

**MODIFICĂRILE STATUTULUI IMUN UMORAL LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATIC B, VARIANTA SEROLOGICĂ HBsAg NEGATIVĂ (INFECȚIA OCULTĂ CU VIRUSUL HEPATIC B)**

*Elena CHIRVAS,*

Laboratorul Gastroenterologie, USMF Nicolae Testemițanu

**Summary**

**Disorders of the humoral immune status in patients with asthma combined with chronic infection with hepatitis B virus – serotype HBsAg negative (occult hepatitis B virus infection)**

*Humoral immunity serves as an important arm of the immune response against viral infections and plays a crucial role in protection and clearance of hepatitis B virus from hepatocytes. The aim of this study was to investigate components of humoral immunity during chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative (occult hepatitis B virus infection) combined with asthma.*

**Keywords:** *asthma, chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative (occult hepatitis B virus infection), disorders of the humoral immune status*

**Резюме**

**Нарушение гуморального иммунитета у больных с бронхиальной астмой, в сочетании с хронической инфекцией вируса гепатита В серологического типа – HBsAg отрицательный (окультная инфекция вирусом гепатита В)**

*Гуморальный иммунитет является важной частью иммунного ответа при вирусной инфекции и играет важную роль в протекции и элиминации вируса В из инфицированных гепатоцитов. Целью данного исследования было изучение маркеров гуморального иммунитета при хронической инфекцией вируса гепатита В серологического типа – HBsAg отрицательный (окультная инфекция вирусом гепатита В) в сочетании с бронхиальной астмой.*

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, хроническая инфекция вируса гепатита В серологический тип HBsAg отрицательный (окультная инфекция вирусом гепатита В), гуморальные иммунологические нарушения*

**Introducere**

Astmul bronșic patogenetic este mediat de mecanisme ce implică reacții imune umorale și celulare. Caracter imunomeditat posedă și infecția cronică cu virusul hepatic B. Dereglările imune ce se întâlnesc în astmul bronșic și impactul infecției cronice cu virusul hepatic B asupra imunității pot explica frecvența înaltă a asocierii astmului bronșic cu infecția cronică cu

virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B).

În patogenia astmului bronșic sunt implicate reacții alergice mediate de IgE și reacții alergice mediate celulare. Răspunsul imunocelular în astmul bronșic angajează mai ales limfocitele Th2, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 și 5 (IL-4 și IL-5), ce stimulează creșterea celulelor B și secreția imunoglobulinelor, preponderent IgE. La rândul său, IL-5 induce proliferarea și activarea eozinofilelor. Totodată, se observă o creștere progresivă a limfocitelor Th1, prin eliberarea moleculelor proinflamatoare IL-2 și interferonului  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ .

IL-2 induce proliferarea celulelor T, maturizarea limfocitelor T citotoxice, contribuie la proliferarea și diferențierea celulelor B, intensifică funcția celulelor NK și a monocitelor, stimulează producerea IFN $\gamma$ , TNF, IL-6, IL-8 etc. Deci, limfocitele Th1 mediază reacțiile răspunsului imun celular și al proceselor inflamatorii cronice, iar limfocitele Th2 controlează răspunsul imun umoral, legat de elaborarea anticorpilor. Citokinele limfocitelor Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , posedă în general acțiune antiinflamatoare. Limfocitele Th2 inhibă funcțiile limfocitelor Th1, deci și a reacțiilor inflamatorii cronice, și invers.

În astmul bronșic nealergic (endogen, infecțios, intrinsec) "endoalergenii" sunt reprezentați prin producția de deteriorare sau de toxinele bacteriilor, virușilor din focarele de infecție acute sau cronice, în special din căile respiratorii superioare. Antigenii bacterieni, virali pot întreține infecția bronșică sau favoriza instalarea altei infecții. Unii autori susțin că infecția joacă, posibil, un rol determinant îndeosebi la subiecții predispuși, cu hiperreactivitate bronșică, dar nu se poate afirma că există un astm infecțios pur, fiind vorba doar de posibilitatea modificării terenului bronșic prin factorul infecțios [14].

Pe lângă factorii etiologici, cel mai frecvent incriminați în dezvoltarea astmului bronșic (alergeni inhalatori, alergeni alimentari, fungi, viruși respiratori etc.), conform unor date din literatura de specialitate, se presupune și participarea virusului hepatitei B în afectarea căilor respiratorii [3, 9, 10].

Manifestările clinice și evoluția infecției cu virusul hepatitic B (VHB) sunt mediate de interacțiunile complexe dintre virus și răspunsul imun al gazdei. Virusul hepatitic B nu este direct citopatic asupra hepatocitelor, dar interacțiunea dintre virus și răspunsul imun al gazdei joacă un rol central în patogeneza necroinflamatiei și fibrozei hepatice [6]. Rolul principal în dezvoltarea răspunsului imun în infecția VHB îl dețin reacțiile sistemului imun adaptiv (dobândit), care stau la baza patogenezei afectării hepatice și clearance-ului virusului hepatitic B.

Importanța majoră în afectarea ficatului și în evoluția infecției VHB îi aparține limfocitelor citotoxice specifice (CTL). Persistența infecției VHB reflectă incapacitatea CTL de a asigura un răspuns imun adecvat și conduce spre dezvoltarea unui proces inflamator-necrotic lent în ficat. Astfel de inflamație este menținută de CTL virus-specifice funcțional deficitare, incapabile de a asigura clearance-ul virusului hepatic B din hepatocite [18]. Răspunsul imun umoral este cea de-a doua armă majoră îndreptată împotriva virusului hepatic B. Anticorpilor VHB specifici sunt indicatorii stadiilor maladiei [1].

Se disting cel puțin trei stări clinice ale persistenței infecției cu virusul hepatic B: hepatita cronică virală B, purtătorii "sănătoși" și hepatita ocultă B [17].

Infecția ocultă cu virusul hepatic B se consideră atunci când în sânge nu este detectat HBsAg, dar țesutul hepatic conține ADN VHB (indiferent de prezența sau absența în ser a ADN VHB) [16]. Se deosebesc două forme de bază ale infecției oculte cu virusul hepatic B: a) seronegativă, atunci când lipsește orice marker serologic al infecției VHB, și b) seropozitivă cu anti-HBcore+, cu/fără anti-HBs [7, 17].

Mecanisme posibile ale dezvoltării infecției oculte VHB sunt considerate: 1) apariția mutațiilor „escape” ce perturbă sinteza HBsAg, 2) integrarea ADN VHB în comozomul gazdei, 3) infectarea celulelor mononucleare din sângele periferic cu virusul hepatic B, 4) formarea complexelor imune ce conțin virusul hepatic B, 5) alterarea răspunsului imun al gazdei [4, 8].

Nivele scăzute ale ADN virusului hepatic B au fost detectate într-un șir de țesuturi extrahepatice, inclusiv în celulele mononucleare ale sângelui periferic, crescând posibilitatea replicării nehepatice a virusului hepatitic B – în nodulii limfatici, rinichi, glanda tiroidă, pancreas [2, 11]. Unice lucrări relevă și o posibilă asociere a infecției VHB cu atingere pulmonară [3, 9, 10]. Astmul bronșic ce implică în dezvoltarea sa dereglări imune "oferă" un teren imunodeficient infecției VHB [Tae-Wan Kim, 2010]. În condițiile unei imunopresii, statutul de infecție ocultă virală hepatică B poate trece într-o exacerbare a hepatitei cronice virale B [Raimondo G., 2005].

Scopul lucrării a fost studierea statutului imun umoral la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B).

### Material și metode

În studiu au fost incluși 66 de pacienți. Lotul-martor (lotul I) a fost constituit din 10 persoane sănătoase. Lotul de pacienți cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul

hepatic B), a fost constituit din 39 de persoane, iar lotul de pacienți cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic a fost alcătuit din 27 de persoane. Fiecare lot a fost divizat în 2 grupuri: A – cu nivelul ALT, AST în limitele normei; B – cu nivelul ALT, AST pentru femei mai mare de 19 UI/l, iar pentru bărbați mai mare de 30 UI/l.

Astfel, lotul II A l-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), nivel normal al transaminazelor, iar lotul II B l-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel ridicat al transaminazelor. Lotul III A l-au constituit pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor, iar lotul III B – pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, cu nivel ridicat al transaminazelor.

S-a efectuat examenul clinic și cel paraclinic, cu aprecierea în ser a markerilor hepatici virali: HBsAg, anti-HBcore sumar, anti-HDV sumar, anti-HCV sumar; analizele biochimice: ALT, AST, bilirubina; aprecierea statutului imun umoral (Ig A, Ig M, Ig G, Ig E) și celular; PCR ADN-HBV, investigații instrumentale – USG organelor abdominale, spirometria etc.

### Rezultate obținute și discuții

Diferență statistică în ceea ce privește Ig E serică s-a observat între lotul II B de pacienți ( $226.97 \pm 54.82$  IU/ml) și lotul-martor – lotul I ( $78.25 \pm 38.73$  IU/ml,  $p < 0.05$ ). De asemenea, veridicitate statistică se determină între lotul II B și lotul III B –  $74.28 \pm 27.03$  IU/ml ( $p < 0.05$ ). Totodată, o creștere evidentă a Ig E s-a atestat la pacienții lotului II A ( $184.87 \pm 46.82$  IU/ml) vs lotului III A ( $40.49 \pm 10.16$  IU/ml,  $p < 0.01$ ). Din datele obținute reiese că la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), indiferent de nivelul transaminazelor, se apreciază valori ridicate ale Ig E, comparativ cu pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic. Aceasta se explică prin declanșarea răspunsului imun cu angajarea prevalentă a limfocitelor Th 2, sub acțiunea exo-, endoalergenilor incriminați, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 și 5 (IL4 și IL5), ce stimulează creșterea celulelor B și secreția imunoglobulinelor, preponderent a IgE.

Majorare exprimată a IgM serice s-a depistat la pacienții lotului II B ( $234,83 \pm 23.05$  mg/dl) vs lotul-martor ( $129.9 \pm 22.39$  mg/dl,  $p < 0.01$ ). Diferență statistică se apreciază de asemenea între lotul II B și lotul III B –  $115,25 \pm 14.4$  mg/dl ( $p < 0.001$ ), precum și între lotul II B și lotul II A –  $154.7 \pm 29.5639$  mg/dl ( $p < 0.05$ ). Din aceste date se observă creșterea IgM la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel ridicat al transaminazelor. Majorarea IgM în acest caz ar putea fi determinată de componenta virală – infecția VHB, ce stimulează și răspunsul imun umoral, pe calea Th1.

Micșorarea Ig A serice s-a remarcat în lotul III B ( $179.4 \pm 18.32$  mg/dl) și în lotul III A ( $190.36 \pm 18.16$  mg/dl) vs lotul-martor (lotul I) –  $248.7 \pm 21.98$  mg/dl ( $p < 0.05$ ). Dar s-a observat majorarea Ig A în lotul II B ( $247.24 \pm 19.9$  mg/dl) vs lotul III B ( $179.4 \pm 18.32$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). Descreșterea Ig A la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, indiferent de nivelul transaminazelor, ar putea fi determinată de includerea concomitentă a funcțiilor Th1 și Th2, cu inhibarea ambelor forme de răspuns, conducând la imunodeficit de Ig A. Pe când creșterea Ig A, ce s-a apreciat la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB cu nivel ridicat al transaminazelor, probabil, se explică prin dislocarea răspunsului imun pe calea Th1 sub influența infecției VHB.

## Concluzii

1. Dereglările imune umorale în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel ridicat al transaminazelor s-au manifestat prin nivel crescut al IgE, IgM, Ig A în ser.

2. În lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel normal al transaminazelor s-a determinat creșterea nivelului de IgE în ser.

3. Descreșterea Ig A în ser s-a evidențiat în lotul pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic cu nivel ridicat al transaminazelor.

4. În lotul pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor s-a relevat descreșterea Ig A în ser.

## Bibliografie

1. Barbara Rehmann M.D. *Immune Response in Hepatitis B Virus Infection*. In: Seminars in Liver Disease, 2003, nr. 23(1), p. 21-37.
2. Cacoub P., B. Terrier. *Hepatitis B-related autoimmune manifestations*. In: Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2009, nr. 35(1), p. 125.
3. Cakir Murat, Taner Karakas, Fazil Orhan, Aysenur Okten, Yusuf Gedik. *Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection*. In: Acta Paediatrica, 2007, nr. 96, p. 1343-1346.
4. Carreño V., Bartolomé J., Castillo I. *Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections*. In: Rev. Med. Virol., 2008, nr. 18, p. 139-157.
5. Chien-Fu Huang, Shih-Shen Lin, Yung-Chyuan Ho. *The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens*. In: Cellular & Molecular Immunology, 2006, nr. 3(2), p. 97-106.
6. Dilip Ratnam, Kumar Visvanathan. *New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response*. In: Hepatol. Int., 2008, nr. 2, p. S12-S18.
7. Hollinger F.B., Sood G. *Occult hepatitis B virus infection: a covert operation*. In: J. Viral Hepat., 2010, nr. 17(1), p. 1-15.
8. Ke-Qin Hu. *Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications*. In: Journal of viral Hepatitis, 2002, nr. 9(4), p. 243-257.
9. Kocabas C.N. *Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases?* In: Allergy, 2001, nr. 56, p. 1100-1101.
10. 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*. In: Korean J. Intern. Med., 2005, nr. 20, p. 210-216.
11. Lupașco Iu. *Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică* (teza de doctor în medicină), 2000.
12. Lupașco Iu. *Forma HBsAg negativă a maladei ficatului, condiționate de virusul hepatic B sau infecția cu VHB ocultă*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2011, nr. 3(31), p. 244-247.
13. Maria-Christina Jung and Gerd R Pape. *Immunology of hepatitis B infection*. In: The Lancet Infectious Diseases, 2002, nr. 2, p. 43-50.
14. Onu Vera. *Astmul bronșic*. În: Imunitatea și Alergia, 2007, p. 154-163.
15. Protocol clinic național *Hepatita cronică virală B la adult*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 6(51), 2013.
16. Raimondo G., Navvara G., Mondello S. et al. *Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease*. In: J. Hepatol., 2008, nr. 48, p. 743-746.
17. Torbenson M., Thomas D. *Occult hepatitis B*. In: The Lancet Infectious Diseases, 2002, nr. 2, p. 479-486.
18. В.Т. Ивашкин. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. Рос. В: Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол., 2009; № 6, с. 4-10.

**Elena Chirvas**, cercetător științific  
Laboratorul Gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
Tel.: 205540; mob.: 079414945  
E-mail: helenau.76@mail.ru