

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

tratament, terapia cu hepatoprotectorul Heptral a asigurat normalizarea activității markerilor citolizei și ai metabolismului lipidic.

### **Actualitatea**

Conform datelor literaturii, mai mult de jumătate din pacienții cu patologii hepatice suferă de boala hepatică grăsoasă non-alcoolică care include steatoza, steatohepatita, fibroza și ciroza hepatică [1,2,11]. Răspândirea bolii hepatice grăsoase non-alcoolice oscilează între 5 și 20%, iar a steatohepatitei – între 2 și 3% [3,4,5]. În țările europene steatohepatita se diagnostichează la aproximativ 11% dintre pacienții cărora li se efectuează biopsia hepatică în legătură cu creșterea nivelului de transaminaze în serul sanguin [5,6]. Steatohepatita non-alcoolică, de obicei, se dezvoltă pe fondalul steatozei macrocelulare a ficatului la persoanele cu masă corporală ponderală crescută și/sau cu diabet zaharat. Steatoza se depistează la 70% dintre persoanele la care masa corporală depășește norma cu 110-200%. La 20-70% dintre pacienții cu SHNA este prezent diabetul zaharat, iar la restul, în diferite perioade ale bolii, se dezvoltă dereglarea toleranței la glucoză. Până în prezent patogenia SHNA este studiată insuficient, nu sunt clare mecanismele de bază în formarea acesteia. Însă, nu poate fi negat rolul important al peroxidării lipidice (POL) ca fiind unul din mecanismele patogenetice de bază în apariția SHNA. Activarea procesului POL poate fi explicat prin schimbările caracteristice ale tabloului histologic hepatic depistat în steatohepatită [9,10,11].

Scopurile terapiei în steatohepatita non-alcoolică (SHNA) sunt scăderea nivelului de citoliză, micșorarea conținutului de lipide în ficat și ameliorarea tabloului histologic. Până în prezent nu sunt elaborate scheme concrete de tratare a pacienților cu SHNA. Întrucât mecanismele etiopatogenetice ale SHNA nu sunt pe deplin elucidate, tratamentul este empiric și se limitează la rezolvarea stărilor patologice cauzate de evoluția SHNA. Reieșind din patogeniza SHNA, mecanismul de dezvoltare al căreia include acumularea trigliceridelor și activarea oxidării peroxidice a lipidelor, actualmente se propune utilizarea fosfolipidelor esențiale [7,8,9]. Utilizarea fosfolipidelor esențiale este argumentată în baza proprietăților capacității fosfatidilcolinei de a normaliza metabolismul celular prin restabilirea integrității structural-funcționale a membranelor hepatocitare. Multiple rezultate obținute în studii experimentale și clinice confirmă proprietățile puternice reparative ale fosfolipidelor esențiale în afectarea hepatică de diferită etiologie. Principale dintre proprietățile fosfolipidelor esențiale sunt activitatea antioxidantă și antifibrotică, realizate prin mecanisme biochimice diverse [10]. Datorită combinării efectelor pozitive, fosfolipidele esențiale sunt pe larg utilizate în gastroenterologie și, în primul rând, în dereglări metabolice ale ficatului [4,5,8,10]. Însemnătatea clinică a lipidelor esențiale crește ne cătând la utilizarea îndelungată în medicină, iar lista lor de indicații crește. Spectrul larg de preparate cu influență asupra factorilor patogenetici ai SHNA și absența unei abordări unice de tratament a patologiei date determină necesitatea studiilor ulterioare cu scopul de a evalua eficacitatea diferitor substanțe farmacologice și perfecționa schemele actuale de tratament.

**Scopul cercetării** – studierea eficacității clinice a preparatului hepatoprotector Heptral și aprecierea efectului său asupra dinamicii indicilor sindromului citolitic, ai citokinelor proinflamatoare și ai spectrului lipidic în serul sanguin al pacienților cu SHNA.

### **Material și metode**

În studiu au fost incluși 50 de pacienți cu SHNA (vârsta medie – 52,8±2,3 ani). Printre aceștia au fost 15 bărbați (vârsta medie – 56,4±2,0 ani) și 35 femei (vârsta medie – 55,5±2,5 ani). Din studiu s-au exclus bolnavii cu diabet zaharat, hepatită virală, alcoolică, autoimună sau de altă etiologie verificată, de asemenea pacienții cu ciroză hepatică.

Toți pacienții au fost studiați complex cu determinarea masei corporale și a indicelui masei corporale. Masă corporală supraponderală a fost depistată la 5 pacienți (IMC – 28,5±0,68 puncte), la 5 – obezitate de gradul I (IMC – 32,9±0,45 puncte), la 8 – de gradul II (IMC –

37,9±0,9 puncte), la 7 – de gradul III și IV (IMC – 48,1±1,9 puncte). La toți pacienții, conform criteriilor ATP III/NCEP-2001, a fost diagnosticat sindromul metabolic (SM).

Până și după terapie la toți pacienții s-a determinat intensitatea sindroamelor dolor și astenic conform sistemului de 3 puncte: 3 puncte – dureri zilnice, intense; 2 puncte – nu zilnice, de intensitate joasă; 1 punct – rare, de intensitate joasă; 0 puncte – lipsa sindromului dureros și/sau astenic.

La examinarea stării funcționale a ficatului se atenționa asupra sindroamelor citolitice și colestatice, cât și asupra parametrilor metabolismului proteic. Ca indicatori ai sindromului citolitic au servit activitatea AlAT, AsAT și DHG. Este cunoscut că AlAT este mai hepatospecific decât AsAT, de aceea la interpretarea sindromului citolitic, în primul rând s-a atras atenție creșterii activității AlAT. De asemenea s-a determinat indicele de raport dintre activitatea AlAT și AsAT. Descrierea sindromului colestatic se făcea în baza activității enzimelor FA și GGTP. Evaluarea anabolismului proteic hepatic și a indicilor metabolismului proteic s-a efectuat prin determinarea proteinei totale, a fracțiilor absolute și relative (albumină, globuline), cât și a nivelului protrombinei și fibrinogenului seric. Participarea ficatului la metabolizarea pigmentilor s-a studiat prin determinarea bilirubinei, atât totale, cât și directe. Pentru analiza metabolismului lipidic s-a studiat cantitatea serică a colesterolului, trigliceridelor și spectrul lipoproteinelor (VLDL, LDL, HDL).

Concentrația citokinelor în serul sanguin (TNF- $\alpha$ , IL-4, INF- $\gamma$ ) s-a determinat prin metoda imunoenzimatică cu utilizarea testelor comercializate „Biocom - Novosibirsk” (Federația Rusă).

Aprecierea calității vieții (CV) s-a efectuat conform chestionarului SF-36, care constă din 36 de întrebări și include 8 scale. Răspunsurile la întrebări se interpretau în puncte de la 0 la 100. Punctajul mai mare corespundea cu calitatea mai bună a vieții.

În dependență de tipul de terapie efectuată, pacienții au fost randomizați în 2 loturi: 25 de bolnavi, care au primeau Heptral timp de 3 luni, au constituit lotul de bază; lotul martor au constituit 25 de bolnavi care administrau tratament de bază.

Pacienților le-a fost recomandată dietă hipocalorică și efort fizic adecvat. Cu atât mai mult, pacienții primeau terapia hipotensivă prescrisă anterior.

### **Rezultate și discuții**

Până la începutul tratamentului, manifestările clinice ale SHNA la bolnavii loturilor studiate erau practic similare și nu se deosebeau esențial. Sindromul asteno-vegetativ și hepatomegalia s-au depistat în 100% dintre cazurile din lotul de bază și martor.

Includerea Heptralului în tratamentul complex a îmbunătățit esențial dinamica pozitivă a simptomelor clinice în lotul de bază față de cel martor. După terapia de 3 luni cu Heptral s-a obținut scăderea sau abolirea veridică a sindromului dolor și/sau a sindromului asteno-vegetativ. La bolnavii lotului de bază sindromul dolor s-a micșorat de 10 ori, asteno-vegetativ – de 4,1 ori, iar în lotul martor – de 4,5 și 2,5 ori respectiv. Nivelul sindromului asteno-vegetativ a diminuat de la 1,55±0,12 la 0,51±0,13 puncte ( $p<0,001$ ) sau de 3 ori; la bolnavii din lotul martor – de la 1,57±0,13 la 0,97±0,16 ( $p<0,001$ ), adică de 1,6 ori.

La utilizarea terapiei complexe cu includerea Heptralului, diminuarea veridică a masei corporale și a IMC s-a observat începând cu luna a II-a, media indicilor constituind 7,43±2,91 și 2,80±1,38 respectiv. La bolnavii lotului martor de asemenea s-a observat scăderea masei corporale și a IMC, însă deosebirile erau neînsemnate și statistic neveridice: indicii medii constituind 2,87±2,27 și 0,98±1,28 respectiv.

La începutul tratamentului, sindromul citolitic a fost depistat la 16 persoane (enzimele citolizei – nu mai mari de 3 norme); activitatea AlAT – în medie 1,88±0,12  $\mu\text{mol/l}$  (norma – 0,1-0,68  $\mu\text{mol/l}$ ), nivelul AsAT – în medie 1,49±0,15  $\mu\text{mol/l}$  (norma – 0,1-0,45  $\mu\text{mol/l}$ ), adică erau prezente semne de steatohepatită. Marcherii colestatice: FA – fosfataza alcalină (norma 70-200 un/l) și GGTP (norma 0,25-1,77 mmol/l) erau nesemnificativ mărite la 9 (243,6±36,5 un/l) și la 4 pacienți (4,2±0,7 mmol/l) respectiv. Sub influența Heptralului a diminuat veridic nivelul

colesterolului total cu 19,7%, al lipoproteinelor de densitate mică – cu 37,2%, trigliceridelor – cu 32,9% și lipoproteinelor de densitate mare a crescut cu 4,72%.

Tratamentul complex suplimentat cu Heptral a determinat scăderea sau normalizarea activității aminotransferazelor serice. Astfel, indicele activității AlAT s-a micșorat de la  $1,25 \pm 0,13$  până la  $0,48 \pm 0,14$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ); valoarea medie a devierii –  $0,41 \pm 0,08$  (95% intervalul de încredere – ÎI,  $0,23-0,58$ ;  $p = 0,0001$ ), ceea ce indică îmbunătățirea veritabilă a stării funcționale a ficatului.

Includerea Heptralului în terapia complexă a bolnavilor lotului de bază a determinat schimbări veridice ale sistemului POL-SAO, în timp ce la bolnavii lotului martor nu s-au produs schimbări remarcabile, cu toate că s-a observat tendință spre îmbunătățire (tab. 1).

Tabelul 1. Dinamica indicilor POL-SAO pe parcursul tratamentului.

Indicii	Loturile studiate	
	Lotul de bază (n=25)	Lotul martor (n=25)
DAM, nmol/l		
Inițial	$7,72 \pm 0,23$	$7,75 \pm 0,26$
După 1 lună	$7,51 \pm 0,21$	$7,62 \pm 0,24$
După 2 luni	$6,43 \pm 0,24^{**}$	$6,99 \pm 0,25$
După 3 luni	$5,21 \pm 0,19^{***}$	$6,58 \pm 0,21^{**}$
CD, u.c./ml		
Inițial	$1,68 \pm 0,09$	$1,70 \pm 0,09$
După 1 lună	$1,64 \pm 0,06$	$1,68 \pm 0,07$
După 2 luni	$1,43 \pm 0,07^*$	$1,57 \pm 0,08$
După 3 luni	$1,27 \pm 0,08^{***}$	$1,49 \pm 0,09^{**}$
Schiff „E”		
Inițial	$19,32 \pm 0,33$	$19,29 \pm 0,41$
După 1 lună	$18,24 \pm 0,31$	$18,31 \pm 0,42$
După 2 luni	$17,49 \pm 0,27$	$17,93 \pm 0,28^*$
După 3 luni	$15,01 \pm 0,25^{***}$	$16,48 \pm 0,24^{***}$
Catalaza, $\mu\text{mol/ml/min}$		
Inițial	$12,01 \pm 0,50$	$11,99 \pm 0,57$
După 1 lună	$11,28 \pm 0,46$	$11,34 \pm 0,51$
După 2 luni	$12,47 \pm 0,49$	$11,95 \pm 0,48$
După 3 luni	$14,81 \pm 0,52^{***}$	$12,51 \pm 0,43$
SOD, uc/ml		
Inițial	$3,21 \pm 0,17$	$3,23 \pm 0,18$
După 1 lună	$3,04 \pm 0,18$	$3,09 \pm 0,21$
După 2 luni	$3,99 \pm 0,16^{***}$	$3,54 \pm 0,19$
După 3 luni	$4,12 \pm 0,17^{***}$	$3,76 \pm 0,24$

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - diferența cu indicii inițiali este veridică

Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează că tratamentul suplimentat cu Heptral a determinat ameliorarea semnificativă a sistemului POL-SAO. Astfel, DAM a diminuat după 3 luni de tratament cu 32,5% (de la  $7,72 \pm 0,23$  până la  $5,21 \pm 0,19$  nmol/l;  $p < 0,001$ ), activitatea catalazei și a SOD s-au majorat cu 23,3% (de la  $12,01 \pm 0,50$  până la  $14,81 \pm 0,52$   $\mu\text{mol/ml/min}$ ;  $p < 0,001$ ) și cu 28,3% (de la  $3,21 \pm 0,17$  până la  $4,12 \pm 0,17$  uc/ml;  $p < 0,001$ ). În lotul martor indicii respectivi de asemenea au avut dinamică pozitivă, însă rezultatele obținute au fost ne semnificative sau neveridice statistic.

La studierea citokinelor sângelui s-a depistat creșterea veritabilă a TNF- $\alpha$  la 26 (65%) și a INF- $\gamma$  la 33 (82%) dintre pacienți. Concentrația IL-4 la 17 (42%) dintre pacienți era crescută, la 14 (35%) – micșorată și la 9 (23%) nu diferența de concentrația la persoanele practic sănătoase.

Tabelul 2. Dinamica indicilor ultrasonografici ai ficatului pe parcursul a 3 luni de tratament.

Indicii	Lotul de bază (n=25)				Lotul martor (n=25)			
	Inițial		După tratament		Inițial		După tratament	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Hepatomegalia:	25	100,0	10	40,0	25	100,0	14	56,0
- parțială	6	24,0	4	16,0	9	36,0	4	16,0
• din contul lobului stâng	2	8,0	1	4,0	4	16,0	1	4,0
• din contul lobului drept	4	16,0	3	12,0	5	20,0	3	12,0
- totală	19	76,0	6	24,0	16	64,0	10	40,0
Marginea ficatului:								
- rotunjită	22	88,0	7	28,0	21	84,0	11	44,0
- ascuțită	3	12,0	3	12,0	4	16,0	3	12,0
Ecogenitatea parenchimului:								
- crescută	25	100,0	18	72,0	25	100,0	16	64,0
- scăzută	0	0,0	7	28,0	0	0,0	9	36,0
Vizualizarea desenului vascular:								
- îngreunată	24	96,0	8	32,0	25	100,0	10	40,0
- vizibil	1	4,0	17	68,0			15	60,0
Dinamica pozitivă a indicilor USG:								
- prezentă			19	76,0			17	68,0
- absentă			6	24,0			8	32,0

Analiza comparativă a nivelului de citokine sanguine cu indicii biochimici ai bolnavilor s-a stabilit o legătură directă veridică a nivelului TNF- $\alpha$  și INF- $\gamma$  de o parte, și a colesterolului de altă parte ( $r=0,58$  și  $r=0,67$  respectiv,  $p<0,001$ ); a nivelului TNF- $\alpha$  și al AlAT ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ), a concentrației INF- $\gamma$  și a AlAT ( $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ).

În tabelul 2 sunt prezentate datele investigărilor ultrasonografice, acestea arată o schimbare evidentă a structurii hepatice pe fondul tratamentului suplimentat cu Heptral. La majoritatea bolnavilor care au primit Heptral, s-a depistat micșorarea lobului hepatic drept, preponderent diametrul anteroposterior. Indicii care arată densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat de 1,9, 2,1 și 2,2 ori respectiv.

După 3 luni de tratament s-a depistat îmbunătățirea indicilor CV conform tuturor 8 scale SF-36, care reflectă atât sănătatea fizică cât și cea psihică, cu creșterea veritabilă a indicilor CV (fig. 1).

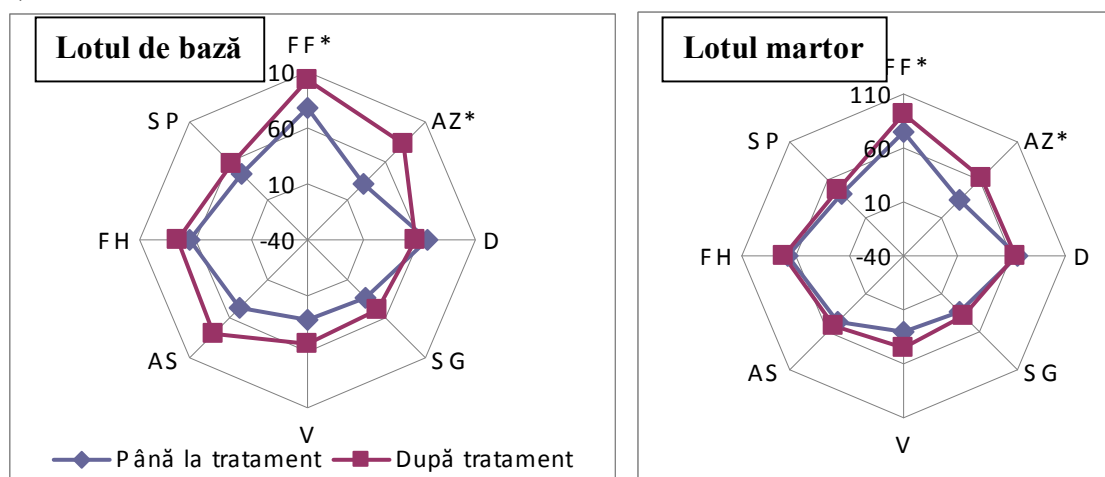


Figura 1. CV bolnavilor cu SHNA în dinamică pe parcursul terapiei complexe cu Heptral.

Toți bolnavii au suportat bine terapia cu Heptral; efecte adverse nu s-au manifestat.

Astfel, terapia complexă a SHNA cu Heptral în doză de 800 mg/zi a determinat reducerea dereglărilor metabolice esențiale în patogeneza patologiei date: micșorarea masei corporale, IMC, cât și scăderea sau normalizarea activității aminotransferazelor, a nivelului lipidelor. La toți bolnavii s-au ameliorat indicii CV, mai ales FF și SF, adică capacitatea de a efectua eforturi fizice și sociale a crescut în timpul tratamentului.

Adițional la aceasta, utilizarea hepatoprotectoarelor poate influența esențial infiltrarea grăsoasă a ficatului, și anume poate schimba nivelul POL, lega și inactiva substraturile toxice din hepatocit, bloca activitatea proceselor mezenchimal-inflamatoare, încetini progresarea fibrozării.

În literatură nu este elucidat complet rolul sistemului citokinic în patogeneza SHNA. În legătură cu aceasta, rolul disfuncției sistemului citokinic ca o verigă importantă în reglarea inflamației și a regenerării ficatului la bolnavii de SHNA rămâne în continuare vag.

### **Concluzii**

1. Tratamentul complex cu includerea preparatului Heptral a influențat mai evident sindroamele dispeptic și dureros. Sindromul asteno-vegetativ a diminuat de 3 ori în comparație cu 1,6 ori în lotul martor.
2. Includerea Heptralului în terapia complexă a bolnavilor cu steatohepatită non-alcoolică determină scăderea veridică a activității enzimelor citolizei și a indicilor colestazei.
3. Heptralul este un preparat farmaceutic care influențează pozitiv verigile patogenetice principale ale steatohepatitei non-alcoolice și conduce la normalizarea metabolismului lipidic și lipoproteic.

### **Bibliografie**

1. Argo C. K., Al-Osaimi A. M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. - 2006; 40 (3; 1): 61-66.
2. Ersoz G., Gunsar F., Karasu Z. et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // Turk. J. Gastroenterol. - 2005; 16 (3): 124-128.
3. Leon A. Adams, Paul A., Keith D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. - 2005; 29: 172.
4. Lonardo A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment Pharmacol Ther. - 2005; 22 (2): 64-70.
5. Patton H. M., Sirlin C, Behling C. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006, oct; 43 (4): 413-427.
6. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // Nat Clin Pract Endocrinol Metab. - 2006, jun; 2 (6): 335-348.
7. Zachary T., Bloomgarden M. D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. - 2005; 28:1518-1523.
8. Зилов А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клини. перспек. гастроэнт., гепатол. – 2005; 5: 14-19.
9. Ильченко Л. Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита // Фарматека. – 2005; 14: 21-24.
10. Павлов Ч.С., Бакулин И.Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. Врач. 2007, 3:24-28.
11. Яковенко Э.П. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии. 2005, 6: 35-39.