

3. Babiuc C. Ulcerul gastric și duodenal. Chișinău. 1999. p. 12-56.
4. Cai Wenzhi, Zhou Liping, Ren Wei, Deng Ling, Yu Min. Variables influencing outcome of Helicobacter pylori eradication therapy in South China. Department of Preventive Medicine Fourth Military Medical University, Xi'an City, Shanxi, China. 2009. Oct. 01;14(5). p. 91-6.
5. Creangă E., Butorov V., Țîbîrnă I. Aspecte clinico-evolutive și morfologice ale ulcerului duodenal în dependență de invazia mucoasei gastroduodenale cu tulpini patogene de H. pylori. Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, vol. III A „Probleme actuale în medicina internă”. Chișinău. 2005. p. 318-322.
6. Gisbert J. P., Calvet X. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol. Ther. 2009. Oct. 15;30(8). p. 791-815.
7. Ford A. C., Delaney B. C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst. Rev 2006. Jan. 01;(2):CD003840.
8. Malfertheiner P., Megraud F. et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. 16, p. 167-180.
9. Niyaz Ahmed, Leonardo A. Sechi. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: New threats of the old friend. Annals of Clinical Microbiology 2005. 4:1. p. 1476 – 1486.
10. Schabowski Janusz, Pitera Józef. Peptic ulcer among rural population in a selected region of south-eastern Poland. Ann Agric Environ Med 2004, Jan. 01;11(2). p. 323-7.
11. Uccheddu A., Floris G., Altana M. Surgery for perforated peptic ulcer in the elderly. Evaluation of factors influencing prognosis. Hepatogastroenterology. 2003 50. p. 1956–8.
12. Young Oh Tae, Ok Ahn Byung, Jung Jang Eun, Sang Park Joo, Jong Park Sang, Wook Baik Hyun, Hahm Ki-Baik. Accelerated Ulcer Healing and Resistance to Ulcer Recurrence with Gastroprotectants in Rat Model of Acetic Acid-induced Gastric Ulcer. J Clin Biochem Nutr. 2008 may. 01;42(3). p. 204-14.
13. Орзиев З. М. Зависимость частоты рецидивов дуоденальных язв от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка H.pylori. Клин. мед. 2001. nr. 4. стр. 35-36.
14. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori инфекцией. Состояние проблемы и перспективы. Клин. мед. 2006. nr. 3. стр. 9-19.

## **EFICACITATEA OZONOTERAPIEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL ULCERULUI DUODENAL LA PERSOANELE VÂRSTNICE**

**Natalia Antonova, Doina Barba, Ivan Butorov, Nicolae I. Bodrug**

Catedra Medicina Internă nr.6

Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății al RM

### **Summary**

#### *The effectiveness of ozonotherapy in the treatment of duodenal ulcer in elderly patients*

Duodenal ulcer represents an actual problem in the Republic of Moldova at the social, economic and medical level. The study includes 50 elder patients with duodenal ulcer, who were examined during onset and decline of the disease and during the treatment with ozone. The aim of this study was to evaluate the clinical, biochemical and immune peculiarities in patients who received standard triple scheme of treatment comparison with ozonotherapy.

## **Rezumat**

Maladia ulceroasă este o problemă actuală în Republica Moldova, cu impact social, economic și medical. În studiu au fost incluși 50 de bolnavi vârstnici cu ulcer duodenal, ce au fost investigați în perioada de debut și declin al maladiei, și pe fond de tratament cu ozonoterapie. Au fost cercetate particularitățile clinice, biochimice și imune ale evoluției pacientului cu ulcer duodenal, ce au urmat tratament tradițional comparativ cu bolnavii ce li s-au administrat ozonoterapie.

## **Actualitatea temei**

Răspândirea maladiei ulceroase în populația matură constituie în diferite țări de la 10 până la 25% [1, 3]. Pacienții cu vârsta peste 60 ani constituie aproximativ 10% dintre toți pacienții suferinzi de patologia dată [2]. Conform datelor Centrului Științifico – Practic Sănătate Publică și Management Sanitar al RM incidența prin ulcerul gastro-duodenal pe perioada anului 2005-2006 constituie 18,7 la 10 000 locuitori. Rata mortalității în această perioadă a constituit 15,8 la 100 000 din populația vârstnică.

## **Obiectivele lucrării**

Studierea rolului soluției fiziologice ozonate în tratamentul complex al ulcerului duodenal la persoanele vârstnice.

## **Material și metode de cercetare**

Pe parcursul studiului dat au fost examinați 50 pacienți vârstnici cu ulcer cronic duodenal în stadiul de acutizare.

La investigarea bolnavilor au fost utilizate metode clinice tradiționale de examinare: anamnestical (acuzele, istoricul actualei boli), diagnosticul de laborator (analiza clinică a sângelui și urinei, analiza biochimică a sângelui). Concomitent au fost utilizate următoarele metode speciale: Video esofagogastroduodenoscopia, examinarea secreției gastrice, studiul de laborator al infecției H.pylori, studierea statusului imun. Video EGDS s-a efectuat cu aparatul firmei "Olimpus" Japonia, tipurile GYF-K2 și GYF-XQ-10. Concomitent s-a efectuat biopsia porțiunilor antrale și fundului gastric, precum și a marginilor defectului ulceros cu scopul studierii stării morfologice a mucoasei. Cantitatea de imunoglobuline Ig A, Ig M, Ig G (prin metoda imunodifuziei radiale în get, după G. Mancini 1965) cu utilizarea serurilor monospecifice anti Ig A, anti Ig M, anti Ig G umane. Determinarea în sânge a valorilor de populații limfocitare: limfocite T totale (CD<sub>3</sub>), limfocite T helper (CD<sub>4</sub>), limfocite T supresoare citotoxice (CD<sub>8</sub>), limfocite B (CD<sub>20</sub>) cu utilizarea anticorpilor monoclonali prin metoda imunofluorescenței indirecte. A fost studiat indice imunoreglator (CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, T helperi/T supresori). Determinarea H.pylori s-a efectuat prin metodele citologică și de determinare a activității ureazice a biotatului.

Analizând datele din literatură despre utilizarea clinică a ozonului și efectului său pozitiv asupra proceselor de peroxidare lipidică în rezultatul cărora se stimulează SAO, influența imunomodulatorie considerabilă, ameliorarea microcirculației, stimularea proceselor reparante, efectul pronunțat antimicrobian, antiviral și fungicid, se poate concluziona că această metodă de tratament poate fi utilizată și în tratamentul complex al pacienților vârstnici cu UD, vizând faptul că la baza acestei patologii sunt dereglările ale proceselor de microcirculație, dereglări imune, disbalanța proceselor de peroxidare lipidică și sistemului antioxidant.

În studiu au fost incluși 25 pacienți cu UD asociat cu H. pylori cu vârsta medie 65,8±1,5 ani și diametrul mediu al ulcerului 1,2±0,2 cm. A fost studiată eficacitatea terapiei standard în asociere cu soluție fiziologică ozonată – 5 infuzii câte 200 ml, cu concentrația 2,0 – 2,4 mg/l peste o zi, doza unică a ozonului fiind 0,4-0,5 mg. În lotul martor au fost incluși 25 pacienți, cu vârstă medie - 64,5±1,2 ani, diametrul ulcerului – 1,1±0,1 cm, care au primit schema de tratament cu terapie triplă.

Analiza statistică s-a efectuat cu utilizarea programului de calculator Statistica 5.

### Rezultate obținute și discuții

Pe fondalul tratamentului asociat cu soluție fiziologică ozonată efectul pozitiv al medicației s-a apreciat la toți pacienții în mediu către ziua a 6-7 de tratament. Peste 7 zile de tratament durerea a dispărut la 23 (92,0%) pacienți, persista – la 2 (8,0%) pacienți. Mediana termenilor de suprimare a sindromului algic conform Witney-Mann a constituit  $6,5 \pm 0,2$  zile ( $p < 0,001$ ). GMG a sindromului dolo<sup>r</sup> înainte de tratament a constituit 1,92, după tratament efectuat acest indice a diminuat până la 0,84.

Către sfârșitul tratamentului de eradicare a *H. pylori* durerea a dispărut la 18 (72,0%) pacienți, a persistat la 7 (28,0%) pacienți lotului martor. Mediana termenilor de suprimare a sindromului dolo<sup>r</sup> conform Witney-Mann în lotul martor a constituit  $15,5 \pm 0,5$  zile ( $p < 0,001$ ). GMG a sindromului dolo<sup>r</sup> înainte de tratament a constituit 1,97, după tratament acest indice a diminuat până la 1,21. Analiza rezultatelor a remarcat diminuarea asteniei, normalizarea somnului, îmbunătățirea poftei de mâncare la bolnavii cărora li s-a administrat soluție fiziologică ozonată cu 3-4 zile mai devreme, decât la cei din lotul martor.

După 7 zile de tratament de eradicare a *H. pylori* sindromul dispeptic a dispărut la 18 (72,0%) pacienți, a diminuat – la 7 (28,0%) pacienți. Mediana termenilor de cuplare a sindromului dispeptic după Witney-Mann la pacienții lotului de bază a constituit  $10,8 \pm 0,2$  zile. GMG a sindromului dispeptic după tratament a diminuat de la 1,48 până la 0,69.

Peste 7 zile de terapie de eradicare a *H. pylori* sindromul dispeptic persista la 14 (56,0%) pacienți. Mediana termenilor de cuplare a sindromului dispeptic după Witney-Mann în lotul martor a constituit  $16,6 \pm 0,4$  zile ( $p < 0,001$ ). Pe fondalul tratamentului standard efectuat, GMG a sindromului dispeptic a diminuat de la 1,71 până la 0,94. Asocierea soluției fiziologice ozonate cu tratamentul standard a influențat favorabil asupra dinamicii sindromului dolo<sup>r</sup> și dispeptic, la pacienții care au fost tratați cu terapia standard aceste schimbări au fost mai puțin exprimate, datele obținute sunt prezentate în fig. 1.

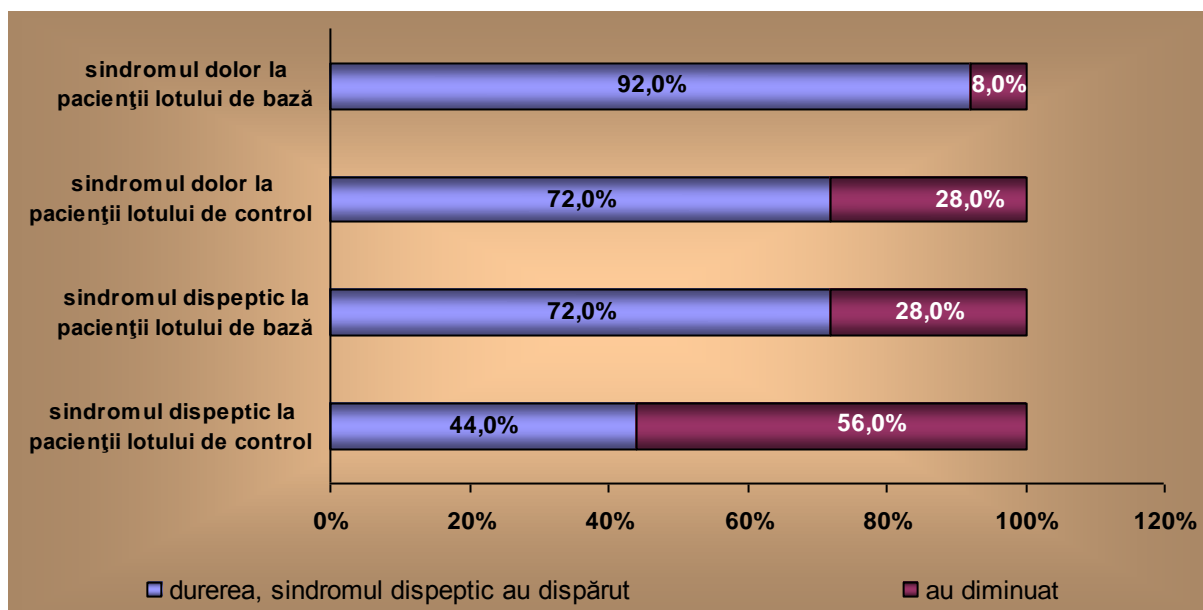


Figura 1. Dinamica sindromului dolo<sup>r</sup> și dispeptic către sfârșitul terapiei de eradicare a *H. pylori* la pacienții lotului de bază și lotului martor.

Rezultatele efectului clinic al diverselor scheme de tratament la bolnavii vârstnici cu UD sunt prezentate în tab. 1.

**Efectul clinic al diverselor scheme de tratament la pacienții vârstnici cu UD**

Indicii evaluați	Lotul de bază (n=25)	Lotul martor (n=25)
Termenul mediu de jugulare a sindromului dolo, zile	8,5±0,2***	15,5±0,6
Termenul de ameliorare a fenomenelor dispeptice, zile	10,8±0,2***	16,6±0,4
Cicatrizarea ulcerului (10 zile), % din lot	19 (76,0%)	11 (44,0%)
Cicatrizarea ulcerului (14 zile), % din lot	6 (24,0%)	11 (44,0%)
Cicatrizarea ulcerului (21 zile), % din lot	-	2 (8,0%)
Total pe lot %	25 (100%)	24 (96,0%)

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

Datele obținute demonstrează eficacitatea mai înaltă a tratamentului în lotul de bază comparativ cu lotul martor, ce s-a exprimat prin suprimarea mai precoce a sindromului algic și dispeptic. La includerea în schemă de tratament a soluției fiziologice ozonate s-a determinat accelerarea proceselor de cicatrizare a UD în comparație cu terapie în lotul martor: la pacienții cărora li s-a administrat soluție fiziologică ozonată la endoscopia de control s-a determinat cicatrizarea completă a defectului ulceros la a 10-a (n=19) și a 14-a (n=6) zi de tratament.

Comparând rezultatele eradicării infecției *H. pylori* în lotul de pacienți tratați cu asocierea soluției fiziologice ozonate și celor cu terapie de bază standard, s-a menționat faptul că la pacienții lotului de bază procentul de eradicare a constituit 96,0%, iar la pacienții lotului martor – 84,0%, corespunzător.

În procesul studiului efectuat a fost stabilit că, la pacienții lotului de bază și lotului martor tratamentul efectuat a produs inhibarea identică a funcției secretorii gastrice. Astfel, producția acidă bazală a diminuat de la 5,42±0,75 până la 1,60±0,58 mmol ( $p < 0,001$ ) la pacienții lotului de bază și de la 4,28±0,32 până la 1,76±0,28 mmol ( $p < 0,001$ ) în lotul martor.

Monitorizarea indicilor biochimici pe fondalul tratamentului cu soluție fiziologică ozonată nu a constatat devieri semnificative statistice de la indicii normei și în cazul dat se poate constata inofensivitatea remediului dat.

Dinamica indicilor de bază ale statusului imun la pacienți cu UD în procesul diverselor scheme de tratament este prezentată în tab. 2.

**Dinamica indicilor de bază ale statusului imun celular la pacienții cu UD în decursul diverselor scheme de tratament**

Indicii	Lotul de bază (n=25)		Lotul martor (n=25)	
	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
Leucocite, $10^9/l$	5,42±0,27	5,99±0,26**	5,11±0,25	5,58±0,27
Limfocite, %	22,38±0,29	26,53±0,28***	24,21±0,13	24,78±0,18
CD <sub>3+</sub> , %, $10^9/l$	51,6±0,28	54,2±0,26***	48,2±0,28	49,9±0,31
	0,77±0,11	0,79±0,09	0,77±0,29	0,78±0,27
CD <sub>4+</sub> , %, $10^9/l$	23,9±0,24	31,5±0,26***	24,8±0,36	25,9±0,37
	0,55±0,07	0,59±0,08	0,49±0,07	0,50±0,11
CD <sub>8+</sub> , %, $10^9/l$	18,1±0,22	21,7±0,26***	18,7±0,27	18,8±0,31
	0,43±0,08	0,49±0,07	0,43±0,09	0,49±0,13
IIR CD <sub>4+</sub> /CD <sub>8+</sub>	1,32±0,27	1,45±0,29	1,33±0,31	1,38±0,34

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

Din datele prezentate în tab. 1 se evidențiază că soluția fiziologică ozonată produce influență pozitivă asupra sistemului imun contribuind la majorarea indicilor de imunitate celulară, T-limfocitele s-au majorat de la 51,6±0,28% la 54,2±0,26% (cu 5,0%, p<0,001); T-helperi/inductori – de la 23,9±0,24% la 31,5±0,26%, (cu 31,7%, p<0,001); T-limfocite supresori s-au majorat de la 18,1±0,22% la 21,7±0,26%, (cu 19,9%, p<0,001). Dinamica pozitivă în conținutul T-limfocitelor se asociază inclusiv cu majorarea indicelui de imunoreglare de la 1,32±0,27 la 1,45±0,29. La pacienții lotului martor nu s-a observat dinamică pozitivă veridică a indicilor statusului imun, cu toate că s-au evidențiat anumite tendințe către ameliorare.

Modificări ale imunoglobulinelor claselor A, M, G și CD<sub>20+</sub> la pacienții lotului de bază și lotului martor în procesul tratamentului prin diverse scheme sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

**Modificări ale imunoglobulinelor claselor A, M, G și limfocitelor B la pacienții lotului de bază și lotului martor în procesul tratamentului prin diverse scheme**

Indicii	Lotul de bază (n=25)		Lotul martor (n=25)	
	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
IgA, g/l	2,46±0,10	2,31±0,13	2,47±0,14	2,38±0,16
IgM, g/l	0,94±0,07	1,18±0,11*	0,92±0,12	0,99±0,11
IgG, g/l	9,22±0,12	11,28±0,13***	9,8±0,7	10,01±0,5
CD <sub>20+</sub> , %	19,8±0,17	22,8±0,18***	21,4±0,29	22,0±0,36

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

În procesul tratamentului administrat la pacienții care au fost tratați cu asocierea soluției fiziologice ozonate au fost evidențiate modificări pozitive ale statusului imun umoral, astfel conținutul plasmatic IgA s-a micșorat de la 2,46±0,10g/l la 2,31±0,13 g/l (p>0,1), IgG – s-a majorat de la 9,22±0,12 la 11,28±0,13 g/l (p<0,001), B-limfocite - de la 19,8±0,17% la 22,8±0,18%, (cu 15,2%, p<0,001).

De menționat faptul că apariția recidivelor la pacienții tratați cu soluție fiziologică ozonată a fost observată în 16% cazuri, iar în lotul martor – în 28% cazuri.

Efecte secundare la întrebuițarea schemei cu terapie triplă au fost evidențiate cu aceeași frecvență în ambele loturi studiate și constituiau 8,0% în lotul de bază și 12,0%, în lotul martor, anularea tratamentului nefiind necesară. Astfel, administrarea soluției fiziologice ozonate pacienților cu UD permite obținerea unei vindecări rapide, micșorarea frecvenței recidivelor, ceea ce prezintă un efect economic important.

**Concluzii**

1. Asocierea terapiei triple standard a UD la pacienții vârstnici cu soluție fiziologică ozonată contribuie la cuplarea mai rapidă a sindromului dolo și dispeptic, diminuarea intensității modificărilor inflamatorii a mucoasei gastroduodenale, cicatrizării defectului ulceros.
2. Asocierea terapiei triple standard a UD la pacienții vârstnici cu soluție fiziologică ozonată produce mărirea tuturor indicilor imunității celulare practic până la nivelul indicilor la persoane sănătoase (p<0,001), mărirea cantității Ig M, G și micșorarea cantității Ig A.

**Bibliografie**

1. GEYER M, STAMENIC I, BUHLER H, BERTSCHINGER P. Epidemiology of gastrointestinal bleeding in the elderly. // Schweiz Rundsch Med Prax. 2006 May 10;95(19):757-65.

2. ИВАШКИН В. Т., ШЕПТУЛИН А. А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста. // РМЖ, Том 76, № 16, 1999, с. 769-72.

3. ЛАПИНА Т.Л. Фармакотерапия эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. // БОП-РМЖ, Том 5 № 2, 2003, с. 86.

## ACIDUL URSODEOIXICOLIC ÎN TRATAMENTUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

**Elina Berliba**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Summary

#### *Effect of Ursodeoxycholic Acid in therapy of liver alcoholic disease*

Ursodeoxycholic Acid (UDCA) has been shown to have hepatoprotective effects in various liver diseases. This drug has also been found to be effective in patients with alcoholic hepatitis, improving hepatic disease significantly. The aim of this study was to evaluate clinical and biochemical efficiency of UDCA in treating patients with alcoholic liver disease. In patients with chronic hepatitis of alcoholic genesis it was found that complex treatment with UDCA has a benefic effect on the evolution of clinical syndromes, markers of cytolysis and cholestasis comparing with patients who haven't receive this medicine, that demonstrates the hepatoprotective and anticholestatic action of ursodeoxycholic acid.

### Rezumat

Acidul ursodeoxicolic posedă acțiune hepatoprotectorie în leziunile hepatice de diferită genă, totodată având efect favorabil în tratamentul bolnavilor cu boală hepatică alcoolică, ameliorând semnificativ injuria hepatică. Obiectivul studiului este de a evalua eficacitatea clinică și biochimică a acidului ursodeoxicolic în tratamentul pacienților cu boală alcoolică a ficatului. La pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică s-a stabilit că tratamentul complex cu UDCA a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, marcherilor de citoliză și coleastăză, ceea ce confirmă efectul hepatoprotector și anticolestatic al acidului ursodeoxicolic.

### Actualitatea

Tratamentul bolii hepatice alcoolice este complex, fiind modulată în funcție de stadiul și de forma de boală în care a fost inițiat. Strategia terapeutică este dificilă, deoarece este influențată pe de o parte de particularitățile individuale, care întâmpină dificultăți în apreciere, datele prezente la etapa actuală fiind incomplete și, pe de altă parte, de dificultatea de determinare a severității etapei curente a maladiei. Kuntz E. (2002) menționează că în toate variantele de tratament rămân numeroase incertitudini, rezultatele studiilor clinice fiind contraversate [4].

În calitate de tratament patogenetic al hepatopatiei alcoolice au fost propuse mai multe preparate: glucocorticoizii, infliximabul, pentoxifilina, acidul ursodeoxicolic, fosfolipidele esențiale, ademetionina, silimarina, propiltiouracilul etc. [18]. Majoritatea autorilor se pronunță în favoarea tratamentului patogenetic al formelor progresate de boală, deoarece el permite nu numai regresarea leziunilor hepatice, dar și preîntâmpină cascada reacțiilor patologice cu risc vital pentru pacient [1,2,17]. Obiectivul tratamentului medicamentos este de a face să dispară sau să stopeze evoluția leziunilor anatomice create de alcool, avându-se în vedere implicarea mecanismului imun în progresiunea bolii, ca și tendințele extensive ale procesului de fibroză [9,20].

Definitorii în acest sens sunt studiile care propun utilizarea preparatelor acidului ursodeoxicolic (UDCA) în tratamentul hepatitei și al cirozei alcoolice [2,6,7,19].

Acidul ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) are efect favorabil în tratamentul bolnavilor cu boală hepatică alcoolică. Eficacitatea acidului ursodeoxicolic (UDCA) în terapia leziunilor