

# REZULTATE ȘI POSIBILITĂȚI DE UTILIZARE A OZONULUI ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE C

Ecaterina Lujan, Nicolae Bodrug, Valeriu Istrate, Mariana Negrean, Adriana Botezatu, Ludmila Pastuh

Clinica Medicală Nr. 6, Disciplina Boli ocupaționale USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *Results and possibilities for the use of ozone in the treatment of chronic viral hepatitis C*

In 60 patients with chronic viral hepatitis C studied the effectiveness of ozone treatment on the clinical, paraclinical and functional changes. It was demonstrated that administration of ozone in the complex treatment significantly improves markers of systemic inflammation indices, of cytolysis and cholestasis syndromes, protein synthesis function of the liver.

## Rezumat

La 60 pacienți cu hepatită cronică virală C a fost studiată eficacitatea tratamentului cu ozon în funcție de modificările indicilor clinici, paraclinici și funcționali. A fost demonstrat că administrarea ozonului în tratamentul complex ameliorează semnificativ indicii markerilor inflamației sistemice, indicii sindroamelor de citoliză și colestază, a funcției de sinteză proteică a ficatului.

## Actualitatea

Globalizarea problemelor definite de hepatopatii dictează necesitatea de a preciza particularitățile structurale, diagnosticul, reperetele terapeutice și de profilaxie a hepatitelor cronice virale.

Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății la începutul secolului XXI se estimează, că circa 35% din populația globului suferă de diverse forme de hepatite virale, dintre care aproximativ 5%, 350 milioane sunt purtători cronici, anual decedează aproximativ 2 milioane de oameni din cauza patologiei hepatice, dintre care 100000 din cauza formelor fulminante, alții 300000 în cadrul formelor acute de infecție, circa 1 milion din cauza cirozei hepatice și complicațiilor ei și aproximativ 300000 din cauza carcinomului hepatic. Hepatitele s-au impus categoric printre problemele de valență medico-socială, datorită creșterii incidenței acestora în ultimele decenii (până la 20%), gravității lor evolutive (majorarea cazurilor de spitalizare de 1,5-2 ori, de invalidizare - până la 8-10%, de mortalitate - de 2 ori), severității prognostice, precum și enormelor costuri impuse de diagnosticul, tratamentul și recuperarea bolnavilor.

La începutul mileniului trei estimarea impactului etiopatogenic al afecțiunilor hepatobiliare este de o importanță majoră în situația Moldovei, unde aceste maladii sunt de incidență majoră, în creștere continuă și se specifică prin evoluție, morbiditate și mortalitate crescute, inexistenței unor modalități unificate de abord diagnostic și curativ, cu rata înalta de cronicizare a infecției și de dezvoltare a cirozei. Morbiditatea și mortalitatea prin hepatite cronice și ciroză hepatică în Republica Moldova depășește de 2 - 5 ori indicii stabiliți în Europa și țările CSI. Specialiștii apreciază, că în geneza acestor maladii un rol important revine virusurilor hepatice B și C (54,8 și 13,9%).

Infecția cu virusul hepatic C constituie o problemă majoră de sănătate publică. Se estimează că 3% de populația lumii, circa 170-200 mln. de persoane sunt infectați cu virusul hepatic C, iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Notabil este că la 80-90% dintre ei se dezvoltă boala cronică a ficatului. Infecția simptomatică cu virusul hepatic C a fost estimată la nivel de 1-3 cazuri la 100000 persoane anual [1,3,4,8,9,10]. Hepatita cronică virală C reprezintă 64% din totalul hepatitelor cronice. Hepatita virală C nu are formă eficace de

profilaxie, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita B) manifestată prin rata mai sporită de dezvoltare a cirozei (20-30% în 20-30 ani) și carcinomului hepatocelular (5%-incidența anuală de carcinom hepatocelular, 76% din toate cazurile de carcinom hepatocelular) (risc de trei ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații versus HVB) [5]. Se prognozează că la nivel global, spre anul 2025 mortalitatea condiționată de infecția hepatică virală C se va tripla față de indicii din anul 2005 [6].

Conform datelor instituțiilor internaționale Republica Moldova se află pe primul loc în lume după mortalitatea prin cirozele hepatice [2]. Iar mortalitatea prin bolile ficatului se situează pe locul III în structura cauzelor de deces în RM [7,9].

Reieșind din cele menționate problema hepatitelor virale rămâne a fi stringentă pentru Republica Moldova și, prin urmare, necesitatea elaborării și implementării metodelor de diagnostic precoce accesibil, schemelor de tratament precoce și adecvat și profilaxie primară, secundară, specifică și nespecifică este incontestabilă atât din punct de vedere medico-social, cât și economic [2,5,12].

Există dificultăți sub aspect diagnostic, condiționate de evoluția asimptomatică sau polimorfă nespecifică a formelor acute a hepatitelor virale, în mod special hepatita etiologie virală C și a hepatitelor cronice virale, și rareori datorită unei simptomatologii sugestive [3,8,9,11]. Actualmente nu există „standardul de aur” în diagnosticarea timpurie a formelor acute ale hepatitelor etiologie virală C. Din acest motiv pacienții deseori sunt diagnosticați ocazional, în cadrul investigațiilor de rutină sau deja în stadiul de ciroză hepatică.

Circumstanțele enumerate argumentează studierea în continuare a aspectelor terapeutice ale HCV cu scopul de a aprecia eficiența diferitor substanțe noi medicamentoase și de a optimiza schemele terapeutice existente.

În pofida numărului înalt de publicații, corecția dereglărilor stării funcționale a ficatului în hepatitele cronice virale, este o problemă actuală și nerezolvată pentru medicina modernă până în prezent și considerăm argumentată și de o importanță majoră cercetările în care vor fi studiate eficiența clinică a ozonoterapiei în tratamentul complex al hepatitelor cronice virale.

Luînd în considerație importanța vitală a funcționalității ficatului, divergențele de opinie și lacunele în ce privește diagnosticul și tratamentul, drept scop și obiective de cercetare au servit:

### **Scopul**

Optimizarea tratamentului hepatitelor cronice etiologie virală C prin adăugarea la tratamentul de fond a ozonului cu scopul de a încetini progresarea proceselor histopatologice hepatice, imunocorecție, de a ameliora funcționalitatea acestuia, tabloul clinic și biochimic, de a asigura evoluția favorabilă a maladiei.

### **Obiectivele**

1. Aprecierea manifestărilor clinice a pacienților cu hepatita cronică virală C.
2. Evaluarea funcției hepatice (prin aprecierea sindroamelor citolitic, colestatic, hepatodepresiv) la pacienții cu hepatita cronică virală C.
3. Evaluarea dinamicii parametrilor clinici, biochimici și ultrasonografici ai bolnavilor cu hepatită cronică virală C sub efectele terapiei în ambele loturi.
4. Evaluarea comparativă a eficacității tratamentului cu ozon la bolnavii cu hepatita cronică virală C.

### **Material și metode**

Studiul a fost unul comparativ, randomizat. Toți pacienții, în dependență de schema de tratament, au fost divizați în 2 loturi egale a câte 30 de persoane: inclusiv 31 (51,6%) bărbați și 29 (48,3 %) femei; vârsta cuprinsă între 30 până la 65 de ani (vârsta medie fiind de  $52,4 \pm 3,8$  ani).

Prezența bolii a fost confirmată conform datelor anamnezei și prin metodele instrumentale și de laborator de cercetare. La examinarea pacientului conform unui plan comun diagnosticul a fost confirmat de hepatita cronică virală C.

Tuturor pacienților din ambele loturi de studiu le-a fost administrat tratamentul tradițional, care a inclus hepatoprotectoare, substanțe de dezintoxicare, preparate pentru îmbunătățirea microcirculației, complexe de aminoacizi și microelemente. Paralel cu toate acestea, pacienților din primul lot (n=30) în tratamentul complex le-a fost introdusă și ozonoterapia, sub formă de perfuzare intravenoasă a soluției fiziologice ozonizată în cantitate de 400 ml, cu concentrația ozonului de 2,5mg/l. Durata curei de tratament a fost de 10 zile.

Investigațiile de control sau efectuat la 10-a, 28-a (4 sapt) și 56-a zi (8 sapt) după finisarea tratamentului.

### **Investigațiile clinice, de laborator și paraclinice**

Examenul clinic și de laborator al pacienților încadrați în studiu prevedea: analiza catamnetică, anamneza, examenul fizic, investigații instrumentale și de laborator (examenul clinic al sângelui (numărul de eritrocite și leucocite, Hb, indicele de culoare, VSH, formula leucocitară); examenul biochimic al sângelui (proteina totală, fracțiunile proteice, fibrinogenul, indicele de protrombină, ureea, creatinina, bilirubina totală și conjugată, colesterolul, ALT, AST, LDH, proba cu timol, glucoza, fosfataza alcalină, trigliceridele și proteina C-reactivă)). Ecografia abdominală complexă, scintigrafia ficatului - la toți bolnavii.

### **Rezultate și discuții**

Tabloul clinic la pacienții din loturile de bază și martor până la începerea tratamentului era comparabil similar. Administrarea diferitelor scheme de tratament a influențat evident evoluția simptomelor clinice la pacienții din lotul de bază față de lotul martor.

La examinarea simptomelor după 4 și 8 săptămâni de tratament s-au depistat devieri evidente în structura simptomaticei la pacienții din lotul care primeau terapia de bază și lotul care administra adițional ozonoterapie.

Datele obținute atestă prezența unor diferențe semnificative atât între simptomele inițiale și cele de după 4 săptămâni de tratament în cadrul fiecărui lot, cât și între ambele loturi de bolnavi. Fiind analizate după 8 săptămâni de tratament, datele obținute au relevat o evoluție pozitivă continuă a pacienților care primeau adăugător ozonoterapie, spre deosebire de tendința moderată spre îmbunătățire în unele cazuri a valorilor relative ale simptomelor la pacienții din lotul martor.

Analiza dinamicii regresiei simptomelor clinice sub influența diferitor scheme de tratament a decelat că la pacienții, care trebuiau să administreze ozonoterapie, durerile și disconfortul în regiunea hipocondrică dreaptă erau prezente la 12 (40%) și la 18 (60%) de pacienți; în lotul martor – doar la 11 (36,6%) și 19 (63,3%) pacienți, respectiv. După 4 săptămâni de tratament, simptomele studiate au dispărut la 5 (16,7%) și 5 (16,7%) de pacienți din lotul de bază, respectiv, din lotul martor, în cadrul acestora simptomele menținându-se la 8 (26,6%) și 11 (36,6%) pacienți cu acuzele respective. După perioada de 8 săptămâni, în lotul de bază a depistat durerilor și a disconfortului în hipocondrul drept la 2 (6,7%) și 2 (6,7%) de pacienți. În lotul martor, simptomele respective a depistat la 6 (20,0%) și 10 (30,0%) de bolnavi, respectiv.

La bolnavii din lotul de bază slăbiciunea generală a diminuat de la 2,6 până la 1,8 puncte (de 1,4 ori) după 4 săptămâni de tratament și până la 0,3 puncte (de 8,6 ori) după 8 săptămâni de tratament. În lotul martor, slăbiciunea generală a diminuat de la 2,6 până la 2,1 puncte (de 1,2 ori) după 4 săptămâni de tratament și până la 1,0 puncte (de 2,1 ori) după 8 săptămâni de tratament.

Pe fundalul tratamentului de bază asociat cu ozonoterapie, hepatomegalia a diminuat de la 2,4±0,5 până la 1,5±0,4 cm și până la 0,4±0,2 cm după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. La pacienții din lotul martor, care administrau doar tratament de bază, hepatomegalia a

diminuat de la  $2,5 \pm 0,5$  până la  $1,8 \pm 0,5$  cm și până la  $1,3 \pm 0,4$  cm după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

Eficiența clinică a fost constatată, la pacienții care au suplimentat ozon în 80,0% din cazuri, după 4 săptămâni de tratament, pe când în lotul pacienților care au administrat tratament standard, eficiență clinică s-a înregistrat doar în 63,3% din cazuri. Efectul clinic pozitiv al tratamentului a lipsit în 20% cazuri din lotul de bază și în 36,7% din cazurile din lotul martor, sau de 2 ori în comparație cu lotul de bază. După 8 săptămâni, în lotul de bază efectul clinic al tratamentului a fost bun la 28 (93,3 %) și satisfăcător la 2 (6,6%) pacienți, pe când în lotul martor efectul clinic a fost bun la 22 (73,3%), satisfăcător – la 5 (16,6%) și absent la 3 (10,0%) bolnavi.

Un criteriu important în aprecierea stării funcționale a ficatului la bolnavii cu HCV sunt indicii biochimici ai serului sanguin. Examenul biochimic al sângelui a decelat prezența markerilor sindromului citolitic – nivelul majorat de ALT și AST în ambele loturi studiate. Nivelul bilirubinei a fost, de asemenea, majorat la 13 (43,3%) pacienți din lotul de bază și la 11 (36,6%), preponderent din contul fracției neconjugate. Activitatea enzimelor sindromului colestatic GGTP și FA a fost majorată și era egală cu  $93,2$  un/l și  $78,5$  un/l, respectiv, la pacienții din lotul de bază și cu  $96,4$  un/l și  $77,2$  un/l, respectiv, la pacienții din lotul martor. Indicele protrombinic a rămas neschimbat în ambele loturi și a coincis cu valorile persoanelor condiționat sănătoase. Cantitatea generală de proteină a fost diminuată și a constituit  $64,8$  g/l în lotul de bază și  $66,7$  g/l în lotul martor.

Pe parcursul perioadei de tratament s-a efectuat monitorizarea de laborator în dinamică a sindromului citolitic. Procesul de monitorizare a arătat o scădere mai semnificativă și înalt veridică a activității AST și a valorilor ALT pe fundalul terapiei cu ozon la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament. Spre finele curei de tratament, în lotul dat s-a înregistrat o majorare a numărului de pacienți cu niveluri în limitele normei ale AST și ALT, fapt care nu s-a înregistrat în lotul martor.

Datele obținute reflectă, că pe parcursul perioadei de tratament s-a efectuat monitorizarea de laborator în dinamică a sindromului citolitic și colestatic, la pacienții din ambele loturi, ce s-a manifestat o tendință moderat pozitivă de scădere a ALT, AST și a bilirubinei la sfârșitul primei luni de tratament, însă tendință mai însemnată s-a înregistrat la pacienții tratați cu ozon.

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 bilirubina generală, dar în dependență de tratamentul aplicat indicii respectivi s-au modificat diferit. În același timp s-a observat normalizarea indicilor sindroamelor colestatic și citolitic la pacienții din lotul de bază, fapt care nu a avut loc la cei din lotul martor.

În lotul de bolnavi care au administrat ozon, AST a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la  $76,2$  până la  $48,5$  U/l (de 1,6 ori), după 8 săptămâni – până la  $35,0$  U/l (de 2,2 ori); ALT a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la  $58,9$  până la  $48,4$  (de 1,2 ori), după 8 săptămâni – până la  $28,3$  (de 2,1 ori). În lotul martor, care a administrat doar tratamentul de bază, AST a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la  $77,1$  până la  $63,7$  U/l (de 1,2 ori), după 8 săptămâni – până la  $50,1$  U/l (de 1,5 ori); ALT a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la  $56,3$  până la  $50,1$  U/l (de 1,1 ori), după 8 săptămâni – până la  $39,8$  U/l (de 1,4 ori).

Bilirubina generală a avut dinamică pozitivă atât la bolnavii din lotul de bază, cât și la cei din lotul martor, însă concentrația serică a acesteia se deosebea semnificativ în dependență de tratamentul aplicat. Astfel, la bolnavii din lotul de bază bilirubina generală a diminuat de la  $33,0$  până la  $20,4$  mcmol/l (de 1,6 ori) și până la  $17,5$  mcmol/l (de 1,9 ori) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. La bolnavii din lotul martor bilirubina generală a diminuat de la  $33,7$  până la  $27,2$  mcmol/l (de 1,2 ori) și până la  $23,1$  mcmol/l (de 1,5 ori) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

Procesul de monitorizare a arătat o scădere mai semnificativă și înalt veridică a activității AST și a valorilor ALT pe fundalul terapiei cu ozon la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament.

Spre finele curei de tratament, în lotul dat s-a înregistrat o majorare a numărului de pacienți cu niveluri în limitele normei ale AST și ALT, fapt care nu s-a înregistrat în lotul martor.

Tratamentul administrat cu utilizarea ozonului a influențat pozitiv metabolismul proteic ceea ce este confirmat de majorarea conținutului general de proteină și albumină, diminuarea semnificativă a globulinelor  $\beta$  și  $\gamma$ .

Concentrația proteinei totale nu diferă esențial la pacienții tratați în diverse programe. La bolnavii cu HCV cărora li se administrase terapie asociată cu ozon indicele nivelului de proteina generală și albumine era veridic mai major comparativ cu cei tratați tradițional.

Valori net mai reduse de 1,2 ori s-au apreciat la bolnavii ce au urmat terapie combinată pentru nivelul fibrinogenului. Astfel, valorile fibrinogenului la bolnavii ce au beneficiat de corecție imunomodulatorie s-au apreciat de 2,57 g/l, iar ale celor asistați tradițional – de 3,06 g/l. Alți indici testați în aceste 2 grupe n-au semnalat diferențe de valoare semnificativă.

#### **Dinamica indicilor ultrasonografici pe fundalul terapiei în ambele loturi**

Următoarea etapă a studiului, mult mai importantă, a fost studierea ultrasonografică a markerilor HCV pe parcursul perioadei de tratament. La examenul ultrasonografic al organelor cavității abdominale, în ambele loturi s-a depistat majorarea dimensiunilor ficatului bolnavilor, structura parenchimului hepatic a fost omogenă. În lotul de bază, la 8 (26,6%) gradul de HCV s-a descris ca fiind minim, la 13 (43,3%) – moderat și la 9 (30,0%) – exprimat. În lotul martor: la 8 (26,7) – minim, la 13 (43,3%) – moderat și la 9 (30,0%) – exprimat. Examenul USG cu Doppler nu a depistat modificări patologice ale venelor portală și lienală. La pacienții studiați s-a depistat pe fundalul modificărilor inflamatorii în parenchimul hepatic, diskinezia vezicii biliare și a sfincterului Oddi.

Datele examenului ultrasonografic se indică la evoluția pozitivă a indicilor 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 primeau ozon, s-a înregistrat micșorarea în dimensiuni a lobului hepatic drept, mai accentuat a dimensiunii antero-posterioare de la 138,2 până la 119,3 mm (de 1,2 ori) în 4 săptămâni și până la 92,3 mm (de 1,5 ori) în a 2-a 4 săptămâni de tratament. Analogic lobului drept, au avut loc schimbări și în dimensiunile lobului stâng care s-a micșorat de la 102,5 până la 84,5 mm (de 1,2 ori) și până la 67,8 mm (de 1,5 ori) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. În lotul martor de bolnavi s-au înregistrat schimbări ale indicilor ultrasonografici ai HCV, însă acestea erau neînsemnate din punct de vedere statistic. Indicii care caracterizează densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat la finele studiului de 2,15; 1,9 și 2,2 ori, respectiv, în baza tratamentului cu ozon și de 1,5; 1,2 și 1,5 ori, respectiv, la administrarea doar a tratamentului de bază.

#### **Concluzii**

1. La bolnavii cu HCV se înregistrează simptome clinice nespecifice incluse în sindromul astenovegetativ, cât și manifestări specifice, sindromul dolo și sindromul dispeptic. În 85 % din cazuri (51 pacienți) s-a depistat hepatomegalia.

2. Includerea ozonului în tratamentul complex al pacienților cu HCV majorează evident eficiența terapiei de fond, ce se manifestă prin reducerea la săptămâna a 4-a de tratament a numărului de pacienți cu HCV ce acuză sindromul dureros, astenovegetativ și dispeptic. La 8 săptămâni, când s-a constatat eficiența clinică a tratamentului, în lotul de bază efectul clinic al tratamentului a fost bun la 28 (93,3 %) pacienți, iar în lotul martor efectul clinic a fost bun la 22 (73,3%) pacienți.

3. Adiționarea ozonului la schema terapeutică a pacienților cu HCV determină normalizarea sau îmbunătățirea evidentă a concentrației serice a markerilor inflamației sistemice, a indicilor sindroamelor de citoliză și colestază, a funcției de sinteză proteică a ficatului, cu obținerea unui efect pozitiv durabil după 8 săptămâni de tratament.

4. Includerea ozonului în tratamentul complex al HCV sporește semnificativ eficiența tratamentului de bază, ce se manifestă prin ameliorarea notabilă a tabloului ultrasonografic al pacienților cu HCV.

5. Este argumentată necesitatea administrării de lungă durată a tratamentului cu ozon cu scopul îmbunătățirii calității vieții pacienților, reducerii progresării și ameliorării prognosticului maladiei.

6. Analiza parametrilor clinico-biochimici, efectuată la finele tratamentului cu ozon demonstrează un profil bun de inofensivitate a preparatului în calitate de supliment la tratamentul standard al HCV.

### **Bibliografie**

1. Andriuță C., Magdei M., Andriuță A. Boli infecțioase și parazitare. Chișinău, 2000, p.244-247.

2. Anexa la scrisoarea CNSP nr. 05c-3/2381 din 22.07.11. Material metodic - informativ către organizarea și desfășurarea Zilei Mondiale a Hepatitei – 28 iulie 2011.

3. Cârștina D., Ciutică I. Infecția cu virusuri hepatice. Modalități evolutive și posibilități terapeutice. //Cluj-Napoca, 2002, p.191.

4. Ceaușu E., Căruntau F.A. Infecția cu virusurile hepatice B și C. //Actualități, certitudini, controverse, București, 2004, p. 137-149.

5. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. //Hepatology, 2007, Vol.45, № 2, p.507-539.

6. Dumbrava V.T. Bazele hepatologiei. Chișinău, 2010, Vol I, p.346.

7. Dumbrava V.T. Hepatita cronică B. Hepatita cronică C. Hepatologia bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005, p.81-99, 109-129.

8. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. //The New England Journal of Medicine, 2001, Jul 5, № 345(1), p. 41-52.

9. Pântea V. Hepatitele virale acute și cronice actualități. Chișinău, 2009, p. 221.

10. Pântea V., Spânu C., Cojuhari L.,Cebotarescu V. Hepatita Virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie. Chișinău, 2009, p.108.

11. Peters L., Lindhardt B.O. Acute hepatitis C virus infection- clinical manifestations, diagnosis and treatment. //Ugerskr laeger 2006, № 168(42), 360, p.1-4.

Wong S. N., Lok A. S. F. Treatment of Hepatitis B: Who, When, and How? //Arch. Intern. Med., 2006, № 166, p. 9-12.