

HEPATITELE CRONICE VIRALE MIXTE

**Tatiana GHELIMICI¹, Iulianna LUPAȘCO¹,
Vlada DUMBRAVA², Natalia TARAN¹,**

¹Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Clinica medicală nr. 4, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary**Chronic Viral Mix Hepatitis**

All examined patients were divided into two groups, 1 group presented patients with chronic hepatitis B with coinfection D. The diagnosis of chronic hepatitis was established based on clinical data and laboratory results, as well as abdominal ultrasonography and hepatic scintigraphy. All patients were examined for the following tests: anti-HCV, anti-HBV, anti-HDV (ELISA II), and the quantitative essays for ARN-HCV, ARN-HDV and ADN-HBV. The last was found negative in all patients. The activity level of lipid peroxidation (LPO) was evaluated with the help of the activity of malonic aldehyde. The function of the antioxidant sistem (AOS) was appreciated with the use of superoxid dismutase and catalase in blood sample. For the patients with chronic hepatitis B+D was characteristic elevated indices of cytotoxic syndrome, elevation of MDA, SOD and catalase. The patients with chronic mixt hepatitis B+C showed significant changes of liver parenchyma.

Keywords: chronic hepatitis B+D, mixt hepatitis B+C, lipid peroxidation

Резюме**Хронические микст гепатиты**

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа составила 12 человек с вирусным гепатитом В и суперинфекцией Д, 2 группа – 11 человек с вирусным микст гепатитом В+С. Диагноз хронического гепатита установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований, ультрасонографии брюшной полости и сцинтиграфии печени. У пациентов были определены вирусные маркеры: анти-НСV, анти-НВV, анти-НДV и количественное определение вируса ПЦР-АРN-НСV, АРН-НДV. У всех исследуемых результат на АДN-НВV был выявлен отрицательным. Уровень перекисного окисления липидов изучен по определению уровня малонового альдегида, тогда как состояние антиоксидантной системы – по уровню супероксидсмутазы и каталазы в сыворотке крови. У пациентнов 1 группы были выявлены повышенные показатели синдрома цитолиза, уровень малонового альдегида, супероксидазы и каталазы в сыворотке крови по сравнению с пациентами второй группы. При хронических микст гепатитах отмечены выраженные изменения в паренхиме печени.

Ключевые слова: хронический гепатит В+Д, микст гепатит В+С, перекисное окисление

Introducere

Una dintre cele mai serioase boli în toată lumea sunt hepatitele cronice virale, fiindcă ele reprezintă un impact social important în sănătatea populației [10].

În ultimii ani, se relatează o tendința de scădere a infecției hepatice monovirale și, în același timp, creșterea infecției mixte în structura patologiei hepatice. Infecția mixtă se deosebește de monoinfecție prin varianta combinată în mare parte cu forme clinice moderate și prin tendința spre evoluție latentă, cu manifestări extrahepatice, cu agravarea stării prin hemoragie a tractului digestiv superior și prin manifestări autoimune [5].

Formele mixte ale hepatitelor au risc înalt de dezvoltare a formelor fulminante de ciroză, hepatocarcinom hepatic. Hepatita virală cronică, în Republica Moldova, aduce mari pierderi economice (directe și indirecte): prețul unui caz de hepatită B costă 4677 Euro, hepatita C – 12798 Euro, hepatita D – 8277 Euro [4].

Infecția cu HDV este o boală cu evoluție rapid progresivă, cu afectarea ficatului și cu risc înalt de dezvoltare a cirozei hepatice și a hepatocarcinomului. Infecția HDV este un virus-satelit care își realizează efectul patogenetic pe fondul afectării hepatice cu virusul B, în 90% cazuri se instalează procesul cronic, în 27-80% se dezvoltă ciroză hepatică [1].

Procesul inflamator în hepatitele cronice virale mixte B+C are evoluție latentă în 33% cazuri, fără modificări clinice și histologice exprimate. Această coinfecție se caracterizează prin suprimarea replicării virale atât a virusului HBV, în cazul în care valorile transaminazelor sunt normale, cât și a virusului HCV – în cazul sindromului de citoliză exprimat și schimbări histomorfologice evidente în parenchimul ficatului [6, 13].

Scopul studiului nostru constă în aprecierea datelor biochimice, inclusiv cercetarea activității peroxidării lipidice (POL) și a sistemului antioxidant (SAO), cu aprecierea catalazei la pacienții cu hepatite cronice virale de tip superinfecție – B+D – și mixte – B+C.

Material și metode

Au fost cercetați 12 pacienții cu hepatită virală B+D (HCV-B+D), care au constituit grupul 1, și 11 pacienții cu hepatită cronică virală B+C (HCV-B+C), formând grupul 2. Diagnosticul de hepatită cronică a fost stabilit pe bază datelor clinice și de laborator, cu aprecierea sindroamelor hepatice de bază. La toți bolnavii a fost constatată prezența anti-HCV, anti-HBV și anti-HDV anticorpi (ELISA 11), a fost efectuată aprecierea cantitativă a virusului ARN HCV și HDV,

ADN-HBV (metoda PCR). La toți pacienții ADN-HBV a fost negativ. Concomitent, au fost efectuate ultrasonografia cavității abdominale, gama-scintigrafia ficatului. De asemenea, a fost estimată activitatea aldehidei malonice în ser ca marker al activității peroxidării lipidice (POL).

Pentru aprecierea funcției sistemului antioxidant (SAO) au fost studiate superoxidismutaza (SOD), catalaza. Lotul-martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată (fără patologii hepatice, digestive, diabet zaharat, patologii cardiace și obezitate). Normativele biochimice au fost elaborate în clinica profesorului universitar V. Dumbrava de către conferențiarul cercetător științific Iu. Lupașco.[11]

Rezultate obținute

La bolnavii din ambele grupuri, procesul hepatic s-a manifestat prin sindrom de citoliză, cu activitatea înaltă a enzimelor ALT și AST (vezi tabelul).

Activitatea procesului hepatic prin sindrom de citoliză

Indice	Hepatita B+D, %	Hepatita B+C, %
ALT (minimal < 1,0 mmol/l)	13	30
ALT (moderat > 1,0 mmol/l)	15	10
ALT (maximal > 1,4 mmol/l)	72	60

În grupul 1 – HCV-B+D –, indicele ALT au fost mai înalte ($3,78 \pm 0,64$ mmol/o/l, $p < 0,005$), comparativ cu grupul 2 – HCV-B+C ($2,612 \pm 0,53$ mmol/o/l, $p < 0,001$). Indicele enzimei AST a prezentat aceeași tendință: în grupul 1 – $1,95 \pm 0,315$ mmol/o/l ($p < 0,001$) și în grupul 2 – $1,34 \pm 0,26$ mmol/o/l ($p < 0,001$) versus lotul-martor.

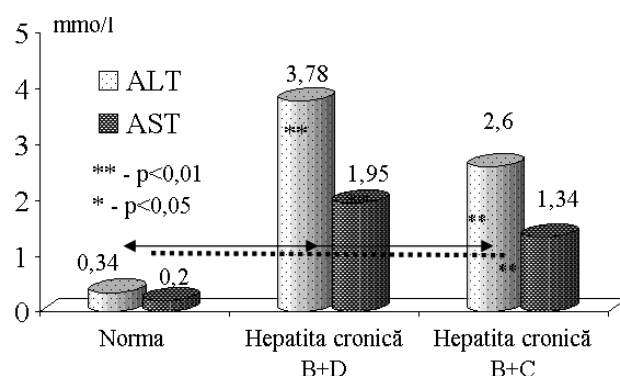


Fig. 1. Sindromul de citoliză în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

La bolnavii a fost apreciată activitatea peroxidării lipidice (aldehida malonică, MDA, ca markerul accelerării proceselor de POL) și a fermenților sistemului antioxidant (superoxidismutaza, catalaza) în ser. Datele prezentate au demonstrat majorarea activității MDA ($7,0 \pm 0,134$ nmol/l, $p < 0,005$) în grupul

1 și în grupul 2 ($6,94 \pm 0,089$ nmol/l, $p < 0,005$), care au fost veridic mai înalte comparativ cu lotul-martor.

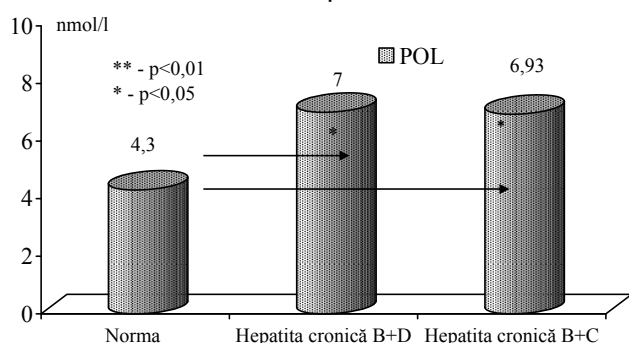


Fig. 2. Indicele POL în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

Superoxidismutaza (SOD) a fost veridic majorată în ambele loturi de pacienți: $51,75 \pm 1,923$ me/mgHb ($p < 0,005$) în grupul 1; $50,54 \pm 1,436$ me/mgHb ($p < 0,005$) în grupul 2. Aprecierea indicilor catalazei a descoperit paralelism în ridicarea nivelului atât în grupul 1 ($31,66 \pm 1,6$ mcat/l, $p < 0,005$), cât și în grupul 2 ($28,72 \pm 1,4$ mcat/l, $p < 0,005$), versus datele corespunzătoare în lotul-martor.

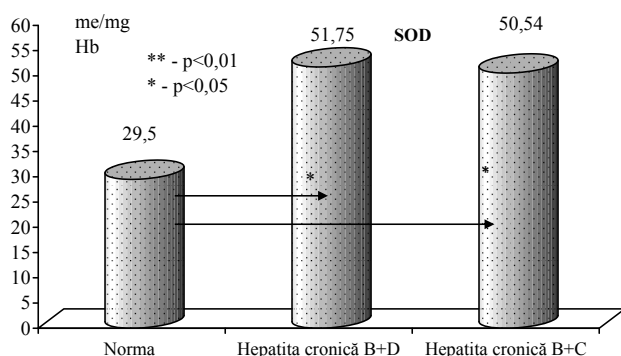


Fig. 3. Indicele SOD în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

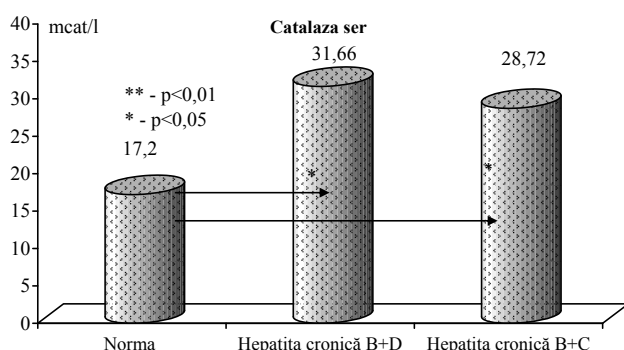


Fig. 4. Indicele catalazei în serul sangvin în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

Discuții

Datele obținute au demonstrat gradul activității procesului patologic în ficat prin sindromul de citoliză: grad de activitate moderat și grad maximal, care au fost apreciate în lotul 1 în 85% cazuri și în lotul 2

– 70%, ceea ce coincide cu datele din literatură [2, 6, 1]. Criteriile principale neinvazive pentru aprecierea stării funcționale a ficatului sunt transaminazele. Este cunoscut faptul că, în hepatita cronică cu nivel scăzut sau normal al transaminazelor, în 30% din cazuri, la nivelul țesutului hepatic persistă un proces inflamator activ [3]. Activitatea funcțională a ficatului la pacienții cu hepatite virale mixte are loc în ficat pe fundal de viremie înaltă în hepatocit și efect citopatic și indirect, cu dezvoltarea unor afectării secundare, al virusurilor B, C, D.

Procesul inflamator în ficat declanșează hipoxia, cu acumularea unor forme active de oxigen, cu reducerea fermenților izoenzimelor sistemului SAO, activarea lipoperoxidării și acumularea produselor secundare ale POL –aldehidelor, ketonilor, aldehidei malonice (MDA), care induc intoxicația organismului [7]. MDA reacționează cu grupele SH-CH₃-proteinelor, cu scăderea respirației tisulare, cu creșterea permeabilității membranei celulare a hepatocitelor, limfocitelor și leucocitelor, cu afectarea funcției de transport membranar. În consecință, în celulă nimeresc ionii de H⁺, Na⁺, Ca²⁺, care duc la mărirea volumului celulei și organelor [9, 13, 15]. Aceasta duce la activarea celulelor Kupfer, cu sinteza interleukinelor proinflamatorii IL1, IL6, TNF, TGF, cu prelungirea afectării parenchimului hepatic și instalarea fibrozei hepatice.

SOD este un inhibitor puternic al POL în organismul uman, care protejează proteinele și polimerii de distrugere acidă. SOD se sintetizează în celule și este indusă prin activarea POL în celule, cu efect antiinflamator [8, 9]. Catalaza este localizată în peroxisomi, unde se depistează o cantitate mare de peroxidare H₂, și în leucocite, apărând celule de explozie respiratorie. Ficatul este organ cu activitate înaltă a catalazei, dar în inflamație de lungă durată ficatul nu este protejat de stresul oxidativ, care se compensează prin creșterea activității antioxidanților – a catalazei în sângele periferic, dar este scăzută în ficat [13].

În studiul nostru s-a constatat creșterea nivelului MDA și nivelului de catalază și SOD la pacienții cu hepatită virală B+D. A fost demonstrată creșterea activității procesului hepatic prin sindromul de citoliză, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică B+C, care demonstrează o schimbare evidentă în procesul inflamator al patologiei ficatului la pacienții cu hepatite cronice cu superinfecție B+D și virală mixtă B+C.

Datele obținute ne permit să formulăm ipoteza că prezența superinfecției sau a hepatitelor mixte provoacă un proces inflamator mai pronunțat pe fundalul sindromului de citoliză progresiv, cu dezvoltarea stresului oxidativ, care agravează starea celulară

a hepatocitelor și răspunsul umoral imun, cu generarea citokinelor proinflamatorii. Toate acestea duc la tensiunea sistemului antioxidant, flux necontrolat de peroxidare a lipidelor, cu exacerbarea stresului oxidativ, creșterea nivelului catalazei serice, schimbarea ulterioară a ultrastructurii hepatocitelor, care posibil cauzează următoarea spargere de apoptoză celulară, cu viremie înaltă și dezvoltarea ulterioară a fibrozei hepatice.

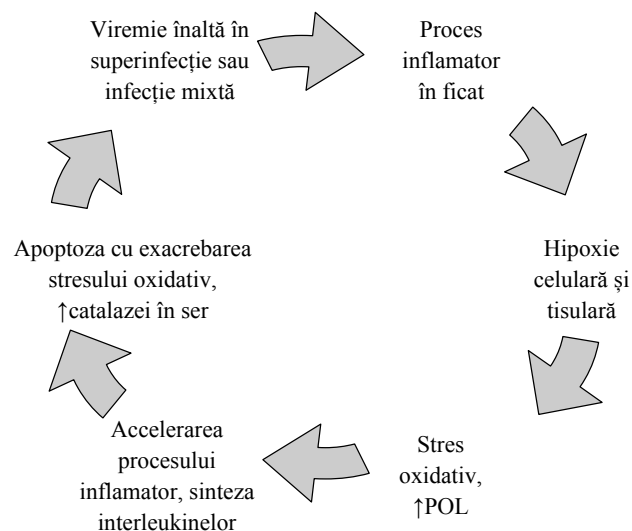


Fig. 5. Rolul stresului oxidativ în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

Concluzii

1. În hepatita virală cronică B+D (87% cazuri) s-a constatat activitate moderată sau înaltă a sindromului de citoliză, cu creșterea nivelului transaminazelor, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică B+C (70% cazuri).

2. Sindromul de citoliză cu creșterea enzimei ALT ($3,78 \pm 0,64$ mmol/l) predomină la bolnavii din lotul 1, comparativ cu cei din lotul 2 ($2,62 \pm 0,53$ mmol/l).

3. La pacienții cu hepatită virală cu superinfecție B+D și hepatită virală mixtă B+C nu se remarcă devieri ale indicilor POL, SOD și catalazei în ser.

Bibliografie

1. Абдурахманов Д.Е., Лопаткина Т.Н., Крель П.Е. *Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы*. В: Рос. журнал гастроэнт., гепатол. и колопроктол., 2004, № 4, с. 14-17.

2. Айдагулова С.В., Непомнящих Д. *Клинические варианты вирусного гепатита В+С*. В: Фундаментальные исследования, раздел медицина, 2011, № 10, с. 457-461.
3. Гейвандова Н.И., Ягода А.В. *Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С*. В: Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопроктол., 2008, т. 18, № 6, с. 38-42.
4. Маноле К.И. *Некоторые аспекты эпидемиологической ситуации по вирусным гепатитам у работников воздушного транспорта в Республике Молдова*. В: Мир вирусных гепатитов, 2007 г.
5. Онищенко Г.Г., Дементьева. *Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности*. В: Микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 2003, № 4, с. 93-99.
6. Савиных М. *Клиническая оценка перекисного окисления липидов и иммунологических реакций у больных микст-гепатитом В+С*. 2006 г. Дис. к.м.н.
7. Савченко Н. *Особенности перекисного окисления липидов у больных хроническими вирусными гепатитами*. В: Бюллетень Сибирской медицины, 2003, № 2, с. 35-37.
8. Boya P. de la Peca. *Antioxidant status and glutation metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C*. In: J. Hepatol., 1999, V. 31, nr. 5, p. 808-814.
9. Huang Z., Zhang W. *Response to a critical evaluation of cpYFP as a probe for superoxide*. In: Free Radic. Biol. Med., 2011, nr. 51, p. 1937-1940.
10. Larrea E., Beloqui O. *Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection*. In: Free Radic. Biol. Med., 1998, V. 24, p. 1235-1241.
11. Lupașco Iu. *Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică*. Chișinău, 2000, 22 p.
12. Poovorawan V. *Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis. A global perspective*. In: J. Gastroent. Hepatol., 2002, feb. 17, supl. 1, p. 155-166.
13. Sagneli E., Pasquale G., Coppola N. *Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C on liver histology*. In: Infection, 2004, Jun. 32(3), p. 144-148.
14. Schoonover L.L. *Oxidativ stress and antioxidants*. In: Prog. Cardiovasc. Nurs., 2001, nr. 16(1), p. 30-32.
15. Srikun D., Miller E., Domaille D. V. *An I.C.T. based approach to ratiometric fluorescence imaging of hydrogen peroxide produced in living cells*. In: J. Am. Chem. Soc., 2008, nr. 130, p. 4596-4597.

Tatiana Ghelimici

cercetător științific, Laboratorul Gastroenterologie, USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069323554; e-mail: glmtt14@gmail.com