

ROLUL HELICOBACTER PYLORI IN HEPATITA CRONICA VIRALA C

Tatiana Ghelimici – cercet. şt.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. şt. med.,
Iulianna Lupaşco – conf. cercet., dr. şt. med.,

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
tel. 022 205539, 069323554, glmtt14@gmail.com

Rezumat

Acest studiu a inclus 69 de pacienţi cu hepatită cronică, printre care au dominat bărbaţi, 66,7% (46), persoane mai mari de 45 ani, 53,6% (37). La toţi pacienţii au fost efectuate toate investigaţiile clinice, de laborator şi instrumentale şi, a fost studiată starea funcţională a ficatului, FGDS şi aprecierea prezenţei bacteriei *Helicobacter Pylori* (HP) în mucoasa gastrică. Prin metodele ureazică şi histologică s-a apreciat gradul contaminării de colonizare a bacteriei HP în mucoasa gastrică, de la minim (+) grA până la maxim (+++++) gr. B. În HCV-C, severitatea infecţiei bacteriene cu HP în mucoasa gastrică mai frecvent la bărbaţi şi creşterea activităţii procesului hepatic. Gradul infectării cu bacteria HP în mucoasa gastrică influenţează clinic la evoluţia HCV-C. Formele erozive ale alterărilor gastroduodenale predomină în grupa cu infectarea maximală a bacteriei HP în mucoasă gastrică. La pacienţii cu HCV-C grupa B s-a demonstrat o creştere maximă a activităţii ALT, concentraţie IgA şi titrului anticorpilor antifosfolipidici cu reducerea trombocitelor. Toate aceste date indică o relaţie între două infecţii: - bacteria HP şi virusul hepatic – C. Persistenţa infecţiei bacteriei HP agravează dereglările imune la pacienţii cu HCV-C şi duce la progresarea procesului hepatic.

Cuvinte-cheie: hepatită cronică virală C, *Helicobacter Pylori*

Summary. Role of *Helicobacter* infection in patients with HCV chronic hepatitis

The study involved 69 patients with chronic hepatitis C (CHC), with predomination of males - 66,7% (46) and persons older than 45years, 53,6% (37). All patients have been evaluated clinically, laboratory and instrumental examination of the functional state of the liver, FGDS, as well as the presence of HP in gastric mucosa. Histological and urease methods assessed the degree of HP colonization in the gastric mucosa from minimum, (+) - group A, up to maximum (+++++) - group B. The severity of bacterial infection of the gastric mucosa caused by HP in CHC patients occurs more frequently in men with a maximum degree of activity of hepatic process. The degree of HP infection of the gastric mucosa influences clinical course of disease in CHC. The erosive forms of gastro-duodenal alterations predominated in group with a significant HP contamination of gastric mucosa. The CHC, gr.B patients demonstrated significant increase in the activity of ALT, IgA and antiphospholipid antibodies with reduction of thrombocytes. The above mentioned data indicate a relationship between two infections HP and chronic viral infection C. Presence of persistence of HP infection aggravates immune abnormalities in patients with CHC and promotes the progression of hepatic proces.

Key words: chronic hepatitis C, *Helicobacter Pylori*

Резюме. Хронический вирусный гепатит C ассоциированный с инфекцией *Helicobacter Pylori* (HP)

Обследовано 69 больных с хроническим гепатитом C (ХГС) среди которых преобладали мужчины и лица старше 45 лет. Всем больным проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование функционального состояния печени, ФГС и определено наличие *Helicobacter Pylori*(HP) в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Гистологическим и уреазным методами оценена степень обсемененности HP в СОЖ от минимальной (+)-гр. А до максимальной (+++++) гр. Б. При ХГС выраженность бактериальной инфекции СОЖ чаще наблюдается у мужчин и у лиц старше 45 лет при максимальной степени активности печеночного процесса. Степень инфицирования HP СОЖ оказывает воздействие на клиническое течение болезни при ХГС-С. В обследованной гр.Б было отмечено достоверное повышение активности АЛТ, концентрации Ig A и титра антифосфолипидных антител и снижено количество тромбоцитов. Приведенные данные свидетельствуют о наличие взаимосвязи между двумя инфекциями: бактериальной-HP и вирусной ВНС. Персистенция HP усугубляет иммунные нарушения у больных ХГС и способствует прогрессированию печеночного процесса.

Ключевые слова: хронический гепатит C, *Helicobacter Pylori*

Introducere. În ultimele decenii se detectă sporirea frecvenţei afecţiunilor hepatice, în special la populaţia aptă de muncă, astfel creând un impact socio-economic negativ în populaţie. Maladiile hepatice cronice sunt afecţiuni sistemice, iar hepatita cronică ocupă circa 40% dintre aceste afecţiuni. Hepatita cronică C rămâne în atenţia specialiştilor necătând

la reuşitele evidente în patogenia şi terapia acestei maladii. După datele OMS circa 1 mln de persoane cu HCV decedează din cauza complicaţiilor: ciroza hepatică, hepatocarcinomul şi hemoragiile tractului digestiv superior acute şi manifestări extrahepatice [11]. Afectarea tractului digestiv la pacienţii cu HCV infecţia a fost depistată în 87% [7] în 37% se dez-

voltă gastropatia portală [14]. La pacienții cu HCV, infecția în 85% în mucoasa gastrică a apreciat bacteria *Helicobacter Pylori* [9]. În ultimii ani, câteva studii au relatat observații asupra implicării *H. Pylori* în patogeniza afecțiunilor enterohepatice, pe când alte studii au raportat prevalența sporită a *H. Pylori* în afecțiunile hepatice de etiologie HCV: steatoza, hepatita, ciroza sau cancer [1.2.3.5] (tab. 1).

Scopul studiului nostru constă în aprecierea datelor clinico-imunologice și biochimice, titrului anticorpilor antifosfolipidici (AFL) în ser.

Material și metode

Etapa inițială de lucru constă din 69 de pacienți cu HCV-C 46 bărbați și 23 femei, cu vârsta de la 18 până la 60 ani. Diagnosticul hepatita cronică a fost stabilită pe baza datelor clinice și de laborator, cu aprecierea sindromelor hepatice de bază. La toți pacienții a fost constatată prezența anti HCV (ELISA 11), și ARN HCV (metoda PCR). Concomitent au fost făcute - ultrasonografia cavităților abdominale, gama-scintigrafia ficatului. Evaluarea mucoasei gastrice a fost efectuată prin metode endoscopice și histologice. Pacienții au fost testați paralel la prezența *Helicobacter Pylori* prin două metode - histologică și ureazică rapidă, cu aprecierea gradului diseminării HP în mucoasa gastrică. În baza gradului de infectare, bolnavii au fost divizați în 2 grupe - gr. A-24,6% (17) (+) infectarea min. și gr. B-75,4% (52) (+++++) infectarea înaltă. La toți bolnavii s-a apreciat titrul anticorpilor antifosfolipidice (AFL) în sânge. Lotul martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată.

Rezultatele preliminare: În investigarea endoscopică gastrică și duodenală au relevat prezența gastritei la 72,4% (50) de pacienți inclusiv și afectarea erozivă în 7,2% (5) cazuri. Cercetarea morfologică a biopstatelor mucoasei gastrice a constat prezența gastritei la 62% (43) din pacienți, inclusiv superficiale - la 32% (22), atrofile - 30% (21). La pacienții cu HCV-C, cu grad pronunțat de diseminare a bacteriei *Helicobacter Pylori* în mucoasa gastrică, gastrita

atrofică a fost constatată histologică în 71% (15), iar superficială în 77% (17) și au fost depistate mult mai frecvent comparativ cu pacienții de grad minim de diseminare a HP. În cadrul investigațiilor duodenale endoscopice la pacienții cu HCV-C au fost diagnosticate manifestările duodenale cronice în 72,5% (50) cazuri, inclusiv modificări erosive - în 46,4% (32) pacienți. Ulcerul duodenal a fost diagnosticat în 5,8% (4), afectarea ulcero-cicatricială a fost constatată la 13% (9) pacienți (tab. 2).

La pacienții cu HCV-C, cu grad pronunțat de diseminare a bacteriei în mucoasa gastrică-gr.B, gastrită erozivă a fost depistată în 80% (4) pacienți, iar în gr. A-20% (1), eritematoasă-72% (16) în gr. B, și în gr. A-28% (6) pacienți. Duodenită-erozivă-gr. B-75% (8), gr. A-25% (8), deformație ulcero-cicatricială a bulbului duodenal gr. B 77% (7), gr. A-23% (2). La pacienții din gr. B activitatea transaminazei ALT s-a constat crescută considerabil comparativ cu gr. A. La pacienții din gr. B a fost constatată creșterea titrului anticorpilor antifosfolipidici (AFL) (23,8+0,6) sec, scăderea numărului a trombocitelor (219,55+14,5) 10⁹ comparativ cu indicii similari atestați la pacienții grupului A - 248,6+10,60.) 10⁹ și AFL-19.8+0.6 sec. Statutul imun-humoral Imunoglobulinele - IgA în gr. B - 291,25+8 g/l a fost apreciat considerabil mai crescut în comparație cu gr. A- 200+6g/l respectiv. IgM gr. B 200.7+17.25 g/l în gr. A 167.3+14.8 g/l.

Discuții

Datele prezentate denotă o interrelație strânsă dintre virusul HCV și infectarea bacteriană a mucoasei cu *Helicobacter Pylori*. La pacienții cu HCV-C cu grad maxim de activitate a procesului hepatic în 75.2% cazuri s-a constat infectarea considerabilă cu bacteria HP a mucoasei gastrice. În decursul studierii vârstei și genului pacienților, a fost depistată o predominanță a persoanelor cu o vârstă mai mare de 45 ani în grupa B (83,5%), în grupa A -16% și bărbați în grupa B – 73% (36), grupa A-22% (10).

Adinolfi L.E. [13] în studiul multicentric a arătat că evoluția bolii depinde în general de vârstă, apar-

Tabelul 1

Divizarea pacienților cu HCV C în funcție de sex, vârstă, activitatea procesului (conform citolizei) 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	32	46,4	11	34	21	66
	≥ 45 ani	37	53,6	6	16	31	83,5
Sexul pacientului	Bărbați	46	66,7	10	22	36	73
	Femei	23	39,3	7	30	16	70
Citoliză Activitatea (ALT) mcmol/l	Minimală < 1	5	56,5	10	14,5	29	42
	Moderată <2,1	22	31,9	4	5,8	18	26
	Maximală > 2,1	8	11,6	3	4,4	5	7,2

Tabelul 2

Investigarea endoscopică a zonei gastroduodenale la pacienții cu HCV C

Indicii	Pacienții HCV C n = 69		Gr. A grad minim de infecare cu HP.		Gr. B grad maxim de infecare cu HP.	
	N	%	N	%	N	%
Gastrită:						
Superficială	23	33,3	7	31	16	69
Eritematoasă	22	31,9	6	28	16	72
Erozivă	5	7,2	1	20	4	80
Duodenită:						
Superficială	18	26,1	5	27	13	73
Erozivă	32	46,4	8	25	24	75
Deformație ulcero-cicatricială	9	13	2	23	7	77
Ulcer duodenal	4	5,8			4	100
Modificări histologice în mucoasa gastrică						
Gastrită	N	%				
Superficială	22	32				
Atrofică	21	30				

Tabelul 3

Cercetări de laborator la pacienții cu HCV C în funcție de gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică și imunitatea umorală.

Indicii	Gradul de diseminare a mucoasei gastrice cu HP		
	Gr. A (minim) +	P	Gr. B (maxim) ++++
IgA (g/l)	200±6	>0,01	291,25±2,15
IgM (g/l)	167,3±14,8	> 0,01	200,7±17,25
IgG (g/l)	1868,±109,3	>0,01	1796,85±103,3
Trombocite 10 ⁹	248, 6±10,6	>0,01	219,55±14,5
AFL sec.	19,8±0.6	>0,01	23,8± 0,6

nență la sexul masculin, consumul de alcool, factorii metabolismului, cât și nivelul viremiei.

Grupa savanților în decursul cercetării zonei gastroduodenale la pacienții cu virusul hepatitei, au fost depistate leziuni ale tractului gastrointestinal în 73,7% cazuri, gastrita cronică 13% cazuri, esofagite în 23,7% cazuri. În cercetarea morfologică în mucoasa gastrică au dominat procese atrofile. În 85% cazuri a fost depistat *Helicobacter Pylori* [8].

Лобзин Ю.В. [9] a depistat patologia gastro-intestinală la pacienții cu hepatita C în 76,3% cazuri, gastrite în 70,9% cazuri, duodenite în 47,25% cazuri. În 80% cazuri a fost depistată bacteria *Helicobacter Pylori* și morfologic a fost definită gastrita superficială ceea ce coincide cu datele noastre, și permite să sugerăm că asociația virală și bacteriană este un factor în înfrângerea mucoasei gastrice și a duodenului la pacienții cu hepatita virală C.

Ridicarea nivelului IgM, IgG în grupa B dovedește că HP provoacă disfuncția sistemului imunitar: insuficiența protecției a imunității celulare îndeosebi a helperilor (CD4+) legată de creșterea Tlimfocitelor (CD8+) și majorarea sintezului imunoglobulinelor serice M și G. Este predominanța imunității umorale. [15] Ridicarea nivelului IgA în grupa B se poate datora unei creșteri a lichidului de răcire sau a fracțiunii

secretorii pentru a proteja mucoasa gastrică împotriva bacteriilor și virușilor.

Este cunoscut faptul că virusului HCV C ca și a bacteriei HP aparține rol crucial în apariția și dezvoltarea stresului oxidativ, cât și apariției anticorpilor Antifosfolipidice cu scăderea trombocitelor și progresarea procesului inflamator (tab. 3) [4.6.10].

Datele sus menționate aduc la modificări marcate ale parenchimului hepatic care confirmă creșterea valorilor ALT la pacienții gr. B cu gradul maxim de infecție cu bacteria *Helicobacter Pylori*.

Concluzii:

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

2. La pacienții cu HCV C cu diseminare considerabilă HP, destul de frecvent au fost diagnosticate gastrita cronică 72,4% (50), duodenita cronică 91,5% (63), inclusiv formele lor erozive, ulcere duodenale și modificările lor ulcero-cicatriciale.

3. În HCV-C a fost stabilită interdependența între gradul de infecție a mucoasei gastrice cu HP și activitatea aminotransferazelor (ALT), mărirea titrului anticorpilor antifosfolipidici și scăderea numărului trombocitelor. Acest fapt demonstrează participa-

rea HP în apariția și progresarea patologiei hepatice și persistența HP în afectarea asociată a zonei gastroduodenale.

Bibliografie

1. El-Masry S., El-Shahat M., Badra G., Aboel-Nour M., Lotfy M. *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients. *J Glob Infect Dis* 2010; 2(1): 4.
2. Dore M., Mura D., Deledda S., Maragkoudakis E., Pironti A., Realdi G. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(8): 521.
3. Pellicano R., Ménard A., Rizzetto M., Mégraud F. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? *The Lancet Infect Dis* 2008; 8(4): 254–260.
4. Ceeiello A., Bortolott N. Total plasma antioxidant capacity predict trombosis-prone status in NIDDM patients. *diabetes Care*. 1997, 20, 1589.
5. Le Roux-Goglin, E. Varon. C. *Helicobacter* infection induces podosome assembly in primary hepatocytes. *Em.J.Cell*. 2012 9 1161-70.
6. Cicconi V., Carloni E., Franceschi F. Disappearance of antiphospholipid antibodies syndrome after *Helicobacter Pylori* eradication. *Am.J.Med*. 2001 aug. 111 (2) 163-4.
7. Simon K. Endoscopy in the diagnosis of chronic hepatitis C-diagnosis and therapy depending on the phase of diseases progression and liver regeneration. *Przegl. Epidemiol*. 2002 56 Suppl.5 p 26-34.
8. Козлова И.В., Сафонова М.В. Клинико-морфологические особенности поражения желудка и 12 п. кишки при хронических гепатитах. *Клиническая Медицина* 2008. N 9 стр. 46-50.
9. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Гусев Д.А. Сопутствующие изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста. *Клиническая медицина* 2004 №3 стр. 42-45.
10. Белобородова Э.И., Савченко И.В. и др. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита. *Клиническая медицина* 2005 №2 стр. 52-56.
11. Михайлов М.И. Вирусы гепатита. *Клиническая гепатология*. 2009. 1; 15-24
12. Asahi A., Nashimoto T., Okazaki J., Suzuki H. *Helicobacter Pylori* eradicate schifts monocyte inhibitory FcR11B in immune thrombocytopenic purple patients. *J. Clin. Invest*, 2008 118, 2934-49.
13. Adinolfi L.E., Utili R., Andreana A. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci*. 2001. 46 1677-1683.
14. Fontana R.J., Sanyal A.J., Ghany M.G., Bonkovsky H.L., Morgan T.L. Development and progression hipertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. *Am-J-Gastroenterol*. 2011 May 106(5) 884-93. Epub 2010 dec. 7.
15. Некрасов А.В., Дворкин М.И. Особенности функционирования иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом. *Иммунология* №1. 2009.