

## Eficiența hepatoprotectorilor în tratamentul steatohepatitelor

L. David

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Efficiency of Hepatoprotectors in the Treatment of Steatohepatitis

The efficiency of different hepatoprotectors in the treatment of 42 patients with non-alcoholic steatohepatitis was studied. It was noted that the inclusion of imuheptin in the basic treatment caused a faster downward change in dolorous, dyspeptic and astheno-vegetative syndromes. At the end of the treatment, in 73,3% patients the dimensions of the liver reached normal values, a clear vascular picture could be visualized, while in the rest of the patients the dimensions of the liver decreased considerably. The normalization of biochemical indices of cytolytic and cholestatic syndromes could be observed in 73,3% of the studied individuals. Imuheptin is a remedy influences in a positive way the main pathogenetic links of non-alcoholic steatohepatitis and induces the normalization of lipid and lipoprotein exchange.

**Key words:** steatohepatitis, imuheptin, hepatoprotectors.

### Эффективность гепатопротекторов в лечении стеатогепатитов

Изучена эффективность различных гепатопротекторов в лечении 42 больных неалкогольным стеатогепатитом. Установлено, что включение в базисную терапию имухептина способствует более раннему купированию болевого, диспептического и астеновегетативного синдромов. У 73,3% больных к окончанию курса лечения размеры печени нормализовались, определялся четкий сосудистый рисунок, у остальных - размеры печени значительно уменьшились. Нормализация биохимических показателей синдрома цитолиза и холестаза имела место у 73,3% обследованных больных. Имухептин является средством, которое благоприятным образом воздействует на ведущие звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита и способствует нормализации обмена липидов и липопротеидов.

**Ключевые слова:** стеатогепатит, имухептин, гепатопротекторы.

### Introducere

Afecțiunile metabolice ale ficatului, dintre care cele mai importante sunt steatozele și steatohepatitele, constituie mai mult de 50% din structura bolilor hepatice cronice [1, 3]. Denumirea de *steatohepatită nonalcoolică (SHNA)* reflectă dezvoltarea reacției inflamatoare-necrotice pe fundalul steatozei hepatice cu picături mari. Deoarece semnele morfologice ale patologiei sunt similare celor înregistrate în hepatita alcoolică, este necesară excluderea consumului excesiv de alcool în fiecare caz analizat. SHNA mai este numită și steatohepatită, boală pseudoalcoolică a ficatului, hepatita diabeticilor ș.a. Frecvența reală a SHNA nu este cunoscută. Conform rezultatelor obținute la autopsii, steatohepatita a fost depistată în aproximativ 6% din cazuri, iar conform biopsiei ficatului efectuată în cazurile de hepatită cronică de etiologie necunoscută – la 20% dintre bolnavi [2, 3, 4, 5].

Cel mai frecvent, steatohepatita nonalcoolică se dezvoltă pe fundalul infiltrării lipidice a ficatului cu picături mari la persoane cu exces ponderal și/sau cu diabet zaharat. Steatoza ficatului este depistată la 70% dintre bolnavi, a căror masă a corpului depășește cu 110-200% masa teoretic ideală. La 20-70% dintre bolnavii cu SHNA este depistat diabetul zaharat, iar la ceilalți, în diferite perioade de evoluție a maladiei, este diagnosticată scăderea toleranței la glucoză.

Trebuie menționat că, în patogeneza leziunilor ficatului din obezitate, insulinorezistență, dislipidemie, patologii ale sistemului cardiovascular, un rol de bază aparține acumulării lipidelor în hepatocite și intensificarea proceselor de oxidare peroxidică și de formare a radicalilor liberi, cu dezvoltarea

necrozei celulelor ficatului. În serul sangvin al pacienților cu steatohepatită se depistează majorarea considerabilă a proceselor OPL [3]. În același timp, scade activitatea fermenților sistemului antioxidant [SAO). Efectul hepatotoxic al produselor OPL contribuie la dezvoltarea proceselor inflamator-necrotice cu sindromul de citoliză [6, 7, 8, 9]. Persistarea proceselor OPL influențează prognosticul bolii. În prezent, în arsenalul medicului lipsesc medicamente cu o influență științific demonstrată asupra metabolismului lipidic și eliminării acestora din hepatocite.

Numărul mare de remedii ce pot influența diverse verigi patogenetice ale SHNA și lipsa unei abordări unice a tratamentului pacienților cu patologia dată impun necesitatea studiilor ulterioare în scop de apreciere a eficienței diferitelor preparate farmacologice și de optimizare a schemelor existente de tratament. Criteriile de apreciere a eficienței terapiei rămân a fi un subiect discutabil. În prezent, majoritatea oamenilor de știință consideră biopsia ficatului ca metodă de bază de diagnostic și de monitoring în evoluția SHNA. Diverse metode și seturi de indici pentru diagnosticarea neinvazivă a activității și a stadiului SHNA, care prevăd aprecierea parametrilor biochimici, utilizarea metodelor instrumentale, se află în faza de cercetare activă.

### Scopul studiului

Aprecierea eficacității clinice în utilizarea diferiților hepatoprotectori și determinarea gradului de influență a acestora asupra nivelului AIAT și asupra activității reacției inflamatoare mezenchimale la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică.

### Material și metode

Numărul total de bolnavi, care au semnat acordul informat de participare în studiu, l-au constituit 42 de oameni. Toți aceștia au făcut tratament în Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Republicii Moldova.

**Criterii de selectare.** În studiu au fost incluse 42 de persoane, femei și bărbați cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 de ani (vârsta medie  $53,4 \pm 4,5$  ani) la care a fost constatat clinic și ultrasonografic hepatomegalia și excesul ponderal.

**Criterii de excludere:** leziuni hepatice de etiologie virală, boala alcoolică a ficatului, patologia severă a cordului, a pulmonilor, a rinichilor, refuzul de participare a pacientului.

Diagnosticul de steatohepatită a fost bazat pe asocierea a trei semne:

- Caracteristica histologică.
- Absența abuzului de alcool.
- Rezultatele investigațiilor respective ce ar permite excluderea altor patologii cronice ale ficatului.

Aprecierea caracterului și severității de afectare a ficatului a fost efectuată pe bază de analiză de: date anamnestice și examen fizic; grad al devierilor patologice ale rezultatelor testelor biochimice și histochimice; date ale examenului ultrasonografic al ficatului, al căilor biliare, a veziculei biliare. În cazul depistării de markeri în afectarea de etiologie virală a ficatului bolnavul era exclus din studiu.

În evaluarea severității de afectare a ficatului au fost luați în considerație gradul de manifestare a sindromului citolitic și a celui colestatic și parametrii metabolismului proteic. Drept indicatori ai sindromului citolitic au servit activitatea A1AT, AsAT și LDH. Este cunoscut faptul că A1AT posedă o hepatospecificitate mai mare, comparativ cu AsAT și, ca rezultat, la analiza sindromului citolitic a fost acordată o atenție sporită creșterii activității A1AT. De asemenea, a fost calculat indicele derivat – raportul activităților dintre A1AT și AsAT. Analiza sindromului colestatic a fost efectuată pe baza aprecierii activității enzimelor fosfataza alcalină (FA) și gama-glutamyltranspeptidaza ( $\gamma$ -GTP).

Aprecierea funcției hepatice de sinteză a proteinelor și a indicilor metabolismului proteic a fost efectuată în funcție de analiza rezultatelor conținutului de proteină generală și ale cantității relative a fracțiilor proteice (albumine, globuline), ale concentrației protrombinei și fibrinogenului în serul sanguin.

Gradul de afectare a metabolismului pigmentilor biliari a fost evaluat conform nivelului de bilirubină totală și al fracției directe a acesteia.

Pentru aprecierea metabolismului lipidic a fost studiată concentrația serică a colesterolului, a trigliceridelor și a fracțiilor de lipoproteine (HDL, LDL, VLDL).

Bolnavii examinați au fost randomizați în trei loturi în funcție de terapia efectuată: pacienții din lotul I ( $n = 15$ ), în componența terapiei complexe, au administrat produsul biologic activ entomologic *Imuheptin* (produs biologic activ entomologic, *Insect FARM S. A., România*) câte 300 mg pe zi, peste 2-3 ore după cină. Pacienții din lotul II ( $n = 15$ ) au administrat hepatoprotectorul *s-ademetionină*, câte un

comprimat de 3 ori pe zi. Lotul martor a inclus 12 pacienți, la care a fost administrat tratamentul de bază. Loturile au fost comparabile conform sexului, vârstei, duratei maladiei și expresiei simptomelor clinice. De asemenea, au fost examinate 10 persoane sănătoase cu vârsta medie  $54,2 \pm 2,5$  ani.

### Rezultate și discuții

La analiza de frecvență a diverselor simptome clinice la pacienții cu SHNA, au fost obținute următoarele rezultate: dureri în regiunea rebordului costal drept (permanente, surde) au fost constatate la 43 de bolnavi; dereglări dispeptice (senzație de greutate în stomac, greață, vomă, dereglări de scaun) – la 31 de bolnavi, însă la majoritatea dintre ei acestea puteau fi cauzate de patologii concomitente; sindromul astenovegetativ (fatigabilitate, slăbiciune, cefalee) a fost determinat la 15 dintre participanții în studiu: majorarea indicelui de masă a corpului a fost constatată la 45% dintre bolnavi; creșterea dimensiunilor ficatului a fost prezentă la 35 de bolnavi, ficatul având o consistență moderată, suprafață netedă, margini rotunjite și fiind moderat dureros la palpare; la toți bolnavii cu SHNA ficatul proemina cu 3-5 cm de sub rebordul costal, la 2 pacienți – cu mai mult de 5 cm; creșterea dimensiunilor veziculei biliare a fost determinată la 5 bolnavi; ictericitatea sclerelor a fost prezentă la 10 pacienți, iar icterul pronunțat nu a fost atestat la niciunul dintre bolnavii examinați; activitatea A1AT a fost crescută de 1,5-2,5 ori la toți bolnavii, iar activitatea AsAT – la mai mult de jumătate din examinați; la 15 pacienți a fost constatată creșterea  $\alpha$ 2-,  $\beta$ - și  $\gamma$ -globulinelor; hiperlipidemia (hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia) a fost determinată la 32 de bolnavi.

Studiul stresului oxidativ, la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică până la inițierea tratamentului, mărturisește creșterea veridică a proceselor OPL și scădere activității catalazei și a superoxidismutazei (SOD). În steatohepatită nonalcoolică, până la începutul tratamentului, s-a determinat majorarea veridică a produselor OPL de 2,9 ori și diminuarea activității SOD – de 1,3 ori. Până la inițierea tratamentului, la majoritatea (90,0%) pacienților s-au depistat tulburări considerabile în componența lipidelor sangvine. Astfel, nivelul trigliceridelor a fost majorat cu 23,5%, al  $\beta$ -lipoproteinelor – cu 27,4%, conținutul total de lipide – cu 31,4%, nivelul lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) a fost majorat cu 29,8%, în timp ce al lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL) a fost redus cu 33,1%.

Pe fundalul tratamentului cu *Imuheptin* și *s-ademetionină*, durata tratamentului a fost de 1,5 ori mai mică decât în lotul martor. Analiza dinamicii simptomelor și a sindroamelor clinice, la pacienții din loturile studiate pe parcursul tratamentului, a demonstrat că dispariția sau diminuarea manifestărilor sindromului astenovegetativ (slăbiciunea generală, scăderea capacității de muncă) în loturile I și II s-a determinat cu 7-8 zile mai devreme versus lotul martor. În lotul de pacienți, care au administrat *Imuheptin*, sindromul algic s-a micșorat către a 9-10-a zi de tratament și a dispărut complet în 80% din cazuri către a 10,0 $\pm$ 0,5 zi de tratament, pe când în lotul martor a dispărut cu 2-3 zile mai târziu, către a 12,0 $\pm$ 1,3 zi și doar la 50% dintre pacienți. Asocierea *imuheptin*-ului la

tratamentul de bază a contribuit la regresul dereglărilor dispeptice la a 8-9-a zi de tratament, durata medie de dispariție fiind  $8,5 \pm 0,3$  zile, iar în lotul martor -  $12,0 \pm 0,5$  zile, datele fiind statistic veridice. La 80,0% dintre pacienți din lotul I în acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul martor – doar la 50% dintre pacienți.

Pe fundalul tratamentului cu *s-ademitionină*, durata curei a fost de 1,4 ori mai mică decât în lotul martor, dispariția sau micșorarea manifestărilor sindromului astenovegetativ s-a determinat cu 5-6 zile mai devreme versus lotul martor. Administrarea *s-ademitioninei* pe fundalul tratamentului de bază a contribuit la regresivitatea dereglărilor dispeptice la a 9-10-a zi de tratament, durata medie de dispariție a constituit  $9,5 \pm 0,5$  zile, iar în lotul martor -  $12,0 \pm 0,5$  zile ( $p < 0,001$ ), datele fiind statistic veridice. La 85,0% dintre pacienții din lotul I în acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul martor aceste efecte s-au manifestat doar la 50% dintre pacienți.

Rezultatele modificărilor indicilor biochimici ai sângelui, pe parcursul tratamentului sunt prezentate în tabelul 1. Tratamentul efectuat pe parcursul a 4-5 săptămâni pacienților din loturile I și II s-a reflectat benefic asupra indicilor biochimici sangvini, în comparație cu lotul martor.

Tabelul 1

#### Dinamica indicilor biochimici la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică

Indicii	Lotul I (n=15)		Lotul II (n=15)		Lotul martor (n=12)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
AlAT, mmol/l	$1,81 \pm 0,1$	$1,19 \pm 0,2^*$	$1,61 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,2^*$	$1,81 \pm 0,2$	$1,51 \pm 0,3$
AsAT, mmol/l	$1,53 \pm 0,2$	$1,07 \pm 0,1^*$	$1,59 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,1^*$	$1,47 \pm 0,2$	$1,39 \pm 0,4$
Bilirubina, mmol/l	$28,5 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,5^*$	$29,2 \pm 0,4$	$21,5 \pm 0,3^*$	$27,9 \pm 0,6$	$23,2 \pm 0,5$
Proba cu timol, un	$6,3 \pm 0,95$	$4,1 \pm 0,93^*$	$6,4 \pm 0,96$	$4,0 \pm 0,94^*$	$6,3 \pm 0,98$	$5,4 \pm 0,96$
$\gamma$ -GTP, u/l	$79,4 \pm 1,1$	$33,8 \pm 1,2^*$	$81,0 \pm 1,2$	$34,3 \pm 1,3^*$	$81,7 \pm 1,4$	$53,7 \pm 1,5^*$

Notă: \* -  $p < 0,05$  – diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

Către finele tratamentului s-a depistat scăderea veridică a AlAT și a AsAT la pacienții din loturile I și II, atingând nivelul normal în 73,3% și în 66,6% din cazuri, iar la pacienții din lotul martor normalizarea acestor indici a fost semnalată numai în 50% din cazuri. La pacienții din loturile I și II bilirubina totală s-a redus de la  $28,5 \pm 0,5$  până la  $18,0 \pm 0,5$  mmol/l (cu 36,8%;  $p < 0,001$ ) și de la  $29,2 \pm 0,5$  până la  $21,5 \pm 0,4$  (cu 26,4%;  $p < 0,001$ ) mmol/l. În același timp, în lotul III ameliorarea acestui indice a fost nesemnificativă (cu 16,8%;  $p < 0,5$ ). Normalizarea  $\gamma$ -glutamyltransferazei și a probei cu timol s-a înregistrat la 13 (86,6%) bolnavi din lotul I și 11 (73,3%) din lotul II. În lotul martor acești indici persistau, însă cu o intensitate mai puțin exprimată. Astfel, nivelul  $\gamma$ -glutamyltransferazei s-a normalizat în 3 (25,0%) ca-

zuri, proba cu timol – în 5 (41,6%) cazuri, la restul pacienților indicii persistau majorați.

La pacienții, care au asociat tratamentului de bază Imuheptin, a diminuat de 1,7 ori hipergamaglobulinemia, s-a majorat de 1,5 ori albuminemia, comparativ cu lotul martor, în care au fost doar semnalate schimbări pozitive, datele fiind statistic veridice. După tratamentul cu Imuheptin și cu *s-ademitionină*, nivelul mediu al potasiului în ser aproape nu s-a modificat, nivelul sodiului nu a suferit modificări semnificative, cu toate că s-a semnalat o tendință de scădere a concentrației lui în ser, diferența indicilor nu a fost statistic veridică ( $p > 0,1$ ). Parametrii medii, care caracterizează starea funcțională a rinichilor până și după tratament, au fost următorii: concentrația creatininei, inițial,  $92,9 \pm 2,3$  și, final,  $84,9 \pm 2,2$  mmol/l ( $p > 0,1$ ), viteza filtrației glomerulare  $75,1 \pm 5,2$  și  $79,0 \pm 2,7$  ml/min ( $p > 0,1$ ), corespunzător. Indicii reabsorbției H<sub>2</sub>O canaliculare pe parcursul tratamentului nu s-au modificat semnificativ și au constituit  $95,9 \pm 0,09$  și  $96,8 \pm 0,08$ , corespunzător ( $p > 0,1$ ).

După tratamentul cu *s-ademitionină*, nivelul mediu al potasiului în ser în linii generale nu s-a modificat, nivelul de sodiu nu a suferit modificări semnificative, dar fiind tendință spre o scădere a concentrației lui în ser, însă diferența indicilor nu a fost statistic veridică ( $p > 0,1$ ). Indicii creatininei a constituit inițial  $91,9 \pm 2,5$  și după tratament -  $89,3 \pm 3,5$  mmol/l ( $p > 0,1$ ), viteza filtrației glomerulare -  $74,9 \pm 6,7$  și  $79,4 \pm 2,9$  ml/min ( $p > 0,1$ ), corespunzător. Indicii reabsorbției H<sub>2</sub>O canaliculare nu s-au modificat semnificativ și au constituit: până la tratament  $95,7 \pm 0,07$ , după tratament -  $96,0 \pm 0,08$  % ( $p > 0,1$ ).

Dinamica indicilor investigației ultrasonografice a ficatului, la bolnavii examinați după tratament, sunt prezentate în tabelul 2.

Din datele prezentate în tabelul 2 putem observa că, la examenul ultrasonografic primar, hepatomegalia asociată cu ecogenitatea mărită a parenchimului hepatic a fost depistată la toți pacienții. Hepatomegalia totală a fost constatată la 11 (73,3%) pacienți din loturile I și II și la 9 (75,0%) pacienți din lotul III. La ceilalți pacienți examinați, mărirea parțială a dimensiunilor ficatului a avut loc din contul unuia dintre lobi hepatici. Marginea ficatului la majoritatea pacienților din toate grupurile era rotunjită. Tratamentul efectuat a avut ca efect normalizarea dimensiunilor ficatului la 8 (53,3%) și, respectiv, la 7 (46,7%) pacienți din loturile I și II și doar la 4 (33,3%) din pacienții din lotul III. La câte 1 (6,7%) bolnav din loturile I și II și la 2 (16,7%) bolnavi din lotul III, dimensiunea ficatului a rămas aproape neschimbată; la ceilalți bolnavi s-a constat o micșorare a dimensiunii ficatului, fără o normalizare a acesteia. La 5 (33,3%) și, respectiv, la 4 (26,7%) examinații din loturile I și II s-a normalizat ecogenitatea parenchimului hepatic, în timp ce la pacienții din lotul III o dinamică pozitivă a acestui indice a fost înregistrată doar la 2 (16,7%) examinați. O evoluție similară a putut fi atestată și la aprecierea desenului vascular: vizualizarea certă a desenului vascular a fost constatată la 13 (86,7%) și, respectiv, la 12 (80,0%) pacienți din loturile I și II, iar în lotul III acest indice a constituit 9 (75,0%) cazuri. Dinamică pozitivă a 2 și a mai

Tabelul 2

Dinamica indicilor în investigația ultrasonografică a ficatului după tratament

Indicii	Lotul I (n=15)				Lotul II (n=15)				Lotul III (n=12)			
	Până la tratament		După tratament		Până la tratament		După tratament		Până la tratament		După tratament	
	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%
Hepatomegalia	15	100	8	53,3	15	100,0	9	60,0	12	100	8	66,7
Parțială	4	26,7	2	13,3	4	26,7	2	13,3	3	25,0	3	25,0
Din contul lobului stâng	1	6,7	-	-	2	13,3	1	6,7	1	8,3	1	8,3
Din contul lobului drept	3	20,0	2	13,3	2	13,3	1	6,7	2	16,7	2	16,7
Totală	11	73,3	5	33,3	11	73,3	6	40,0	9	75,0	5	41,7
Marginea ficatului												
Rotunjită	13	86,7	6	40,0	13	86,7	7	46,7	10	83,3	6	50,0
Ascuțită	2	13,3	2	13,3	2	13,3	2	13,3	2	16,7	2	16,7
Ecogenitatea parenchimului												
Mărită	15	100,0	10	66,7	15	100,0	11	73,3	12	100,0	10	83,3
În normă	-	-	5	33,3	-	-	4	26,7	-	-	2	16,7
Vizualizarea desenului vascular												
Dificilă	14	93,3	2	13,3	14	93,3	3	20,0	12	100,0	3	25,0
Bine delimitată	1	6,7	13	86,7	1	6,7	12	80,0	-	-	9	75,0
Dinamica indicilor ultrasonografici												
Prezentă	-	-	11	73,3	-	-	10	66,7	-	-	5	41,7
Absentă	-	-	4	26,7	-	-	5	33,3	-	-	7	58,3

mulți indici a fost înregistrată, respectiv, în 73,3%, 66,7% și în 41,7% din cazuri la pacienții din loturile examinate.

Tratamentul cu *Imuheptin* a influențat benefic indicii spectrului lipidic și ai oxidării peroxidice a lipidelor: a fost marcată o scădere autentică a dialdehidei malonice și a conjugatelor dienice, pe când pacienții care au administrat tratamentul de bază nu au semnalat schimbarea indicilor numiți. Dinamica indicilor OPL și SAO, la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică până și după tratament, este prezentată în tabelul 3. La sfârșitul tratamentului cu *Imuheptin*, a diminuat nivelul de dialdehidă malonică de la  $14,37 \pm 1,15$  mkmol/l

până la  $9,57 \pm 0,70$  mkmol/l, ceea ce a constituit 33,4%;  $p < 0,05$ ; nivelul de conjugate dienice – de la  $1,45 \pm 0,07$  un/ml până la  $1,09 \pm 0,08$  un/ml, ceea ce reprezintă 24,8%;  $p < 0,05$ , majorarea activității catalazei și a superoxidismutazei – cu 29,1% ( $p < 0,05$ ) și 48,2% ( $p < 0,05$ ) corespunzător.

În urma tratamentului cu *s-ademitionină*, nivelul de dialdehidă malonică a diminuat de la  $13,89 \pm 0,90$  până la  $9,53 \pm 0,73$  mkmol/l (cu 31,9%,  $p < 0,001$ ), conjugatele dienice – de la  $1,23 \pm 0,07$  până la  $0,97 \pm 0,08$  un/ml (cu 21,1%;  $p < 0,001$ ). Activitatea catalazei și a superoxidismutazei a crescut cu 28,4% și 45,8%, corespunzător.

Tabelul 3

Dinamica indicilor în peroxidarea lipidică și a indicilor sistemului antioxidant la pacienții cu SHNA

Indicii	Lotul I (n=15)		Lotul II (n=15)		Lotul martor (n=12)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Dialdehida malonică, mkmol/l	$14,37 \pm 1,15$	$9,75 \pm 0,70^*$	$13,89 \pm 0,90$	$9,53 \pm 0,73^*$	$14,52 \pm 1,13$	$12,89 \pm 1,17$
Conjugate dienice, un/ml	$1,45 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,09^*$	$1,23 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,08^*$	$1,34 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,08$
Catalaza, mkmol/ml/min	$14,72 \pm 0,85$	$19,01 \pm 0,71^*$	$14,17 \pm 1,00$	$18,20 \pm 0,84^*$	$14,53 \pm 0,83$	$16,71 \pm 0,91$
Glutacionperoxidaza, mkmol/ml/min	$1,89 \pm 0,17$	$3,83 \pm 0,30^*$	$1,88 \pm 0,16$	$3,61 \pm 0,22^*$	$1,90 \pm 0,21$	$2,21 \pm 0,26$
SOD, UC/ml	$2,57 \pm 0,19$	$3,81 \pm 0,37^*$	$2,14 \pm 0,24$	$3,12 \pm 0,33^*$	$2,53 \pm 0,23$	$2,94 \pm 0,35$

Notă: \* -  $p < 0,05$  – diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

Dinamica indicilor metabolismului lipidic la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică până și după tratament

Indicii	Lotul I (n=15)		Lotul II (n=15)		Lotul martor (n=12)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Colesterol total, mmol/l	7,28±0,21	5,23±0,20***	7,25±0,28	5,53±0,24***	7,31±0,27	7,15±0,25
Trigliceride, mmol/l	2,98±0,15	2,09±0,14***	2,88±0,21	2,18±0,17*	2,91±0,22	2,59±0,19
LDL, mmol/l	4,91±0,25	3,69±0,23**	4,89±0,27	3,88±0,26*	4,93±0,28	4,59±0,27
HDL, mmol/l	1,24±0,08	1,61±0,09**	1,21±0,08	1,69±0,09**	1,19±0,09	1,35±0,10
Coefficientul aterogenității	5,21±0,15	4,27±0,18***	5,22±0,16	4,93±0,17***	5,24±0,19	4,98±0,19

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

De asemenea, a fost stabilit că tratamentul asociat cu *Imuheptin* contribuie la ameliorarea vădită a indicilor metabolismului lipidic. Analizând rezultatele obținute, s-a constatat că, până la începutul tratamentului, la bolnavii examinați putea fi observată o creștere veridică a indicilor metabolismului lipidic, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, la bolnavii din lotul I s-a constatat normalizarea metabolismului lipidic în 40,0% din cazuri, la restul bolnavilor a fost determinată o scădere veridică a cantității colesterolului total, de la 7,28±0,21 până la 5,23±0,20 nmol/l (cu 28,1%,  $p < 0,001$ ), a LDL – cu 24,8% ( $p < 0,01$ ), a trigliceridelor – cu 29,7% ( $p < 0,001$ ). La bolnavii care au administrat *s-ademetionină* evoluția indicilor, de asemenea, a fost favorabilă, însă mai puțin evidentă comparativ cu cei care au luat *Imuheptin*: colesterolul total a scăzut cu 23,7%, ( $p < 0,001$ ); LDL – cu 20,7% ( $p < 0,05$ ); trigliceridele – cu 24,3% ( $p < 0,05$ ), iar în lotul martor – cu 2,1%, 6,9% și cu 11,1%, corespunzător.

Studiul efectuat a demonstrat că includerea produsului entomologic biologic activ *Imuheptin*-ului și a preparatului farmacologic *s-ademetioninei* în tratamentul complex al steatohepatitei nonalcoolice contribuie la ameliorarea considerabilă a spectrului lipidic.

Produsul entomologic biologic activ *Imuheptinul* a fost bine tolerat, reacții adverse și alergice nu au fost constatate.

### Concluzii

Includerea în tratamentul de bază a *Imuheptin*-ului contribuie la jugularea precoce a sindroamelor dolor, dispeptic și astenovegetativ. Asociat evoluției clinice pozitive. În 73,3% din cazuri s-a constatat normalizarea indicilor biochimici, a dimensiunilor ficatului, suprimarea sindroamelor citolitice și colestatic.

Micșorarea nivelului OPL și activarea fermenților SAO sub influența tratamentului complex cu includerea

*Imuheptin*-ului, demonstrează efectul membranoprotector, ce asigură suprimarea sindromului de citoliză și a inflamației mezenchiriale.

Produsul entomologic biologic activ *Imuheptin*-ul și preparatul farmacologic *s-ademetionina* posedă un efect antioxidant, manifestat prin diminuarea veridică a indicilor OPL și prin creșterea activității enzimelor SAO.

### Bibliografie

- Pântea V., Chicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito-Liz 1 și Hepatito-Liz 2. Romanian Journal of Gastroenterology, septembrie 2004, p. 180.
- Pântea V., Chicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul cu imuheptin în hepatita cronică virală C. Romanian Journal of Hepatology, octombrie 2005, p. 85-86.
- Dumbrava V. T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național, Chișinău, 2005.
- Bini E. J., McGready J. Prevalence of gallbladder disease among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Hepatology. 2005 May; 41(5): 1029-36.
- Yong Z., Dapeng L., Qingyong M., Chengxue D., Wei W. Wuke Chen factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2006; 21(9): 1455-1458.
- Богомолов П. О., Буевров А. О. Многофакторный генез жировой болезни печени. Гепатолог. Форум, 2006; 3: 4-10.
- Волочкова Е. В., Кокорева Л. Н. Болезни печени и желчевыводящих путей. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции. Consilium - medicum, 2005; 7; 6.
- Павлов Г. С., Бакулин И. Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. Врач, 2007; 2: 24-28.
- Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представления о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении). Терапевтический архив, 2006; 4: 32-38.

Ludmila David, doctorandă  
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 27  
Tel.: 244534

Recepționat 16.02.2009