

## Concluzii

Disfuncție ventilatorie externă restrictivă a fost determinată la 10% pacienți. În lotul de pacienți studiați nu a fost depistată o corelație semnificativă între gradul de avansare a procesului cirotic și dereglărilor ventilatorii. Sunt necesare studii suplimentare pe un lot mai mare de pacienți pentru elucidarea mecanismelor care contribuie la agravarea pacienților cu ciroză hepatică, datorită dereglărilor mecanicii și ventilației pulmonare.

## Bibliografie

1. Kao Chia-Hung, Huang Chih-Kua, Tsai Shih-Chuan, Wang Shyh-Jen, Chen Gran-Hum. Evaluation of Lung Ventilation and Alveolar Permeability in Cirrhosis. *J Nuc Med* 1996; 37: 437-441.
2. Yao E.H., Kong B.C., Hsue G.L., Zhou A.C., Wang H. Pulmonary function changes in cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 352-354.
3. Kennedy T.C., Knudson R.J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-309.
4. Kuryon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1-14.
5. Sergiu Matcovschi, Eudochia Țernă. Explorările funcționale ale sistemului respirator. Chișinău 2003.
6. Victor Botnaru. Medicină Internă, modulul Pneumologie. Chișinău 2008. P. 49-54.
7. Mihai Cătălina, Cijeveschi Prelipcean Cristina, Stanciu C. Ascita și hidrotoraxul. În: Esențialul în hipertensiunea portală / sub red.: Carol Stanciu. – Iași: Junimea, 2007. P. 108-128.
8. Rydell R., Hoffbauer F.W. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956; 21: 450-460.
9. Snell A.M. The effects of chronic disease of the liver on the composition and physiochemical properties of blood: changes in the serum proteins; reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. *Ann Intern Med* 1935; 9: 690-711.
10. Jaime Bosch, Juan Carlos Garcia-Pagán. „Complications of cirrhosis. Portal hypertension“, *Journal of Hepatology*. 2000; 32; 141-156.

## INFECȚIA OCULTĂ VIRALĂ HEPATICĂ B ÎN ASOCIERE CU ASTMUL BRONȘIC

Elena Chirvas

Clinica Medicală №4 – Disciplina Gastroenterologie

### Summary

#### *Occult hepatitis B virus infection in association with asthma bronchiale*

Occult HBV infection is a clinical entity characterised by the detection or the absence of HBV-DNA in serum and/or the detection of HBV-DNA in liver without appreciation of hepatitis B surface antigen (HBsAg) [21]. Occult HBV infection has been described not only in patients who have resolved an acute or chronic HBV infection but also in patients without any serological markers of a past HBV infection. Occult HBV may impact in several different clinical context, including and its acute reactivation when an immunosuppressive status occurs. There is little information about extrahepatic manifestations of occult HBV infection. Low levels of HBV replication have been detected in a number of extrahepatic tissues, including peripheral blood mononuclear cells, raising the possibility that serum HBV DNA in occult hepatitis B infection reflects non-hepatic replication, as in lymph nodes, kidney, heart, thyroid, pancreas, lung [13,14,19]. Our study resulted in a high frequency of occult hepatitis B virus infection with asthma.

## Rezumat

Infecția ocultă HBV este o entitate clinică caracterizată prin detectarea sau absența ADN HBV în ser și/sau detectarea ADN HBV în ficat în lipsa aprecierii antigenului hepatic B de suprafață (HBsAg) [21]. Infecția ocultă HBV a fost descrisă nu numai la pacienții care s-au vindecat după o infecție acută sau cronică HBV, dar de asemenea la pacienții fără careva markeri serologici a unei infecții HBV suportate. Infecția ocultă HBV poate avea impact în unele contexte clinice diferite, incluzând și reactivarea sa acută, când apare un statut imunodepresiv. Există puțină informație despre manifestările extrahepatice ale infecției oculte HBV. Nivelele scăzute ale replicării HBV au fost detectate într-un șir de țesuturi extrahepatice, incluzând celulele mononucleare ale sângelui periferic, crescând posibilitatea ca ADN HBV din ser în infecția ocultă HBV să reflecte replicarea non-hepatică, precum în nodulii limfatici, rinichi, inimă, glanda tiroidă, pancreas, pulmon [13,14,19] Studiul nostru a apreciat o frecvență înaltă a asocierii infecției virale hepatice B cu astmul bronșic.

## Actualitatea

Diferența geografică în prevalența infecției oculte virale hepatice B este mai probabil legată de endemicitatea infecției B, variind de la 5 % - 20 % până la 70 % -90 % [6], Moldova fiind atribuită la țările cu endemicitate crescută. Hepatita virală B cronică afectează circa 3-5 % din populație și constituie una dintre cauzele primare de ciroză hepatică și de carcinom hepatocelular, precum și a noua cauză de deces din lume [17,18]. Pentru prima dată, ca formă nozologică, hepatita virală B în republica noastră a fost înregistrată în 1966 la nivel de 34,3 de cazuri la 100,000 de locuitori. În 2006 indicele de morbiditate prin hepatita virală B a fost de 7,48 ‰. Conform datelor statistice în RM, anual se înregistrează circa 2700 de purtători ai AgHBs noi depistați [20].

Infecția HBV ocultă adesea conform studiilor este depistată la donatorii de sânge, fiind purtători fie numai de anti-HBs sau numai de anti-HBc. În sângele donatorilor purtători numai de anti-HBc a fost detectat ADN HBV în 0,3-15 % cazuri [1]. Purtătorii infecției oculte virale hepatice B pot fi sursa transmiterii infecției HBV nu numai în timpul transfuziilor de sânge, dar și în cazul transplantului de organ în 17-94 % cazuri [12,17].

*Genotipul* HBV este unul din factori ce influențează frecvența infecției oculte virale hepatice B. Aceasta este esențial legată de manifestarea anti-HBe seroconversiei, care corelează cu o descreștere dramatică a încărcăturii virale și replicării virale. 50 % ale seroconversiilor pare să apară în copilăria fragedă în infecția cu genotipul E (înainte de vârsta de 10 ani), mai târziu - în infectarea cu genotipurile A și D (înainte de vârsta de 20 ani), în jurul vârstei de 30 ani - cu genotipul B și la vârsta mai mare de 40 ani - cu genotipul C [1].

Infecția ocultă virală hepatică B în decursul fazei non-replicative este prin urmare de așteptat mai frecvent în ariile unde genotipurile A, D și E sunt prevalente și mai puțin frecvente în Extremul Orient predominant infectat cu genotipul B și C [1].

### *Mecanismele dezvoltării infecției oculte HBV:*

Mulți indivizi pare să se vindece după suportarea infecției acute HBV, întrucât ei nu au proteine virale sau AND viral în sângele lor [16]. Persoanele care se vindecă se consideră în general să nu prezinte risc pentru dezvoltarea complicațiilor sau transmiterea infecției. Pe când la alți indivizi, infecția HBV persistă și, astfel, putem deosebi cel puțin trei stări clinice ale persistenței virale (stări care sunt bazate pe aprecieri serologice): hepatita cronică virală B, purtătorii "sănătoși" sau silențioși și hepatita ocultă B (tab.1).

Mecanismele posibile ale dezvoltării infecției oculte HBV sunt:

- Apariția mutațiilor "escape" ce perturbă sinteza HbsAg.
- Integrarea HBV ADN în cromozomii gazdei.
- Infectarea celulelor mononucleare din sângele periferic cu HBV.
- Formarea complexelor imune ce conțin HBV.
- Alterarea răspunsului imun al gazdei.

- Interferența altor virusi în replicarea HBV, în primul rând virusul defectiv Delta, dar posibil și a altor virusi, precum virusul hepatic C [1,4,7].

Tab.1. Profilul serologic al pacienților cu infecția hepatică B [16].

Testele serologice	Imunizarea contra infecției HBV	Infecția HBV acută	Vindecarea	Hepatita cronică HBV	Purtătorul sănătos	Infecția ocultă HBV
Anti-HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti-HBc tot	-	+	+	+	+	-/+
Anti-HBe	-	-	+	-	+	-/+
HBsAg	-	+	-	+	+	-
HBeAg	-	+	-	+	-	-/+
HBV ADN	-	+	-	+, >10 <sup>5</sup> copii	+, <10 <sup>5</sup> copii	+, <10 <sup>3</sup> copii

*Faza non-replicativă*, urmare a anti-HBe conversiei, poate dura zeci de ani, în decursul căreia nivelul replicării progresiv declină, rezultând cu nivele extrem de joase ale HBsAg și ADN viral. Totuși, în această fază a istoriei naturale a infecției HBV, necorelarea poate fi găsită între nivelele producerii a acestor doi markeri critici virali.

Infecția ocultă virală hepatică B în decursul acestei faze este caracterizată prin prezența a doi markeri serologici: anti-HBe, anti-HBc. Totuși, de-a lungul timpului titrul ambelor tipuri de anticorpi tinde să scadă și după câțiva ani numai anti-HBc rămân detectabili, devenind numai anti-HBc pozitivi [1].

*Mutațiile*. Dezvoltarea mutațiilor virale interferează cu replicarea virală ori recunoașterea anticorpilor către HBsAg prin intermediul testelor serologice. Totuși, când ADN viral este detectat și HBsAg nu este detectat, câteva tipuri de mutații pot explica această discrepantă. Pot fi mutații și deleții în regiunile pre-core, Pre-S și S în cazul hepatitei B oculte [1]. Mutațiile HBV în regiunea promotor core (pre-core) contribuie la replicare virală minimă, prin incapacitatea producerii HBe. Mutațiile în regiunea ce codează HBsAg pot explica absența recunoașterii serologice. Regiunea antigenică majoră a HBsAg este localizată în determinanta "a" (aa 124-147), iar mutația la acest nivel afectează antigenicitatea virală [5].

*Mecanismele epigenetice* au de asemenea un rol important în reglarea replicării HBV și transcripției. Ficatul subiecților cu infecție HBV ocultă sunt infectați cu forme episomale HBV, precum ADN circular închis covalent (cccADN) și ARN pregenomic (ARN intermediar), care asigură replicarea virală [10,11,12].

*Diagnosticul*. Standartul de aur în testarea infecției HBV oculte este încă considerată analiza extractului din ficat la ADN HBV, efectuată prin tehnica PCR, precum și din sânge [12].

Infecția ocultă virală hepatică B este recunoscută de aprox. 20 ani. Dar, odată cu îmbunătățirea sensibilității testelor serologice și testelor de amplificare genomică, frecvența și atenția acordată acestei forme aproape silențioase ale infecției să fie în creștere. Deoarece încărcătura virală joasă sau foarte joasă este parte componentă a definiției infecției oculte virale hepatice B, datele moleculare sunt greu de apreciat și pentru că cei mai mulți pacienți afectați sunt asimptomatici, puține date clinice sunt accesibile, în special cele histologice [1].

În mai multe circumstanțe infecția ocultă virală hepatică B este asociată cu anticorpi către B core antigen (Ac HBc) și/sau anticorpi către antigenul de suprafață B (AcHBs) [16]. Astfel indivizii pot fi clasificați în seropozitivi și seronegativi. "Seropozitivi" subiecții sunt considerați atunci când sunt pozitivi anti-HBc, totodată, "seropozitivii" pot fi împărțiți în 2 subgrupe: cu sau fără anti-HBs. Conform datelor relatate în review-ul lui Brèchet (2001), rata de detectare a ADN HBV este mai ridicată la subiecții cu anti-HBc pozitivi/anti-HBs negativi. Detectarea ratei mai joase de ADN HBV este la subiecții seronegativi. Rareori subiecții pot fi infectați cu virus HBV mutant care nu expresează markerii serologici HBV [6].

În cadrul clinicii noastre se efectuează un studiu ce urmărește ca scop evidențierea legăturii între infecția cronică HBV și astmul bronșic.

### **Obiectivul**

Aprecierea frecvenței infecției oculte HBV printre pacienții cu astm bronșic.

### **Materiale și metode**

În studiu au fost investigați 122 de pacienți astmatici, la care s-a efectuat examenul clinic: acuzele, anamneza, datele obiective și paraclinic: aprecierea în sânge a markerilor hepatici virali: HBsAg, anti-HBcor total, anti-HDV total, anti-HCV total; analizele biochimice: ALT, AST, bilirubina, FA, GGTP, din investigații instrumentale – USG organelor abdominale, scintigrafia hepatică, radioscopia cu substanță de contrast a esofagului, stomacului și duodenului, spirometria.

### **Rezultate**

Conform datelor preliminare primite în acest studiu se observă o frecvență crescută a asocierii infecției cronice HBV cu astmul bronșic. Dintre 122 de pacienți astmatici au fost apreciați markeri hepatici virali B pozitivi la 73 pacienți (59,8 %), markeri hepatici virali B+C - la 18 pacienți (14,75 %), markeri hepatici virali B+D - la 5 pacienți (4,09 %), absența markerilor hepatici virali - la 26 pacienți (21,3 %).

Dintre 50 de pacienți astmatici la care s-au detectat markeri hepatici virali B pozitivi, 45 pacienți (90 %) au fost HBsAg negativi și anti – HBcor total pozitivi, 4 pacienți (8 %) au fost HBsAg pozitivi și anti-HBcor total pozitivi, 1 pacient (2%) a fost HBsAg negativ și anti-HBcor total negativ, dar anti-HBs pozitiv. 17 pacienți (34 %) au fost bărbați, iar 33 pacienți (66 %) au fost femei. Pacienți cuprinși între vârsta de 20 – 39 ani au constituit 16 % (8 pacienți), 40 – 59 ani – 76 % (38 pacienți), > 60 ani – 8 % (4 pacienți). Dintre 45 pacienți astmatici HBsAg negativi / anti – HBcor total pozitivi 32 pacienți (71,1 %), manifestau astm bronșic persistent sever, 11 pacienți (24,4 %), manifestau astm bronșic persistent moderat, iar 2 pacienți (4,4 %), manifestau astm bronșic persistent ușor. Dintre 4 pacienți HBsAg pozitivi / anti – HBcor total pozitivi 2 pacienți (50 %), manifestau astm bronșic persistent sever, 2 pacienți (50 %), manifestau astm bronșic persistent moderat. Dintre 45 pacienți astmatici HBsAg negativi / anti – HBcor total pozitivi 38 pacienți (84,44 %) prezentau valori normale ale ALT, AST, 4 pacienți (8,88%) prezentau valori moderat crescute ale ALT, AST, iar 3 pacienți (6,6 %) prezentau valori maximal crescute ale ALT, AST. Toți 4 pacienți HBsAg pozitivi / anti – HBcor total pozitivi prezentau valori normale ale ALT, AST. Hepatomegalia a fost apreciată la 30 pacienți astmatici HBsAg negativi / anti – HBcor total pozitivi (66,6 %) și la toți cei 4 pacienți astmatici HBsAg pozitivi / anti-HBcor total pozitivi.

### **Discuții**

Reeșind din datele studiului nostru a fost apreciată o frecvență înaltă a infecției virale hepatice B (59,8 %) printre pacienții cu astm bronșic. Majoritatea dintre pacienți (90 %) au fost HBsAg negativi și anti – HBcor total pozitivi. Aceste rezultate presupun o asociere crescută a infecției oculte virale B cu astmul bronșic, predominând la pacienții cu astm bronșic persistent sever, însoțită de atingere hepatică frecventă. Dereglările imune ce se întâlnesc în astmul bronșic și impactul infecției virale hepatice B asupra imunității, imunosupresia indusă de tratamentul hormonal glucocorticoid utilizat de astmatici, ar putea fi explicația rezultatelor obținute.

Ca o confirmare la cele expuse mai sus sunt ipotezele înaintate de cercetători.

G. Raimondo și coautorii (2007) în lucrările sale au precăutat cel puțin două argumente principale care sugerează ideea că supravegherea imună a gazdei are un rol critic în dezvoltarea infecției HBV oculte: primul, persistența de lungă durată a infecției HBV oculte produce o cantitate mică (și nedetectabilă) de antigene capabile să mențină un răspuns T-celular antiviral; al doilea, toate condițiile ce induc imunosupresia pot provoca reactivarea infecției HBV oculte, cu reparația profilului tipic serologic de infecție HBV productivă. În afară de limfocitele T-

citotoxice, citokinele sintetizate în ficat pot de asemenea exercita un control în replicarea virală. Citokinele precum TNF- $\alpha$  și interferonul- $\gamma$  pot puternic să inhibe expresia genei HBV la nivel post-transcripțional [12].

Statutul de infecție ocultă virală hepatică B poate conduce la dezvoltarea hepatitei acute B, care adesea are un traseu clinic sever, iar uneori chiar fulminant. Acest fenomen de obicei se observă la pacienții în condițiile unei imunosupresii induse terapeutic și/sau legate de afecțiuni care implică sistemul imun [12]. Infecția ocultă HBV poate servi ca cauză a afecțiunii hepatice criptogene, poate contribui la exacerbarea hepatitei cronice virale B.

Multe dovezi sugerează că infecția ocultă HBV poate favoriza progresia fibrozei hepatice și, mai presus de toate, dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Infecția HBV ocultă a fost inițial detectată la pacienții cu hepatocarcinom sau maladii hepatice cronice neclasificate. Este foarte probabil că cele mai multe infecții HBV oculte sunt asimptomatice și ar trebui să fie detectate prin screening-ul sistematic pe larg al populației. Toate cazurile de infecție HBV ocultă în prezența anti-HBs au nivele normale ALT. Totuși, unul din studii la adulții vindecați de infecție, relevă că numai 1/9 pacienți au avut histologic ficat normal. La restul s-a apreciat numai inflamație sau fibroză [1].

Sunt studii unde se speculează că cel puțin în condițiile imunocompetenței infecția ocultă B este inofensivă, dar când alte cauze importante de afectare hepatică co-există, leziunile minimale hepatice produse de răspunsul imun împotriva virusului ocult poate contribui la înrăutățirea afecțiunilor hepatice, cu progresarea lor spre ciroză, carcinom hepatocelular [12].

De asemenea există câteva rapoarte despre manifestările extrahepatice ale infecției oculte HBV. Nivelele scăzute ale replicării HBV au fost detectate într-un șir de țesuturi extrahepatice, inclusiv în celulele mononucleare ale sângelui periferic, crescând posibilitatea ca ADN HBV din ser în infecția ocultă HBV să reflecte replicarea non-hepatică [12], precum în nodulii limfatici, rinichi, inimă, glanda tiroidă, pancreas [2,14,19]. Unice lucrări relevă și o posibilă asociere a infecției HBV cu afectarea pulmonară, precum astmul bronșic [3,8,9]. Astmul bronșic, ce implică în dezvoltarea sa sistemul imun, "oferă" un teren imunodeficient infecției HBV. Administrarea de lungă durată a hormonilor steroizi de către pacienții astmatici, inducând imunosupresia, reduce supravegherea imună și stimulează transcripția virală, implicând răspunsul-gluco-corticoid în genomul HBV [15], ceea ce și îi face pe astmatici să fie, probabil, mai susceptibili la infecția virală HBV.

Cele relatate mai sus impun continuarea cercetărilor în direcția studierii rezervoarelor extrahepatice ale infecției HBV, precum limfă, rinichi, cord, pancreas, pulmonii etc.

### **Concluzii**

- Se constată o asociere crescută a infecției HBV oculte printre pacienții cu astm bronșic.
- Infecția HBV ocultă s-a apreciat preponderent la pacienții cu astm bronșic persistent sever.

### **Bibliografie**

1. Allain J. Occult hepatitis B virus infection. *Hepatitis B Annual*. 2005, 2:14-30.
2. Cacoub P., B. Terrier. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35(1):125.
3. Cakir Murat, Taner Karakas, Fazil Orhan, Aysenur Okten, Yusuf Gedik. Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection. *Acta Paediatrica*. 2007; 96:1343-1346.
4. Carreño V., Bartolomé J., Castillo I. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Rev.Med.Virol*. 2008;.18:139-157.
5. Chemin I., Jeantet D., Kay A. Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen(-) liver disease. *Antiviral Research*. 2001(52):117-123.
6. Conjeevaram H.S. Occult hepatitis B virus infection: A Hidden Menace? *Hepatology*. 2001, 34(1)204-206.

7. Ke-Qin Hu. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis*. 2002,9(4):243-257.
8. Kocabas C.N. Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases? *Allergy*. 2001;56: 1100-1.
9. 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.
10. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. Latent hepatitis B infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000, 31(2)488-495.
11. Raimondo G., Pollicino T., Squadrito G.. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? 2005,365:638-640.
12. Raimondo G, Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G.. Occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2007, 46:160-170.
13. Rehmann B., Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Immunology*. 2005, vol.5, p.227.
14. Shim M., Han S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Hepatitis B Annual*. 2006;3:128-154
15. Tae-Wan Kim, Mi-Na Kim. Rise of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology*. 2010, 15, p.1092-1097.
16. Torbenson M., Thomas D. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002.2:479-486
17. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. *Hepatology*. Vol.45, N. 2, 2007, p.507-539.
18. Chronic hepatitis B infection. National Guideline Clearinghouse. 2007.
19. Lupașco Lu. Teza de doctor în medicină "Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică". Chișinău, 2000.
20. Protocol clinic național "Hepatita virală B cronică la adult.". Chișinău, 2008, p.9.
21. Henryc Dancygier. *Clinical Hepatology*. Berlin, 2010, p.752.

## **EFICIENȚA HEPTRALULUI ÎN TRATAMENTUL STEATOHEPATITEI NON-ALCOOLICE**

**Ludmila David, Victor Ghicavii, Ivan Butorov, Serghei Butorov, Gheorghe Necula**

Boli ocupaționale, departamentul „Medicină internă”

USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The efficiency of heptral in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis***

The 50 patients with non-alcoholic steatohepatitis were studied for the efficiency and the safety of the hepatoprotector Heptral. This study revealed that the treatment with the hepatoprotector Heptral, included in the base therapy of the patients with nonalcoholic steatohepatitis, decrease more rapidly the pain and asteno-vegetative syndromes. At the end of the treatment with the hepatoprotector Heptral normalized the values of the hepatic markers of cytolysis and the lipid metabolism.

### **Rezumat**

La 50 bolnavi cu steatohepatită non-alcoolică a fost studiată eficacitatea și inofensivitatea clinică a hepatoprotectorului Heptral. În rezultatul studiului efectuat s-a stabilit, că includerea în terapia de bază la bolnavii cu steatohepatită non-alcoolică a hepatoprotectorului Heptral contribuie la cuparea mai rapidă a sindroamelor dolor și asteno-vegetativ. Către finele curei de