

CLINICAL RESEARCH STUDIES

Preparatul autohton Biozar – medicament eficient în tratamentul steatohepatitei

I. Butorov, L. Podgurschi, S. Butorov, V. Remiș, *Gh. Necula, A. Durnea

Department of Internal Medicine, Medical Clinic of Occupational Diseases
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
56, Puskin Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: 37379060102. E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Manuscript received October 03, 2011; revised December 05, 2011

Local drug Biozar – an efficient remedy in the treatment of steatohepatitis

The local drug Biozar – an efficient remedy in the treatment of steatohepatitis 60 patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with acalculous cholecystitis were randomly grouped according to the type of treatment. The study group consisted of 35 patients who received local standard therapy and Biozar and the control group, 25 patients who received only standard therapy. In the 8-week program the complex treatment coupled with Biozar showed a positive influence on the dyspeptic and pain syndromes, each showing a severity status 1,2 times lower than the control group, clearly improved liver function and normalized the lipid components helping to reduce the atherogenicity index.

Key words: Biozar, steatohepatitis, inflammation, dyslipidemia, cytotoxic and cholestatic syndromes.

Отечественный препарат Биозар – эффективное средство в лечении стеатогепатита

В исследование были включены 60 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом ассоциированным с калькулезным холециститом. В зависимости от применяемого лечения методом случайного отбора, больные были разделены на две группы: основная – 35 пациентов, которые получали базисную терапию и Biozar; контрольная группа – 25 пациентов, которые получали только базисную терапию. Лечение продолжалось в течение 8 недель. Комплексное лечение с включением Biozar повлияло более значительно на болезненный и диспепсический синдромы (средняя степень тяжести обоих синдромов было в 1,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой), что способствовало улучшению функционального состояния печени и коррекции липидных компонентов сыворотки, что способствовало достоверному уменьшению индекса атерогенности.

Ключевые слова: Biozar, стеатогепатит, диспепсия, холецистит.

Introducere

În ultimii ani, hepatologii din lumea întreagă manifestă un interes deosebit față de steatohepatita de origine non-alcoolică (SHNA), definiție care presupune următoarele condiții: detectarea incluziunilor predominant macroveziculare grăsoase în ficat, prezența semnelor de inflamație hepatică parenchimatosa și lipsa în anamneza vieții a întrebunțării îndelungate de alcool etilic în doze toxice [1, 2, 3]. Pentru tratamentul SHNA au fost implementate preparate medicamentoase care acționează asupra diferitor verigi patogenice ale SHNA, însă terapia medicamentoasă a SHNA încă nu este stabilă. Strategia terapeutică include 2 direcții principale: măsuri terapeutice îndreptate spre reducerea masei corporale; corectarea dereglărilor metabolice: insulinorezistența, stresul oxidativ, hiperlipidemia [4, 5]. Spectrul larg de preparate cu influență asupra factorilor patogenici ai SHNA și absența unei abordări unice de tratament al patologiei date determină necesitatea studiilor ulterioare cu scopul de a evalua eficacitatea diferitor substanțe farmacologice și a perfecționa schemele actuale de tratament.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu steatohepatită non-alcoolică, asociată cu colecistită necalculoasă. Dintre ei –

femei – 38 (63,3%) și bărbați – 22 (36,7%). Vârsta bolnavilor varia între 27 și 60 de ani.

Pentru aprecierea stării funcționale a ficatului s-a examinat activitatea în serul sanguin a enzimelor hepatice alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), fosfataza alcalină (FA), gama-glutamyl-transpeptidaza (GGTP). La toți bolnavii au fost determinate cantitățile componentelor lipidici în ser: valoarea totală a lipidelor, colesterolul, trigliceridele, lipoproteinele de densitate foarte mică (VLDL), de densitate mică (LDL) și de densitate mare (HDL).

Pentru aprecierea tonusului și a motilității vezicii biliare și a sfincterelor căilor biliare extrahepatice s-a efectuat sondarea duodenală multifracționată (SDMF) după metoda clasică. Concomitent s-a stabilit volumul și timpul de eliminare a cinci porții de bilă. Mai mult ca atât, s-a calculat expulzia efectivă din vezica biliară (EEVB) și eliminarea efectivă din ficat (EEF), indicele presiunii secretorii a ficatului (IPSF). De asemenea, s-au studiat calitățile fizice ale bilei: transparența, consistența, densitatea relativă, prezența precipitatului mucos în porțiile conținutului duodenal. La examenul microscopic al probelor obținute prin SDMF s-a determinat cantitatea în câmpul de vedere al leucocitelor, eritrocitelor, celulelor epiteliale, cristalelor de colesterol, granulelor de bilirubinat de calciu și al microliților.

Conform aprecierii vizuale a funcțiilor de contracție și de rezervă ale vezicii biliare, s-a efectuat examenul ultrasonor în

dinamică a acesteia (până la ingestia hranei, după 15 și 60 de minute de la ingestia a 2 gălbenușuri de ou). După 15 minute de la ingestia a 2 gălbenușuri de ou, la persoanele condiționat sănătoase volumul vezicii biliare era de 68,0 - 72,0% din volumul inițial, adică de până la ingestia hranei (60,5 ± 2,5 ml); după 60 de minute - 54,0 - 58,0% (48,5 ± 3,0 ml). Conform acestor date s-a apreciat tipul disfuncției vezicii biliare.

De asemenea, s-a efectuat examenul ultrasonor al vezicii biliare și al ficatului.

În dependență de tipul de tratament aplicat, prin metoda de selecționare aleatorie simplă, pacienții au fost distribuiți în 2 loturi: lotul de bază - 35 de bolnavi, care au administrat terapia de bază și preparatul autohton Biozar („VitaPharma” S.R.L., Republica Moldova) câte 2 capsule de 3 ori pe zi, cu 30 de minute înaintea mesei; lotul martor - 25 de pacienți, care au administrat doar terapia de bază. Tratamentul a durat 8 săptămâni. Adițional la documentația inițială, pentru toți pacienții s-au completat fișe individuale de evidență, în care s-au înregistrat rezultatele monitorizărilor clinice, de laborator, ultrasonografice efectuate primar; după 3 zile - evaluarea criteriilor de includere/excludere; la 4 săptămâni de studiu - studierea eficacității și toleranței Biozar-ului; la 8 săptămâni - evaluarea finală a tratamentului. Eficacitatea tratamentului a fost stabilită prin consensul comun al medicului și pacientului, a uneia din 3 variante: bună (fără acuze), satisfăcătoare (acuze minore), absentă (persistă acuze primare, abandonarea tratamentului).

Rezultate și discuții

La majoritatea bolnavilor predominau simptomele dispeptice în tabloul clinic al patologiei studiate. Din acest motiv noi am studiat influența tratamentului în primul rând asupra sindromului dispeptic. În lotul de bază, manifestările sindromului dispeptic au dispărut la 24 (68,6%), au diminuat la 8 (22,8%) și s-au modificat la 3 (8,6%) pacienți. În lotul martor, aceste manifestări au dispărut la 10 (40,0%), au diminuat la 8 (32,0%) și nu s-au schimbat semnificativ la 5 (20,0%) pacienți, iar la 2 (8,0%) pacienți s-au accentuat. În ambele loturi simptomele sindromului dispeptic erau de gravitate medie.

La pacienții loturilor de bază și martor până la debutul tratamentului, exprimarea semnelor de bază ale SHNA practic a fost identică ($p > 0,1$), însă evoluția lor pe parcursul tratamentului s-a deosebit evident în lotul de bază față de lotul martor.

La finele tratamentului, simptomele clinice ale pacienților din lotul de bază au regresat semnificativ mai rapid în comparație cu aceleași simptome la pacienții lotului martor. Astfel, unele simptome, cum ar fi meteorismul și eritemul palmar, au diminuat în intensitate după 4 săptămâni de tratament de 1,8 și 2,8 ori, iar după 8 săptămâni - au dispărut complet. La pacienții care au administrat Biozar, durerea și disconfortul în hipocondrul drept după 4 săptămâni de tratament s-a micșorat de 1,8 și 2,2 ori, respectiv; după 8 săptămâni de tratament simptomele respective au dispărut la toți pacienții din lotul de bază. În lotul martor durerea și disconfortul în hipocondrul drept s-a micșorat de 1,2 și 1,4 ori, respectiv, după 4 săptămâni de tratament, iar după 8 săptămâni - de 2,6

și 3 ori, respectiv, diferențele de date inițiale fiind neveridice statistic. Slăbiciunea generală la bolnavii din lotul de bază a diminuat de la 2,5 ± 0,2 până la 1,9 ± 0,1 (de 1,3 ori, $p < 0,05$) după 4 săptămâni de tratament și până la 0,3 ± 0,01 (de 8,3 ori, $p < 0,001$) după 8 săptămâni de tratament. În lotul martor, slăbiciunea generală a diminuat de la 2,6 ± 0,1 până la 2,0 ± 0,3 (de 1,3 ori, $p > 0,1$) după 4 săptămâni de tratament și până la 0,9 ± 0,3 (de 2,9 ori, $p < 0,001$) după 8 săptămâni.

Analiza datelor clinice după 8 săptămâni de tratament a demonstrat că includerea Biozar-ului în tratamentul de bază a contribuit la regresia completă a simptomelor eritemului palmar și meteorismului, pe când aceste simptome au continuat să persiste la pacienții care administrau tratamentul de bază.

Analiza rezultatelor obținute la studierea simptomelor sindromului dispeptic a relevat superioritatea tratamentului de bază suplimentat cu Biozar, în comparație cu administrarea doar a tratamentului de bază.

Pe fundalul tratamentului de bază asociat cu Biozar, hepatomegalia a diminuat de la 2,5 ± 0,3 până la 1,6 ± 0,2 cm (de 1,6 ori, $p < 0,05$) și până la 0,2 ± 0,13 cm (de 12,5 ori, $p < 0,001$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. La pacienții lotului martor, care administrau doar tratamentul de bază, hepatomegalia a diminuat de la 2,4 ± 0,2 până la 1,7 ± 0,4 cm (de 1,4 ori, $p > 0,1$) și până la 1,2 ± 0,2 cm (de 2 ori, $p < 0,001$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

La pacienții incluși în studiu am evaluat influența comparativă a tratamentului suplimentat cu Biozar și a tratamentului standard asupra parametrilor SDMF.

Până la inițierea tratamentului, la bolnavii studiați au fost mărite esențial volumul și viteza de obținere a porției A-duodenale. Modificarea statistic veridică a acestor parametri nu a fost obținută atât la aplicarea tratamentului standard, cât și la administrarea Biozar-ului, adică a avut loc doar o tendință spre micșorarea parametrilor volumului și al vitezei de eliminare a conținutului duodenal în prima fază a SDMF fără a atinge limitele normei.

Am studiat influența diferitor scheme de tratament asupra parametrilor SDMF la 42 de bolnavi cu predominarea sindromului dureros asupra celui dispeptic. Inițial, la toți pacienții s-a înregistrat diminuarea veridică a volumului și vitezei de eliminare a porției A-duodenale și majorarea perioadei de obținere a acestei porții.

Ambele scheme terapeutice aplicate au determinat creșterea timpului de obținere a primei porții în loturile respective, cât și majorarea perioadei de eliminare a acesteia. În pofida acestui fapt, la momentul externării din staționar, volumul porției A-duodenale la bolnavii, care administrau tratamentul standard, suplimentat cu Biozar, s-a majorat până la 22,5 ± 1,2 ml, viteza de eliminare a acesteia - până la 5,9 ± 0,3 ml/5 min, perioada de obținere a acesteia - până la 20,7 ± 1,3 min ($p < 0,05$ între indicii inițiali și cei de la finele tratamentului). La bolnavii din lotul martor indicatorii respectivi la sfârșitul tratamentului erau egali cu 20,8 ± 1,3 ml, 4,3 ± 0,2 ml/5 min și 23,7 ± 1,2 min, diferențele cu datele inițiale fiind statistic neveridice.

Datele obținute de noi indică la faptul că viteza de eliminare a primei porții a SDMF a fost veridic mai mare la

Tabelul 1

Dinamica parametrilor stării funcționale a ficatului sub influența tratamentului

Indice	Lotul de bază (n = 35)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni
AST (u/l)	75,5 ± 3,7	41,2 ± 3,9***	30,1 ± 3,8***	76,3 ± 3,6	62,4 ± 3,8	49,3 ± 3,1**
ALT (u/l)	56,6 ± 3,2	46,8 ± 4,9**	24,8 ± 3,1***	57,8 ± 3,6	45,3 ± 4,9	40,9 ± 3,8**
Bilirubina generală (mcml/l)	31,1 ± 3,8	18,2 ± 3,2**	14,8 ± 3,7***	32,4 ± 3,9	27,6 ± 3,8	23,5 ± 4,1*
FA (u/l)	271,3 ± 5,8	238,9 ± 5,7	201,8 ± 6,1*	269,8 ± 5,5	244,5 ± 5,7	228,3 ± 5,6*
GGTP (g/l)	75,2 ± 2,8	62,8 ± 2,7	46,8 ± 3,1**	75,4 ± 3,1	70,9 ± 3,0	64,3 ± 3,2
Proteina generală (g/l)	58,9 ± 1,8	62,7 ± 1,9	64,0 ± 1,5	59,7 ± 2,0	61,6 ± 2,1	61,8 ± 2,3
Albuminele (%)	42,3 ± 2,1	49,3 ± 1,7	50,8 ± 1,9*	42,8 ± 2,3	44,6 ± 2,1	45,3 ± 2,2
Globulinele (%):						
α1	2,4 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,2
α2	7,4 ± 0,6	7,6 ± 0,4	7,9 ± 0,8	7,3 ± 0,5	7,5 ± 0,4	7,6 ± 0,6
β	13,2 ± 1,5	13,8 ± 1,5	13,8 ± 1,4	13,0 ± 1,6	13,2 ± 1,5	13,4 ± 1,6
γ	35,7 ± 2,8	30,4 ± 2,1	25,1 ± 1,6*	35,1 ± 2,9	36,5 ± 2,4	32,7 ± 1,8

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – diferențele față de indicii inițiali sunt statistic veridice.

Tabelul 2

Dinamica fracțiilor lipidice ale serului sanguin sub influența schemelor terapeutice aplicate

Indice	Lotul de bază (n = 35)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni
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)	0,91 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,16 ± 0,08*	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	1,29 ± 0,09
Indicele de aterogenitate (u.c.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17***	4,03 ± 0,15***	6,31 ± 0,21	5,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23**

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01 * - p < 0,001 – diferențele față de indicii inițiali sunt statistic veridice.

pacienții din lotul de bază în comparație cu cei din lotul martor. Dinamica pozitivă a indicilor primei faze a SDMF la bolnavii din lotul de bază, din punctul nostru de vedere, a fost obținută din contul efectului spasmolitic al Biozar-ului asupra sfincterului Oddi.

Până la începerea tratamentului, la toți bolnavii s-a determinat majorarea perioadei de eliminare a bilei vezicale, volumul acesteia fiind în limitele normei, fapt care determină diminuarea EEVB. La bolnavii cu predominarea sindromului algic până la inițierea tratamentului perioada de obținere a bilei din vezică era diminuată, volumul bilei nu devia de la normă, iar EEVB era majorată. Analiza dinamicii datelor obținute la studierea bilei vezicale a demonstrat că sub influența tratamentului suplimentat cu Biozar are loc reducerea veridică a perioadei de eliminare a bilei din vezica biliară (până la 25,8 ± 1,5 min, p < 0,05) și creșterea EEVB (până la 12,5 ± 1,5 min, p < 0,05) fără o oarecare influență asupra dinamicii porției B. Tratamentul standard, de altfel, a manifestat o influență neînsemnată, însă pozitivă, asupra perioadei de obținere a porției B și asupra EEVB. La bolnavii cu predominarea sindromului doloar a fost obținută o dinamică pozitivă a duratei fazei a patra a EEVB și SDMF sub influența ambelor scheme de tratament, însă ambii indici s-au ameliorat mai semnificativ în cazul asocierii preparatului Biozar la tratamentul standard.

Parametrii fazei a cincea a SDMF nu erau schimbați veridic la debut, iar tratamentul aplicat în ambele loturi nu au avut un oarecare impact veridic asupra acestui indice. Indicele PSF a diminuat până la 95,4 ± 3,2% (p < 0,05) sub influența tratamentului administrat în lotul de bază, iar în lotul martor acest indice nu a manifestat modificări statistic veridice.

La bolnavii cu predominarea sindromului dureros IPSF s-a majorat veridic în lotul de bază (49,9 ± 1,3%; p < 0,05), pe când în lotul martor acest indice a avut dinamică ne semnificativă statistic (40,1 ± 1,4%; p > 0,1).

Analiza dinamicii proprietăților fizice ale conținutului duodenal sub influența tratamentului administrat a arătat că la finele tratamentului s-a depistat o transparență normală a porției B la 31 de pacienți (88,5%) din lotul de bază și la 11 pacienți (44,0 %) din lotul martor; densitatea relativă a porției B s-a normalizat la 29 de pacienți (82,8 %) din lotul de bază și la 10 pacienți (40,0 %) din lotul martor. O dinamică pozitivă mai semnificativă a proprietăților fizice ale porției B a conținutului duodenal la bolnavii din lotul de bază indică indirect asupra ameliorării proprietăților biochimice ale bilei în urma acțiunii Biozar-ului.

La examenul microscopic al porțiilor prelevate în urma SDMF s-a depistat o influență pozitivă a tratamentului asupra conținutului de cristale de colesterol și al granulelor

Tabelul 3

**Dinamica citokinelor serice la pacienții cu SHNA
pe fundalul tratamentului cu diferite scheme farmacologice (M ± m)**

Indice	Lotul de bază (n = 35)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni
IL-1 β , 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*
TNF α 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; ** - p < 0,01; * - p < 0,001 – diferențele față de indicii inițiali sunt statistic veridice.

de bilirubinat de calciu în porția B. Astfel, după finisarea tratamentului, la 8 pacienți (22,8%) din lotul de bază se păstra cantitatea mărită de cristale de colesterol și la 5 pacienți (14,2%) – granulele de bilirubinat de calciu. În lotul martor acești indici erau de 12 (48,0%) și 9 (36,0%) pacienți, respectiv.

Din datele prezentate în tabelul 1 se poate vedea că în procesul tratamentului la pacienții din ambele loturi s-a manifestat o tendință moderat pozitivă de scădere a ALT, AST și a bilirubinei la sfârșitul primelor 4 săptămâni de tratament, însă aceasta a fost mai pronunțată la pacienții tratați cu Biozar. Astfel, după primele 4 săptămâni de tratament, atât în lotul de bază, cât și în lotul martor a avut loc diminuarea semnificativă a indicilor AST, ALT și ai bilirubinei generale, dar caracterul schimbărilor a fost diferit în dependență de tratamentul aplicat. În lotul bolnavilor care au administrat Biozar, AST a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 75,5 ± 3,7 până la 41,2 ± 3,9 u/l (de 1,8 ori, p < 0,001), după 8 săptămâni – până la 30,1 ± 3,8 u/l (de 2,5 ori, p < 0,001); ALT a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 56,6 ± 3,2 până la 46,8 ± 4,9 u/l (de 1,2 ori, p < 0,001), după 8 săptămâni – până la 24,8 ± 3,1 u/l (de 2,3 ori, p < 0,001). În lotul martor, care a administrat doar tratamentul de bază, AST a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 76,3 ± 3,6 până la 62,4 ± 3,8 u/l (de 1,2 ori, p > 0,1), după 8 săptămâni – până la 49,3 ± 3,1 u/l (de 1,5 ori, p < 0,01); ALT a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 57,8 ± 3,6 până la 45,3 ± 4,9 u/l (de 1,2 ori, p > 0,1), după 8 săptămâni – până la 40,9 ± 3,8 u/l (de 1,4 ori, p < 0,001).

Datele prezentate în tabelul 1 relevă faptul că sub influența tratamentului administrat s-a obținut o tendință neveridică de majorare a proteinei generale în ser la bolnavii din ambele loturi. Conținutul de albumine s-a majorat veridic doar la bolnavii din lotul martor, iar în lotul martor acest indice a avut tendință neînsemnată spre normalizare. Îmbunătățirea funcției de sinteză proteică a ficatului la pacienții din lotul de bază este argumentată și de reducerea veridică a γ -globulinelor în serul sanguin, pe când în lotul martor concentrația acestora în ser s-a micșorat neveridic. Nivelurile α_1 -, α_2 - și a β -globulinelor nu au deviat semnificativ pe parcursul tratamentului, probabil, din cauza că și până la tratamentul acestora nu se deosebeau semnificativ de norme.

Activitatea FA serice s-a normalizat la bolnavii din ambele loturi după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului. În același timp indicele GGTP serice a diminuat veridic și a atins limitele normei doar în lotul martor (tab. 1).

Indicii bilirubinei generale au avut dinamica pozitivă atât la bolnavii din lotul de bază, cât și la cei din lotul martor, însă

aceștia se deosebeau semnificativ în dependență de tratamentul aplicat. Astfel, la bolnavii lotului de bază bilirubina generală a diminuat de la 31,1 ± 3,8 până la 18,2 ± 3,2 mcmol/l (de 1,7 ori, p < 0,01) și până la 14,8 ± 3,7 mcmol/l (de 2,1 ori, p < 0,001) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. La bolnavii lotului martor bilirubina generală a diminuat de la 32,4 ± 3,9 până la 27,6 ± 3,8 mcmol/l (de 1,1 ori, p > 0,1) și până la 23,5 ± 4,1 mcmol/l (de 1,3 ori, p < 0,05) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

Monitorizarea indicilor de laborator ai sindromului citolitic a demonstrat o scădere mai semnificativă și înalt veridică a activității AST și a valorilor ALT pe fundalul terapiei cu Biozar la sfârșitul a 8 săptămâni de tratament în lotul de bază. În tabelul 2 este prezentată dinamica fracțiilor lipidice ale serului sanguin sub influența schemelor terapeutice aplicate.

La bolnavii din ambele loturi indicii lipidelor serice s-au ameliorat, însă predominant în lotul de bază – care administra Biozar-ul.

Analizând conținutul de IL-1 β la bolnavii din studiu, înainte de inițierea tratamentului, am stabilit majorarea veridică a acestui mediator de 2,6 ori la bolnavii din lotul de bază și de 2,7 ori la bolnavii din lotul martor în comparație cu persoanele condiționat sănătoase. La aprecierea concentrației TNF- α am determinat nivelul majorat al citokinei la 54,3 % dintre bolnavii din lotul de bază – 48,42 ± 2,24 pg/ml, în lotul martor concentrația medie a fost de 50,34 ± 2,5 pg/ml. A fost stabilit că valorile IL-1 β , IL-8 și TNF- α se majorau direct proporțional cu activitatea procesului inflamator, fapt care vorbește despre relația directă dintre nivelul de producere a acestor citokine și gradul de activitate necro-inflamatorie a steatohepatitei.

Concentrația citokinelor în serul sanguin la pacienții cu SHNA și evoluția ei pe parcursul perioadei de tratament este prezentată în tabelul 3.

Din datele prezentate în tabelul 3 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 lor crescute și gradul de severitate al sindromului citolitic. Trebuie remarcat faptul că ambele scheme de tratament au determinat reducerea citokinelor proinflamatorii, însă dinamica mult mai semnificativă a IL-1, IL-8 și TNF α a fost atinsă la pacienții tratați cu Biozar. Astfel, concentrația IL-1 β s-a redus de la 248,7 ± 8,4 până la 164,2 ± 6,2 pg/ml (de 1,5 ori, p < 0,001) și până la 96,4 ± 5,2 pg/ml (de 2,6 ori, p < 0,001) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. În lotul de bolnavi, care au utilizat tratamentul de bază, indicii analizat

s-a micșorat de 1,3 (de la $253,6 \pm 7,9$ până la $189,7 \pm 6,1$ pg/ml, $p < 0,001$) și 1,8 (până la $136,8 \pm 5,8$, $p < 0,001$) ori după 4 și 8 săptămâni, respectiv. După 4 săptămâni de tratament cu Biozar, concentrația serică de IL-8 s-a micșorat de la $91,6 \pm 5,3$ până la $71,8 \pm 4,2$ pg/ml (de 1,3 ori, $p < 0,01$) și până la $57,4 \pm 4,3$ pg/ml (de 1,6 ori, $p < 0,001$) după 8 săptămâni; la bolnavii lotului martor indicele dat s-a micșorat de 1,1 (de la $92,7 \pm 4,8$ până la $83,4 \pm 5,1$ pg/ml, $p > 0,1$) și 1,2 (până la $76,3 \pm 5,6$, $p < 0,05$) ori după 4 și 8 săptămâni, respectiv. La bolnavii din lotul de bază concentrația TNF α s-a micșorat de la $48,4 \pm 2,2$ până la $31,6 \pm 2,7$ pg/ml (de 1,5 ori, $p < 0,001$) și până la $20,7 \pm 2,5$ pg/ml (de 2,3 ori, $p < 0,001$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv; în lotul martor – de la $50,3 \pm 2,5$ până la $46,8 \pm 2,7$ pg/ml (de 1,1 ori, $p > 0,1$) și până la $39,5 \pm 2,8$ pg/ml (de 1,3 ori, $p < 0,05$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

În studiul nostru am monitorizat modificările indicilor stresului oxidativ (DAM, SOD, FF, AAT) în serul pacienților cu SHNA. La pacienții din lotul de bază, tratați cu Biozar, nivelul inițial al DAM a constituit $6,31 \pm 0,14$ nmol/ml, care a diminuat pe fundalul tratamentului până la valoarea $5,08 \pm 0,12$ nmol/ml (cu 19,5%, $p < 0,001$), iar la pacienții din lotul martor – de la $6,30 \pm 0,15$ până la $5,73 \pm 0,12$ nmol/ml, (cu 9,0%, $p < 0,01$). Pe parcursul tratamentului s-a observat dinamica 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 $28,91 \pm 1,52$ nmol/ml, care s-a redus după cura de tratament până la $19,37 \pm 1,48$ nmol/ml (cu 32,9%, $p < 0,001$), iar la pacienții din lotul martor s-a micșorat de la $29,13 \pm 1,60$ până la $24,64 \pm 1,61$ nmol/ml (cu 15,4%, $p > 0,1$), sau de 2 ori mai puțin decât în lotul de bază. Indicele AAT s-a majorat pronunțat – de la $1,33 \pm 0,01$ până la $1,56 \pm 0,01$ uc (cu 5%, $p < 0,001$) la pacienții din lotul de bază, iar la cei din lotul martor, majorarea a fost minoră – de la $1,35 \pm 0,01$ până la $1,36 \pm 0,01$ uc (cu 0,7%, $p > 0,1$). Dinamica analogică s-a observat și în evoluția factorului F (FF) – starea antioxidantă a sângelui, care determină influența enzimelor asupra lipoperoxidării. La pacienții din lotul de bază FF a diminuat de la $3078,52 \pm 51,28$ până la $2586,46 \pm 55,38$ nmol/l (cu 15,9%, $p < 0,001$), iar la pacienții din lotul martor – de la $3089,42 \pm 50,25$ până la $2943,36 \pm 71,24$ nmol/l (4,7%, $p > 0,1$).

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

Datele examenului ultrasonografic indică la evoluția pozitivă a dimensiunilor și structurii ficatului pe fundalul terapiei în ambele loturi, însă calitatea acestor schimbări se deosebea vădit în dependență de farmacoterapia aplicată. La majoritatea bolnavilor, care administrau Biozar s-a înregistrat micșorarea în dimensiuni a lobului hepatic drept, mai accentuat a dimensiunii antero-posterioare de la $137,5 \pm 7,1$ până la $117,2 \pm 6,3$ mm (de 1,2 ori, $p < 0,05$) după 4 săptămâni și până la $92,2 \pm 6,1$ mm (de 1,5 ori, $p < 0,001$)

după 8 săptămâni de tratament. Analogic lobului drept au avut loc schimbări și în dimensiunile lobului stâng, care s-au micșorat de la $103,3 \pm 7,9$ până la $82,6 \pm 5,2$ mm (de 1,3 ori, $p < 0,05$) și până la $65,4 \pm 7,3$ mm (de 1,6 ori, $p < 0,01$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. În lotul martor de bolnavi s-au înregistrat schimbări ale indicilor ultrasonografici ai SHNA, însă acestea erau neînsemnate din punct de vedere statistic ($p > 0,1$). Indicii care caracterizează densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat de 2,1; 2,3 și 2,6 ori, respectiv, în baza tratamentului cu Biozar și de 1,6; 1,2 și 1,2 ori, respectiv, la finele studiului.

Analiza eficacității clinice a diferitor scheme de tratament după 4 și 8 săptămâni a demonstrat, că în ambele loturi s-a constatat o evoluție pozitivă a tabloului clinic, însă datele pacienților din lotul de bază diferă de cele din lotul martor.

Astfel, după 4 săptămâni de tratament, la pacienții care au suplimentat Biozar s-a constatat o eficiență clinică în 83,3% cazuri, pe când în lotul bolnavilor, care au administrat tratament standard, eficiență clinică s-a înregistrat doar în 80% cazuri. Efectul clinic pozitiv al tratamentului a lipsit în 16,7% cazuri din lotul de bază și în 20% cazuri din lotul martor. După 8 săptămâni, în lotul de bază efectul clinic al tratamentului a fost bun în 90% cazuri și satisfăcător în 10% cazuri, pe când în lotul martor efectul clinic a fost bun în 72%, satisfăcător în 20% și absent în 8% cazuri.

Includerea Biozar-ului în terapia SHNA contribuie la suspendarea mai rapidă a simptomelor clinice și ultrasonografice ale SH. Preparatul, de asemenea, normalizează raportul POL-SAO prin diminuarea producerii DAM și majorarea activității CAT și, ca urmare, majorarea AAT a serului sanguin.

Concluzii

1. Tratamentul complex cu includerea preparatului autohton Biozar a influențat mai evident sindroamele dispeptic și dureros (media stării de gravitate a ambelor sindroame era de 1,2 ori mai joasă în comparație cu lotul martor).

2. Aminoacizii, care intră în componența Biozar-ului, ameliorează metabolismul lipidic, glucidic și proteic, favorizează funcția detoxifiantă a ficatului, ameliorează evident indicii biochimici care caracterizează sindroamele citolitice și colestatice. Prezintă lipsa efectelor adverse, fapt care este important pentru administrarea Biozar-ului atât cu scop terapeutic, cât și profilactic.

3. La finalizarea administrării preparatului autohton Biozar în componența terapiei de bază s-a obținut ameliorarea evidentă a stării funcționale a ficatului și corijarea componentelor lipidelor serice, fapt care a favorizat diminuarea veridică a indicelui de aterogenitate, ceea ce argumentează posibilitatea și eficiența administrării acestui preparat în leziunile difuze ale ficatului.

4. Menținerea concentrațiilor serice majorate ale IL-1, IL-8 și TNF α după finalizarea tratamentului vorbește despre păstrarea activității procesului inflamator și despre necesitatea efectuării tratamentului ulterior.

Bibliografie

1. Adams Leon A, Keith Paul A, Lindor D. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;29:172.
2. Dumbravă V-T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005;334.
3. 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.
4. Бугверов АО, Маевская МВ. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол.* 2003;3:2-7.
5. Павлов ЧС, Бакулин ИГ. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;3:24-28.

Polimorfismul genei TNF- α în diferite forme evolutive ale astmului bronșic la copiii din Republica Moldova

O. Cîrstea

Scientific Department of Pediatrics, Research Institute for Maternal and Child Healthcare
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369038523. E-mail: olgacirstea78@gmail.com

Manuscript received: November 11, 2011; revised: December 05, 2011

Association of the TNF- α gene polymorphism with different asthma phenotypes in moldavian children population

TNF- α gene polymorphism (-308 G>A) was studied in 180 Moldavian children, half with asthma and half in a control group, to assess the prevalence of the allelic variants of the gene. All patients underwent complex clinical and functional examination (spirometry with bronchodilational test) and laboratory evaluation (molecular genetics, immunological and general tests). The following genotypes of the TNF- α gene were identified - TNF- α -308 G/G, TNF- α -308 G/A and TNF- α -308 A/A. The study showed that the homozygous genotype TNF- α -308 G/G has protective role, found significantly more frequently in children with the solitary form of asthma compared with those with allergic triad (86,2% versus 56,4%, respectively; OR = 4,83, 95% CI: 1,41 to 16,54, p<0,05). However, the functionally compromised genotype TNF- α -308 G/A was found more frequently in children with asthma associated with other allergic symptoms (i.e., 38,5% compared with 13,8% in cases with asthma alone, p<0,05) and was observed twice as frequently in boys with mild asthma with no associated atopic symptoms, compared to those with moderate to severe evolution of the disease (40,9% versus 20,7%, respectively; p > 0,05). Noticeably, the homozygous genotype TNF- α -308 A/A group was found only in children with the allergic triad in 5,1% of the cases. Study results demonstrate the association of the functionally compromised genotypes of the TNF- α -308 gene with different phenotypes of asthma in Moldavian children.

Key words: asthma, child, TNF- α gene, polymorphism, phenotype.

Полиморфизм гена TNF- α при различных формах течения бронхиальной астмы у детей молдавской популяции

Было обследовано 180 детей с целью определения особенностей распространения аллельных вариантов полиморфизма -308G > A гена TNF- α в молдавской популяции. Исследование было проведено у 90 детей с различными вариантами течения бронхиальной астмы и 90 здоровых детей, составивших контрольную группу. У обследованных пациентов были проведены комплексные клинические осмотры, инструментальные методы исследования (спирография с проведением бронходилатационного теста), а также были применены лабораторные методы (общие, иммунологические, а также молекулярно-генетические). Были определены следующие генотипы полиморфизма гена TNF- α (-308 G > A) – G/G („дикий” тип), G/A и A/A. Из приведенных данных следует, что «функционально благоприятный» гомозиготный генотип TNF- α -308 G/G был выявлен достоверно чаще в группе детей с астмой без сопутствующих проявлений атопии (86,2%) по сравнению с детьми с атопической триадой (астма, аллергический ринит и дерматит) – 56,4% соответственно (OR = 4,83; 95% CI: 1,41-16,54; p < 0,05), указывая на его защитную роль. «Функционально неблагоприятный» гетерозиготный генотип TNF- α -308 G/A был обнаружен достоверно чаще у детей с астмой ассоциированной с другими аллергическими проявлениями (38,5%) по сравнению с 13,8% детей с астмой без других атопических симптомов (p < 0,05) и в 2 раза чаще у мальчиков с легкой формой астмы (40,9%) по сравнению с пациентами со средне-тяжелой формой болезни (p > 0,05). Сочетание неблагоприятных аллелей – гомозиготный генотип TNF- α -308 A/A было выявлено только у детей с атопической триадой в 5,1% случаев. Таким образом, анализ ассоциации полиморфизма -308 G/A гена TNF- α с клинически и патогенетически значимыми фенотипами показал, что определенные аллельные варианты исследуемого гена играют модифицирующую роль в изменчивости комплекса параметров, которые определяют течение и прогрессирование заболевания в молдавской популяции детей с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ген TNF- α , полиморфизм, фенотип.