

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE URTICARIEI CRONICE RECIDIVANTE ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA *HELICOBACTER PYLORI*

Vera ONU¹, Diana HAPUN¹, Elina BERLIBA¹,
Anatolie GRIBINIUC¹, Marina CASAPCIUC², Iraida
SEREBRIANSCHP², Natalia PISCIALINICOVA²,

¹ Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală nr. 4,
USMF N. Testemițanu,

² Spitalul Clinic Republican

Summary

Clinical and paraclinical features of relapsed chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori* infection

The aim of the study was to evaluate the clinical and paraclinical features of relapsed chronic urticaria (RCU) associated with *Helicobacter pylori* (HP) infection. We performed a retrospective study of patients hospitalized in the Allergology Department of the Republican Clinical Hospital. The study contained a predefined number of 60 patients with chronic urticaria, to whom was performed FEGDS with biopsy and determination of HP infection. Patients were divided in to two groups with and without the *H.pylori* infection.

In the study group is not determined a more clear manifestation of the eruptive syndrome than in the reference group.

In the analysis of examined data we determine a high prevalence of dyspeptic syndrome in patients with RCU and positive *H. pylori*, but it is similar in the group of patients without *H. pylori*. Abdominal pain syndrome and astheno-vegetative syndrome are found in a small number of cases.

In the presence of inflammatory process at the gastroduodenal level (swelling and redness), attested to FEGDS, increase titer of anti-HP IgG to 36,7% of patients, in contrast to erosive-ulcerative processes in which has not been determined titer increase of anti HP IgG.

In patients with RCU and HP + are determined simulta-

neous inflammatory gastroduodenal pathology in 100%, values that insignificant prevail compared with the control group (96,6%). Only 13,3% of patients had erosive-ulcerous gastroduodenal inflammatory processes, and in the reference group 20% of patients.

Keywords: relapsed chronic urticaria, *Helicobacter Pylori*

Резюме

Особенности клинических и лабораторных данных при хронической рецидивирующей крапивнице в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori*

Цель исследования – оценка особенностей клинических и лабораторных данных хронической рецидивирующей крапивницы (ХПК) в сочетании с инфекцией *Helicobacter Pylori* (HP). Было проведено ретроспективное исследование 60-ти пациентов, госпитализированных в отделение аллергологии Республиканской Клинической Больницы с диагнозом хронической крапивницы, которым были проведены ФГДС и биопсия для выявления *Helicobacter Pylori*. Пациенты были распределены в 2 группы: по 30 больных: с инфекцией *H. Pylori* и без. В группе исследования не определяются более выраженные проявления кожного синдрома, в сравнении с контрольной группой. При анализе полученных данных определяется высокая распространенность симптомов диспепсии как у больных ХПК и *H. pylori*+, так и у больных ХПК и *H. pylori*-. Болевой абдоминальный синдром и астено-вегетативный синдром определяются в небольшом количестве случаев. При наличии воспалительного процесса gastroduodenальной области (припухлость и покраснение), выявленным ФГДС, растет титр IgG анти- HP у 36,7% пациентов, в отличие от эрозивно-язвенных процессов, где не определилось повышение этого титра. У пациентов с ХПК и HP+ выявляется воспаление gastroduodenальной области в 100% случаев, что незначительно преобладает по сравнению с контрольной группой (96,6%). Только у 13,3% пациентов выявляются эрозивно-язвенные воспалительные процессы gastroduodenальной области, а в контрольной группе – у 20% больных.

Ключевые слова: хроническая рецидивирующая крапивница, *Helicobacter Pylori*

Introducere

Urticaria cronică recidivantă (UCR) este una dintre cele mai des întâlnite boli de piele în practica alergologică. Urticaria este o patologie cu prevalența cuprinsă între 15% și 30% în populația generală și se subdivide în 2 grupe mari, a căror prevalență constituie: 25% urticarie acută și 5% urticarie cronică, afectând preponderent persoanele apte de muncă. Aceasta se întâlnește mai frecvent la femei, având o prevalență de 61%, alte studii denotă o prevalență de 3,4 ori mai mare la femei decât la bărbați. Factorii etiologici implicați în apariția maladiei pot fi depistați doar la mai puțin de 10% din bolnavi. În calitate de cauze determinante ale UCR au fost mult timp con-

siderate infecțiile cronice și infestările parazitare, dar acest lucru nu a fost dovedit pe deplin [8, 10].

În Republica Moldova, rata incidenței prin alergodermatoze în anul 2010 constituia 28357 (79,6%) la 10000 de locuitori, pe când în 2013 valorile au fost estimate la 31097 (94,5%) la 10000 de locuitori. Prevalența alergodermatozelor în 2010 a constituit 30290 (85%), iar în 2013 – 33631 (94,5%) la 10000 de locuitori. Printre dermatozele alergice un rol aparte și foarte important îl are urticaria [1].

UCR pe fundalul patologieilor gastrointestinale este descrisă în mai multe studii clinice. Cercetările recente demonstrează legătura dintre UCR și bolile aparatului digestiv [7, 8, 9]. Odată cu descoperirea *Helicobacter pylori* (HP), probabil cea mai frecventă infecție cronică bacteriană întâlnită la om, posibilitatea considerării acestei bacterii în calitate de factor etiologic pentru urticaria cronică recidivantă a devenit o ipoteză proactivă, însă după datele literaturii de specialitate, nu toți autorii susțin relația dintre UCR și infecția cu HP [9, 10, 11].

Circa 60% din populația Terrei este infectată cu *H. Pylori*. În țările în curs de dezvoltare, 70-90% din populație e infectată cu HP, iar în statele dezvoltate – 25-50% [10]. În Republica Moldova, infecția cu HP constituie 74% din populația generală [5].

Sudiile inițiale, efectuate pentru a verifica interferența UCR cu HP+, au arătat prevalența înaltă a infecției HP la pacienții care suferă de UCR și rate înalte de remitere a urticariei după terapia de eradicare [3, 6, 9, 10, 11].

Rolul etiopatogenetic al infecției HP+ în apariția UCR în prezent este puțin elucidat. Unii autori susțin legătura dintre HP și UCR, argumentând-o prin rezultatele obținute în cercetări, alții însă neagă această relație, axându-se pe rezultatele altor studii clinice. Astfel, elucidarea rolului declanșator al HP în lanțul patogenetic determinant al UCR rămâne în continuare o problemă de studiat.

Materiale și metode

Lotul comun de studiu a inclus un număr de 60 pacienți cu urticarie cronică recidivantă, internați în secția de Alergologie a IMSR SCR, în anul 2013, cărora li s-a efectuat FEGDS cu biopsie și s-a determinat prezența sau absența infecției cu *H. Pylori*. În funcție de statutul infecției cu *H. Pylori* la pacienții cu UCR, eșantionul a fost divizat în 2 loturi de studiu:

- I grup – pacienți cu UCR și infecție cu *H. Pylori* pozitiv (30 persoane);
- II grup – pacienți cu UCR și infecție cu *H. Pylori* negativ (30 persoane).

Lotul de bază și lotul de referință au fost cercetate statistic în funcție de mai multe variabile, acumulate datorită chestionarului de studiu, care includea:

date referitoare la sex, vârstă, mediul de trai (urban/rural); sindromul cutanat (forma, dimensiunile, durata menținerii, când apare; prezența componentului hemoragic), prezența pruritului, prezența edemului Quincke; relația cu medicamentele, alimentele și substanțele chimice; prezența sindroamelor dispeptice, algic abdominal, astenovegetativ; boli concomitente, date obiective, investigații paraclinice (analiza generală a sângelui – eozinofilele, anti-HP IgG, IgE totală, FEGDS, coprocultura).

Datele necesare au fost transpuse în format electronic, în Programul *Microsoft Office Excell 2013*, și cercetate statistic prin pachetul de analiză a datelor *Analysis ToolPak și/sau IBM SPSS v. 22* (Statistical Package for the Social Sciences). Au fost estimați indicii absoluți și cei relativi (odds ratio), iar adițional s-au aplicat metodele: statistică descriptivă, statistică inferențială prin analiză bicaudală în testul exact de probabilitate Fisher a tabelelor de contingență, testul t-Student cu varianță inegală.

Rezultate și discuții

Durata bolii în ambele loturi este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de durata bolii

Durata bolii (ani)	UC și HP+		UC și HP-	
	Abs.	%	Abs.	%
Până la 2 ani inclusiv	15	50	14	46,6
>2 ani – până la 5 ani	8	26,7	8	26,7
> 5 ani	7	23,3	8	26,7

Durata medie a UC în asociere cu *H. Pylori* este de 3,65±4 ani (minim – 0,5; maxim – 17), iar în lotul de control (neinfecțati cu *H. Pylori*) – 5,43±7,23 ani (minim – 0,5; maxim – 25), diferența fiind statistic nesemnificativă (t-test cu varianță inegală: t=44, p=0,23).

În grupul de studiu analizat nu se determină o manifestare mai evidentă a sindromului cutanat față de grupul de referință (tabelul 2). În cadrul cercetărilor efectuate de Abdou A.G. și colaboratorii săi, s-a stabilit că gravitatea UC la pacienții HP+ este cu mult mai mare decât la cei HP-, însă această afirmare nu a fost confirmată în studiul propriu [9].

Tabelul 2

Activitatea sindromului cutanat

Activitatea sindromului cutanat	UC și HP+		UC și HP-		p *
	Abs.	%	Abs.	%	
Ușoară (1-2 puncte)	3	10	0	0	0,23
Moderată (3-4 puncte)	18	60	19	63,3	1
Severă (5-6 puncte)	9	30	11	36,7	0,78

Notă:* – prin criteriul Fisher bicaudal

Analizând rezultatele obținute, am determinat o prevalență înaltă a sindromului dispeptic la bolnavii cu UCR și *H. Pylori* pozitiv, dar care este similară și în grupul pacienților fără HP. Sindromul algic-abdominal și astenovegetativ se înregistrează într-un număr mai mic de cazuri în ambele loturi, durerea fiind mai frecventă în lotul de referință (tabelul 3).

Tabelul 3

Asocierea sindromului dispeptic, algic-abdominal și astenovegetativ la pacienții din lotul cazurilor și lotul de referință

Sindrom	Simptome	UC și HP+		UC și HP-		p *
		Abs.	%	Abs.	%	
Sindromul dispeptic	Total	26	86,66	27	90	1
	Meteorism	21	80,76	20	74,07	0,74
	Senzație de amar în cavitatea bucală	8	30,76	10	37,04	0,77
	Piroziz	6	23,07	10	37,03	0,37
	Xerostomie	5	19,23	0	0	0,02
	Greață	4	15,38	4	14,81	1
	Constipație	4	15,38	5	18,51	1
	Diaree	4	15,38	10	37,03	0,11
	Scădere ponderală	2	7,69	1	3,7	0,61
	Disconfort	2	7,69	1	3,7	0,61
	Garguiment intestinal	0	0	1	3,7	1
	Eructații	0	0	1	3,7	1
	Sindromul algic-abdominal	Total	16	53,33	19	63,33
Dureri în epigastru		10	62,5	11	57,89	0,52
Dureri în hipocondrul drept		8	50	9	47,36	1
Dureri în hipocondrul stâng		3	18,75	0	0	0,08
Dureri în etajul abdominal superior		2	12,5	7	36,84	0,13
Dureri abdominale difuze	2	12,5	0	0	0,2	
Sindromul astenovegetativ	Total	12	40	12	40	1

Notă: * – prin criteriul Fisher bicaudal

Dintre componentele sindromului dispeptic predomină balonarea și senzația de amărăciune în cavitatea bucală. În alte studii realizate pentru determinarea sindroamelor dispeptic, dolor abdominal și astenovegetativ la pacienții cu UC și HP+ și la cei cu

UC și HP-, s-au obținut rezultate similare cu cele din studiul efectuat [8, 9, 11].

În studiu, la grupul de bază am determinat prezența relației între inflamația mucoasei gastro-duodenale și titrul crescut de Ig G anti-HP (mai mult de 5 IU/mL) (tabelul 4).

Tabelul 4

Relația dintre procesul inflamator al mucoasei și titrul IgG anti-HP

	UC și HP+		UC și HP-	
	Abs.	%	Abs.	%
Proces inflamator gastroduodenal	30	100	29	96,7
IgG anti-HP				
IgG pozitiv (>5 IU/mL)	11	36,66	-	-
Nu erau date	17	56,66	-	-
IgG negativ (<5 IU/mL)	2	6,66	-	-

În prezența procesului inflamator la nivel gastroduodenal, atestat la FEGDS, crește titrul IgG anti-HP la 36,7% pacienți; sau posibil într-un procent mai mare, însă în lipsa investigațiilor este imposibil de apreciat cu siguranță. Se evidențiază o dependență directă între procesul de inflamație (edem, hipereemie) a mucoasei gastroduodenale și titrul crescut de IgG anti-HP, spre deosebire de procesele inflamatorii eroziv-ulceroase, în care nu s-a determinat creșterea titrului de IgG anti-HP.

După datele expuse de С. П. Черницкой, la o persistență îndelungată a microorganismului la bolnavii cu alergii (UC spontană, dermatită atopică), se observă diminuarea frecvențelor apariției și a titrului de Ac anti-HP, în comparație cu bolnavii fără alergii, fapt ce demonstrează nu lipsa infecției, ci epuizarea răspunsului imun la această categorie de pacienți. Însă, odată cu acutizarea bolilor concomitente din zona gastroduodenală la bolnavii cu alergii și la cei fără manifestări alergice, se înregistrează o frecvență mai mare a apariției și un titru mai înalt de Ac anti-HP, îndeosebi în ulcerele duodenale, ceea ce denotă că cu cât este mai mare procesul de afectare a mucoasei gastrice (acutizarea procesului inflamator local, procesul ulceros acut), cu atât e mai ridicat și numărul de Ac anti-HP [7, 9, 10, 11].

La pacienții cu UCR și HP+ se determină concomitent patologii inflamatorii gastroduodenale în 100%, valori ce predomină nesemnificativ față de grupul de referință: doar 13,3% din pacienți prezintă procese inflamatorii eroziv-ulceroase gastroduodenale, iar în lotul de referință – 20% pacienți (tabelul 5).

Tabelul 5

Ponderea patologiei digestive în urticaria cronică

	UC și HP+		UC și HP-		p *
	Abs.	%	Abs.	%	
Leziuni inflamatorii ale mucoasei gastrice (edem și hiperemie)	30	100	29	96,6	1
Prezența procesului inflamator eroziv-ulcerativ	4	13,33	6	20	0,73
<i>Cantitatea de HP la nivelul mucoasei gastrice</i>					
Pacienți cu bacterii rare (inclusiv cei cu notarea „HP s-a depistat”)	18	60	-	-	-
Bacterii numeroase	8	26,66	-	-	-
Bacterii numerabile	4	13,33	-	-	-

Nota: * – prin criteriul Fisher bicaudal

Cantitate de HP în mucoasa gastrică: în 60% cazuri – bacterii rare+ (inclusiv cei cu notarea „s-au depistat”), 26,66% – bacterii numeroase+++; 13,33% – bacterii numerabile++. Aceste date relevă faptul că predomină pacienții la care cantitatea de HP este mică (+ sau ++). Un grup de cercetători au raportat că la bolnavii HP+, inflamarea mucoasei gastrice (edem și hiperemie) s-a depistat mai frecvent decât procesele inflamatorii eroziv-ulcerative [8, 9]. Cea mai remarcabilă constatare a savanților, în urma cercetărilor efectuate în acest domeniu, a fost faptul că pacienții care au avut remisie clinică a bolii după terapia de eradicare contra HP, au fost cei la care cantitatea de microorganism la nivelul mucoasei gastrice este cu mult mai mare, sugerând ideea că concentrația microorganismului ce colonizează mucoasa gastrică are o mare importanță în apariția simptomelor clinice ale urticariei cronice și legătura directă strânsă dintre ele [9, 10].

IgE totală cu valori înalte are tendință de răspândire mai mare în lotul cazurilor UC și H. Pylori+ (tabelul 6).

Tabelul 6

Repartizarea pacienților după cantitatea de IgE totală

		UC și HP+		UC și HP-		p *
		Abs.	%	Abs.	%	
IgE totală	Valori >100IU/ml	5	16,7	3	10	0,7
	Valori <100IU/ml	6	20	7	23,33	0
	Nu s-a efectuat testul	19	63,3	20	66,66	1

Notă: * – prin criteriul Fisher bicaudal

În multe studii efectuate peste hotare, rezultatele obținute determină creșteri ale titrului de IgE totală [3, 9].

Dismicrobismul determinat prin coprocultură, în ambele loturi: diferența ponderii este statistic nesemnificativă ($p > 0,05$ computat prin test Fisher bicaudal). La pacienții cercetați cu dismicrobism se determină o prevalență în ambele grupuri – atât în cea de studiu, cât și în cel de control – a: 1) florei condiționat patogene (*Proteus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* etc.); 2) *Enterococcus* și 3) *Clostridium*. După gradele de severitate, prevalența cea mai mare o au gradele I și II în ambele grupuri de cercetare. În studiul efectuat în Rusia, dismicrobismul intestinal la bolnavi cu patologii alergice (UC și EQ și AB) s-a stabilit în 96,7% cazuri. Se determină că atât la cei cu HP+, cât și cu HP- dintre pacienții cu urticarie, frecvența dereglărilor microbiocenozei intestinale este înaltă [7, 9].

Tabelul 7

Repartizarea după valorile eozinofilelor

Eozinofile (%)	UC și HP+		UC și HP-		p *
	Abs.	%	Abs.	%	
≤5	28	93,3	29	96,6	1
>5	2	6,6	1	3,3	0,99

Notă: * – prin criteriul Fisher bicaudal

Ponderea eozinofiliei în loturile de studiu a fost minimală (tabelul 7). Eozinofilele sunt celule predominant tisulare, localizate în condiții fiziologice preponderent în TGI, unde asigură protecția contra patogenilor. Infiltrația eozinofilică a altor țesuturi crește în procese inflamatorii și frecvent decurge independent de eozinofilia sangvină, sugerând astfel existența mecanismelor specifice pentru extravazarea eozinofilelor. Asero R. și coautorii raportează absența eozinofiliei sângelui periferic în urticaria cronică, date cu care a fost concordant și studiul nostru [2].

Concluzii

1. Manifestările clinice sunt similare atât la cei cu UC și HP+, cât și în grupul de referință cu UC și HP-.

2. În ambele grupuri cercetate, modificările mucoasei gastroduodenale, după datele FEGDS, sunt asemănătoare: leziunile inflamatorii (edem și hiperemie) prevalează preponderent asupra celor eroziv-ulcerative.

3. IgG anti-HP în titre mari corelează cu procesul inflamator (edem, hiperemie) gastroduodenal, spre deosebire de cel eroziv-ulcerativ, în care valorile IgG anti-HP nu sunt ridicate.

4. IgE totală cu valori ridicate are tendința de răspândire mai mare în lotul cazurilor (UC și HP+), decât în grupul de referință (UC și HP-).

5. Se determină dismicrobism intestinal la toți pacienții cărora li s-a efectuat coprocultura, în ambele loturi, după gravitate predominând gradele I și II.

6. Eozinofilia sângelui periferic a fost practic absentă la pacienții cu urticarie cronică în ambele grupuri incluse în studiu.

Bibliografie

1. Andrieș L., Berezovscaia E., Carauș M., Gorelco T., Țărălungă L., Casapciuc M., Cazacu G., Golovatiuc L., Lungu V. *Maladiile alergologice: aspecte epidemiologice, patogenetice, clinice, de diagnostic, tratament și profilaxie. Recomandări metodice*. Chișinău, 2010, 36 p.
2. Asero R., Cugno M., Tedeschi A. *Eosinophils in chronic urticaria: supporting or leading actors?* In: World Allergy Organ J., 2009, vol. 2, no. 9, p. 213 - 217.
3. Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R. *Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages*. In: Nat. Immunol., 2005, vol. 6, p. 1123-1132.
4. Onu V. *Urticarie. Ghid practic*. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2006, 212 p.
5. Peltec A., Dumbravă V. T. *Infecția Helicobacter Pylori*. Chișinău: Causa Mundim, 2005, 156 p.
6. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria*. In: Allergy, 2009, vol. 64, p. 1417–1426.
7. Астафьева Н.Т., Борзова Е. Ю., Горячкина Л. А., et al. *Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей*. В: Российский Аллергологический Журнал, 2009, № 1, с. 51-59.
8. Голубчикова П. Н., Данилычева И. В., Реброва О. Ю. *Ретроспективный анализ анамнестических и клинко-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей*. В: Российский Аллергологический Журнал; 2011, № 4, с. 23-33.
9. Себекина Оксана. *Особенности течения крапивницы у больных с хеликобактер ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта*. Диссертация. Москва, 2011, 103 с.
10. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. *Инфекция Helicobacter Pylori в практике*. Санкт-Петербург: ИнформМед, 2011, 152 с.
11. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология и иммунология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, с. 460-610.

Vera Onu, dr. med., conf. univ.,
 Departamentul Medicină Internă,
 Disciplina Gastroenterologie,
 USMF Nicolae Testemițanu
 Tel.: 069867790, 060554544