

Leziunile gastroduodenale cauzate de *Helicobacter pylori* în hepatita cronică virală B

T. Ghelmici, Iu. Lupașco, V.-T. Dumbrava

Catedra Medicină internă nr. 4, Laboratorul Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemitanu"

Chronic Hepatitis B and Gastro-Duodenal Lesions Caused by *Helicobacter Pylori* Infection

The study involved 58 patients with Chronic Hepatitis B (CHB), which were dominated by males - 62.07% (36) and persons younger than 45 years, 65.52% (38). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination of the functional state of the liver, FGDS, and determined the presence of HP in gastric mucosa. Histological and urease methods assessed the degree of colonization of HP in the gastric mucosa from minimum: (+) - gr. A, up to maximum: (+++++) - gr. B. In CHB severity of bacterial infection of the gastric mucosa caused by HP occurs more frequently in men and in patients younger than 45 years, with a maximum degree of activity of hepatic process. The degree of HP infection of the gastric mucosa influences clinical course of disease in CHB. The symptoms of heartburn, vomiting, epigastric pain observed in 100% of cases in a maximum degree of colonisation of HP (gr. B). At the same time the asthenic syndrome, 95.35% (41) and hepatomegaly, 90% (45), chronic gastritis - 77.5%, chronic duodenitis - 88,8% were observed more often. The erosive forms of gastro-duodenal alterations predominated in the group with a significant degree of HP contamination in gastric mucosa. The CHB, gr. B patients, demonstrated significant increase in the activity of AST, increase of Ig A, CIC concentration, and total T-lymphocytes with reduction of B-lymphocytes. The above mentioned data indicate a relationship between the two infections: bacterial-HP and viral-VHB. Persistence of HP infection aggravates immune abnormalities in patients with CHB and promotes the progression of hepatic process.

Key words: chronic hepatitis B, *Helicobacter pylori*

Хронический вирусный гепатит В и поражения гастродуоденальной зоны, вызванные *Helicobacter Pylori*

Обследовано 58 больных хроническим гепатитом В (ХГВ), среди которых преобладали мужчины – 62,07% (36) и лица моложе 45 лет – 65,52% (38). Всем больным проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование функционального состояния печени, ФГС и определено наличие *Helicobacter Pylori* (HP) в слизистой желудка. Гистологическим и уреазным методами оценена степень обсемененности HP слизистой желудка от минимальной (+) – гр. А до максимальной (+++++) – гр. Б. При ХГВ выраженность бактериальной инфекции HP слизистой желудка чаще наблюдается у мужчин и у лиц моложе 45 лет, при максимальной степени активности печеночного процесса. Степень инфицирования HP слизистой желудка оказывает воздействие на клиническое течение болезни при ХГВ. При выраженном обсеменении (гр. Б) симптомы изжоги, рвоты, боли в эпигастрии отмечены в 100% случаев. Чаще наблюдался астенический синдром - 95,35% (41) и гепатомегалия - в 90% (45) случаев, хронический гастрит - 77,5%, хронический дуоденит - 88,8%. Эрозивные формы преобладали в группе со значительной степенью обсемененности HP слизистой желудка. В обследованной группе Б больных ХГВ было отмечено достоверное повышение активности АСТ, увеличение концентрации Ig А, ЦИК, общие Т-лимфоциты и снижение В-лимфоцитов. Приведенные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между двумя инфекциями: бактериальной-HP и вирусной-VHB. Персистенция HP усугубляет иммунные нарушения у больных ХГВ и способствует прогрессированию печеночного процесса.

Ключевые слова: хронический гепатит В, *Helicobacter pylori*.

Introducere

Hepatita cronică virală B (HCV B) rămâne până în prezent cea mai importantă problemă a hepatologiei. La nivel mondial aproximativ 1 mlrd. de persoane au suportat infecția VHB, dintre care ≈ 300 mln. persoane sunt purtători cronici (după prezența HBsAg). În pofida existenței vaccinului contra virusului hepatitic B, numărul bolnavilor cu HCV B rămâne destul de impunător în întreaga lume, inclusiv în Republica Moldova, preponderent în populația adultă, la care ponderea cirozelor hepatice de etiologie virală este destul de mare. Prevalența și incidența hepatitelor cronice virale B a crescut de la 328,9 și 41,9 (2005) până la 454,5 și 57,3 (2009) la 100000 de locuitori. În creștere este prevalența și incidența cirozelor hepatice de etiologie virală B, care au constituit 30,5 și 7,4 (2005), iar în 2009 - 50,1 și 10,8 la 100000 locuitori. Din aceste considerente este importantă depistarea factorilor, care favorizează evoluția hepatitei cronice (HC) în ciroză hepatică (CH). În ultimele decenii, în literatură au apărut comunicări referitor la rolul infecției *Helicobacter pylori* (HP) în progresarea HC în CH, în apariția carcinomului hepatocelular (CHC). Însă, până în prezent, în Republica Moldova, cercetările privind rolul HP

sunt foarte puține (Ghelmici T., Lupașco Iu., Dumbrava V.-T.) și conțin date despre modificările zonei gastroduodenale în hepatita cronică virală C. Nu mai puțin importantă este studierea frecvenței și caracterului afectării gastrice și duodenale cauzate de HP la pacienții cu HCV B.

Scopul studiului: studierea frecvenței și caracterului afectării zonei gastroduodenale, cauzată de HP, la pacienții cu HCV B.

Material și metode

Au fost investigați 58 de pacienți cu HCV B cu diferit grad de activitate a procesului hepatic: cu activitate minimală - 70,69% (40), activitate moderată - 22,41% (13), maximală - 6,9% (4). Din numărul total de pacienți, bărbații au predominat - 62,07% (36), iar femeile au constituit 37,93% (22). Pacienții cu vârsta până la 45 de ani au alcătuit 65,52% (38), iar cei cu vârsta după 45 ani - 34,48% (20). La toți pacienții au fost determinați markerii hepatitei virale B (HBs Ag, HBe Ag, Anti HBs, Anti Hbcor, Anti HBe), la necesitate ADN-VHB, markerii hepatitei virale C (Anti VHC). Funcția hepatică a fost evaluată în baza criteriilor elaborate în protocoalele naționale pentru hepatita cronică virală B (2008). În studiu au fost incluși pacienți cu HCV B fără patologii somatică asociată gravă în anamneză și în

Tabelul 1

Divizarea pacienților cu HCV B în funcție de sex, vârstă, activitatea procesului hepatic și gradul de infectare a mucoasei gastrice cu HP

Indicii	Total		Grupul A: grad minim de infectare cu HP		Grupul B: grad maxim de infectare cu HP		
	N	%	N	%	N	%	
Vârsta	≤ 45 ani	38	65,52	4	10,53	34	89,47
	≥ 45 ani	20	34,18	1	5	19	95
Sexul pacientului	Bărbați	36	62,07	2	5,56	34	94,45
	Femei	22	37,93	3	13,64	19	86,36
Activitatea	minimală	41	70,69	4	9,76	37	90,24
	moderată	13	22,41	1	7,69	12	92,31
	maximală	4	6,9	-	-	4	100

prezent. La toți pacienții a fost efectuată fibrogastroduodenoscopia cu biopsia mucoasei și cercetarea morfologică ulterioară a biopstatului. Prezența HP în mucoasa gastrică a fost apreciată concomitent prin 2 metode: ureazică și histologică. Totodată a fost apreciat gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică: de la minimală (+) la maximală (+++++). În baza gradului de infectare a mucoasei gastrice, bolnavii au fost divizați în 2 grupe: A - 8,62% (5) și B - 91,38% (53). Majoritatea pacienților examinați au suportat în anamneză hepatită virală acută (HAV) - 51,72% (30), intervenții chirurgicale - 18,96% (11) sau traume - 5,17% (3). Abuzul de alcool a fost recunoscut doar de 3,45% (2) pacienți. Patologia gastrică în anamneză a fost constatată la 27,58% (16) pacienți cu HCV B. Sindromul astenic a fost constat la majoritatea pacienților - 74,14% (43), durerea în hipocondrul drept - la 67,24% (39), în hipocondrul stâng - la 31,01% (18), în epigastru - 15,52% (9), hepatomegalia a fost depistată la 86,2% (50), mai rar splenomegalia - 8,62% (5). Sindromul dispeptic a fost diagnosticat la 58,62% (36), pirozis - 5,27% (3), eructații - 3,45% (2), vomă - 1,72% (1). Destul de frecvent a fost constat meteorism intestinal - 48,28% (28), rareori diaree - 1,72% (1).

Datele prezentate în tabelul 1 relevă, că la pacienții cu activitate maximă a HC, diseminarea mucoasei gastrice a constituit 100% (4). În anamneză la pacienții cu grad înalt de infectare a mucoasei cu HP (gr. B), patologia gastrică a fost constatată în 27,58% (16), intervenții chirurgicale au suportat 18,96% (11), iar HAV- 90% (27) pacienți. În grupul B toți pacienții au acuzat prezența pirozisului - 5,27% (3), vomei - 1,72% (1). Destul de frecvent la pacienți s-a constat meteorism intestinal - 90,43% (27), durerile epigastrale au fost constatate în 15,52% (9), durerile în hipocondrul drept - în 92,31% (36), în cel stâng - în 94,44% (17), hepatomegalia în 90% (45). Modificările constatate permit să concluzionăm, că activitatea procesului hepatic influențează gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică la pacienții cu HCV B. În același timp, infectarea cu bacteria respectivă determină manifestările clinice, atât din partea patologiei hepatice, cât și a patologiei gastrice.

În HCV B investigarea endoscopică gastrică și duodenală a relevat prezența gastritei la 84,48% (49) pacienți, inclusiv afectare erozivă în 10,34% (6). Cercetarea morfologică a biopstatelor mucoasei gastrice a constat prezența gastritei la 36% (33), inclusiv superficiale - la 33% (15), atrofice - 39% (18). La pacienții cu HCV B, cu grad pronunțat de diseminare a bacteriei în mucoasa gastrică, gastrita atrofică a fost constatată în 94,44% (17), iar cea superficială în 93,33% (14) și au fost

Tabelul 2

Modificările histologice ale mucoasei zonei gastro-duodenale la pacienții cu HCV B

Indicii	Pacienți HCV B n = 58		Gr. A		Gr. B	
Gastrită:						
superficială	23	39,71	2	8,69	21	91,31
eritematoasă	18	31,03	3	16,67	15	83,33
erozivă	6	10,34			6	100
Duodenită:						
superficială	18	31,03	2	11,12	16	88,88
erozivă	22	37,93	2	9,09	20	90,91
Deformație ulcero-cicatriceală	13	22,41			13	100
Ulcer duodenal	3	5,17			3	100

Tabelul 3

Indicii stării funcționale hepatice la pacienții cu HCV B în funcție de gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică

Indicii	Gradul de diseminare a mucoasei gastrice cu HP		
	Gr. A (minim) +	p	Gr. B (maxim) +++++
ALT	1,26 ± 0,29		1,6 ± 0,27
AST	0,49 ± 0,10	< 0,05	0,8 ± 0,12
Ig A	2,26 ± 0,23	< 0,01	3,48 ± 0,32
Ig M	2,08 ± 0,43		1,89 ± 0,17
Ig G	16,78 ± 1,8		17,89 ± 1,39
Le	5,4 ± 0,19	< 0,01	6,3 ± 0,23
CIC	58,8 ± 14,7	< 0,01	147,9 ± 22,1
B-If	46,04 ± 4,6	< 0,05	31 ± 3,5
Lf-T totale	48,5 ± 2,23	< 0,01	57,1 ± 2,2
Lf-T active	38,45 ± 2,8		43,6 ± 3,1
Lf-T helperi	41,3 ± 3,5		45,2 ± 3,1
T c	12,3 ± 2,4		11 ± 2,2

depistate mult mai frecvent comparativ cu pacienții cu grad minim de diseminare a HP. În cadrul investigării duodenale endoscopice la pacienții cu HCV B au fost diagnosticate manifestările duodenitei cronice în 68,96% (40) cazuri, inclusiv modificările erozive - în 37,93% (22). Ulcerul duodenal a fost diagnosticat în 5,17% (3), iar afectarea ulcero-cicatriceală a fost constatată la 22,41% (13) pacienți (tab. 2).

La pacienții din gr. B activitatea transaminazei AST s-a constat crescută considerabil (0,80 ± 0,12) comparativ cu pacienții din gr. A (0,49 ± 0,10) (tab. 3). La pacienții cu

diseminare considerabilă a mucoasei gastrice cu HP (gr. B), sindromul imuno-inflamator s-a manifestat prin creșterea leucocitelor în sânge ($6,3 \pm 0,23 \times 10^9$, $p < 0,01$), creșterea concentrației Ig A ($3,48 \pm 0,32$ g/l, $p < 0,01$) și CIC ($147,9 \pm 22,1$ UDO, $p < 0,01$) versus indicii analogici constatați la pacienții gr. A ($5,4 \pm 0,23 \times 10^9$; $2,26 \pm 0,32$ g/l; $58,8 \pm 22,1$ UDO).

În grupul B de pacienți cu HCV B s-a constatat creșterea T-limfocitelor totale ($57,1 \pm 2,20\%$, $p < 0,01$), scăderea numărului B-limfocitelor ($57,1 \pm 2,20\%$, $p < 0,05$) comparativ cu indicii similari atestați la pacienții grupului A.

Discuții

Datele prezentate, denotă o interrelație puternică între HC de etiologie virală B și infectarea bacteriană a mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori*. La pacienții cu HCV B cu grad maxim de activitate a procesului hepatic, în 100% cazuri s-a constatat infectare considerabilă a mucoasei gastrice cu HP. Totodată, expresivitatea infecției bacteriene HP, influențează frecvența sindroamelor dispeptic și astenic, hepatomegaliei, gastritei și duodenitei cronice, inclusiv formele erozive, ulcere duodenale, la pacienții cu HCV B. Rezultatele noastre coincid cu cele obținute de unii cercetători, care au relevat o frecvență mare de depistare a HP în mucoasa gastrică la pacienții cu HC și CH [1, 2]. După datele lui Chen și coaut. [3] infectarea mucoasei gastrice cu bacteria HP la pacienții cu HCV B, în prezența HBs Ag sau HBe Ag, a constituit 92,9% (26/28), iar la pacienții cu CH de etiologie virală VHB - 95,5% (42/44). Infiltrația inflamatorie în regiunea antrală a stomacului a fost depistată la 76,9% (20/26) cazuri. La pacienții cu CH de etiologie virală VHB s-au depistat anticorpi la *H. pylori* la 73%, versus rezultatele grupului de control - 52% [4]. În alte studii [5], cu cercetarea pacienților cu HCV B, au fost depistați anticorpi anti-HP la un procent considerabil de pacienți (până la 86%). Totodată, unii autori nu au constatat interdependență între infecția persistentă VHB și infectarea bacteriană a mucoasei gastrice cu HP, fapt care poate fi explicat prin criterii diferite de includere a pacienților în grupele de studiu. Atrage atenția faptul depistării modificărilor considerabile a răspunsului imun la pacienții cu HCV B cu grad înalt de diseminare a HP în mucoasa gastrică, care se manifestă prin nivel crescut al Ig A, CIC, al limfocitelor-T totale și scăderea limfocitelor-B. Este cunoscut faptul, că Ig A posedă proprietăți unice: își păstrează timp îndelungat structura, limitează inducerea răspunsului sistemic, asigurând apărare efectivă a mucoaselor de diferiți agenți patogeni (bacterii și viruși), inclusiv a celei gastrice și duodenale [9]. Probabil, creșterea în serul sanguin a Ig A, CIC, limfocitelor-T, la pacienții cu infecție mixtă (bacteriană și virală) la pacienții cu HCV B reprezintă răspunsul organismului la prezența procesului inflamator în mucoasa gastrică și parenchimul hepatic. În literatură există date care relevă, că mucoasa gastrică poate fi afectată nu numai de prezența în ea a *H. pylori*, dar și de prezența virusurilor B, C, a neutrofilelor activate și limfocitelor [10]. Este demonstrat faptul, că limfocitele CD4, care infiltrază mucoasa, și celulele epiteliale, produc citokine antiinflamatoare: IL1, IL2, IFN- α etc., care mențin procesul inflamator în mucoasa gastrică infectată cu *H. pylori* [6]. Răspunsul imun, care se formează cu participarea T-helperilor și limfocitelor citotoxice, conduce la lezarea în continuare a epitelului, lamina propria a membranei

mucoase și nu asigură nu numai eliminarea *H. pylori*, dar după datele noastre, în HCV B, favorizează afectarea concomitentă a țesutului hepatic, fapt confirmat de creșterea activității AST la pacienții cu diseminare maximă a HP.

Concluzii

1. La pacienții cu HCV B, o infectare mai pronunțată a mucoasei gastrice cu HP, s-a depistat la bărbați, la persoanele cu vârsta până la 45 de ani și la pacienții cu grad maxim de activitate a procesului hepatic.

2. În HCV B a fost constatată influența expresivității infecției bacteriene cu HP asupra frecvenței sindroamelor dispeptic (100%) și astenic (95,35%), precum și asupra hepatomegaliei (90%).

3. La pacienții cu HCV B cu diseminare considerabilă a HP, destul de frecvent au fost diagnosticate gastrita cronică (77,5%), duodenita cronică (88,88%), inclusiv formele lor erozive, ulcerele duodenale și modificările lor ulcero-cicatriceale.

4. În HCV B a fost stabilită interdependența între gradul de infectare a mucoasei gastrice cu HP și activitatea aminotransferazelor (AST), modificările imunității umorale (creșterea Ig A, CIC) și celulare (creșterea limfocitelor-T și scăderea limfocitelor-B). Acest fapt demonstrează participarea HP în apariția și progresarea patologiei hepatice și persistența HP în afectarea asociată a zonei gastro-duodenale.

Bibliografie

1. Keeffe JO, Gately CM. Natural killer cells receptor T-lymfocite. Innormal and *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Helicobacter*. 2008;13:500-505.
2. Gun CH, Lundreg A, Azem J. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection-bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production. *Infect. Immun*. 2005;73(3):1482-1490.
3. Chen NL, Bai L, Deng T, et al. Expression of hepatitis B virus antigen and *Helicobacter pylori* infection in gastric mucus of patients with Chronic liver disease. *J. Hepatobiliary Pancreat Dis. Int*. 2004;3(2):223-225.
4. Avenaud K, Marais A, Monteiro L, et al. Detection of *Helicobacter pylori* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1431-1439.
5. Ponzetto A, Pellicano Redaelli A. *Helicobacter pylori* infection in patients with hepatitis C virus positive. Chronic liver disease. *New. Microbiol*. 2003;26:321-328.
6. Lindholm C, Qaiding M, Jarbink Jonroth H, et al. Induction of chemokine and cytokine responses by *H. pylori* in human stomach explants. *J. Scand. J. Gastroenterol*. 2001;30(10):1022-29.
7. Moon-Jung Goo, Mi-Ran Kihye-Rim Lee. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab. Invest*. 2009;89:1291-1303.
8. Shavakini A, Rhodadustan M, Zagarghandi M, et al. Seroprevalence of antihelicobacter pylori antibodies in hepatitis B and C patients with cirrhosis a case-control study. *J. of Research in Medical Scienc*. 2007;12(6):293-297.
9. Денисов Н, Ивашкин В, Лобзин Ю, и др. Эффективность эрадикации *H. pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфофункциональных изменений слизистой желудка. *Росс. Журнал Гастроэнтерол*. 2007;73:40-45.
10. Мудров В, Нелюбин В. Особенности противоспалительной цитокиновой регуляции иммунного ответа на *H. pylori*-инфекцию. *Иммунология*. 2004;6:364-367.

Corresponding author

Ghelmici, Tatiana, cercetător științific

Catedra Medicină internă nr. 4

Laboratorul Gastroenterologie

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205545

E-mail: tghelmici@yahoo.com

Manuscript received August 03, 2010; revised manuscript December 02, 2010