

СЕРТОНИН КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОТ ГИПОТЕЗЫ К ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

SEROTONIN AS THE PRIMARY CAUSE OF PULMONARY HYPERTENSION: FROM HYPOTHESIS TO CLINICAL PRACTICE

A. Mustafin
R. Nigmatullina
D. Bilalova

Summary. To study the role of dopamine and serotonin systems in the pathogenesis of pulmonary hypertension (PH) in children with congenital heart defects (CHD) defined the concentrations of serotonin (5-HT) and its metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma and platelets using high-performance liquid chromatography (HPLC) in urine by enzyme immunoassay (EI), evaluated their relationship with the degree of PH. Observed the increase of concentrations of 5-HT and 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma in patients with pulmonary hypertension. Defined the high degree of correlation between the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma and urine with the degree of PH. Concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in the urine in the postoperative period decreased in all patients with CHD and reached normal, comparable with the control group values, which makes it possible to consider a method of determining 5-hydroxyindoleacetic acid urine, as a method of assessing of the effectiveness of therapy with PH.

Keywords: serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, congenital heart disease (CHD), pulmonary hypertension (PH).

Мустафин Альвар Альфредович

К.м.н., ассистент, Казанский государственный медицинский университет

Нигматуллина Разина Рамазановна

Д.б.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет

Билалова Диана Фаридовна

Аспирант, Казанский государственный медицинский университет

Аннотация. С целью изучения роли серотонинэргической системы в патогенезе развития легочной гипертензии (ЛГ) у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) определены концентрации серотонина (5-НТ) и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови и тромбоцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и в моче методом иммуноферментного анализа (ИФА), оценили их связь со степенью ЛГ. Выявлено повышение концентраций 5-НТ и 5-ГИУК в плазме у пациентов с легочной гипертензией. Выявлена высокая степень корреляции между концентрацией 5-ГИУК в плазме и моче со степенью ЛГ. Концентрации 5-ГИУК в моче в послеоперационном периоде снизились у всех пациентов с ВПС и достигли нормальных, соизмеримых с контрольной группой, значений, что дает возможность рассмотреть метод определения 5-ГИУК мочи, как метод оценки эффективности терапии при ЛГ.

Ключевые слова: серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК), врожденные пороки сердца (ВПС), дети, легочная гипертензия (ЛГ).

На сегодняшний день существует достаточное количество фактов, доказывающих участие серотонинэргической системы в развитии ЛГ, таких как: выявленная зависимость между использованием во время беременности антидепрессантов из группы блокаторов обратного захвата серотонина и развитием персистирующей ЛГ новорожденных [13, С. 2188–2190]; выявленные повышенные концентрации серотонина в крови 80% пациентов с ЛГ [5, С. 161–168], [7, С. 249–254], [8, С. 241–267], [9, С. 2233–2240]; эпидемия ЛГ в конце XX-го века в Европе у пациентов, принимавших анорексический препарат из группы средств блокирующих обратный захват серотонина [1, С. 609–616]; в эксперименте у крыс не происходит формирование ЛГ в условиях хронической гипоксии при введении им блокаторов 5-НТ₂b серотониновых рецепторов [3, С. 724–731].

У всех пациентов, независимо от причины развития ЛГ, патоморфологические изменения идентичны и характеризуются гипертрофией легочных артерий, фибро-

зом интимы, тромбозом и плексиформными разрастаниями эндотелия. Таким образом, ЛГ определяется, как болезнь васкулярного ремоделирования, при которой теряется контроль за клеточной пролиферацией [15, С. 424–441]. Клиническая картина и морфологические изменения при ЛГ прогрессируют соответственно росту давления в легочных сосудах. Принято различать четыре степени ЛГ в зависимости от давления в легочной артерии.

Классификация легочной гипертензии:

- ◆ I степень — 30–50 мм.рт.ст., пациент не испытывает никаких неприятных ощущений при умеренной двигательной активности, у него не наблюдается одышка, отсутствуют болевые ощущения в районе груди, нет слабости или сильной усталости;
- ◆ II степень — 50–75 мм.рт.ст., умеренная легочная гипертензия представляет собой картину, когда при небольшом увеличении привычной физиче-

Таблица 1. Концентрации серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы	Концентрация (наномоль/л плазмы)			
	Серотонин плазмы	5-ГИУК плазмы	Серотонин тромбоцитов	5-ГИУК тромбоцитов
ВПС с ЛГ	33,6±7,7*	166,7±10,5**^^	1173,0± 158,3	7,6±2,4
ВПС без ЛГ	16,5±3,0	50,0±4,2*	1294,5±184,7	4,7±1,1
Контроль	18,5±2,6	29,9±5,3	1513,5±246,1	6,2±2,8

Примечание: * — статистически значимые различия с контрольной группой, ^ — с группой ВПС без ЛГ; * — p<0,05, ** — p<0,001.

Таблица 2. Изменения концентрации 5-ГИУК в моче и давления в легочной артерии на фоне радикальной коррекции ВПС.

	5-ГИУК мочи (мг/л)		Давление в ЛА (мм.рт.ст.)	
	до коррекции ВПС	после коррекции ВПС	до коррекции ВПС	после коррекции ВПС
ВПС с ЛГ	13,86±2,85	2,87±0,68**	70,84±5,75	31,63±2,67**
ВПС без ЛГ	6,26±0,96	2,16±0,42*	26,73±0,85	20,73±0,60*
Контрольная	2,5±0,6		16,65±0,65	

Примечание: * — статистически значимые различия со значениями до оперативной коррекции ВПС, * — p<0,05, ** — p<0,001.

ской активности отсутствуют вышеперечисленные признаки заболевания, а при значительном увеличении двигательной активности появляется легкое головокружение, одышка, пациент быстро устает;

- ◆ III степень — выше 75–110 мм.рт.ст., незначительная нагрузка вызывает болевые ощущения, головокружение и одышку;
- ◆ IV степень — выше 110 мм.рт.ст., вышеуказанные признаки могут проявляться у пациента даже в состоянии покоя.

В настоящее время терапия, используемая при лечении ЛГ (пероральные антикоагулянты, антагонисты кальциевых каналов, простациклины, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы, кислородотерапия, NO и т.д.) основана в основном на вазодилатационных и антитромботических эффектах [2, С. 733–740], [17, С. 2159–2169], которые являются больше симптоматическими, чем патогенетическими. Данная терапия приводит к временным улучшениям переносимости физической нагрузки, повышает уровень выживаемости при ЛГ, но не влияет на основные патогенетические факторы прогрессирования ЛГ, т.е. на пролиферацию эндотелия и мускуляризацию легочных сосудов.

Последние исследования, направленные на объяснение причин развития ЛГ и поиск новых терапевтических мишеней путем воздействия на ингибирование обратного

захвата серотонина его транспортером [6, С. 756–764], [14, С. L486–497] не дали однозначных ответов.

Цель работы

Изучение роли серотонинэргической системы в патогенезе ЛГ у детей с ВПС. Задачи: 1. Определить концентрации серотонина и его метаболита (5-ГИУК) в тромбоцитах и плазме крови у детей с ВПС с оценкой их связи со степенью ЛГ; 2. Изучить динамику изменения концентраций 5-ГИУК и степени ЛГ у детей на фоне хирургической коррекции ВПС.

Объект и методы исследования

Первая серия. Пациенты (n=47), в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (средний возраст 7,1 лет), были разделены на три группы: 1 группа — больные с ВПС с ЛГ, 2 группа — больные с ВПС без ЛГ, 3 группа — контрольная — дети без ВПС.

Из исследования исключались дети с пороками, имеющими стеноз легочной артерии. В контрольную группу включены здоровые дети без какой-либо органной патологии и признаков инфекционного процесса.

Вторая серия. Проводилось разделение пациентов (n=43), в возрасте от 20 дней до 16 лет (средний возраст 4,2 лет) по группам: 1. Пациенты с ВПС, с высокой ЛГ; 2.

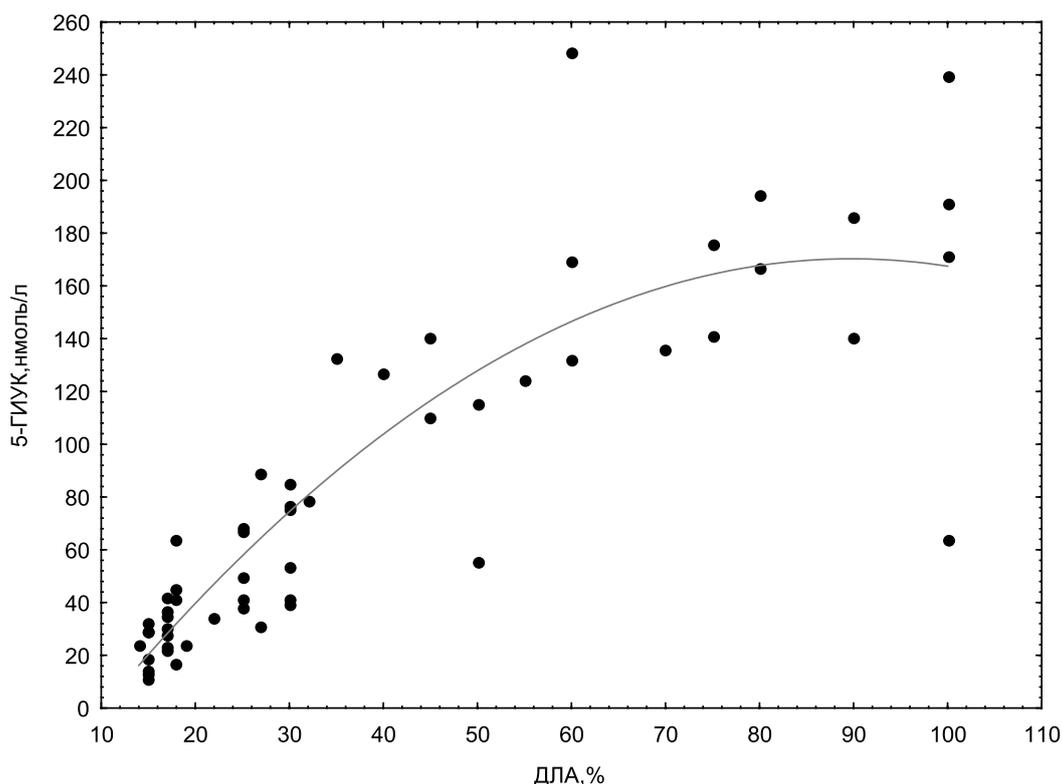


Рис. 1. Зависимость концентрации 5-ГИУК мочи у детей от давления в легочной артерии.

Пациенты с ВПС, без высокой ЛГ; 3. Контроль — дети без ВПС и без ЛГ.

Степень ЛГ определялась методом эхокардиографии по транстрикуспидальному градиенту.

Определение концентрации серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ) и иммуноферментного анализа (ИФА), во второй серии исследований.

Результаты

Первая серия исследований. Определение концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК в тромбоцитах и плазме крови у детей с ВПС методом ВЭЖХ

При сравнении групп выявлены повышенные концентрации серотонина в группе пациентов с ВПС, имеющих ЛГ относительно других групп (таб.1). Корреляция степени ЛГ с концентрациями серотонина не отмечалась.

При сравнении исследуемых групп с высокой достоверностью ($p < 0,001$) выявлено, что пациенты с ЛГ имеют

значительно повышенные концентрации 5-ГИУК плазмы в сравнении с другими группами (таб.1). Причем, повышенные уровни 5-ГИУК плазмы, отмечены даже при низких концентрациях серотонина.

Также выявлена прямая положительная зависимость концентрации 5-ГИУК от величины давления в легочной артерии (рис. 1).

Концентрации серотонина и 5-ГИУК в тромбоцитах пациентов исследуемых групп статистически не отличались.

Вторая серия исследований. Определение изменения концентраций 5-ГИУК в моче методом ИФА и степени ЛГ у детей на фоне проведенной хирургической коррекции ВПС.

По данным исследования концентрация 5-ГИУК в моче у детей с ВПС, имеющих ЛГ, повышена и достоверно отличалась от других групп (таб.2, рис. 2).

Концентрации 5-ГИУК в моче в послеоперационном периоде снизились у всех детей с ВПС в 1,3–8,7 раза и у 27 пациентов из 30 достигли нормальных, соизмеримых с контрольной группой, значений (таб.2, рис. 2).

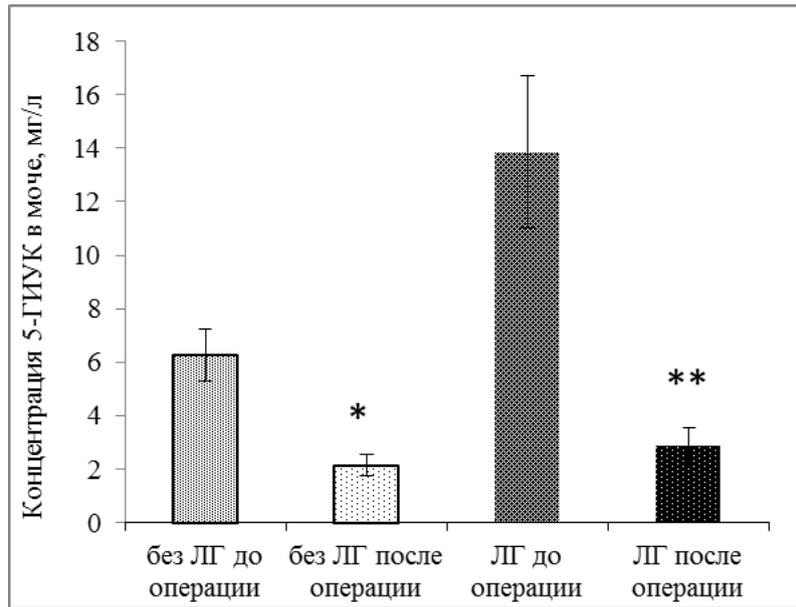


Рис. 2. Концентрация 5-ГИУК в моче до- и после хирургической коррекции ВПС

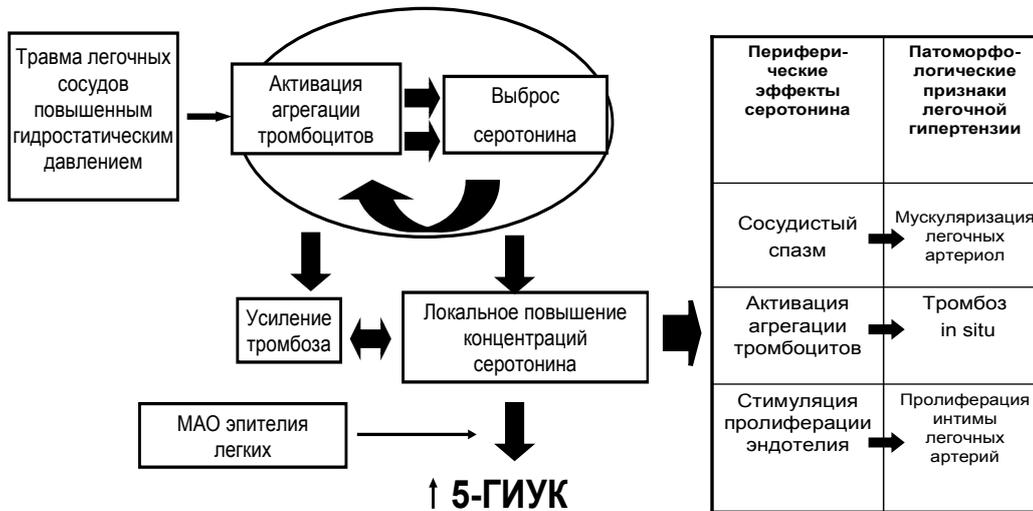


Рис.3. Патогенез развития ЛГ при ВПС с позиции серотонинэргической регуляции

Анализируя полученные результаты, выдвинуто предположение о том, что при ВПС с ЛГ повышенные концентрации серотонина, в 5 раз более высокие, чем в норме, судя по степени увеличения его метаболита 5-ГИУК, достигаются локально в легких на уровне микроциркуляторного русла. Причиной локального повышения концентрации серотонина в сосудистом русле

легких при ВПС является травма повышенным гидростатическим давлением эластичных легочных артерий, которая в месте повреждения запускает агрегацию тромбоцитов, в которых содержится более 99% серотонина крови [4, С. 653–662]. Серотонин, кроме прямого вазоконстрикторного эффекта, обладает митогенным действием, влияя на усиление пролиферации эндоте-

лиальных клеток [10, С. 437–452], [11, С. 527–537], [12, С. 1919–1926], что мы и наблюдаем патоморфологически. Учитывая эти факты, можно предположить следующий механизм патогенеза развития ЛГ (рис. 3).

Известно, что легкое — это орган, в котором происходит основной метаболизм серотонина [16, С. 332–335]. В эндотелиальных клетках сосудов легких под действием фермента моноаминоксидазы (МАО) серотонин метаболизируется в 5-ГИУК, которая впоследствии выводится с мочой. Сопоставляя этот факт и результаты наших исследований (снижение 5-ГИУК мочи после коррекции ВПС и корреляция 5-ГИУК плазмы со степенью ЛГ), можно прийти к выводу, что концентрация метаболита серотонина характеризует степень активности патогенетических процессов при ЛГ. Таким образом, можно предположить возможность применения определения

концентраций 5-ГИУК плазмы крови или мочи для оценки степени тяжести и эффективности лечения при ЛГ.

Гипотеза, основанная на результатах наших наблюдений, наиболее гармонично объясняет все патологические изменения при ЛГ, что является хорошим стимулом для продолжения работы в этом направлении с целью внедрения препаратов группы блокаторов серотониновых рецепторов для терапии ЛГ. А простота, доступность и неинвазивность метода оценки активности процесса ЛГ делают перспективным внедрение определения концентрации 5-ГИУК мочи в лабораторную диагностику степени ЛГ и эффективности ее терапии.

Работа выполнена при поддержке автономной некоммерческой организации «Казанский открытый университет талантов 2.0»

ЛИТЕРАТУРА

1. Abenham L. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension / L. Abenham, Y. Moride, F. Brenot et al. // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 335. — Pp. 609–616.
2. Beghetti M. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension / M. Beghetti, N. Galie' // *J Am Coll Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — Pp. 733–740.
3. Callebert J. Evidence for a control of plasma serotonin levels by 5-hydroxytryptamine (2B) receptors in mice / J. Callebert, J. M. Esteve, P. Herve, K. Peoc'h, C. Tournois, L. Drouet, J. M. Launay, L. Maroteaux // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2006. — Vol. 317(2). — Pp. 724–731.
4. Da Prada M. Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma / M. Da Prada, G. Picotti // *Br j. pharmacol.* — 1979. — Vol. 65. — № 4. — Pp. 653–662.
5. Egermayer P. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension / P. Egermayer, G. I. Town, A. J. Peacock // *Thorax.* — 1999. — V. 54(2). — Pp. 161–168.
6. Gray E. A. Assessment of the serotonin pathway as a therapeutic target for pulmonary hypertension / E. A. Gray, H. Tsuchimochi, J. T. Pearson, T. Sonobe, Y. Fujii, M. Yoshimoto, K. Umetani, M. Shirai, D. O. Schwenke // *J Synchrotron Radiat.* — 2013. — Vol. 20 (Pt 5). — Pp. 756–764.
7. Herve P. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension / P. Herve, J. M. Launay, M. L. Scrobohaci, F. Brenot, G. Simonneau, P. Petitpretz, P. Poubeau, J. Cerrina, P. Duroux, L. Drouet // *Am J Med.* — 1995. — Vol. 99(3). — Pp. 249–254.
8. Hosoda Y. Pathology of pulmonary hypertension: a human and experimental study // *Pathol Int.* — 1994. — Vol. 44(4). — Pp. 241–267.
9. Kereveur A. Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology / A. Kereveur, J. Callebert, M. Humbert, P. Herve, G. Simonneau, J. M. Launay, L. Drouet. — 2000. — № 20. — Pp. 2233–2240.
10. Michel P. Myoendothelial junctional complexes in postobstructive pulmonary vasculopathy: a quantitative electron microscopic study / P. Michel, F. Hu, B. Meyrick // *Exp lung res.* — 1995. — Vol. 21. — № 3. — Pp. 437–452.
11. Pakala R. Effect of serotonin and thromboxane A2 on endothelial cell proliferation: effect of specific receptor antagonists / R. Pakala, C. R. Benedict // *J. Lab. Clin. Med.* — 1998. — Vol. 131. — Pp. 527–537.
12. Pakala R. Mitogenic effect of serotonin on vascular endothelial cells / R. Pakala, J. T. Willerson, C. R. Benedict // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90 (4). — Pp. 1919–1926.
13. Reefhuis J. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn / J. Reefhuis, S. A. Rasmussen, J. M. Friedman, P. Hallberg, V. Odland, V. Sjöblom, C. Chambers, S. Hernandez-Diaz, A. A. Mitchell // *N Engl J Med.* — 2006. — Vol. 354. — Pp. 2188–2190.
14. Ren W. Serotonin transporter interacts with the PDGFβ receptor in PDGF-BB-induced signaling and mitogenesis in pulmonary artery smooth muscle cells / W. Ren, S. W. Watts, B. L. Fanburg // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* — 2011. — Vol. 300(3). — Pp. L486–497.
15. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter / D. Schranz // *Monatsschr Kinder-heilkd.* — 2003. — Vol. 151. — Pp. 424–441.
16. Suhara T. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions / T. Suhara, Y. Sudo, K. Yoshida // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — Pp. 332–335.
17. Zijlstra W. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: Clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies / W. Zijlstra, J. Douwes, E. Rosenzweig, et al. // *J Am Coll Cardiol.* — 2014. — Vol. 63(20). — Pp. 2159–2169.