

Aspecte clinico-farmacologice ale heptralului în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice

L. David¹, V. Ghicavii¹, I. Butorov², A. Stolear³, V. Butorov³, Gh. Necula²

¹Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

²Catedra Medicină internă nr. 6

³Catedra Medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinical and Pharmacological Aspects of Heptral in the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis

The study included 50 patients with NASH. Among them were 15 men and 35 women. Initially all patients had abdominal type obesity. Overweight body mass was diagnosed in 5 patients, 5 – I degree obesity, 8 – II degree, 7 – degree III and IV. Heptral is a pharmaceutical preparation with positive influence on the main pathogenetic links of steatohepatitis. Including Heptral in the complex therapy of patients with non-alcoholic steatohepatitis decreased the activity of enzymes of cytolysis, significantly improved the lipid peroxidation and hormonal status indices in comparison with the basic therapy. Heptral also improved patients' quality of life.

Key words: heptral, non-alcoholic steatohepatitis.

Клинико-фармакологические аспекты гептрала в лечении неалкогольного стеатогепатита

В исследование были включены 50 пациентов (15 мужчин и 35 женщин) с НАСГ. Первоначально все пациенты имели ожирение брюшного типа. Избыточная масса тела была диагностирована у 5 пациентов: у 5 – I-й, у 8 – II-й, 7 – III-й и IV-й степени ожирения. Включение гептрала в комплексную терапию больных неалкогольным стеатогепатитом позволило значительно уменьшить активность ферментов цитолиза, улучшить показатели перекисного окисления липидов и гормонального статуса.

Ключевые слова: гептрал, неалкогольный стеатогепатит.

Introducere

Steatohepatita non-alcoolică prezintă actualmente problema de bază a hepatologilor din lumea întreagă. Definiția de „steatohepatită non-alcoolică” (SHNA) include în sine dezvoltarea proceselor de inflamație necrotică pe fundalul steatozei macrobuloase a ficatului [1, 2]. Din cauza manifestărilor histologice similare cu steatohepatita de origine alcoolică, întotdeauna este necesar de a exclude întrebuintarea excesivă a alcoolului etilic de către pacient [3, 7]. Unele dintre sinonimele SHNA sunt steatohepatită, boala pseudoalcoolică a ficatului, hepatita diabetică etc. Această patologie, mai mult ca probabil, se va apropia de hepatitele virale, alcoolice și autoimune [8].

Frecvența veridică a SHNA este necunoscută. Conform rezultatelor multiplelor autopsii, steatohepatita se întâlnește în aproximativ 6% cazuri (fiind exclus excesul de etanol) și la 20% dintre bolnavii, care au efectuat biopsia ficatului pentru stabilirea etiologiei hepatitei cronice [9].

De obicei, SHNA se dezvoltă pe fundalul steatozei macrobuloase la persoanele cu masă ponderală excesivă sau/și diabet zaharat (DZ) [4, 5, 6]. Steatoza hepatică, însă, se depistează la 70% dintre pacienții, care au masă supraponderală cu 110-200% mai mare decât masa ideală [11, 12]. La 20-70% dintre pacienții cu SHNA se depistează DZ, iar la restul se stabilește diagnosticul: dereglarea toleranței la glucoză pe parcursul evoluției bolii [10, 13].

Necesitatea studierii continue a eficienței diferitor preparate farmacologice și a optimizării schemelor de tratament existente, este argumentată existența unui spectru larg de medicamente cu acțiune asupra diferitor verigi patogenetice

ale steatohepatitei și de lipsa unei abordări de ansamblu a acestei patologii.

Scopul studiului – studierea eficienței clinice a heptralului și aprecierea influenței preparatului asupra indicilor proceselor inflamatorii mezenchimale, peroxidării lipidice și asupra metabolismului bolnavilor de steatohepatită non-alcoolică.

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.

Inițial toți pacienții aveau obezitate de tip abdominal. Masa corporală supraponderală este verificată 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 SM.

Pacienților le-a fost recomandată dietă hipocalorică, efort fizic adecvat, de asemenea terapie cu holudexan 900 mg/nic-temer timp de 3 luni. Cu atât mai mult, pacienții primeau terapia hipotensivă prescrisă anterior.

Până și după terapie la toți pacienții s-a determinat intensitatea sindroamelor duror 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.

Toți pacienții au fost evaluați complex cu determinarea masei corporale și a indicelui masei corporale. La exami-

narea stării funcționale a ficatului, s-a atenționat asupra sindroamelor citolitic și colestatic, cât și asupra parametrilor metabolismului proteic. Ca indicatori ai sindromului citolitic au servit activitatea ALAT, AsAT și DHG. Este cunoscut faptul, 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 s-a făcut în baza activității enzimelor FA și GTTP. 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- α , IL-4, INF- γ) 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.

Scalele conțineau următoarele caracteristici:

-Funcționarea fizică (FF) – gradul în care sănătatea limitează efectuarea efortului fizic (autodeservirea, mersul, ridicatul scărilor, ridicarea greutăților etc.);

-Acțiunea stării fizice asupra activității zilnice (AZ) – îndeplinirea activităților habituale;

-Severitatea sindromului dureros (D) – intensitatea bolii și influența ei asupra posibilității de a efectua activități de rutină, inclusiv lucrul prin casă și înafara ei;

-Starea generală a sănătății (SG) – aprecierea stării actuale a sănătății și a perspectivelor tratamentului de către pacient;

-Vitalitatea (V) – senzația de a fi plin de energie și putere, sau invers – neputință;

-Activitatea socială (AS) – se determină conform gradului de limitare a activității sociale (comunicarea) din cauza stării fizice sau emoționale;

-Influența stării emoționale asupra funcționării habituale (FH) – presupune aprecierea gradului, în care starea emoțională împiedică îndeplinirea lucrului și a altor activități zilnice (incluzând pierderi mari de timp, scăderea volumului de lucru, scăderea calității acesteia etc.);

-Sănătatea psihică (SP) – caracterizează dispoziția (prezența depresiei, neliniștii, indicele general al emoțiilor pozitive).

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

La evaluarea eficacității tratamentului, rezultatul se considera bun în cazul cupării complete a simptomelor bolii, normalizării indicilor biochimici și îmbunătățirii datelor USG ale ficatului; satisfăcător – la micșorarea numărului și exprimării simptomelor, îmbunătățirea indicilor biochimici și a datelor USG; nesatisfăcător – simptomele clinice, indicii biochimici și datele USG erau cu dinamică slabă sau se înrăutățeau.

Rezultate și discuții

Dinamica indicatorilor masei corporale și a IMC pe parcursul administrării diferitelor scheme de tratament este prezentată în tab. 1.

La utilizarea terapiei complexe cu includerea heptralului (tab. 1), diminuarea veridică a masei corporale și a IMC s-a observat începând cu luna a II-a, media indicilor constituind $7,43 \pm 2,91$ și $2,80 \pm 1,38$, respectiv. La bolnavii din lotul martor de asemenea s-a observat scăderea masei corporale și a IMC, însă deosebirile erau neînsemnate și statistic neveridice, indicii medii constituind $2,87 \pm 2,27$ și $0,98 \pm 1,28$, respectiv.

Aprecierea exprimării simptomelor clinice la pacienți s-a efectuat în dinamică. Până la începerea tratamentului, la pacienții din loturile de bază și martor, exprimarea semnelor principale de severitate a SHNA practic a fost identică ($p > 0,1$). Însă, evoluția simptomelor pe parcursul tratamentului a fost evident diferită la pacienții din lotul martor și cel de bază. Cele mai accentuate diferențe s-au înregistrat la examinarea simptomelor după o lună de tratament, când s-au depistat diferențe evidente în structura simptomatice la pacienții din lotul, care administrau terapia de bază și lotul, care administra aditional heptral. Datele obținute sunt prezentate în tab. 2.

După cum se vede din tab. 2, la bolnavii loturilor evaluate, s-au depistat diferențe semnificative între valorile simptomelor la începutul bolii și după o lună de tratament, dar și între simptomatice dintre loturile bolnavilor, care au administrat doar terapia tradițională și terapia suplimentată cu preparatul Heptral.

Analiza simptomelor clinice, efectuată după 2 luni de tratament, a relevat continuarea evoluției pozitive a pacienților, care primeau adăugător heptral, spre deosebire de tendința moderată spre îmbunătățire, iar în unele cazuri chiar

Tabelul 1

Dinamica masei corporale și a IMC pe parcursul tratamentului de 3 luni

Perioada studiului	Lotul de bază (n = 25)		Lotul martor (n = 25)	
	Masa corporală, kg	IMC	Masa corporală, kg	IMC
Inițial	101,24 \pm 2,86	36,93 \pm 1,43	102,43 \pm 2,74	36,74 \pm 1,54
I-a lună	99,45 \pm 3,23	36,07 \pm 1,42	101,38 \pm 3,37	36,63 \pm 1,57
a II-a lună	96,58 \pm 2,78*	34,98 \pm 1,23*	100,27 \pm 3,11	35,91 \pm 1,38
a III-a lună	93,81 \pm 2,73*	34,13 \pm 1,34*	99,56 \pm 2,86	35,76 \pm 1,54

Notă: * - diferența indicilor în dinamică este veridică – $p < 0,001$.

Tabelul 2

Evoluția simptomelor clinice la bolnavii din loturile studiate, pe parcursul perioadei de tratament (în puncte)

Simptomul clinic	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Dureri sub rebordul costal drept	2,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,2 ± 0,12*	2,7 ± 0,2	1,9 ± 1,1	0,9 ± 0,2
Disconfort sub rebordul costal drept	2,3 ± 0,4	1,8 ± 0,2	0,7 ± 0,12*	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,6	0,9 ± 0,3
Slăbiciune generală	2,5 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,8 ± 0,15*	2,6 ± 0,1	2,0 ± 0,7	1,1 ± 0,4
Meteorism	1,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	-	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,2
Eritem palmar	1,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	-	1,3 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,3 ± 0,1
Hepatomegalie	2,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	0,6 ± 0,13*	2,4 ± 0,2	1,7 ± 0,9	1,2 ± 0,5

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

înăutățire, a valorilor relative ale simptomelor la pacienții grupului martor.

După cum se vede din tab. 2, la finele tratamentului simptomele clinice ale pacienților din lotul de bază au regresat mai rapid, decât aceleași simptome la pacienții lotului martor. Astfel, unele simptome, cum sunt durerile sub rebordul costal drept, meteorismul, disconfortul sub rebordul costal drept și slăbiciunile generale, s-au înregistrat la un număr esențial mai mic de pacienți în lotul de bază decât în lotul martor. O astfel de tendință s-a urmărit și la celelalte simptome: eritemul palmar, hepatomegalia. La bolnavii lotului de bază s-a obținut diminuarea completă a simptomelor: durerea, disconfortul și senzația de greutate sub rebordul costal drept, în timp ce la pacienții lotului martor continuau să persiste simptomele urmărite, fiind însă mai puțin exprimate în comparație cu prima lună de tratament.

După 2 luni de tratament, senzațiile subiective, caracteristice leziunilor hepatice, au diminuat semnificativ la pacienții din ambele loturi, însă modificări veridice statistic au fost înregistrate la pacienții din lotul de bază deja după prima lună de la inițierea tratamentului. La pacienții, care au administrat heptral, simptomele clinice au regresat semnificativ până la sfârșitul ciclului de tratament, în comparație cu pacienții, cărora nu li s-a administrat acest medicament. Astfel, la pacienții din lotul de bază, simptomele, cum ar fi durerea în hipocondrul drept, meteorismul, senzația de slăbiciune generală, au scăzut în intensitate de 13, 18 și 3,1 ori, respectiv. La pacienții din lotul martor, de asemenea s-a observat dinamica pozitivă a indicilor analizați, dar a fost mai puțin semnificativă, decât în lotul de bază (scăderea în intensitate de 3, 2 și 2,4 ori). Analiza datelor clinice după 2 luni de cercetare, a arătat o dinamică pozitivă a simptomelor la pacienții din ambele loturi. Cu toate acestea, numai pacienții, care au administrat heptral, au atins un regres complet al simptomelor, cum ar fi durerea în hipocondrul drept, meteorismul, greutatea în hipocondrul drept și slăbiciunea, în timp ce la pacienții din lotul martor aceste simptome au persistat, deși au fost mai puțin pronunțate în comparație cu prima lună a studiului.

O însemnătate practică deosebită a avut-o analiza evoluției markerilor de laborator ai SHNA pe parcursul perioadei de studiu. Dintre aceștia, au fost cercetați ALAT, AsAT și bilirubina generală. Dinamica ALAT, AsAT și a bilirubinei

generale la bolnavii evaluați pe parcursul tratamentului este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Evoluția ALAT, AsAT și a bilirubinei generale pe parcursul perioadei de studiu

Indicele	Lotul de bază (n = 30)	Lotul martor (n = 25)
AsAT (E/l): inițial	75,5 ± 8,2	76,3 ± 8,7
după 1 lună	41,2 ± 4,8***	62,4 ± 7,8
după 2 luni	30,1 ± 3,8***	49,3 ± 5,1**
ALAT (E/l): inițial	56,6 ± 5,4	57,8 ± 5,6
după 1 lună	46,8 ± 4,9**	45,3 ± 4,9
după 2 luni	24,8 ± 3,1***	40,9 ± 3,8**
Bilirubina generală (mcmol/l): inițial	31,1 ± 4,8	32,4 ± 3,9
după 1 lună	18,2 ± 5,2**	27,6 ± 3,8
după 2 luni	14,8 ± 4,8***	23,5 ± 4,1*

Notă. * - p < 0,05; ** - p < 0,01 *** - p < 0,001 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

După cum se vede din tab. 3, pe parcursul tratamentului la pacienții din ambele loturi s-a observat o tendință moderat pozitivă de scădere a ALAT, AsAT și a bilirubinei la sfârșitul primei luni de tratament, însă aceasta a fost mai pronunțată la pacienții, tratați cu heptral.

Astfel, după prima lună de tratament, atât în lotul de bază, cât și în lotul martor a avut loc diminuarea semnificativă a indicilor AsAT, ALAT și bilirubina generală, ceea ce vorbește despre efectul benefic al tratamentului; însă mai evident acești indici s-au apropiat de limitele normei la pacienții din lotul de bază. La sfârșitul curei de tratament, după 2 luni, indicii pacienților din ambele loturi au continuat să descrească, însă mai evident și mai înalt veridic în lotul de bază.

Monitorizarea dinamică de laborator a sindromului citolitic a arătat o scădere mai semnificativă și înalt veridică a activității AsAT și a valorilor ALAT pe fundalul terapiei cu heptral, la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament. În lotul dat, spre finele curei de tratament, s-a înregistrat o creștere a numărului de pacienți cu niveluri în limitele normei ale AsAT și ALAT, ceea ce n-a fost observat în lotul martor.

Concomitent modificărilor clinice și ale parametrilor biochimici sanguini, pe parcursul tratamentului s-a studiat

Tabelul 4

Evoluția indicilor lipidogramei pe parcursul perioadei de studiu

Indice	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Colesterolul general (mmol/l)	7,93 ± 0,31	6,81 ± 0,35	6,41 ± 0,29*	7,41 ± 0,29	7,02 ± 0,30	6,89 ± 0,41
Trigliceridele (mmol/l)	2,98 ± 0,27	2,54 ± 0,31	1,12 ± 0,28*	2,88 ± 0,26	2,70 ± 0,27	2,57 ± 0,28
HDL (mmol/l)	0,93 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,12 ± 0,12	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,15	0,94 ± 0,19
LDL (mmol/l)	6,12 ± 0,21	5,29 ± 0,34	4,95 ± 0,14*	5,71 ± 0,24	5,63 ± 0,21	4,88 ± 0,15
VLDL (mmol/l)	1,31 ± 0,09	1,28 ± 0,07	1,12 ± 0,08*	1,39 ± 0,08	1,35 ± 0,07	1,20 ± 0,09
Indicele de aterogenitate (u.c.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17	4,38 ± 0,15*	6,31 ± 0,21	4,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 5

Evoluția concentrației citokinelor serice pe parcursul perioadei de studiu

Indicele	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
IL-1β, pg/ml	248,7 ± 8,4	164,2 ± 6,2*	96,4 ± 5,2**	253,6 ± 7,9	189,7 ± 6,1*	136,8 ± 5,8**
IL-8, pg/ml	91,6 ± 5,3	71,8 ± 4,2*	57,4 ± 4,3**	92,7 ± 4,8	83,4 ± 5,1*	76,3 ± 5,6**
TNFα pg/ml	48,4 ± 2,2	31,6 ± 2,7*	20,7 ± 2,5**	50,3 ± 2,5	46,8 ± 2,7*	39,5 ± 2,8**

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

dinamica indicilor lipidogramei. Datele obținute sunt prezentate în tab. 4.

Datele prezentate în tab. 4 arată, că la pacienții lotului de bază, tratați cu heptral, nivelul mediu al colesterolului total a scăzut semnificativ pe parcursul tratamentului – de la 7,93 ± 0,31 până la 6,41 ± 0,29 (cu 19,2%, p < 0,05), trigliceridele – de la 2,98 ± 0,27 până la 1,12 ± 0,28 (cu 62,4%, p < 0,05), LDL – de la 6,12 ± 0,21 până la 4,95 ± 0,14 (cu 19,1%, p < 0,05), VLDL – de la 1,31 ± 0,09 până la 1,12 ± 0,08 (cu 14,5%, p < 0,05), iar nivelul HDL s-a majorat de la 0,93 ± 0,10 până la 1,12 ± 0,12 (cu 20,4%). În grupul martor, de asemenea, a fost remarcată dinamica pozitivă a indicatorilor metabolismului lipidic, însă diferențele au fost statistic nesemnificative. Studiul modificărilor nivelului de TG pe parcursul tratamentului, ca unul dintre indicii patogenetici majori ai SHNA, a evidențiat o scădere semnificativă până la sfârșitul lunii a 2-a în lotul de bază; în lotul martor, de asemenea, s-a remarcat dinamica pozitivă a acestui indice, dar diferențele au fost statistic nesemnificative.

Concentrația citokinelor în serul sanguin la pacienții cu SHNA și evoluția ei pe parcursul perioadei de tratament este prezentată în tab. 5.

Din datele prezentate în tab. 5 se observă, că înainte de începerea terapiei, nivelurile tuturor citokinelor proinflamatorii erau majorate la pacienții ambelor loturi. Pentru toate citokinele studiate s-a relevat o corelație directă între nivelurile crescute ale acestora și gradul de severitate al sindromului citolitic. Trebuie remarcat faptul, că ambele scheme de tratament au determinat reducerea concentrației de citokine proinflamatorii, însă o dinamică mult mai sem-

Tabelul 6

Evoluția indicilor stresului oxidativ în serul sanguin pe parcursul perioadei de studiu

Indicii	Loturile studiate	
	Lotul de bază (n = 25)	Lotul martor (n = 25)
DAM, nmol/l		
Inițial	7,72 ± 0,23	7,75 ± 0,26
După 1 lună	7,51 ± 0,21	7,62 ± 0,24
După 2 luni	6,43 ± 0,24**	6,99 ± 0,25
După 3 luni	5,21 ± 0,19***	6,58 ± 0,21
CD, u.c./ml		
Inițial	1,68 ± 0,09	1,70 ± 0,09
După 1 lună	1,64 ± 0,06	1,68 ± 0,07
După 2 luni	1,43 ± 0,07*	1,57 ± 0,08
După 3 luni	1,27 ± 0,08***	1,49 ± 0,09
Catalaza, μmol/ml/min		
Inițial	12,01 ± 0,50	11,99 ± 0,57
După 1 lună	11,28 ± 0,46	11,34 ± 0,51
După 2 luni	12,47 ± 0,49	11,95 ± 0,48
După 3 luni	14,81 ± 0,52***	12,51 ± 0,43
SOD, uc/ml		
Inițial	3,21 ± 0,17	3,23 ± 0,18
După 1 lună	3,04 ± 0,18	3,09 ± 0,21
După 2 luni	3,99 ± 0,16***	3,54 ± 0,19
După 3 luni	4,12 ± 0,17***	3,76 ± 0,24
AAT, u.c.		
Inițial	1,33 ± 0,01	1,35 ± 0,01
După 1 lună	1,35 ± 0,01	1,35 ± 0,01
După 2 luni	1,38 ± 0,01*	1,36 ± 0,01
După 3 luni	1,41 ± 0,01***	1,37 ± 0,01

Notă: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001 - diferența indicilor până și după tratament.

Tabelul 7

Evoluția indicilor stresului oxidativ în eritrocite pe parcursul perioadei de studiu

Indice	Lotul de bază (n = 30)		Lotul martor (n = 25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
SOD ME/mg/Hb	48,72 ± 0,83	38,76 ± 0,91***	48,91 ± 0,95	45,82 ± 0,97*
CAT nmol/ml	391,18 ± 3,31	339,45 ± 2,98***	390,09 ± 4,47	380,18 ± 4,86

Notă: * - p < 0,05, *** - p < 0,001- diferența indicilor până și după tratament.

nificativă a IL-1, IL-8 și TNFα a fost obținută la pacienții, tratați cu heptral.

Ulterior s-au studiat modificările în dinamică ale indicilor stresului oxidativ (dialdehida malonică (DAM), superoxidismutaza (SOD), factorul F (FF), activitatea antioxidantă totală (AAT) în serul pacienților cu SHNA. Dinamica activității acestor indici în serul sanguin este prezentată în tab. 6.

La pacienții din lotul de bază, tratați cu heptral, nivelul inițial al DAM a constituit 7,72 ± 0,23 nmol/ml, care a diminuat pe fundalul tratamentului până la 5,21 ± 0,19 nmol/ml (cu 32,5%, p < 0,001), iar la pacienții lotului martor – de la 7,75 ± 0,26 până la 6,58 ± 0,21 nmol/ml, (cu 15,1%, p < 0,01).

Pe parcursul tratamentului s-a observat o dinamică pozitivă a nivelului CAT în ambele loturi, însă indicii au fost diferiți, în dependență de tratamentul efectuat. La pacienții din lotul de bază conținutul CAT în ser a constituit 12,01 ± 0,50 nmol/ml, care s-a majorat după cura de tratament până la 14,81 ± 0,52 nmol/ml (cu 23,3%, p > 0,1), iar la pacienții din lotul martor s-a majorat de la 11,99 ± 0,57 până la 12,51 ± 0,43 nmol/ml, (cu 4,3%, p < 0,001).

Indicele AAT s-a majorat pronunțat – de la 1,33 ± 0,01 până la 1,41 ± 0,01 uc (cu 6%, p < 0,001) la pacienții lotului de bază, iar la cei din lotul martor, majorarea a fost minoră – de la 1,35 ± 0,01 până la 1,37 ± 0,01 uc (cu 1,5%, p > 0,1).

Dinamică analogică s-a observat și la FF – starea antioxidantă a sângelui, care determină influența enzimelor asupra lipoperoxidării. La pacienții lotului de bază, FF a diminuat de la 3078,52 ± 51,28 până la 2586,46 ± 55,38 nmol/l (cu 15,9%, p < 0,001), iar la pacienții lotului martor – de la 3089,42 ± 50,25 până la 2943,36 ± 71,24 nmol/l (cu 4,7%, p > 0,1).

Datele obținute pe parcursul studiului permit să concluzionăm, că farmacoterapia cu heptral contribuie la diminuarea mai intensă a proceselor de peroxidare lipidică, care se manifestă prin diminuarea DAM și intensificarea activității sistemului antioxidant total în serul sanguin.

Un alt substrat pentru studiu a servit pentru aprecierea activității sistemului antioxidant în eritrocite (tab. 7).

Astfel, la pacienții din lotul de bază nivelul inițial al SOD a diminuat de la 48,72 ± 0,83 ME/mg/Hb până la 38,76 ± 0,91 ME/mg/Hb (cu 20,4%, p < 0,001). La pacienții lotului martor, SOD în eritrocite a constituit 48,91 ± 0,95 ME/mg/Hb până la începutul tratamentului, iar după tratament – 45,82 ± 0,97 ME/mg/Hb (cu 6,3%, p < 0,01). Catalaza în eritrocitele pacienților, care au administrat tratamentul de bază, s-a micșorat de la 390,09 ± 4,47 până la 380,18 ± 4,86 nmol/ml (cu 2,5%, p > 0,1), iar pe fundalul tratamentului asociat cu heptral, catalaza

s-a redus de la 391,18 ± 3,31 până la 339,45 ± 2,98 nmol/ml (cu 13,2%, p < 0,001), însă nu a revenit la normă.

În tab. 9 este prezentată dinamica concentrației hormonilor în serul sanguin pe parcursul tratamentului cu diverse scheme de tratament.

Analiza evoluției statutului hormonal la bolnavii de SHNA din loturile de bază și martor a demonstrat, că includerea heptralului în tratamentul complex a determinat diminuarea veridică a nivelului de cortizol, ca marker de stres excesiv al pacientului, ceea ce a dus la o dinamică pozitivă a calității vieții bolnavilor. La pacienții din lotul martor s-a înregistrat doar o tendință neînsemnată spre diminuarea nivelului de cortizol, iar diferențele indicilor erau statistic neveridice.

Tabelul 8

Evoluția concentrației hormonilor în serul sanguin pe parcursul perioadei de studiu

Indicii	Lotul de bază (n = 30)	Lotul martor (n = 25)	
Cortizol, ng/ml	inițial	512,5 ± 12,5	522,5 ± 19,7
	după 1 lună	498,2 ± 13,8	516,8 ± 19,2
	după 2 luni	435,7 ± 16,2*	512,9 ± 19,9
T3, nM/l	inițial	2,01 ± 0,21	2,08 ± 0,13
	după 1 lună	2,18 ± 0,13	2,1 ± 0,14
	după 2 luni	2,25 ± 0,12	2,11 ± 0,15
T4, nM/l	inițial	84,5 ± 5,1	82,6 ± 7,4
	după 1 lună	85,3 ± 5,2	82,9 ± 7,1
	după 2 luni	86,1 ± 3,7	83,3 ± 7,7
TTH, mME/ml	inițial	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,4
	după 1 lună	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3
	după 2 luni	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3
Testosteron (fem.), nmol/l	inițial	1,75 ± 0,15	1,77 ± 0,13
	după 1 lună	1,71 ± 0,23	1,78 ± 0,14
	după 2 luni	1,65 ± 0,21	1,79 ± 0,11
Estradiol (fem.), nmol/l	inițial	175,5 ± 18,6	178,4 ± 14,7
	după 1 lună	188,3 ± 22,4	180,5 ± 15,8
	după 2 luni	213,4 ± 25,1	187,2 ± 15,1
Testosteron (bărb.), nmol/l	inițial	11,9 ± 2,1	11,6 ± 1,9
	după 1 lună	12,7 ± 2,0	11,7 ± 1,8
	după 2 luni	13,6 ± 1,4	11,8 ± 2,1
Estradiol (bărb.), nmol/l	inițial	20,2 ± 2,9	21,2 ± 2,8
	după 1 lună	19,7 ± 2,5	21,4 ± 2,6
	după 2 luni	19,2 ± 2,6	21,8 ± 2,3

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 2 luni de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 9

Evoluția indicilor ultrasonografici pe parcursul perioadei de studiu.

Markerii ultrasonografici	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Datele inițiale	După 1 lună	După 2 luni	Datele inițiale	După 1 lună	După 2 luni
Dimensiunile lobului stâng, mm:						
a/p	103,3 ± 7,9	82,6 ± 9,2	65,4 ± 12,9*	101,4 ± 13,2	81,4 ± 13,2	70,2 ± 9,4
i/s	77,3 ± 9,0	68,7 ± 7,1	58,1 ± 4,1*	78,7 ± 11,7	68,3 ± 12,4	69,8 ± 16,2
Dimensiunile lobului drept, mm:						
a/p	137,5 ± 7,1	117,2 ± 16,1	92,2 ± 6,1*	129,1 ± 16,4	119,1 ± 13,7	116,3 ± 10,8
i/s	107,9 ± 8,1	105,2 ± 6,2	82,4 ± 7,4*	100,6 ± 14,1	107,7 ± 17,3	105,1 ± 7,7
Ecogenitatea parenchimului, puncte	1,49 ± 0,07	1,13 ± 0,14	0,69 ± 0,02*	1,56 ± 0,31	1,29 ± 0,53	0,98 ± 0,22
Omogenitatea parenchimului, puncte	0,95 ± 0,03	0,68 ± 0,09	0,4 ± 0,06*	0,7 ± 0,14	0,5 ± 0,12	0,8 ± 0,23
Impedanța, un.	0,8 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,04*	0,76 ± 0,3	0,56 ± 0,22	0,64 ± 0,37

Notă.*-p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 2 luni de tratament sunt statistic veridice; a/p – mărimea antero-posterioară, i/s – mărimea infero-superioară.

Trebuie menționat faptul, că în lotul de bază s-a observat o tendință de majorare a nivelului testosteronului și diminuarea nivelului estradiolului la bărbați, pe când în lotul martor nu au fost semnalate astfel de modificări. Schimbările respective pot fi considerate ca pozitive, luând în considerație faptul, că hiperestrogenemia relativă la bărbați poate fi un semn al dereglării oxidării microsomale a testosteronului și majorarea procesului de aromatizare a acestuia până la estradiol, pe fundalul scăderii activității metabolice a ficatului.

De asemenea, prezintă interes faptul diminuării hormonilor glandei tiroide și a hormonului tireotrop (TTH). Astfel, în lotul de bolnavi, care au fost tratați cu heptral, în cadrul actului terapeutic, s-a înregistrat o tendință semnificativă de diminuare a nivelului TTH, pe când nivelul triiodtironinei (T3) se majora neînsemnat, iar tiroxina (T4) rămânea practic neschimbată. În lotul II, nivelele T3 și T4 nu au suferit schimbări semnificative, pe când TTH s-a majorat neînsemnat.

Schimbările respective, probabil, sunt cauzate de optimizarea metabolismului hormonilor tiroidieni în țesuturile periferice.

Următoarea etapă a studiului, mult mai relevantă, a fost studierea ultrasonografică a markerilor SHNA pe parcursul perioadei de tratament. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 9.

În tab. 9 sunt indicate datele examenului ultrasonografic, care, de altfel, indică la evoluția pozitivă a indicilor dimensiunilor și structurii ficatului pe fundalul terapiei cu heptral. La majoritatea bolnavilor, care au administrat heptral, s-a înregistrat micșorarea în dimensiuni a lobului hepatic drept, mai accentuată în dimensiunile antero-posterioare. Indicii, care caracterizează densitatea ficatului: ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța, s-au micșorat de 2, 1; 2,3 și 2,6 ori, respectiv. În lotul martor de bolnavi, s-au înregistrat schimbări ale indicilor ultrasonografici ai SHNA, însă acestea erau neînsemnate din punct de vedere statistic (p > 0,1).

Rezultatele aprecierii calității vieții bolnavilor sunt reprezentate în fig. 1.

Analiza eficacității clinice a diferitor scheme de tratament după 1 și 2 luni de aplicare a demonstrat, că în ambele loturi

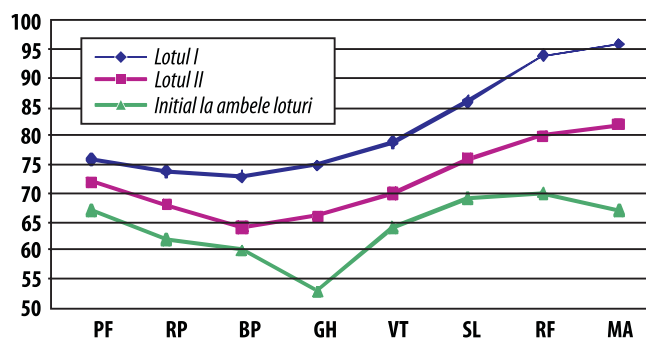


Fig. 1. Nivelul diferitor indici ai calității vieții la pacienții cu SHNA, după 2 luni de tratament.

Notă: PF – funcționalitatea fizică, RP – acțiunea stării fizice asupra activității zilnice, BP – severitatea durerii; GH – starea generală a sănătății, VT – vitalitatea, SL – activitatea socială, R F – funcționarea emoțională habituală, MA – sănătatea psihică.

s-a constatat o evoluție pozitivă a tabloului clinic, însă datele pacienților din lotul de bază diferă de cele din lotul martor.

Concluzii

1. Heptralul este un preparat farmaceutic, care influențează pozitiv verigile patogenetice principale ale steatohepatitei;
2. Includerea heptralului în terapia complexă a bolnavilor cu steatohepatită non-alcoolică determină scăderea veridică a activității enzimelor citolizei și ameliorarea semnificativă a indicilor peroxidării lipidice.
3. Includerea preparatului Heptral în schema de tratament al steatohepatitei non-alcoolice îmbunătățește statutul hormonal al pacienților și ameliorează indicii calității vieții.

Bibliografie

1. Argo CK, Al-Osaimi AM. 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. Adams Leon A, Keith Paul A, Lindor D. 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 HM, 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;43(4):413-427.
6. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol.* 2006;2(6):335-348.
7. Zachary T, Bloomgarden MD. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2005;28:1518-1523.
8. Зилов АВ. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. *Клин. перспек. гастроэнт. гепатол.* 2005;5:14-19.
9. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Ковязина ИО. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Consilium medicum.* 2007;7:23-28.
10. Ильченко ЛЮ. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Фарматека.* 2005;14:21-24.
11. Самсонов АА. Эссенциальные фосфолипиды – «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Мед. вестник.* 2007;10:1-4.
12. Павлов ЧС, Бакулин ИГ. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;3:24-28.
13. Яковенко ЭП. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии.* 2005;6:35-39.

Ludmila David, doctorand
Catedra Farmacologie și farmacologie clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205412
E-mail: ludmila.david@gmail.com
Recepționat 16.04.2010

Particularități de manifestare a unor semne clinice în boala mixtă a țesutului conjunctiv

F. Lupașcu-Volentir¹, L. Groppa²

¹Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

²Catedra Medicină Internă nr. 1, USMF “Nicolae Testemițanu”

Peculiarities in Clinical Manifestations of Symptoms of Mixed Connective Tissue Disease

The study included a group of 125 patients with diffuse connective tissue disease (DCTD), 50 entered the main group – DCTD and 3 control groups 25 patients each with SLE, SS and RA. Data obtained from investigations were analyzed by correlational, regression and multiple scanning analysis methods. Correlational analysis demonstrated a wide range of dependencies between different clinical indices in patients with DCTD, which suggests that the emergence and development of one disease, therefore, leads to the emergence and development of others. In the evolution of DCTD high positive dependencies were found between age at illness debut and the frequency of arthralgia and arthritis in radio-carpal and metacarpophalangeal joints, but negative correlation for muscle fatigue and arthralgia in knee joints.

Key words: diffuse connective tissue disease, arthritis, arthralgia, joints.

Особенности клинических проявлений смешанной болезни соединительной ткани

В исследование включена группа из 125 больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ), из них 50 составили основную группу – ДЗСТ и по 25 – 3 контрольных группы: СКВ, СС и РА. Данные, полученные в исследовании, были проанализированы с помощью корреляционного, регрессионного и скринингово анализа. Корреляционный анализ показал широкий круг зависимостей между различными клиническими признаками больных ДЗСТ. Возникновение и развитие одной болезни может способствовать возникновению и развитию других. В развитии ДЗСТ была найдена высокая корреляционная зависимость между длительностью болезни и частотой артрита в кистях и межфаланговых суставах, отрицательная – с мышечной усталостью и артралгиями в коленных суставах.

Ключевые слова: смешанная болезнь соединительной ткани, артрит, коленный сустав.

Introducere

Datele prezentate în literatura de specialitate cu privire la boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMȚC) sunt destul de contradictorii, în virtutea heterogenității de manifestări clinice evidente – poliartrită, fenomenul Raynaud, sclerodactilie, perturbări esofagiene, schimbări restrictive pulmonare, miozită, rash malar, mai rar depistate fiind ulcerele orale, hipertensiunea pulmonară, cefaleea vasculară, afectarea renală, pleurita, pericardita, neuropatia nervului trigemen. Deci, BMȚC

prezintă o boală reumatică, care reunește o combinație de semne clinice majore, similare cu cele din lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia sistemică (SS), poliomiiozita și artrita reumatoidă (AR). Aceste manifestări imunologice se asociază cu anticorpul anti-U₁RNPn-70 kd [8].

Răspândirea BMȚC în lume este slab studiată. Deși nu există studii epidemiologice, care să stabilească cu certitudine prevalența BMȚC, boala prezintă, totuși, o incidență mai redusă comparativ cu LES și SS, situată între 2,7 și 10 la 100000