

20. Gupta L., Kumar A. Pentoxifylline Therapy for Hepatopulmonary Syndrome: A Pilot Study. ARCH INTERN MED. 2008; 168 (16), p.1820-1823.

## MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE ALE INFECȚIEI HEPATICE VIRALE B

Iulianna Lupașco<sup>1</sup>, Elena Chirvas<sup>1,2</sup>

Laboratorul de gastroenterologie<sup>1</sup>, Catedra boli interne № 4<sup>2</sup>

### Summary

#### *Extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection*

The replication of hepatitis B virus infection is prevalent hepatic, more rarely extrahepatic. The extrahepatic replication causes extrahepatic lesions in patients with chronic hepatitis B virus infection, as well as different cutaneous affections, hemorrhagic vasculitis, periarteritis nodosa, glomerulonephritis, autoimmune thyroiditis, etc. The disorders in immune system are included into pathogenetic mechanism of chronicisation and progression of viral hepatitis too, especially the autoimmune phenomena.

The presence of extrahepatic manifestations is the confirmation of autoimmune mechanisms triggered in patients with virus infection B.

### Rezumat

Replicarea virusului hepatitei virale B este prevalent hepatică, mai rar extrahepatică. Replicarea extrahepatică poate provoca leziuni extrahepatice la pacienți cu hepatite cronice virale B, precum diferite afectări cutanate, vasculite hemoragice, periarteriite nodoase, glomerulonefrite, tiroidite autoimune etc. În mecanismul patogenetic al cronicizării și progresării hepatitelor virale sunt incluse și dereglările în sistemul imun, în particular fenomenele autoimune. Ca o confirmare a mecanismelor autoimune declanșate la pacienții cu infecția virală B este prezența manifestărilor extrahepatice.

### Actualitatea

Una din cele mai importante cauze în apariția patologiei hepatice este infecția virală, condiționată de virusurile B, C și D.

Replicarea VHB este prevalent hepatică, mai rar extrahepatică, și se desfășoară în nucleul și citoplasma celulei – gazdă. Replicarea VHB extrahepatică are loc în sistemul limfatic periferic (ganglioni, splină, măduvă, monocite), dar prezintă de asemenea în rinichi, creier, pancreas, ce provoacă leziuni extrahepatice la pacienți cu hepatite cronice virale B(1).

În mecanismul patogenetic al cronicizării și progresării hepatitelor virale sunt incluse și dereglările în sistemul imun, în particular fenomenele autoimune. Este cunoscută concepția viruso-imunologică a afectării ficatului de către virusul B. S-a stabilit că virusul B nu posedă acțiune citopatică directă, hepatotoxicitatea fiind indusă de răspunsul imun asupra hepatocitului infectat, inclusiv fiind prezente și reacțiile autoimune. S-au constatat particularitățile evoluției hepatitei cronice B în Moldova, care decurge cu un component autoimun manifest, care contribuie la dezvoltarea manifestărilor extrahepatice.

Autoimunitatea declanșată de infecțiile virale este unanim acceptată și demonstrată de relația fenomenelor autoimune cu infecția virală. Dezechilibrul sistemului imunoreglator din HC virale este similar cu anomaliile HC autoimune. Mecanismul declanșării reacțiilor autoimune de către infecția virală este explicat în felul următor. În faza inițială a infecției ca răspuns la pătrunderea virusului în organism se observă creșterea sintezei unui șir de citochine și gama interferonului, care intensifică expresia HLA clasa I și induce expresia HLA a clasei a II-a pe hepatocite. Hepatocitele la rândul lor capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare. În fazele mai tardive ale infecției se includ mecanismele imune specifice celulare și umorale. Având în vedere că mulți viruși produc proteine, asemănătoare după structura

antigenică cu proteinele organismului, anticorpii citotoxici și limfocitele T pot să interacționeze încrucișat cu autoepitopii. Structura similară a virusurilor cu autoepitopii poate conduce la activarea celulelor imunocompetente. Ulterior rolul de stimulatori îl au autoepitopii și T-helperii, care ieșind din starea de toleranță activează limfocitele B. Se apreciază schimbări prezente atât în sistemul imun celular, cât și în cel umoral, manifestându-se prin fenomene autoimune.

Ca o confirmare a mecanismelor autoimune declanșate de virusurile hepatice este prezența manifestărilor extrahepatice atestate în hepatitele cronice: diferite afectări cutanate, vasculite hemoragice, periarteriite nodoase, glomerulonefrite, tiroidite autoimune etc. (2,9,10).

**Sistemul nervos.** Influența factorilor psihici traumatizanti la pacienții cu HC virale se realizează pe un fundal patofiziologic, biochimic, imunologic afectat de patologia hepatică. În rezultat, stresul psihic cronic, implicând o multitudine de mecanisme fiziologice, cu participarea catecolaminelor, glucocorticoizilor, hormonilor hipofizari, a SN vegetativ, a mediatorilor-neurotransmiterii, a neuropeptidelor, inevitabil se implică în patogeneza complicată a procesului hepatic, astfel formându-se un cerc vicios de interacțiuni psiho-somatice și somato-psihice [Pivac N., 1977; Modell S., 2001; Schocksnadel K., 2003]. Aceste interrelații se produc prin mecanisme umorale și prin legături cortico-viscerale reciproce, cu implicarea factorilor imunității umorale și celulare.

Există numeroase publicații care vizează rolul citokinelor în dezvoltarea și menținerea tulburărilor afective la pacienții cu HC virale, inclusiv prin modelul depresiei apărute pe fundalul tratamentului antiviral [Pollak Y., 2002; Lapin I.P., 2003]. Pe de altă parte, există și legături invers direcționate: sunt destule date concludente pentru modularea imună de către stresul psihologic [Kiecolt-Glaser J.K., 2002; Moraska A., 2002]. Autorii susțin că stresul reduce răspunsul virus-specific citokinic și T-citolitic prin implicarea catecolaminelor; de asemenea se modifică expresia celulelor secretoare de anticorpi [Sheridan J.F., 1998].

Cercetătorii susțin că există legături reciproce între sistemul imun și starea afectivă: apariția diverselor tulburări imune sub acțiunea factorilor psihologici [Kiecolt-Glaser J.K., 2002; Moraska A., 2002] și invers, a depresiilor condiționate de dezechilibru imunologic [Lapin I.P., 2003; Schocksnadel K., 2003]. Deci, *la pacienții cu HC virale, modificările imune, induse de infecția virală, pot servi în calitate de substrat de inițiere și menținere a depresiei pe fundalul acțiunii psihotraumatizante a factorilor nozogeni. Iar depresia, la randul său, contribuie la apariția și/sau exacerbară tulburărilor statutului imun, astfel formandu-se un cerc vicios.*

Alterarea funcției hepatice induce tulburări ale metabolismului serotoninei (dereglarea sintezei ei din triptofan, a proceselor de inactivare a ei de către MAO) [Iwasa T., 2003; Nagatsu T., 2004; Vignau J., 2004]. Dar, totodată, se cunoaște și rolul serotoninei în apariția depresiilor, a tulburărilor de dispoziție, a capacităților intelectuale [Maruzzitti D., 1995; Naughton M., 2000; Hindmarch I., 2001; Pooley E.C., 2001].

Cercetările efectuate de I.Romanciuc, V.-T. Dumbrava(2005) au avut ca scop studierea particularităților clinice, biochimice, imunologice ale hepatitelor cronice virale B, C, D în raport cu statutul emoțional al pacienților și cu metabolismul serotoninei sub aspectul impactului interacțiunilor psihosomatice asupra calității vieții bolnavilor.

S-a determinat în această lucrare, că în hepatitele cronice virale B, C, D apariția și majorarea gradului depresiei s-au acompaniat de creșterea IgM, CIC și IIR cu reducerea limfocitelor T-teofilinsensibile.

S-a constatat ,de asemenea,scăderea concentrației de triptofan și serotonină in sangele și a acidului 5-oxiindolacetic în urina bolnavilor cu hepatite cronice virale B, C, D, din contul persoanelor depresive și cu dezechilibru imunologic; concentrația serotoninei și triptofanului în sange a fost mai redusă în procesele hepatice active(3).

În contextul argumentelor conceptului autoimun prezintă un interes deosebit studiul ***anticorpilor antifosfolipidici (aFL)***. Anticoagulantul lupic (AL) și anticorpii anticardiolipinici (aCL) se includ în grupul de autoanticorpi aFL, ce se referă la diferite tipuri de imunoglobuline care reacționează specific cu determinantele antigenice ale fosfolipidelor membranelor trombocitare, ale celulelor endoteliale, ale țesutului nervos, ale componentelor sistemului de

coagulare. Acești anticorpi sunt frecvent apreciați și studiați în cadrul maladiilor de sistem, al diferitor infecții virale și bacteriene, tumorilor, dereglărilor autoimune. Conform datelor M.Mazur (1997), anticorpii anticardiolipinici în titre crescute se determină la 28,2 % pacienți cu LES. Importanța patogenetică a anticorpilor anticardiolipinici constă în acțiunea asupra determinantelor fosfolipidice prezente pe membranele trombocitelor, celulelor endoteliale, sistemului de coagulare, ce provoacă ulterior dereglări ale echilibrului între procesul protrombotic și antitrombotic, conducând la dezvoltarea trombozelor în patul vascular. La pacienții cu anticorpi antifosfolipidici s-au determinat afecțiuni microvasculare: microtromboze, proliferare endotelial-celulară, limfocitoză perivasculară, hialinoza peretelui vascular. Hiperproducerea anticorpilor antifosfolipidici se asociază frecvent cu apariția sindromului antifosfolipidic (SAFL), manifestat prin tromboze venoase și arteriale de diferite localizări, avorturi spontane recidivante, trombocitopenie, livedo reticularis, afectări ale endocardului, hipertensiune pulmonară, tulburări neuropsihice etc. Studiul acestor autoanticorpi în cadrul patologiei hepatice este insuficient elucidat în literatură, doar în unele lucrări este apreciată frecvența anticorpilor anticardiolipinici de la 6 % până la 47 %, iar a anticoagulantului lupic variază de la 4 % până la 33 %, fără o descriere a mecanismelor patogenetice ale evoluției maladiei.

În infecția cu virusul B se determină un șir de modificări în imunitatea umorală, caracterizate de majoritatea autorilor prin activarea sistemului celular B cu creșterea producției de imunoglobuline IgM și IgG. Mecanismul declanșator în dezvoltarea reacțiilor autoimune este deficitul limfocitelor T-supresoare, care poate fi atât înăscut, cât și dobândit. În lucrările științifice de bază ce vizează sistemul imunității celulare T s-a relevat tendința generală de scădere a limfocitelor T totale și disbalanța dintre T-helperi și T-supresori. În HCB deseori se atestă o diversitate de autoanticorpi, astfel Jensen D.M. și coaut. (1978) relevă că la 27 % de pacienți cu HCB se determină diferiți autoanticorpi circulanți. Unii dintre cei mai frecvenți autoanticorpi depistați sunt cei antinucleari (ANA), ce se detectează în 29,4 % cazuri și anti mușchi neted (ASMA) - în 9,1 %. Iar în unele studii se relevă frecvența ASMA până la 18 % cazuri. Alți cercetători au depistat autoanticorpii în HCB cu o frecvență de 17,6 %: ANA - în 8,8 % cazuri, anti ADN - în 5,9 %. În HCB sunt frecvent depistați și autoanticorpi către lipoproteina hepatică specifică. S-a descoperit o dependență între prezența anticorpilor anti lipoproteină hepatică specifică și indicii histologici și biochimici ai activității hepatitei cronice (S.Țurcan). Manifestările extrahepatice frecvent înregistrate în această patologie reflectă prezența mecanismelor autoimune declanșate la pacienții cu infecția virală B.

În perioada prodromală la 10 % pacienți se dezvoltă poliartrite cu afectarea ca regulă a articulațiilor simetrice. Sunt deseori prezente manifestările cutanate, caracterizate prin erupții maculare sau maculopapulare, fenomenul Raynaud cu vasospasm digital și necroze ale tegumentelor etc. Deseori sunt afectate vasele de diferit calibru. Tapeeva H.C. (1993) relevă prezența markerilor HBV la 29,6 % pacienți cu vasculite hemoragice. La examenul imunofluorescent al membranei elastice a vaselor se detectează depozite de CIC ce conțin HbsAg, IgM, IgG și C3. Ca rezultat al afectării vaselor de calibru mediu și mic se dezvoltă periarteriita nodoasă. Cota pacienților cu această patologie, la care se determină HbsAg, variază de la 10 % la 55 %. O manifestare extrahepatică frecventă este glomerulonefrita, principalele forme histologice fiind glomerulonefrita membranoasă și membrano-proliferativă. În membrana bazală a glomerulilor sunt depistate depozite de CIC ce conțin HbsAg, HbeAg. De asemenea local s-a constatat prezența ADN HBV. Sunt descrise cazuri de asocieri ale virusului B cu crioglobulinemie. Crioglobuline circulante au fost depistate la 15 % pacienți cu HCB. Unele publicații relevă asocierea virusului B cu polimialgie reumatică, miocardită, boala Sjogren. S-a observat de asemenea apariția mai frecventă a diabetului zaharat pe fundalul infecției HBV. Astfel Mason A.L. și coaut. (1999) au determinat prezența diabetului zaharat la 12 % pacienți cu HCB.

În studiul efectuat de V.-T.Dumbrava, G.Gorea(2003) pentru prima dată în republică au fost studiați aFL la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală B, C și D, nivelul acestor

anticorpi în funcție de expresivitatea sindroamelor patologice hepatice de bază și determinarea interrelațiilor cu dereglările imunologice și ale hemostazei.

Conform rezultatelor acestui studiu anticoagulantul lupic a fost depistat la 25,88 % pacienți cu HC de etiologie virală. S-a determinat prevalent în grupul de femei (29,81 %) față de grupul de bărbați – (19,69 %), majoritatea pacienților fiind în vârstă de până la 40 de ani (63,64 %). AL a fost depistat mai frecvent în HC de etiologie virală B (33,33 %) și C (25,71 %).

Anticorpul anticardiolipinici de tip IgG în titre crescute au fost depistați la 34,55 % pacienți cu HC de etiologie virală. S-au determinat mai frecvent la persoanele de gen masculin (40 %) comparativ cu genul feminin (31,4 %), detectându-se mai frecvent la pacienții până la 40 de ani (52,63 %). Sunt mai des întâlniți în HC de etiologie virală C (45,8 %) și HC de etiologie D (40%).

Anticorpul anticardiolipinici de tipul IgM în titre scăzute au fost depistați în 10,71 % cazuri. Este necesar de menționat că acești pacienți au avut majorate și titrele la aCL IgG. Acest fapt ar semnifica importanța deosebită în hepatitele cronice a aCL de tipul IgG față de aCL de tipul IgM.

Este important de menționat că la pacienții cu AL pozitivi s-au înregistrat mai frecvent manifestări extrahepatice 45,45 % versus 19,05% la pacienții cu AL negativi ( $p < 0,01$ ). Din manifestările ce prezintă un interes deosebit pentru instalarea SAFL este prezența livedo reticularis la 27,27 % persoane.

Analizând datele imunității acestui studiu, se apreciază schimbări prezente atât în sistemul imun celular, cât și în cel umoral, manifestându-se prin fenomene autoimune. La pacienții cu prezența AL s-au detectat modificări considerabile în imunitate, ce denotă probabil prezența unui proces autoimun. Aceste dereglări sunt mai evidente în imunitatea celulară și s-au manifestat prin scăderea numărului de limfocite T-tot ( $0,74 \pm 0,04 \times 10^9/l$ ) și a limfocitelor T-tfs ( $0,12 \pm 0,02 \times 10^9/l$ ) față de pacienții grupului HC cu AL negativi ( $p < 0,05$ ). Indexul imuno-reglator a fost majorat până la 5,0. S-a determinat creșterea evidentă a CIC ( $202,68 \pm 16,09$  UDO) față de lotul pacienților cu AL negativi ( $117 \pm 15,59$  UDO) ( $p < 0,05$ ). Aceste date ne dovedesc că în lotul HC cu AL pozitivi au loc modificări tipice caracteristice proceselor autoimune. Cele expuse mai sus sunt confirmate și prin prezența mai frecventă la acești pacienți a autoanticorpilor autoimuni 34,09 % față de pacienții cu AL negativi 12,69 % ( $p < 0,01$ ). Cu o frecvență crescută s-au depistat anticorpul anti-ASMA 31,82 % ( $p < 0,01$ ), anti-LKM I 27,27 % ( $p < 0,05$ ) și anti-ANA 25 % ( $p < 0,05$ ). La pacienții cu HC cu aCL pozitivi de asemenea s-au stabilit modificări în indicii imunității celulare și umorale, unde s-a detectat o scădere a numărului de limfocite T-tot ( $0,71 \pm 0,09 \times 10^9/l$ ) și a numărului T-tfs ( $0,13 \pm 0,02 \times 10^9/l$ ) comparativ cu pacienții lotului HC cu aCL negativi ( $p < 0,05$ ). A fost remarcată o creștere evidentă a indexului imuno-reglator până la 4,5 comparativ cu grupul aCL negativi. S-a înregistrat o majorare evidentă a CIC ( $214,19 \pm 18,86$  UDO) față de persoanele lotului martor ( $98 \pm 9,46$  UDO) ( $p < 0,001$ ) și a pacienților cu HC cu aCL negativi ( $112,73 \pm 11,68$  UDO) ( $p < 0,05$ ). În grupul cu aCL pozitivi de asemenea s-au depistat mai frecvent anticorpi autoimuni 31,58 % comparativ cu 22,86 % în grupul aCL negativi. Aceste rezultate au fost confirmate și prin prezența interrelațiilor cu indicii imunității celulare – corelare inversă cu limfocitele T-tot ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,25$ ) și cu limfocitele T-tfs ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,34$ ). La pacienții cu aCL pozitivi s-au stabilit legături corelative directe cu IgM ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,35$ ).

Toate cele expuse elucidează și confirmă faptul că anticorpul antifosfolipidici sunt un marker suplimentar al dereglărilor autoimune în hepatitele cronice de etiologie virală(2).

Cele expuse mai sus confirmă, că virusurile B alterează nu numai ficatul, dar și alte organe, inclusiv și pancreasul. În ultimele decenii un rol important în afectarea pancreasului din cursul HC și CH revine virusului hepatitei B. Conexiunea anatomo-fiziologică a ficatului și pancreasului conduce la apariția leziunilor în unul din aceste organe când celălalt este afectat. Franche (1978) a definitivat bolile cronice difuze de ficat(BCDF) și pancreatitele cronice drept boli primar-dependente. Merită atenție faptul, că pancreasul lezat în HC și CH poate agrava

considerabil evoluția lor. Mulți autori au constatat un paralelism între modificările morfologice din ficat și pancreas.

În cursul HC pot fi constatate modificări și ale funcției endocrine a pancreasului. În acest context un interes deosebit prezintă informația cu privire la replicarea virusului hepatitic B în parenchimul pancreasului și de-asemeni a detectării markerilor HBV în suc pancreatic. Ficatul este cel mai important organ din organism care menține homeostazia glucidică.

BCDF și PC sunt raportate de către majoritatea cercetătorilor la bolile condiționate reciproc primar-dependente și dependente reciproc. În pancreatitele cronice au fost constatate leziuni hepatice de diferit grad de gravitate și caracter. Aceste modificări se referă atât la funcția ficatului, cât și la morfologia lui. La diferite etape de dezvoltare a științei și gradului de exactitate, sensibilitate și specificitate a metodelor de diagnostic utilizate în leziunile pancreasului, relațiile cu privire la caracterul și frecvența modificărilor pancreatice în BCDF oscilau între 15 și 92 %.

Pe parcursul ultimelor decenii sunt activ discutați factorii etiologici principali, care declanșează modificări pancreatice în BCDF. Către acești factori pancreatogeni se referă alcoolul, BCDF și mecanismele autoimune.

La bolnavi cu HV B în perioada acută a bolii autorii sus-numiți au decelat Ag HB în suc pancreatic la 8 din 15 bolnavi, iar la pacienții cu HC de etiologie virală B - la 3 din 10 pacienți. Dintre 30 decedați cu CH și antigenemie HB, markerii infecției virale B (AgHBs și AgHBcor) au fost depistați în celulele acinoase ale pancreasului în 18 și 6 cazuri respectiv.

Datele sus-numite pledează în favoarea unei frecvențe destul de considerabile a infectării pancreasului cu virusul B atât în HVA, cât și în HC.

În această direcție s-a efectuat un studiu original în Moldova de către I. Lupașco(2000), consacrat patologiei funcției exocrine a pancreasului. În studiu a fost utilizat un test de diagnostic nou pentru descoperirea formelor precoce de dereglări ale funcției exo- și endocrine ale pancreasului, numit testul peroral de stimulare cu eufilina și glucoza.

Evaluarea funcției exocrine a pancreasului în hepatitele cronice tip B a relevat dereglări evidente în faza replicativă a infecției virale cu activitate maximă a procesului hepatic (hiperlipazemia, hipertripsinemia a jeun și la 60' a testului glucozo-eufilinic).

Perturbările funcționale endocrine ale pancreasului în hepatitele cronice tip B sunt mai profunde (nivel crescut al insulinei a jeun, a peptidului C și glucagonului la 60' a testului glucozo-eufilinic) în faza replicativă a infecției virale.

În hepatita cronică tip B, preponderent în faza replicativă a bolii au fost evidențiate interrelații corelative între indicii activității exocrine ai pancreasului (amilaza, lipaza, mai frecvent tripsina) și markerii sindroamelor patologice hepatice de bază (transaminazele și fructozo-monofosfaldolaza în dinamica testului glucozo-eufilinic; albumina, protrombina, imunoglobulinele G, M, complexe imuncirculante, limfocitele T-totale, T-active, T-morule, T-teofilinrezistente).

În hepatitele cronice tip B, indiferent de faza infecției virale, s-au constatat interrelații corelative veridice între indicii funcției endocrine a pancreasului (glucoza, insulina, peptidul C și glucagonul) și starea funcțională a ficatului (transaminazele, fructozo-monofosfaldolaza în dinamica testului glucozo-eufilinic; bilirubina totală, fosfataza alcalină, globulinele  $\alpha_2$ , albumina, imunoglobulinele A, E, complexe imuncirculante, limfocitele T-totale, T-morule, T-active, T-teofilinsensibile)(1).

Explicația asocierii infecției virale HBV cu *maladiile alergice*, atopice, după opinia unor autori, ar fi prevalarea răspunsului imun de tip Th2. Răspunsul imun de tip Th2 este responsabil de dezvoltarea bolilor alergice la indivizii genetic susceptibili, în timp ce răspunsul imun de tip Th1 este implicat în patogenia maladiilor autoimune organo-specifice. Balanța dintre aceste două subseturi de celule Th CD4+ direcționează răspunsul imun într-o parte sau alta. Factorii de mediu și genetici sunt factorii majori contribuabili în diferențierea Th1/Th2 (Romagnani S.,2005,)

Th1 sunt importante în imunitatea mediată celular, în timp ce Th2 sunt regulatori ai răspunsului imun umoral și supresează funcția Th1. Citokinele IL-12 și IL-18 secretate de macrofage sunt responsabile de diferențierea citokinelor produse de Th1. Aceste citokine stimulează secreția altor citokine, așa ca IFN- $\gamma$  și TNF- $\alpha$ , ce joacă un rol în răspunsul Th1 (Abbas A.K.,1996).

În perioada intrauterină predomină tipul Th2 de citokine, care face posibilă supravețuirea fătului (Wegmann T.,1993). Capacitatea celulelor Th de a secreta IFN- $\gamma$  este redusă marcat în perioada neonatală. Capacitatea redusă de producere a IFN- $\gamma$  neonatal este mai evidentă la copiii atopici (Rinas U.,1933). Concentrația foarte mică de IFN- $\gamma$  și funcția joasă a killerilor naturali (NK) sunt de asemenea caracteristice pacienților atopici, în special la nou-născuți (Stranegård Ö.,2001).

Maturizarea postnatală a sistemului imun, care este caracterizată prin dezvoltarea balanței Th1/Th2 imune, este genetic determinată și modificată de mediu. Procesele se pare să continue în direcția micșorării ratei la copii atopici decât nonatopici (Jenmalm M.,1999). Infecțiile precum rușeolă, hepatita A, infecțiile gastrointestinale din primul an de viață și tuberculoza stimulează răspunsul Th1. Iar, alimentarea semisterilă, vaccinele administrate în timpul copilăriei, precum și utilizarea largă a antibioticelor previn această stimulare, răspunsul Th2 continuând să se dezvolte(ipoteza igienei)( Oyama N.,2001).

Conform acestei ipoteze, tendința spre atopie este crescută în portajul HBV. Dacă nou-născutul este infectat de virus prin transmitere verticală, dezvoltarea procesului cronic este mai rapidă decât la adulți datorită concentrației scăzute de IFN- $\gamma$  și insuficienței răspunsului Th1 (Stiehm E.R.,1991).

În special la nou-născuți există o insuficiență a funcției celulelor NK, sursa principală de IFN- $\gamma$ , care se crede să conducă la dezvoltarea patologiei cronice (Kakimi K.,2000). Deficiența răspunsului Th1 și descreșterea nivelului IL-12 și IFN- $\gamma$  este demonstrată în portajul HBV și maladiei hepatice cronice HBV (Ji W.,2001). În afară de aceasta, în portajul HBV cronic a fost notată dezvoltarea toleranței în special către HbeAg și insuficiența funcției celulelor prezentatoare de antigen (APCs) (Milich R.,1997). Vaccinul HBV prevede să crească prezentarea de antigen, astfel APCs sunt activate, și eliminarea virusului este atinsă în portaj prin creșterea secreției IL-12 (Akbar F.,1999). Multe studii pe portajul HBV indică că terapia cu IL-12 crește răspunsul Th1 proporțional cu creșterea secreției de IFN- $\gamma$  (Carreno V.,2000). Acest răspuns a fost găsit să fie parțial insuficient la pacienții cu HbeAg pozitiv, și în unele cazuri a fost observată o creștere a citokinelor de tipul 2 (Tülek N., 2000).

Infecția acută HBV sau exacerbarea infecției cronice HBV este caracterizată printr-un răspuns citokinic de tip Th1 specific-envelope HBV/cor și reacții T-limfocit citotoxic polimeraz-specifice, care conduc la involuția infecției (Penna A.,1997). Într-un studiu longitudinal este arătat ca nivelul seric al IL-12, citokină esențială în răspunsul imun de tip Th1, este asociat cu clearanțul HBV și seroconversia antiHBe în hepatita acută(Rossol S.,1997).

Se consideră că răspunsul celular T cu prevalarea Th2 contribuie la persistența virală și cronicizare (4). Contrar acestor afirmații, Lee și alții (1999) au studiat profilul citokinic la pacienții cu hepatite cronice și au găsit expresia ambelor citokine de tip Th1 și Th2 la 50% de pacienți cu hepatite cronice. În afara de aceasta, ei au determinat că expresia răspunsului imun de tip Th1 crește severitatea atingerii hepatice. Moreover, Jiang și alții (2002) au arătat că nivelul citokinelor de tip Th1 este direct corelat cu activitatea inflamatorie hepatică în infecții cronice HBV. Pe de altă parte a fost demonstrat că răspunsul imun de tip Th1 antigen-specific de suprafață HBV este deficient în portajul HBV(Bocher W.O.,2000). Toate aceste studii confirmă că răspunsul imun de tip Th1 este insuficient la purtătorii HBV și dominant la pacienții cu hepatite cronice. În favoarea acestei teorii pledează și rezultatele obținute în studiul efectuat de Murat Cakir și al.(2007)(5).

Matricardi și al.(2000) au studiat asocierea febrei de fân și astmului cu markerii infecției HBV, și ei n-au găsit asocierea astmului și febrei de fân cu HBV seropozitiv. Koh și al. (2005)(6) relatează o asociere inversă ale atopiei cu prezența AntiHBs la adulții tineri și ei insistă

că vaccinarea sau imunitatea naturală contra HBV descresc frecvența atopiei și pot fi asociate cu un răspuns imun puternic de tip Th1. Kocabas C.N. (2001) a determinat că portajul HBV a crescut tendința dezvoltării maladiilor alergice prin insuficiența răspunsului imun de tip Th1.

O particularitate stabilită de studiul D.Barba(2005) pentru *urticaria cronică recidivantă*(UCR) este asocierea ei frecventă cu afecțiunile hepatice. S-a determinat ponderea înaltă a hepatitelor cronice de etiologie virală, stabilită pentru contingentul examinat de bolnavi cu UCR la rata de 43,3%, inclusiv HBV în 28,8% și HCV în 18,3% cazuri. Indicii sindroamelor hepatice de laborator la pacienții cu UCR alergica denota modificări ale unor parametri (AST, coeficientul de Ritis, bilirubina conjugată, albumina, fibrinogenul), care, posibil, reflecta variațiile activității hepatocitelor la prezenta procesului inflamator alergic(fenomenul “ficatului iritat”).

Conform datelor acestui studiu în UCR se derulează un spectru larg de perturbări imune, dintre care cele mai caracteristice și mai frecvent înregistrate sunt activizarea funcțională a limfocitelor

T și B, disbalanțarea subpopulațiilor limfocitare cu funcții imunoreglatorii, la care se asociază diminuarea T – supresoarelor și creșterea concentrației de IgE – în cazul UCR alergice și de majorarea nivelelor IgM și CIC - în urticaria asociată cu HC.

În UCR alergică starea funcțională a ficatului se prezintă cu unele modificări ale activității AST, bilirubinei conjugate, albuminei și fibrinogenului, pe când la pacienții cu UCR asociată cu HC parametrii sindroamelor hepatice de laborator denotă modificări complexe și frecvente ale activității ALT, AST, GGTP, ale nivelelor bilirubinei totale și conjugate, trigliceridelor, proteinei totale, albuminei, fibrinogenului și indicelui de protrombină, care certifică o alterare mai profundă a funcției hepatice.

Utilizarea programului terapeutic tradițional la bolnavii cu UCR alergică a demonstrat eficacitate clinico-paraclinică în 75,0% cazuri, pe când la cei ce asociază și HC aceasta a fost eficientă în doar 48,4% cazuri, fiind apreciată o evoluție mai trenantă a manifestărilor clinice și rezistentă la terapia administrată(7).

Ca o confirmare a mecanismelor autoimune a virusului B sunt și prezența manifestărilor extrahepatice pulmonare. În ultimul deceniu în literatura de specialitate au apărut un șir de lucrări consacrate influenței virusului hepatic B asupra atingerii pulmonare (5,8).

### **Concluzie**

Manifestările extrahepatice ale infecției HBV nu sunt atât de rare(1-10%) și pot fi dificil de diagnosticat și managementate. Prevalența manifestărilor extrahepatice este crescută și pot fi asociate cu morbiditate semnificativă și mortalitate. La baza patogenezei hepatitei cronice virale B se află conceptul viruso-imunologic. Virusul infecției HBV induce dereglări în sistemul imun, în particular autoimune. În ultimii ani crește frecvența hepatitelor virale asociate cu componentul autoimun. Cercetătorii autohtoni au constatat particularitățile evoluției hepatitei cronice B în Moldova, care decurge cu un component autoimun manifest. Manifestările extrahepatice atestate în hepatitele cronice: diferite afectări cutanate, vasculite hemoragice, periarteriite nodoase, glomerulonefrite, tiroidite autoimune, afectări ale sistemului nervos, pancreasului, pulmonilor etc. sunt argumente ale impactului autoimun. Unele manifestări extrahepatice au fost elucidate și în lucrările cercetătorilor clinicii profesorului universitar V.-T. Dumbrava, reflectând importanța dereglărilor autoimune în intensitatea și expresivitatea manifestărilor hepatice și extrahepatice.

### **Bibliografie**

1. I.Lupașco. Teza de doctor în medicină “Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică”, 2000.
2. G.Gorea. Teza de doctor în medicină “Anticorpii antifosfolipidici în hepatitele cronice”, 2003.
3. I.Romanciuc. Teza de doctor în medicină “Hepatitele cronice în aspect psihosomatic”, 2005.

4. Ferrari C., Missale G., Boni C., Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 2003; 39: S36-42.
5. Murat Cakir, Taner Karakas, Fazil Orhan, Aysenur Okten, Yusuf Gedik. Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection. Acta Paediatrica 2007; 96: 1343-1346.
6. Koh Y.I., Choi I.S., Park C.H., Ahn J.S., Ji S.G. The inverse association between the presence of antibody to hepatitis B surface antigen and atopy in young adults. Korean J Intern Med 2005; 20: 210-6.
7. D.Barba. Teza de doctor în medicină "Urticaria cronică recidivantă și starea funcțională a ficatului", 2005.
8. Kocabas C.N. Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases? Allergy 2001; 56: 1100-1.
9. M.Shim, S.Han. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. Hepatitis B Annual 2006; 3:128-154.
10. Cacoub P., Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. Rheum Dis Clin North Am 2009 ; 35(1): 125-37.

## ACȚIUNEA BIOR-LUI ÎN MANIFESTĂRILE SINDROMULUI ASTENO-VEGETATIV ȘI INDICILOR IMUNITĂȚII CELULARE, LA ETAPELE IMUNOREABILITĂRII BOLNAVILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ "B"

**Ludmila Gribineț**

(Conducător științific d.h.ș.m. A. Moraru)

Centrul Republican Experimental de Protezare Ortopedie și Reabilitare

### **Summary**

*The action of BioR on the manifestations of asteno-vegetative syndrome and indices of the cellular immunity at the stages of patients immunorehabilitation with chronic viral hepatitis, B'*

The administration of BioR medicine along with rehabilitational methods to the patients with chronic viral hepatitis B, led to amelioration not only of the *asteno-vegetative syndrome*, **but** of immunological reactivity indices too that were changed in a shorter period of time and with a higher effectiveness. BioR medicine is appropriate to be used to increase the rehabilitational effectiveness of the patients who had viral hepatitis B. 2 groups of patients were examined: experimental group of 20 patients who received traditional treatment plus BioR and the second witness group of 20 patients who received only traditional therapy.

### **Rezumat**

Administrarea preparatului BioR în complex cu metodele de reabilitare a bolnavilor cu hepatită cronică virală B a dus la ameliorarea atât a sindromului asteno-vegetativ, cât și a indicilor reactivității imunologice modificate într-o perioadă de timp mai scurtă și cu o eficacitate mai mare. Preparatul BioR se administrează oportun în scop de creștere a eficacității imunoreabilitării bolnavilor cu hepatită cronică virală B. Au fost examinate 2 grupe de bolnavi: 1 - experimentală – 20 pacienți , care au administrat tratament tradițional plus preparatul BioR și 2 – grupa martor – 20, care au administrat doar terapie tradițională.

### **Actualitatea**

Actualmente metodele de imunoreabilitare ating aspecte clinice a tuturor patologiilor de bază a omenirii (Козлов В.А., 1995).

Acțiunea diferitor neuroreglatori asupra funcției celulelor imunocompetente se dublează cu mulți neurotransmițători și neuropeptide, asigurând siguranță în neuroreglarea funcției de apărare imunologică. Dublorii reglatori pot asigura compensarea insuficienței a unor sau hipersecreția