. Simptomele gastrointestinale au inclus: meteorism, distensie epigastrică postprandială, eructații, pirozis, greață, vome, dereglări de scaun, garguiment intestinal, gust neplăcut în gură. Analiza comparativă a arătat o frecvență mai mare a simptomelor la bolnavii cu HC virale depresivi ($n=125$) versus cei nondepresivi ($n=22$): meteorism – 64,00% (80) vs 36,36% (8), $p < 0,05$; senzație de distensie în epigastru postprandial – 72,80% (91) vs 31,82% (7), $p < 0,001$; pirozis – 26,40% (33) vs 4,55% (1), $p < 0,001$. Eructațiile și scaunul frecvent au fost menționate numai de pacienții cu depresie în 16,00% (20) și 10,40% (13) cazuri.

Mai mult de jumătate – 71,43% (105) – din bolnavii cu HC virală, la internare, au prezentat dureri de intensitate diferită în hipocondrul drept. Apariția durerilor în abdomen la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală este în legătură cu statutul emoțional. S-a apreciat apariția mai frecventă a durerilor în hipocondrul drept, stâng și în epigastru la pacienții cu hepatite cronice virale depresivi versus cei nondepresivi: 76,00% (95) vs 45,45% (10), $p < 0,01$; 36,00% (45) vs 13,64 (13), $p < 0,01$ și 39,20% (49) vs 13,64 (3), $p < 0,01$.

Astfel, tabloul clinic al bolnavilor cu hepatită cronică virală este dominat de sindromul astenic, dispeptic, dureri în hipocondrul drept și în epigastru,

care depind de existența și de expresivitatea depresiei, fiind foarte puțin influențate de sex, vârstă, de faza infecției virale și de activitatea biochimică a procesului hepatic.

Activitatea *enzimelor de citoliză* la pacienții cu HC virale a depășit semnificativ valorile depistate la persoanele sănătoase din lotul-martor: ALT ($1,64 \pm 0,12$ mmol/o.l), AST ($0,83 \pm 0,06$ mmol/o.l) versus ALT ($0,45 \pm 0,02$ mmol/o.l, $p < 0,001$) și AST ($0,20 \pm 0,01$ mmol/o.l, $p < 0,001$). În scopul studierii interacțiunilor psihosomatice în HC virale, diferiți parametri biologici și psihoemoționali au fost analizați în funcție de activitatea procesului hepatic. În baza valorilor transaminazelor s-au constituit 2 grupuri de pacienți: cu activitate minimală (ALT < 2N) ($n=64$) și cu activitate moderată-maximală (ALT > 2N) ($n=83$).

Markerii sindromului de *colestază* (ai bilirubinei totale și directe, FA, GGTP) în HC virale nu s-au deosebit în funcție de prezența și de gradul depresiei. Studiarea parametrilor *imunității umorale* în HC virale a evidențiat valori crescute de imunoglobuline, comparativ cu lotul-martor. Pacienții depresivi au avut concentrații de IgM mai crescute – $208,30 \pm 10,79$ mg% versus bolnavii nondepresivi – $137,64 \pm 15,77$ mg% ($p < 0,001$). Creșterea concentrației de IgA – $261,66 \pm 11,46$ mg% și IgG – $1774,59 \pm 57,39$ mg% în HC virale, comparativ cu lotul-martor – $217,28 \pm 9,16$ mg%, $p < 0,01$ și $1134,93 \pm 31,11$ mg%, $p < 0,001$, nu a avut interferențe cu statutul emoțional al pacienților. CIC erau veridic mai mari în HC virale – $156,33 \pm 20,54$ UDO, în comparație cu lotul-martor – $32,90 \pm 2,05$ UDO, $p < 0,001$. Creșterea CIC a fost mai importantă în prezența depresiei ($175,59 \pm 23,35$ UDO, $p < 0,001$) vs lipsa depresiei ($43,65 \pm 7,83$ UDO).

Dezechilibrul imunologic în HC virale ($n=99$) s-a exprimat și prin creșterea IIR (raportul limfocitelor Ttfr/Ttfs) – $15,69 \pm 2,00$, comparativ cu lotul-martor – $2,79 \pm 0,09$, $p < 0,001$. În lipsa depresiei, acesta este minimal ($7,29 \pm 3,65$), comparativ cu valorile mult crescute în lotul de pacienți depresivi ($17,07 \pm 2,22$, $p < 0,05$).

În lotul de bolnavi cu HC virale s-au determinat valori de *triptofan*, *serotonină* și *5-OIA* mai scăzute – $13,52 \pm 0,50$ mcM/l; $33,92 \pm 0,65$ mcg/l și $4,97 \pm 0,03$ mg/24 ore, comparativ cu lotul-martor – $21,02 \pm 0,96$ mcM/l, $p < 0,001$; $44,93 \pm 0,96$ mcg/l, $p < 0,001$ și $4,97 \pm 0,03$ mg/24 ore, $p < 0,001$. Scăderea valorilor parametrilor metabolismului serotoninei a fost condiționată de: activitatea procesului hepatic, prezența dezechilibrului iminologic, prezența și gradul depresiei.

În lipsa depresiei, serotonină, triptofanul și 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul-martor, iar la pacienții depresivi au constituit $32,31 \pm 0,66$

mcg/l, $11,79 \pm 0,42$ mcM/l, $p < 0,001$ și $4,42 \pm 0,06$ mcM/l, fiind semnificativ mai scăzute versus pacienții nondepresivi: $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$. Depresia ușoară s-a asociat cu indici mai favorabili (serotonina – $35,02 \pm 0,69$ mcg/l, triptofanul – $13,28 \pm 0,52$ mcM/l și 5-OIA – $4,64 \pm 0,07$ mg/24 ore), în comparație cu depresia moderată-severă ($27,81 \pm 1,04$ mcg/l, $p < 0,001$, $9,33 \pm 0,57$ mcM/l, $p < 0,001$ și $4,05 \pm 0,09$ mg/24 ore, $p < 0,001$).

În HC virale, depresia de diferit grad a fost apreciată la 125 (85,03%) bolnavi, în comparație cu lotul-martor – 13,79% (4) cazuri, $p < 0,001$. Scorul Hamilton mediu în HC virale ($14,65 \pm 0,53$ puncte) a depășit punctajul la persoanele sănătoase ($4,72 \pm 0,43$ puncte, $p < 0,001$). Printre factorii ce influențează apariția depresiei în HC virale au fost sexul feminin (punctaj depresiv mai înalt la femei – $16,25 \pm 0,77$ puncte versus bărbații – $13,44 \pm 0,71$ puncte, $p < 0,01$) și vârsta mai mare de 40 de ani (depresie mai frecventă 92,96% (66) și scor mai înalt la vârsta > 40 ani – $16,37 \pm 0,74$ puncte versus pacienții mai tineri – 77,63% (59), $p < 0,01$ și $13,04 \pm 0,72$ puncte, $p < 0,01$). Prezența dezechilibrului imunologic s-a asociat cu depresia mai frecventă, 98,53% (67), și un scor depresiv mai înalt – $17,81 \pm 0,71$ puncte în comparație cu lipsa dezechilibrului imunologic – 73,42% (58), $p < 0,001$ și $11,92 \pm 0,65$ puncte, $p < 0,001$.

Scorul total al *calității vieții* (SF-35) la pacienții cu HC virale a fost mai scăzut ($49,99 \pm 0,90$ puncte) în comparație cu lotul-martor ($74,90 \pm 1,09$ puncte, $p < 0,001$). Au fost analizați factorii cu influență asupra acestui indice. S-au determinat scoruri mai favorabile la bărbați ($52,95 \pm 1,11$ puncte) vs femeile ($46,08 \pm 1,34$ puncte, $p < 0,001$); la persoanele tinere ($52,61 \pm 1,27$ puncte) vs pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani ($47,22 \pm 1,19$ puncte, $p < 0,01$). Activitatea procesului hepatic nu a influențat indicii general al calității vieții. Bolnavii cu HC virale depresivi au acumulat scoruri SF-36 mai joase ($47,20 \pm 0,82$ puncte, $p < 0,001$), în comparație cu bolnavii nondepresivi ($65,67 \pm 0,88$ puncte), iar depresia ușoară ($n=77$) s-a asociat cu punctaje mai favorabile ($51,27 \pm 0,84$ puncte) decât depresia medie-severă ($n=47$) – $49,21 \pm 1,08$ puncte, $p < 0,001$.

Discuții

Ficatul, grație particularităților sale anatomico-fiziologice, este implicat în homeostază. Acest organ participă la reglarea metabolismelor proteic, lipidic, glucidic, hormonal, a tuturor substanțelor biologice active, este implicat în procesele imune [23]. La nivelul ficatului sunt localizate multiple sisteme enzimatice, care asigură funcția „misterioasă” a acestui laborator biologic. Din aceste considerente, orice

suferință hepatică poate să conducă la alterarea capacităților funcționale ale ficatului.

Pentru elucidarea interacțiunilor psihosomatice la pacienții cu hepatite cronice incluși în acest studiu ($n=147$), prin metode biochimice au fost apreciați parametrii ce caracterizează metabolismul serotoninei, deoarece serotonina reprezintă substratul neurochimic al depresiei [1, 14, 15], iar ficatul participă prin sistemele sale enzimatice la realizarea acestui metabolism [18]. În sângele integral s-a determinat concentrația serotoninei și a triptofanului, precursorul serotoninei, iar în urină s-a apreciat excreția nictimală a metabolitului principal al serotoninei – acidul 5-oxiindolacetic (5-OIA).

La pacienții cu HC virale, nivelul mediu al serotoninei a fost mai scăzut versus persoanele sănătoase ($p < 0,001$), cantități subnormale apreciindu-se la circa jumătate dintre bolnavi (48,98%). Reducerea valorilor de serotonină, pe de o parte, este în legătură cu diminuarea concentrației precursorului ei, triptofanului, care de asemenea a fost mai joasă în HC virală versus controlul ($p < 0,001$), iar pe de altă parte, această reducere este cauzată de degradarea excesivă a serotoninei de către MAO.

Se cunoaște că serotonina (5-oxitriptamina) se sintetizează din triptofan ca urmare a proceselor de hidroxilare și decarboxilare, cu participarea enzimelor triptofanhidroxilaza și triptofandecarboxilaza. Aceasta este calea clasică de metabolizare a triptofanului [17]. Însă, în anumite situații, catabolismul triptofanului poate fi stimulat prin inducerea triptofanpirrolazei hepatice și a indoleamin-2,3-dioxygenazei, cu orientarea spre calea kinureninică de degradare, fără a se sintetiza serotonina [20]. Această perturbare a metabolizării triptofanului poate fi consecința diferitor stări patologice, cum ar fi stresul și implicarea axului hipotalamo-pituitar-adrenal [24], existența proceselor inflamatorii și tulburările statutului imun [11, 20], patologia ficatului (mai ales în prezența sindromului de citoliză) [3].

Analiza rezultatelor studiului prezent a constatat interferențe ale activității procesului hepatic cu valorile triptofanului și ale serotoninei. Creșterea activității hepatocitolitice s-a soldat cu reducerea nivelului serotoninei, cauzată de scăderea concentrației precursorului ei în sângele bolnavilor cu HC. Tendința spre 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 $p < 0,001$. De asemenea,

și valorile medii ale serotoninei și triptofanului sunt mai reduse la pacienții cu activitate minimală, versus activitatea moderată-maximală ($p < 0,05$ și $p < 0,05$).

A fost arătat că concentrația serotoninei în creier scade odată cu reducerea cantității ei și a triptofanului în sângele circulant [24]. Opiniile savanților referitor la posibilitatea existenței paralelismului între cantitatea de serotonină din țesutul cerebral și nivelul ei în sânge [10, 14, 25] au servit ca bază pentru cercetarea serotoninei, a precursorului și metabolitului ei la pacienții cu HC virale, în scopul elucidării interacțiunilor statutului lor afectiv cu starea funcțională a ficatului.

În acest context, rezultatele obținute în cercetarea prezentată au susținut pozițiile expuse anterior. Astfel, în lipsa depresiei, acești parametri au avut valori aproximativ similare cu cele obținute în lotul-martor. La bolnavii depresivi, însă, indicii ce caracterizează metabolismul 5-hidroxitriptaminei (triptofanul, serotonina, 5-OIA) au fost veridic mai scăzuți versus controlul ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) și versus lotul fără depresie ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). În prezența depresiei au fost determinate frecvent cifre subnormale ale acestor parametri – 47,20%; 57,60%, 42,40%. Iar bolnavii cu HC virale nondepresivi în totalitate (100%) au avut niveluri normale de triptofan și serotonină. Repartizând contingentul pacienților depresivi conform gradului depresiei, s-a observat că nivelul triptofanului, serotoninei și 5-OIA scade odată cu amplificarea simptomatologiei depresive ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Evidențiind mecanismele cu contribuție asupra modificării indicilor ce caracterizează metabolismul serotoninei la pacienții cu HC virale depresivi, observăm că acest contingent de bolnavi se caracterizează prin tulburări mai accentuate ale verigilor imunității. Chiar dacă activitățile enzimelor de citoliză au fost aproximativ similare în loturile de pacienți cu și fără depresie, reducerea parametrilor sistemului serotoninic în prezența depresiei totuși sugerează importanța hepatocitolizei în menținerea depresiei.

Impactul aspectului psihosomatic al hepatitelor cronice virale este mare și din punctul de vedere al reducerii calității vieții (QL) bolnavilor [6, 7, 22], deoarece anume tulburările afective condiționează scăderea QL în hepatele cronice [26].

Rezultatele studiului nostru au confirmat că și calitatea vieții la pacienții cu HC virale depinde de statutul emoțional (prezența și gradul depresiei). La bolnavii cu HC virale depresivi s-a determinat reducerea indicelui integral al calității vieții și în toate 8 domenii ale chestionarului SF-36, comparativ cu pacienții cu HC virale nondepresivi. Diminuarea punctajelor scârilor ce caracterizează calitatea vieții

a fost mai exprimată în depresia moderată-severă decât în depresia ușoară.

Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeniza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studiarea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibilă doar în condiții de experiment pe animale de laborator. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăți comune cu cea din SNC [27]. Unele cercetări arată scăderea concentrației serotoninei în trombocitele pacienților depresivi [14, 10], dar reducerea serotoninei poate fi apreciată și în sângele integral [25].

Leziunile hepatice din cadrul hepatitelor virale în mare măsură sunt rezultatul acțiunilor mediate imun [19]. Rezultatele acestui studiu arată că pentru pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală este caracteristică creșterea concentrației IgA, IgM, IgG versus grupul de control ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Depresia la bolnavii cu HC virale a fost acompaniată de majorarea IgM versus pacienții cu HC nondepresivi ($p < 0,001$).

Complexele imune circulante determină afectarea extrahepatică în hepatitele virale. La pacienții cu hepatite cronice virale acestea sunt mai înalte decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$). În prezența dezechilibrului imunologic depresia s-a apreciat mai des, comparativ cu bolnavii fără dezechilibru imunologic ($p < 0,001$). Iar modificările în imunogramă de tip autoimun s-au asociat cu scoruri Hamilton mai înalte versus lipsa acestora ($p < 0,001$).

Legătura dintre sistemul imun și creier este mediată de citokine, acestea fiind considerate substrat patofiziologic al depresiei, atât în depresiile ce acompaniază bolile somatice, cât și în depresiile nelegate de boala somatică (episodul depresiv major, distimia) [12]. Numeroși autori consideră că citokinele afectează structurile cerebrale implicate în depresie (axa hipotalamo-pituitar-adrenală) și induc tulburări în metabolismul monoaminergic (inclusiv al serotoninei) [3, 11, 20].

Astfel, putem presupune că mecanismele imunopatologice din infecția cu virusurile hepatice contribuie la dezvoltarea și menținerea reacțiilor psihosomatice depresive, interferând cu dereglările sistemului serotoninic induse de disfuncția hepatică.

Așadar, pacienții cu HC virale sunt supuși acțiunii factorilor stresanți legați de prezența bolii, capabili să inducă reacții depresive. Acestea, prin mecanisme neuromorale și imune, intervin în patogeniza complicată a procesului hepatic. Totodată, afectarea imună a ficatului induce modularea

activității enzimelor implicate în metabolismul serotoninei, iar insuficiența sistemului serotoninic favorizează și menține depresia la acești pacienți. Astfel, la pacienții cu HC virale se formează un cerc vicios de interacțiuni psihosomatice.

Concluzii

A fost determinată existența interacțiunilor dintre statutul emoțional al pacienților cu hepatite cronice virale și expresivitatea tabloului clinic. Au fost stabilite legături ale metabolismului serotoninei cu dezechilibrul imunologic și cu activitatea procesului hepatic. Prezența depresiei a dus la scăderea calității vieții pacienților.

Bibliografie

- Kielcolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R. *Psychoneuro-immunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future*. In: Psychosomatic Medicine, 2002; nr. 64, p. 15-28.
- Moraska A., Campisi J., Nguyen K.T. et al. *Elevated IL-1 β contributes to antibody suppression produced by stress*. In: J. Appl. Physiol., 2002; nr. 93, p. 207-215.
- Schrocksnadel K., Widner B., Bergant A. et al. *Tryptophan degradation during and after gestation*. In: Adv. Exp. Med. Biol., 2003; nr. 527, p. 77-83.
- Lang C.A., Battistutta D., Garrett L.E. et al. *Symptoms and symptom clusters in people living with chronic hepatitis C infection*. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, nr. 18 (2), p. B85.
- Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва, 2001, 252 с.
- Romanciuc I., Lupașco I., Dumbrava V.T. *De ce depinde calitatea vieții la pacienții cu hepatite cronice virale?* În: Curierul Medical, 2012; nr. 3(327), p. 222-224.
- Isikgoz Tasbakan M., Onen Sertoz O., Pullukcu H. et al. *Comparison of quality of life in hepatitis B virus carriers versus chronic hepatitis B virus carriers versus the normal population*. In: Turk. Med. Sci., 2010; nr. 40(4), p. 575-583.
- Modell S., Ising M., Lauer C.I., Holsboer F. *The Munich vulnerability study on affective disorders: neurobiological and psychometric risk factors*. In: Am. Jour. of Medical Genet., Neuropsychiatric Genetics, 2001, nr. 105 (7), p. 596-628.
- Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях*. В: Психиатрия и психофармакотерапия, 2002, № 4 (1), с. 27-34.
- Pivac N., Jacoveljevich M., Muk-Seler D. et al. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentration in depressed patients*. In: Psychiatry Res., 1997; nr. 73(3), p. 123-132.
- Lapin I.P. *Neurokynurenins (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety*. In: Adv. Exp. Med. Biol., 2003; nr. 527, p. 121-125.
- 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; nr. 5(4), p. 389-399.
- Sheridan J.F., Dobbs C., Jung I. et al. *Stress-induced Neuroendocrine Modulation of Viral Pathogenesis and Immunity*. In: Annals of the N-York Academy of Sciences, 1998; nr. 840, p. 803-808.
- Maruzziti D., Presta S., Silvestry S. et al. *Platelet markers in suicide attempters*. In: Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1995; nr. 19(3), p. 375-383.
- Naughton M., Mulrooney J.B., Leonard B.E. *A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders*. In: Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2000; nr. 15(6), p. 397-415.
- Sen S., Brumeister M., Ghosh D. *Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits*. In: Am. J. of Med. Genet. Part B: Neur. Gen., 2003; 127B; 1, p. 85-89
- Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. Москва, 1966, с. 179.
- Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in serum by HPLC with UV and fluorescence detection*. In: Biomed. Chromatogr., 2004 Dec.; nr. 18(10), p. 872-874.
- Dumbrava V.A., Țurcan S. *Deregările imune în bolile ficatului și corecția lor*. Chișinău, 2001, 30 p.
- Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; nr. 5(4), p. 375-388.
- Forton D.M., Tazlor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection*. In: J. Viral. Hepat., 2003, nr. 10 (2), p. 81-86.
- Cutler N., Ac L. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. January 19, 2009. http://www.hepatitiscentral.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
- Dumbrava V.A. *Bolile cronice difuze ale ficatului și diabetul zaharat: explorări clinice, de laborator și instrumentale*. Autoreferatul tezei de d.h.ș.m., Chișinău, 1993, 72 p.
- Russo S., Kema I.P., Fokkema R. et al. *Tryptophan as a Link between Psychopathology and Somatic States*. In: Psychosomatic Medicine, 2003; nr. 65, p. 665-671.
- Clearre A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression*. In: Depres. Anxyety, 1997; nr. 5(2), p. 108-111.
- Gallegos-Orozco J.F. et al. *Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C*. In: Arh. Med. Res., 2003, nr. 34 (2), p. 124-129.
- Kaiser R., Muller-Oerlinghausen B., Filler D. et al. *Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter*. In: Am. J. Med. Gen., 2002; nr. 114(3), p. 323-328.

Inna Vengher,

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu

Tel.: 022 205539; 069 053013

E-mail: inna.vengher@gmail.com