

MECANISME IMUNOLOGICE ASOCIATE CU TULBURAREA METABOLISMULUI SEROTONINEI CA SUBSTRAT BIOLOGIC AL DEPRESIEI LA PACIENȚII CU HEPATITE CRONICE VIRALE

I. VENGHER, V.-T. DUMBRAVA, I. LUPAȘCO,
G. HAREA, E. CHIRVAS, N. TARAN, T. GHELIMICI,
A. GRIBINIUC, E. BEREZOVSCAIA,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

The immunological mechanisms associated to serotonin disturbances like a biological substrate of depression in patients with chronic viral hepatitis

Depression is a frequent comorbid conditions in chronic viral hepatitis and occurs due to the interaction of various mechanisms. We aimed to study parameters of serotonin metabolism (serotonin, tryptophan, 5-oxy-indolacetic acid) and the circulates immune complexes in depressive and nondepressive patients with chronic viral hepatitis (ChVH). We had investigated 147 patients with ChVH. We revealed the emotional state of participants using the Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-21). The serotonin metabolism was appreciated by quantification of serotonin and tryptophan blood-levels and determination of excretion of the 5-oxy-indol-acetic acid (5-OIA) in urine. All patients data were compared with data from the control group (CG) – 29 healthy persons. In patients with ChVH the depressive scores were obtained in 85% of patients. We found the higher levels of CIC in depressive versus nondepressive patients. Serotonin, tryptophan and 5-OIA were lower in patients with ChVH versus CG. We noticed a very significant serotonin, tryptophan and 5-OIA depletion in patients who had depressive scores. In patients with increased values of CIC we determined important decreasing of tryptophan and serotonin. Decreasing of serotonin and tryptophan levels depend on the high transaminases activity. We determined the high prevalence of depression in ChVH (85%). We suppose that developing of depression in ChVH involves the immunological mechanisms, which are responsible for the serotonin and tryptophan depletion and contribute at maintenance of cytolytic processes.

Keywords: hepatitis, depression, serotonin, tryptophan, CIC

Резюме

Иммунологические механизмы, ассоциированные с нарушениями обмена серотонина, в качестве биологического субстрата депрессии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

Депрессия часто сопутствует хроническим вирусным гепатитам (ХВГ) и ее развитие возможно путем взаимодействия различных механизмов. Целью

данного исследования было определение параметров обмена серотонина (серотонина, триптофана, 5-оксиндолацетической кислоты – 5-ОИК) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у депрессивных и недепрессивных больных с ХВГ. Обследовано 147 больных ХВГ. Наличие и степень депрессии определяли с помощью теста Гамильтона-21. Исследование системы серотонина состояло в определении уровней серотонина и триптофана в крови и 5-ОИК в суточной моче испытуемых. Контрольной группой (КГ) послужили 29 практически здоровых лиц. У пациентов с ХВГ депрессия обнаружена в 85% случаев. Концентрация ЦИК была выше у депрессивных больных в сравнении с недепрессивными. Уровни серотонина, триптофана и 5-ОИК были ниже при ХВГ относительно КГ. У больных ХВГ отмечается более выраженное снижение уровня данных показателей при наличии депрессии, чем в ее отсутствии. Пациенты с повышенной концентрацией ЦИК отличались снижением уровней серотонина и триптофана. Снижение данных показателей ассоциировалось с повышенным уровнем трансаминаз. Депрессия была выявлена у 85% пациентов с ХВГ. Развитие депрессии предполагает участие иммунологических механизмов, ответственных за снижение показателей обмена серотонина и способствующих цитолизу.

Ключевые слова: гепатиты, депрессия, серотонин, триптофан, ЦИК

Introducere

Aspectele interacțiunilor psihosomatice în hepatitele cronice virale pe parcursul ultimelor decenii reprezintă o arie de interes științific și sunt studiate în numeroase cercetări. Se discută rolul diverselor mecanisme implicate în dezvoltarea depresiei la pacienții cu hepatite virale. Este recunoscut și dovedit impactul factorilor psihogeni (stresul psihologic cauzat de diagnosticarea bolii, tipul personalității, bariera de rezistență la stres, starea somatică și psihoemoțională preexistentă etc.).

Concomitent cu factorii psihogeni, în hepatitele cronice virale sunt implicați un șir de factori biologici. Există numeroase studii ce confirmă participarea sistemului imun la apariția și menținerea depresiei. Mecanismele citokinice conduc la tulburarea metabolismului serotoninei atât la nivel de receptori pre- și postsinaptici [1], cât și prin redirectionarea metabolizării triptofanului (precursor al serotoninei) pe calea kinureninică, ce are ca rezultat o sinteză scăzută de serotonină. Există și relații despre acțiunea directă a virusului VHC asupra creierului [2-5].

Totodată, se cunoaște că la baza patogeniei hepatitelor virale de asemenea stau mecanismele imune. Modificările verigilor imunității celulare și umorale pot avea impact asupra statutului psihoemoțional al pacienților cu hepatite cronice virale. Rezultatele cercetărilor arată că legătura din-

tre sistemul imun și creier este mediată de citokine [6], acestea afectează structurile cerebrale implicate în depresie (axa hipotalamo-pituitar-adrenală și sistemul monoaminergic) [7].

Citokinele proinflamatorii (IL-1 β , α I-FN, γ -IFN, α -TNF) afectează metabolismul serotoninei prin stimularea indoleamin-2,3-dioxigenazei, ca rezultat scade nivelul de triptofan periferic (precursor al serotoninei) [8]; IL-1, IL-2, α -TNF au proprietatea de activare a sistemului noradrenalinei; IL-1, IL-6, α -TNF favorizează depresia prin stimularea axei hipotalamo-pituitar-adrenale [9].

Numeroși savanți consideră că depresia asociată tratamentului cu preparate de IFN la bolnavii cu hepatite virale de asemenea este mediată de un mecanism citokinic. Ca răspuns la α -IFN se alterează expresia receptorilor serotoninici 5-HT_{2C} prin modificarea 5-HT_{2C} mRNA sub acțiunea adenozin dezaminazelor ARN [8, 9]. Conflictul autoimun a fost propus ca mecanism al depresiei și de savantul Rozanov V.A. (Ucraina), care într-un studiu asupra soldaților cu încercări de suicid a depistat la 40% din ei creșterea în ser a titrului anticorpilor către „antigenul cerebral” (complex proteic, extras din țesutul creierului uman) [10].

Interacțiunile dintre statutul imun și cel emoțional sunt bidirecționale. Astfel, a fost demonstrat efectul imunosupresor al emoțiilor negative – creșterea biosintezei IL-1, IL-3, α -IFN, α -TNF în debutul stresului acut. Există unele dovezi că episodul depresiv major este acompaniat de activarea răspunsului imun, cu creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii, iar tratamentul îndelungat cu antidepressante normalizează răspunsul imun prin IL-6 și proteinele fazei active, *in vitro* antidepressantele măresc concentrația IL-10 [11].

În acest context, noi am emis ipoteza că susceptibilitatea pacienților cu hepatite cronice virale la depresie este condiționată nu doar de factorii psihogeni, dar are și substrat biologic, reprezentat de modificările sistemului serotoninic sub influența tulburărilor de imunitate, existente în infecția cu virusuri hepatice.

Scopul cercetării a fost aprecierea parametrilor ce caracterizează metabolismul serotoninei (serotonină, triptofan, acid 5-oxiindolacetic) și a concentrației complexelor imune circulante la pacienții cu hepatite cronice virale în funcție de prezența și de gradul depresiei.

Material și metode

Au fost examinați 147 pacienți – 84 (57,14%) bărbați și 63 (42,86%) femei – cu hepatite cronice virale B, C, D. Vârsta medie a constituit 37,29 \pm 0,89 ani.

Existența și gradul depresiei au fost determinate cu ajutorul testului Hamilton (HDRS-21). Suma punctelor de la 0 până la 7 se interpretează ca lipsă a depresiei; 8-16 puncte – depresie ușoară, 17-25 puncte – depresie moderată, 26-52 puncte – depresie severă.

Serotonina (5-hidroxitriptamina) a fost apreciată în sângele integral prin metoda fluorimetrică, prin reacție cu dialdehida o-ftalică, pe lungimile de undă 360 nm și 480 nm. Se consideră normală concentrația de serotonină 44 \pm 9 mcg/l (sau 0,3 mcmol/l) [12]. Concentrația triptofanului circulant a fost determinată prin metoda analizei spectrale, la lungimea de undă 254 nm. Concentrație normală se consideră valorile cuprinse între 10,4 și 29,18 mcM/l.

Excreția metabolitului serotoninei, acidului 5-hidroxiindolacetic, a fost apreciată prin determinarea concentrației lui în urina nictimală prin metoda fluorimetrică, pe lungimile de undă: de excitație – 295 nm, de emanație – 330 nm și 550 nm. Excreție normală nictimală a 5-OIA se consideră 5,0 \pm 0,65 mg/24 ore (28,5 mcmol/24 ore) [12].

Parametrii studiați la pacienții cu HC virale au fost analizați în funcție de: vârstă, sex, activitatea procesului hepatic (ALT \leq 2N sau ALT>2N), valorile CIC, prezența și gradul depresiei. S-a făcut comparația cu datele din lotul-martor, constituit din 29 de persoane practic sănătoase. Lotul-martor este comparabil cu lotul de pacienți după criteriile de sex și vârstă.

Rezultate obținute

Rezultatele testului Hamilton au evidențiat loturile de pacienți cu HC virale în funcție de prezența și de gradul depresiei: lot D-0 – lipsa depresiei 22 pacienți (14,97%), lot D-1 – depresie ușoară 78 (53,06%), lot D-2 – depresie grad mediu sau sever 47 (31,87%). În total, depresia de diferit grad în HC virale 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).

În lipsa depresiei, serotonina, triptofanul și 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul-martor, iar la pacienții cu HC virale depresivi acești parametri au constituit respectiv: 32,31 \pm 0,66 mcg/l, 11,79 \pm 0,42 mcM/l și 4,42 \pm 0,06 mcM/l, fiind semnificativ mai scăzute versus pacienții nedepresivi 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).

Parametrii metabolismului serotoninei au fost studiați în funcție de activitatea procesului hepatic. La pacienții cu activitate minimală a procesului hepatic ($n=64$) triptofanul și serotonina au avut concentrații mai mari – $14,75 \pm 0,80$ mcM/l și $35,63 \pm 0,95$ mcg/l versus bolnavii cu activitate moderată-maximală ($n=83$) – $12,57 \pm 0,63$ mcM/l și $32,60 \pm 0,87$ mcg/l, $p < 0,05$ și $p < 0,05$ respectiv. Excreția urinară nictimerală a metabolitului principal al serotoninei, acidului 5-oxiindolacetic, a fost aproximativ similară în procesele hepatice active și în cele cu activitate minimală.

La pacienții cu HC virale a fost studiată concentrația CIC, care a avut valori mai crescute – $156,33 \pm 20,54$ UDO, comparativ cu lotul-martor – $32,90 \pm 2,05$ UDO, $p < 0,001$, acestea fiind expresia dezechilibrului imunologic. Numai pacienții nedepresivi au avut valori ale CIC $43,65 \pm 7,83$ UDO aproximativ similare cu ale subiecților sănătoși, $p > 0,05$. În lotul de bolnavi cu HC virale, acest parametru a fost semnificativ mai înalt – $175,59 \pm 23,35$ UDO, în comparație cu lipsa depresiei, $p < 0,001$. CIC au crescut odată cu amplificarea simptomatologiei depresive, în depresia moderată-severă fiind mai înalte – $249,11 \pm 49,38$ UDO – comparativ cu depresia de grad ușor – $129,64 \pm 21,27$ UDO, $p < 0,05$.

Creșterea activității citolitice a fost acompaniată de majorarea valorilor serice ale CIC, cele mai înalte cifre apreciindu-se în lotul de pacienți cu HC virale cu activitate moderată-maximală ($n=77$) – $224,69 \pm 33,92$ UDO, versus cei cu activitate minimală ($n=60$) – $68,60 \pm 9,27$ UDO, $p < 0,001$.

În acest studiu a fost cercetată și implicarea sistemului imun în tulburarea metabolismului serotoninei. Astfel, în lotul de pacienți cu CIC crescute ($n=68$) au fost mai scăzute valorile triptofanului – $10,91 \pm 0,53$ mcM/l, serotoninei – $31,06 \pm 0,96$ mcg/l și excreția 5-OIA – $4,38 \pm 0,08$ mg/24 ore, versus persoanele fără dezechilibru imunologic ($n=79$) – $15,76 \pm 0,73$ mcM/l; $36,39 \pm 0,79$ mcg/l și $4,62 \pm 0,07$ mg/24 ore ($p < 0,001$; $p < 0,001$ și $p < 0,05$). Ponderea pacienților cu valori subnormale ale acestor parametri de asemenea a fost mai mare în prezența dezechilibrului imunologic – 57,35% (39); 76,65% (46) și 50,00% (34), versus lipsa lui – 25,32% (20); 32,91% (26) și 24,05% (19), $p < 0,001$; $p < 0,001$ și $p < 0,001$.

Discuții

Prevalența depresiei în hepatitele cornice virale a fost estimată de numeroși autori în intervalul de 25-74%. Aceste diferențe de rezultate se explică prin metodologia variată și instrumentele diferite de diagnosticare a depresiei, utilizate în cercetări [13, 14]. Se presupune că în realitate aceste cifrele pot fi mai mari. În studiul nostru am utilizat ca instrument de

măsurare a depresiei Testul Hamilton (HDRS-21) și am determinat scoruri depresive la 85% din pacienții cu HC virale (B, C, D).

O serie de publicații din literatura de specialitate sugerează existența asocierii depresiei cu tulburările de imunitate și activarea răspunsului imun. A fost prezentat rolul citokinelor, inclusiv a interferonului, proteinelor plasmatiche de inflamație acută, imunității celulare [15-18]. Unele studii demonstrează că inflamația poate avea consecințe psihologice. După provocarea răspunsului inflamator acut la persoanele sănătoase, prin mecanisme citokinice, este posibilă apariția simptomelor depresive [17, 18]. Modificările comportamentului la persoanele cu procese inflamatorii de asemenea sunt induse de citokine și au la bază tulburarea activității enzimei indoleamin-2-3-dioxigenaza (implicată în metabolismul serotoninei).

În studiul prezentat a fost cercetată asocierea depresiei și a tulburărilor metabolismului serotoninei cu concentrația CIC. Complexele imune circulante (CIC) se formează prin interacțiunea anticorpilor cu antigenul imunogenic. Se cunoaște că CIC sunt modulatori ai răspunsului imun celular și umoral. CIC posedă capacitatea de a induce a citokinelor și astfel contribuie la inflamație și la leziuni tisulare. Acest tip de afectare a țesuturilor este prezent în diverse patologii. În hepatitele cornice virale CIC reflectă infecția persistentă. Este cunoscut faptul că CIC participă la patogeniza HC virale și sunt responsabile de dezvoltarea manifestărilor extrahepatice [19, 20].

În studiul nostru, pacienții cu HC virale depresivi au avut concentrații de CIC crescute ($p < 0,001$), comparativ cu cei nedepresivi și aceste rezultate corespund cu datele din literatură.

Cercetările consacrate modificărilor de imunitate în depresie arată asocierea cu catabolismul triptofanului și direcționarea lui pe calea kinureninică datorită activării enzimei indoleamin-oxigenaza (echivalența ei hepatică este triptofan-dioxigenaza) [21]. Cu toate acestea, nu toate studiile confirmă relația dintre concentrațiile periferice ale serotoninei și ale triptofanului cu depresia. Unii cercetători sugerează că valorile triptofanului circulant corelează slab cu concentrația lui în lichidul cefalorahidian. Alte studii raportează scăderea concentrației periferice de serotonină și triptofan în depresie [22-24]. Această ipoteză este susținută de cercetările care arată un beneficiu clinic după administrarea triptofanului la pacienții depresivi [25, 26].

Studiul prezentat de noi confirmă ipoteza menționată, deoarece la pacienții depresivi s-au apreciat concentrații de triptofan și serotonină mai scăzute ($p < 0,001$, $p < 0,001$), comparativ cu pacienții

nedeprativi. Scăderile de triptofan și serotonină la pacienții depresivi cu HC virale din studiul nostru s-au asociat cu creșterea concentrației CIC ($p < 0,001$, $p < 0,001$) și au fost mai evidențiate în procesele hepatice cu activitate moderată-maximală ($ALT > 2$) ($p < 0,001$, $p < 0,001$), comparativ cu hepatitele cornice cu activitate minimală ($ALT \leq 2$).

Concluzie

Depresia este un fenomen frecvent în hepatitele cronice virale, care se dezvoltă cu participarea mecanismelor biologice, cum ar fi tulburarea metabolismului serotoninei, influențată de activarea răspunsului imun și de activitatea procesului hepatic.

Bibliografie

- 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*. In: Gut., 2006; nr. 55, p. 1624-1630.
- Forton D.M., Karayiannis P., Mahmud N., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *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*. In: J. Virol., 2004; nr. 78, p. 5170-5183.
- Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; nr. 18, p. 333-338.
- Ibidem.
- Weissenborn K., Krause J., Bokemeyer M. et al. *Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy*. In: J. Hepatol., 2004; nr. 41, p. 845-851.
- Corcos M., Guilband O., Hjalmarsson L. et al. *Cytokines and depression: an analogic approach*. In: Biomed. Pharmacother., 2002; nr. 56, p. 105-110.
- 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.
- Wichers M.C., Koek G.H., Robaey G. *IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity*. In: Mol. Psychiatry, 2004, Oct. 19.
- Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; nr. 5(4), p. 375-388.
- Розанов В.А., Моховиков А.Н., Вассерман Д. *Нейробиологические основы суицидальности*. В: Украинский Медицинский Журнал, 1999; № 14, с. 35-42.
- Maes M. *The immunoregulatory effects of antidepressants*. In: Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2001; nr. 16(1), p. 95-103.
- Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*, том 2. Минск, 2002, с. 426-439.
- Dieperink E., Ho S.B., Thuras P., Willenbring M.L. *A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C*. In: Psychosomatics, 2003, nr. 44(2), p. 104-112.
- Schäfer A., Wittchen H.U., Seufert J., Kraus M.R. *Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review*. In: Int. J. Methods Psychiatr. Res., 2007; nr. 16(4), p. 186-201.
- Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis*. In: Psychosom. Med., 2009 Feb; nr. 71(2), p. 171-186.
- Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. In: Nature Rev. Neurosci., 2008; nr. 9, p. 46-56.
- Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Mashal N.M., Irwin M.R. *Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood*. In: Brain Behav. Immun., 2010, nr. 24(4), p. 558-563.
- Charles L. Raison, Andrew H. Miller. *Is Depression an Inflammatory Disorder?* In: Curr. Psychiatry Rep., 2011; nr. 13(6), p. 467-475.
- Dienstag J.L. *Hepatitis B as an immune complex disease*. In: Semin. Liver. Dis., 1981, nr. 1(1), p. 45-57.
- Tsai J.F., Margolis H.S., Jeng J.E., Ho M.S., Chang W.Y., Lin Z.Y., Tsai J.H. *Circulating immune complexes in chronic hepatitis related to hepatitis C and B viruses infection*. In: Clin. Immunol. Immunopathol., 1995, nr. 75(1), p. 39-44.
- Kraus M.R., Al-Taie O., Schäfer A., Pfersdorff M., Lesch K.P., Scheurlen M. *Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C*. In: Gastroenterology, 2007; nr. 132(4), p. 1279-1286.
- Loftis J.M., Patterson A.L., Wilhelm C.J. et al. *Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: A 16-week prospective study*. In: J. Psychosom. Res., 2013; nr. 74(1), p. 57-63.
- Hasler G. *Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?* In: World Psychiatry, 2010 Oct; nr. 9(3), p. 155-161.
- Maes M., Meltzer H.Y., Scharpé S. et al. *Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression*. In: Psychiatry Res., 1993; nr. 49(2), p. 151-165.
- Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D. *Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan*. In: Pharmacol. Ther., 2006; nr. 109(3), p. 325-338.
- Schaefer M., Winterer J., Sarkar R. et al. *Three cases of successful tryptophan add-on or monotherapy of hepatitis C and IFNalpha-associated mood disorders*. In: Psychosomatics, 2008; nr. 49(5), p. 442-446.

Inna Vengher,

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu,

Tel.: 022 205539; mob.: 069 053013

E-mail: inna.vengher@gmail.com