

## AFECTAREA DUODENULUI LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C

Ghelimici Tatiana<sup>1</sup>, Lupașco Iulianna<sup>1</sup>, Dumbrava Vlada-Tatiana<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorul de gastroenterologie al Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> Disciplina de gastroenterologie a Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

Afectare erozivă a duodenului în hepatita cronică virală C a fost detectată mai des decât în gastrita cronică cu gradul crescut de diseminare a *Helicobacter pylori* asupra mucoasei gastrice. Deteriorarea duodenului detectat în hepatita cronică virală C are mecanisme patogenetice complexe și depinde nu numai de infecția cu *Helicobacter pylori*, ci și de persistența virusului HCV, a sistemului antioxidant, dar și de peroxidarea lipidelor.

*Cuvinte cheie:* hepatita cronică virală C, *Helicobacter pylori*, deteriorarea duodenului, sistemul antioxidant, peroxidarea lipidelor.

*Depus la redacție* 06 decembrie 2019.

---

*Adresa pentru corespondență:* Tatiana Ghelimici, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Gastroenterologie, bl. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004 Chișinău, Republica Moldova; e-mail: glmtt14@gmail.com ; tel. (+373 22) 205-539.

### Introducere

Virusul hepatic C posedă varietate genotipică înaltă, afectând aproximativ 71 mln. oameni din populația lumii. Infecția cu virusul hepatic C în 70-80% conduce la cronicizarea procesului inflamator al parenchimului hepatic cu dezvoltarea cirozei hepatice și hepatocarcinomului în 20% [3]. Virusul hepatic C este un virus hepatotrop

cu replicare preponderentă în ficat. S-a demonstrat că la persoanele infectate cu virus hepatic C se replică de la 10 până la 13 trilioane de virioni în zi în hepatocite, dar și în țesuturile altor organe. Se poate menține replicarea limitată a virusului cu dezvoltarea manifestărilor extrahepatice [1, 13].

Afectarea extrahepatică – sistemului cardio-vascular, sistemului nervos central (SNC), pielii, rinichilor și a tractului gastrointestinal, pot înrăutăți evoluția bolii [13]. Virusul C negativ acționează asupra sistemului imun, asupra metabolismului glucidelor, proteinelor și lipidelor, asupra reglării și sintezei hormonilor și peptidelor. Neomogenitatea clearance-ului virusului C pe fondalul tratamentului antiviral poate fi din cauza:

- Tabloului clinic al afectărilor extrahepatice;
- Asocierii infecției virale și bacteriene;
- Răspunsului imun al gazdei – sinteza imunoglobulinelor, citokinelor, chemokinelor și chemo-receptorilor [1, 6].

Gastrita cronică prezintă o patologie recunoscută în cadrul infecției cu *Helicobacter pylori* (HP). Infecția cu HP este pe larg răspândită în lume, afectând în mediu 60% de populație. Capacități bacteriene de a provoca reacții locale gastrice cu atragerea celulelor imunocompetente ne permite HP de a penetra adânc și afecta lamina propria a stomacului cu dezvoltarea procesului reactiv specific inflamator la nivelul nu numai gastric, dar și duodenal. Procesul dat decurge cu implicarea proceselor imune umorale (fagocitoza, transformare blastică a limfocitelor, implicarea răspunsului imun cu creșterea IgA) și însoțit cu dereglări ale statutului interleukinelor (citokinelor). Dezvoltarea regiunii duodenale în cadrul infecției cu HP nu este studiată pe deplin, dar sunt studii ale autorului Дубцова В. care presupun că mecanismul-cheie de dezvoltare a procesului inflamator la nivelul duodenului joacă nivelul crescut al citokinelor proinflamatorii, anume interleukine-1b, -6, -8, a factorului de creștere neutrofilelor [16].

Duodenită prezintă un proces cronic inflamator al duodenului, ce se caracterizează prin dezvoltarea modificărilor distrofice și disregenerative cu atrofia aparatului glandular și dereglarea funcțiilor de bază a organului. Duodenita ocupă 20 – 30% în structura patologiilor organelor digestive și în 85% este implicată ca o boala comorbidă în hepatitele și cirozele hepatice. Unul dintre factorii etiologici de dezvoltare a patologiei dată este tabacismul, alcoolul și bacteria HP [7, 18].

Duodenita cronică se dezvoltă pe fundalul gastritei cronice tip B. În epiteliul gastric și duodenal HP cauzează aceleași leziuni cu infiltrarea laminei proprii cu neutrofile polimorfe-nucleare, necăutând la faptul că bacteria HP nu este capabilă să adere la epiteliul intestinal. Duodenul este în relație anatomo-fiziologică strânsă cu organele sistemului hepato-biliar și a pancreasului și poate să se implice și să se angajeze în procesul patologic cu dezvoltarea modificărilor morfo-patologice ale zonei pancreato-hepato-biliare [17, 18].

Scopul studiului a constatat în aprecierea dereglărilor mucoasei gastrice-duodenale, stresului oxidativ și a sistemului peroxidării lipidelor (POL) la pacienții cu hepatită virală HCV.

### Material și metode

Au fost cercetați 69 de bolnavi cu HCV, cu HP pozitiv 39 bărbați, 30 femei, cu vârsta medie aptă de muncă 40,7±1,4.

Lotul martor a constituit din 30 persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată (fără patologie hepatică, digestivă, diabet zaharat, patologie cardiacă și obezitate).

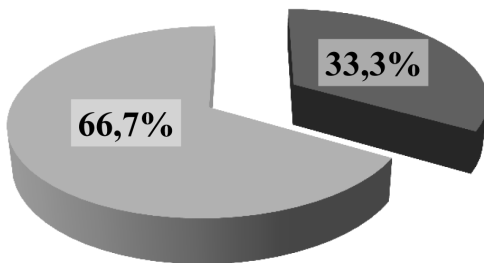
A fost elaborat un protocol specializat pentru efectuarea cercetării cu estimării datelor clinice, de laborator (biochimice de rutină, POL) instrumental-endoscopice și histologice. La toți pacienții au fost efectuate ecografia-abdominală, FGDS cu biopsia mucoasei gastrice și aprecierea nivelului de diseminarea a bacteriei HP în mucoasa gastrică cu cercetarea ulterioară a POL, și stresului oxidativ în mucoasa gastrică. Peroxidarea lipidelor în mucoasa gastrică a fost cercetată cu evaluarea Dialdehidei malonice, utilizând metoda Чевари [19].

Stresul oxidativ local a fost estimat pe concentrația Superoxidismutazei conform metodei Freid [4] și catalazei cu utilizarea metodei spectrofotometrice Дубинина [15].

Normativele biochimice și imunologice (ALT, AST, IgA, IgM, IgG, T-tfr, T-tfc, B-limfocite) prezentate în studiu au fost elaborate în contextului studiului efectuat de d.h.ș.m., V-T. Dumbrava și d.h.ș.m., Lupașco Iu. în cadrul proiectului de cercetare realizat de laborator de gastroenterologie [8].

### Rezultate obținute

Pacienții cu HCV au fost divizați în 2 grupe. Primul grup a fost constituit din 33,33% (23) pacienți cu HCV asociată cu diseminarea minimală a HP în mucoasa gastrică a bacteriei HP (+), al II-lea grup a constituit din 66,67% (46) de persoane cu afectarea maximală a diseminării a bacteriei HP de la (++++) până la (++++) în mucoasă gastrică (Fig. 1).



**Figura1. Repartizarea bolnavilor conform loturilor de studii, în funcție de gradul de diseminare a *Helicobacter pylori*.**

■ Lotul 1 (n=23) ■ Lotul 2 (n=46)

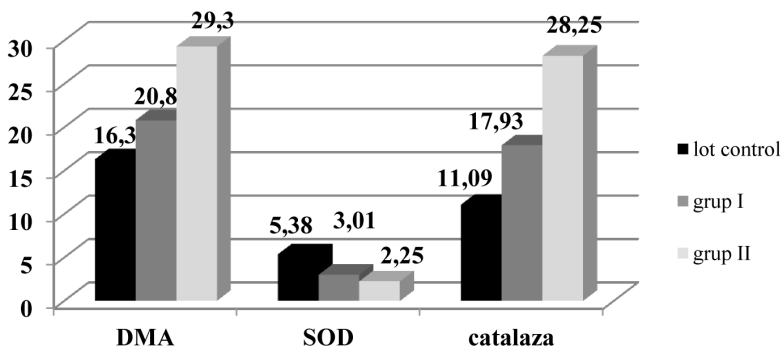
Cercetând datele de FGDS, duodenită erozivă a fost depistată în mediu 46,38% (32): cu repartizarea în grupul I – 34,78% (8), în grupul II – 52,17% (24), pe când afectarea superficială a duodenului a fost depistată – în I grup în 21,74% (5), în grupul cu diseminarea HP maximală – în 28,26% (13). Ulcere duodenale în total au fost găsite în 18,84% (13) cazuri: cu frecvență crescută de asemenea în gr. II – 23,91% (11), în pofida absenței acuzelor și datelor obiective clinice (Tab.1).

Paralel cu cercetarea caracterului afectării mucoasei în cadrul studiului a fost cercetată peroxidarea lipidică locală cu aprecierea nivelului concentrației dialdehidei malonice (DMA) în mucoasa gastrică, nivelul concentrației căreia în gr.I (cu diseminarea minimală a HP în mucoasă) a fost mai ridicat în comparație cu norma  $20,8 \pm 1,05$  (mmol/1gr.țesut), și în grupa II cu infectarea maximală cu HP –  $29,3 \pm 0,705$

(mmol/1gr.țesut), în comparație cu norma ( $p<0.001$ ), și dintre grupurile cercetate ( $p<0,001$ ) (Fig.2).

**Tabelul 1. Datele endoscopiei la pacienții cu hepatită virală HCV infectați cu HP.**

Grad de afectare a mucoasei gastro-duodenale	gr. 1 (n=23)		gr. 2 (n=46)		Total (n=69)	
	%	N	%	N	%	N
Duodenite superficiale	21,74	5	28,26	13	26,09	18
Duodenite erozive	34,78	8	52,17	24	46,38	32
Ulcere duodenale	8,70	2	23,91	11	18,84	13



**Figura 2. Stresul oxidativ în cadrul patologiei digestive comorbide hepatitei cronice HCV.**

Nivelul concentrației catalazei în mucoasa gastrică în grupul I a fost mărită  $17,93\pm 0,93$  (mm/min 1gr.țesut) comparativ cu norma  $p<0,001$  și în grupul II – a fost depistat nivelul crescut  $28,25\pm 0,64$  (mm/min 1 gr.țesut), dintre grupuri –  $p<0,001$ .

Nivelul enzimei superoxidismutazei (SOD) în mucoasa gastrică și în gr.I și în gr.II a fost scăzut comparativ cu lotul de control: gr.I –  $3,01\pm 0,22$  (un./1 gr. țesut. min) ( $p<0,001$ ), gr.II –  $2,25\pm 0,08$  (un./1 gr. țesut. min) ( $p<0,001$ ), ceea ce a fost descoperit în contextul comparației dintre grupuri a fi statistic dovedit ( $p<0,001$ ) (Fig.2).

### Discuții

Datele obținute au demonstrat frecvență înaltă a leziunilor duodenale, superficiale – 26,1%, erozive – 46,4%, ulcerative – 18,8% la pacienți cu HCV. Datele noastre coincid cu datele din literatura contemporană referitor frecvența afectării duodenale la pacienți cu hepatite virale HCV care pot atinge 85% de cazuri [6, 7, 18].

În patogeneza leziunilor eroziv-ulceroase duodenale posibil participă un complex de factori patogenetici diferiți:

- prezența bacteriei HP,
- producerea neadecvată HCl,
- secreția neadecvată pepsinei în lumen gastric,
- dereglări ale secreției bicarbonaților,
- afectarea producerii prostaglandinelor,
- dereglări în sistemul imun (umoral și celular),
- retrodifuzia ionilor de hidrogen,
- afectarea microcirculației și procesului de regenerare a epitelului,
- disbalanța sistemului redox.

În studiul efectuat a fost depistată afectarea mucoasei gastrice și duodenale de diferit grad în toate grupele cercetate cu diseminarea bacteriei HP înaltă. În special au fost depistate rezultate înalte în grupul pacienților cu duodenita erozivă (52,17%).

Gradul infecțiozității cu HP influențează expresivitatea procesului infiltrativ în mucoasa gastrică cu neutrofile, limfocite, plasmocite, macrofage și are un efect evident asupra procesului inflamator în zona duodenală [14].

Persistența bacteriei HP în organism, posibil, este cauzată de factori legați de virulența și polimorfismul bacteriei însuși [10, 11]. Prezența tulpinii agresive Cag A/ Vac-A TN2GF4 ce sintetizează IL-8, IL-10, IL-18, TNF, IFN-gamma în mucoasă cu infiltrare neutrofilă în folicule limfoizi cu distrugerea epitelului și celulelor imune în mucoasa și submucoasa gastrică [10, 14].

Posibil în acest proces participă și virusul hepatic C, activitatea procesului hepatic cu prezență ARN-HCV în mucoasa gastro-duodenală [5]. În epitelul mucoasei zonei gastro-duodenale datorită acțiunii comune – persistenței *Helicobacter pylori* și virusului C se petrec modificări pronunțate histo-morfologice (atrofia celulelor D), hipoxia celulară, concentrații crescute ale gastrinei și progastrinei, hipersecreția HCl [6, 7, 17].

Patologii cronice de geneză diferită pot provoca stresul cronic îndelungat la nivelul micro și macrostructural. Stresul oxidativ prezintă o „explozie neutrofilelor” cu activarea metabolismului lipooxygenazic și poate acționa ca factor patogenetic important în afectarea mucoasei nu numai gastrice ci și duodenale [2, 12].

Datele de laborator obținute în studiu au evidențiat o activitate înaltă a DAM în mucoasa gastrică, paralel cu diminuarea enzimelor antioxidanți, ceea ce posibil și a cauzat frecvența și gradul leziunilor în mucoasa duodenală.

Acumularea formelor active de oxigen, a peroxidelor în mucoasa gastro-duodenală dereglează permeabilitatea celulelor epiteliale, respirația celulară cu dezvoltarea acidozei și distrugerii celulelor epiteliale, cu dereglarea rezistenței barierei mucocelulare ce facilitează penetrarea mai facilă a HP în mucoasă cu dezvoltarea unui cerc vicios al ciclului de viață bacteriene.

În studiul prezentat a fost determinat un dezechilibru în sistemul antioxidant, cu creșterea catalazei și diminuarea a SOD. Catalaza este un reprezentant al sistemului antioxidant de prima linie de apărare de formele active de oxigen, ea dezintegrează circa 44000 de molecule de  $H_2O_2$  în secundă.[15] SOD inactivează radicali liberi de oxigen activi, care apar în exces în reacțiile biologice. [9]. Structuri diferite a reacțiilor oxidative (radicali liberi, forme active de oxigen) provoacă dereglări suplimentare la nivelul barierei epiteliale, intensifică procesele de apoptoză, distrugerea ADN celular, mutații de diferite forme cu apariția posibilă a proceselor de carcinogeneză. Bacteria HP în acest context poate fi implicată în două mecanisme patofiziologice ca un inductor a stresului oxidativ și a formelor active a oxigenului. În rezultatul infecției cu HP se activează sinteza factorilor patogenice microorganismale: CagA proteina-citotoxina inițiază sinteza citokinelor proinflamatorii (IL-8), ceea ce induce activarea neutrofilelor și macrofagilor, NapA (neutrophil-activating-protein) se activează macrofagiilor suplimentar. Macrofagiile și neutrofile activate generează formele active de oxigen în cantități mari, cu inducerea stresului oxidativ. Din altă parte, o parte de gene insulei patogene bacteriene HP (rdxA, frxA, fdxB, sodB, kat) codează direct sinteza enzimelor

metabolismului oxidativ. În final în cazul persistenței bacteriei în mucoasa gastrică și duodenală apar un donator suplimentar al formelor active de oxigen, care pot provoca afectarea celulară și ADN celular în zona gastro-duodenală.

### Concluzii

1. La aproximativ de 1/4 din pacienții cu hepatită cronică HCV a fost depistată diseminarea înaltă 28,26% a infecției *Helicobacter pylori* în mucoasă gastrică.

2. În hepatită cronică virală C destul de frecvent au fost depistate leziuni eroziv-ulcerose la pacienți cu infectarea maximală a *Helicobacter pylori*: erozive 52,17%, ulcerative în 23,91%.

3. La pacienții cu hepatită cronică virală HCV, asociată cu diseminarea înaltă a bacteriei *Helicobacter pylori* în mucoasă, a fost apreciat dezechilibru a enzimelor sistemului antioxidant cu creșterea activității catalazei și scăderea a superoxidismutazei paralel cu mărirea nivelului dialdehidei malonice.

### Bibliografie

1. *Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. // *Medicine*, 2000, No.79, p.47-56.

2. *Cichoz-Lach H., Michalak A.* Oxidativ stres as a crucial factor în liver diseases. // *World J Gastroenterol.*, 2014 Jul 7, No.20(25), p.8082–8091.

3. *Esmat G, El-Bendary M, Zakarya S. et al.* Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. // *J Viral Hepat.*, 2012 Jul, No.19(7), p.473-479.

4. *Fried R.* Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. // *Biochemie*, 1975, Vol. 57(5), p. 657-660. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(75\)80147-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(75)80147-7).

5. *Gamarota.G., R.Cianci., Grillo,R.G. et al.* Relationship between gastric localization C virus and mucosa associated lymphoid tissue în *Helicobacter pylori* infection. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2002, No.37(10), p.1126-1132.

6. *Juan Wang, Wen-Thing Li, Y-Xiang Zheung.* The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. // *J Gastroenterology Researche and Practice*, 2016, Article ID 8780695, 9p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8780695>

7. *Lapii G., Bakarev M., Nepomnyashchikh G.* Structural Characteristics of Gastric Cell -Populations în Chronic Gastritis and Chronic Hepatitis under Conditions of *Helicobacter pylori* Persistence. // *Buletin of Experimental Biology and Medecine*, 2016, Vol.160, issue 4, p. 514-551.

8. *Lupașco Iu.* Interrelația funcției exo și endocrine pancreasului cu hepatita cronică. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2000, -141p.

9. *Maier C., Chan P.* Role of superoxide dismutases în oxidative damage and neurodegenerative disorders. // *Neuroscientist* 2002, Vol.8(4) p.323-334.

10. *Paursina Fatkhondeh.* Over expression of spo I gene în coccoids of clinic HP isolates. // *Foia Microbiologică*, 07/2018, Vol. 63, issue 4

11. *Peltec A. Dumbrava V-T.* Infecția *Helicobacter Pylori*. Chișinău, 2005, -156p.

12. *Reyes-Gordilio K., Ruchi S. M. P.* Oxidative stress and inflammation în Hepatitis Diseases Current and Future Therapy // *Journal Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, Articles ID 3140673, 2 p.

13. *Sherman A., Sherman K.* Extrahepatic Manifestations of Hepatitis. // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 Sep, Vol.12(3), p.353–361

14. Zhang X., Zeng B., Wen C. et al. YWHAЕ is a novel interaction partner of Helicobacter pylori CagA. //FEMS Microbiol Lett., 2018, Vol. 365(2). doi: 10.1093/femsle/fnx231.
15. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Сафронова Л. Н. Геронимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксидсмутазы и каталазы при хронической гипоксии. //Лабораторное дело, 1988, с.8-16.
16. Дубцова Е. А. Содержание и прогностическое значение интерлейкинов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Москва, 2003, -133с.
17. Лобзин Б., Жданов К., Гусев Д и др. Сопутствующие изменения в желудке и двенадцатиперстной кишки при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста. //Клиническая Медицина, 2004, № 3, р.42-45.
18. Трухан Д. И., Тарасова Л. В. Клиника Диагностика и Лечение Хронического дуоденита. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2012, № 11, с. 104-114.
19. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностические значение в пожилом возрасте. //Лабораторное дело 1991, №10, с.9-13.