

observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții din grupul de control. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatriemia, scăderea răspunsului la diuretice și instalarea edemelor refractare la tratament diuretic, îndeosebi la pacienții cu SHR.

Concluzii

1. Depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.

2. În cirozele hepatice Clasa Child-Pugh C hemodinamică renală este deja compromisă și se caracterizează prin creșterea factorilor vasoconstrictori în absența ridicării valorilor creatininei și ureei endogene serice.

3. Azotemia în insuficiența renală acută din SHR nu atinge valori foarte înalte și nu este asociată de hipercalemie marcată.

4. Sinteza PGE2 în rinichi este treptat inhibată de perturbările hemodinamice renale odată cu avansarea cirozei hepatice, cea ce se traduce prin micșorarea valorilor PGE-1 în ser.

5. Se constată creșterea valorilor E1 ca cel mai marcat vasoconstrictor, cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică, clasa Child-Pugh C și îndeosebi la pacienții cu SHR.

6. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatriemie, prezența edemelor refractare la pacienții cu ascită marcată.

Bibliografie

1. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2005;9:715-32.
2. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004;126(5):1598-603.
3. Gattoni A, Marotta F, Vangieri B, et al. Hepatorenal syndrome. *Clin Ter.* 2004;155(9):375-89.

Lilia Vlasov

Catedra de Medicină Internă nr. 5

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Alecu Russo, 11

Tel.: 442191

Recepționat 16.04.2010

Eficacitatea antiinflamatorie și anti-*Helicobacter pylori* a ozonoterapiei în tratamentul bolii ulceroase

N. Bodrug¹, A. Nagara³, A. Zlatovcena², N. Antonova¹, V. Istrate², V. Bașcanschi², M. Ciobanu¹

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF “Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

³Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Anti-Inflammatory and Anti-*Helicobacter Pylori* Efficacy of Ozonotherapy in the Treatment of Ulcerous Disease

The aim of the study was to examine the effectiveness of ozonotherapy in eradicating *H. pylori* and its influence on histological structure of gastric and duodenal mucosa. 570 patients with *H. pylori* were examined and treated. All patients were treated in hospital. It was determined that the inclusion of ozonotherapy in the therapeutic complex of duodenal ulcer allows us to increase the efficiency by increasing the degree of eradication of *H. pylori* and the regenerative processes and, eventually, the scarring of ulcerous defect, diminishing the degree of inflammatory reaction of the mucosa, which leads to reduction of postulcerous sclerotic changes and scar expressivity.

Key words: ozonotherapy, ulcerous disease, *H. pylori*.

Противовоспалительная и анти-*Helicobacter Pylori* эффективность озонотерапии в лечении язвенной болезни

Целью исследования было изучение эффективности эрадикации *H. pylori* озонотерапией и её влияние на гистологическую структуру слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Обследовано 570 пациентов с *H. pylori*. Все пациенты лечились в стационаре. Было установлено, что включение озонотерапии в комплексное лечение язвы двенадцатиперстной кишки позволяет повысить эффективность лечения за счет повышения степени эрадикации *H. Pylori*, активации регенеративных процессов и уменьшения степени выраженности воспалительной реакции слизистой оболочки. И, как следствие, ускоряются сроки заживления язвенного дефекта, уменьшаются склеротические изменения и степень выраженности постязвенных рубцов.

Ключевые слова: озонотерапия, язвенная болезнь, *H. pylori*.

Introducere

Boala ulceroasă cu localizare duodenală sau gastrică este o afecțiune cronică recidivantă, evaluând cu acutizări și remisiuni, caracterizată prin prezența unui crater ulceros, ce produce

leziunile submucoasei gastrice sau duodenale, comparativ cu alterarea superficială a mucoasei – eroziuni.

Prevalența ulcerului duodenal în țările dezvoltate a populației adulte constituie 5-15%. Incidența ulcerului duodenal

prevalează de 4 ori mai frecvent, comparativ cu ulcerul gastric. Raportul femei-bărbați pentru ulcerul duodenal este de 2:1, dar fiind același și în ulcerul gastric.

Actualmente ca factori primordiali în declanșarea bolii ulceroase, conform datelor specialiștilor, se referă rolul *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidene, așa ca aspirina, ibuprofena, diclofenacul, voltarenul, etc.

Realizarea corelației dintre *H. pylori* și dezvoltarea ulcero-genezei se consideră o realizare semnificativă a secolului trecut în medicină. Prezența *H. pylori* în stomac se determină la 90% pacienți cu ulcer duodenal, dar cu o incidență mai rară - în cazul ulcerului gastric. Aceste bacterii pot provoca inflamații în peretele stomacului, facilitând astfel impactul cu conținut violent asupra mucoasei sale. Spectrul influenței nefavorabile ale *H. pylori* asupra mucoasei stomacului și duodenului este suficient de divers. Aceste bacterii produc o serie de enzime (ureaza, proteaza, fosfolipaza), distrugând bariera protectoare ale mucoasei, precum și diverse citotoxine. Cele mai patogene sunt tulpinile *H. pylori* - producătoare de citotoxină vacuolizată, ce induc la formarea vacuolelor citoplasmice și moartea celulelor epiteliale și tulpina-CagA, genă expresivă asociată cu citotoxină. Această genă codifică proteina, care are un efect direct dăunător asupra mucoasei stomacului. *H. pylori* contribuie la eliberarea interleukinelor în mucoasa gastrică, a enzimelor lizozomale, factorului de necroză tumorală, ce determină dezvoltarea proceselor inflamatorii în mucoasa gastrică.

În prezent, sunt elaborate metode extrem de eficiente de tratament al bolilor induse de *H. pylori*. Cu toate acestea, se apreciază unele deficiențe grave, așa ca: apariția de tulpini de *H. pylori* rezistente la antibiotice și, prin urmare, necesitatea elaborării de noi agenți antibacterieni. O consecință a acțiunii nediferențiate a preparatelor antibiotice - pot provoca dezvoltarea disbiozei; concomitent, frecvent se invocă reacțiile adverse la antibiotice; în paralel, costul tratamentului rămâne ridicat și se află în continuă majorare.

Toate acestea induc necesitatea identificării unor noi metode și abordări pentru tratamentul acestei patologii.

Scopul studiului: studierea eficacității ozonoterapiei în eradicarea *H. pylori*, precum și influenței ozonoterapiei asupra structurii histologice ale mucoasei gastrice și duodenale.

Material și metode

Au fost examinați și tratați 570 pacienți cu *H. pylori*. Toți pacienții au fost tratați în staționar. Toți bolnavii au primit alimentație dietetică (dieta numărul 1, 1b conform clasificării Institutului de Nutriție al Academiei de Științe Medicale). Pacienților li se oferea un mod de odihnă fizic și psihic.

Toți pacienții, în funcție de terapia administrată, au fost divizați în două loturi, primul lot a inclus 283 de pacienți, care au urmat terapia convențională, triploterapie antiulceroasă, iar al doilea lot - 287 de pacienți, au fost tratați cu ozonoterapie, în absența preparatelor antibacteriene. Au fost utilizate următoarele metode de terapie cu ozon:

- Perfuzie intravenoasă de Sol. NaCl 0,9% ozonată;
- Uleiuri ozonate per os;
- Apă potabilă ozonată per os.

Serul fiziologic ozonat a fost obținut prin sparging de amestec ozon-oxigen, cu concentrația de ozon dizolvată 3-4 mg/l, volumul soluției fiind de 400 ml. Astfel, o singură doză de ozon a fost echivalentă cu 1,2 - 1,6 mg. Cursul tratamentului a fost repartizat în 10 proceduri de ozonoterapie. Inițial procedurile se efectuau zilnic. Serul fiziologic ozonat fiind injectat intravenos, prin picurare, cu rata obișnuită de administrare (aproximativ 60 de picături pe minut). Soluția fiziologică ozonată se pregătea ex temporo și necesita administrarea imediată după ozonare (timpul de menținere a concentrației terapeutice de ozon).

Uleiul ozonat a fost pregătit în condiții speciale, fiind un amestec de uleiuri minerale, tratate cu ozon. Uleiul ozonat s-a administrat de 3 ori pe zi, cu 30 - 40 minute înainte de masă, câte o linguriță în termen de 2 săptămâni.

Apă ozonată se pregătea prin sparging de amestec ozon-oxigen, cu concentrația ozonului de 60-100 mg/l în apă distilată, în vase speciale, cu obținerea concentrației de ozon dizolvat în apă de 6 mg/l. Apa se administra de 3 ori pe zi, înainte de mese, câte 200 ml.

A fost efectuată o analiză comparativă a rezultatelor utilizării ozonoterapiei și schemei de tratament standard cu eradicarea *H. pylori*.

În regiunea antrală a mucoasei gastrice, *H. pylori* a fost depistat la toți pacienții. În corpul stomacului *H. pylori* a fost estimată în 35,1% cazuri, dar în mucoasa duodenului - numai în 3% cazuri.

Evaluarea rezultatelor tratamentului corespunzător perioadei de remisiune clinică și endoscopică, duratei cicatrizării ulcerului și gradului de eradicare a *H. pylori* a stabilit, că la utilizarea terapiei cu ozon s-a observat o reducere mai precoce a sindromului algic și dispeptic, la a 4 și 6-a zi de tratament respectiv. Utilizarea ozonoterapiei a contribuit la faptul, că la un număr mai evident de pacienți la finele tratamentului au dispărut semnele asociate de gastrită și duodenită. Ca urmare a ozonoterapiei s-a majorat procentul de eradicare a *H. pylori* la nivelul mucoasei gastrice în 98% cazuri, comparativ cu 67% în schema standard.

Concomitent, s-a constatat, că la utilizarea preparatelor antibacteriene au survenit efecte adverse ale mucoasei stomacului și duodenului, cu efect iritant. Aceasta se manifestă prin dificultatea realizării simultane de epitelizare a ulcerului, eradicare a *H. pylori* și remisiunea endoscopică.

La administrarea ozonoterapiei semnificativ s-a redus numărul complicațiilor în curs de dezvoltare, de la 34 (17,6%) în terapia convențională, până la 9 (3,13%) - la utilizarea ozonoterapiei.

A fost estimat impactul general al ozonoterapiei. Astfel, până la tratament, testele clinice și biochimice au fost în limitele normei. După efectuarea ozonoterapiei s-a observat devierea unor parametri în cadrul normei. În special, s-a determinat reducerea numărului leucocitelor și neutrofilelor nucleare ($p < 0,01$), reducerea VSH ($p < 0,05$).

La finele tratamentului s-a redus nivelul γ -globulinei, fibrinogenei, β -lipoproteidelor, transaminazelor (ALT, AST) ($p < 0,05$), bilirubinei și ale glucozei sanguine ($p < 0,01$). Toți pacienții, aflați sub supraveghere, au fost supuși examinării

endoscopice a stomacului și duodenului. A fost observată micșorarea precoce a hiperemiei mucoasei gastrice și duodenale pe fundal de terapie cu ozon, combinată cu datele descrise anterior - un procent mai înalt de apariție a remisiunii endoscopice pe fundalul administrării ozonoterapiei.

La examenul endoscopic s-a evidențiat prezența la 90,7% dintre pacienți a leziunii mucoasei gastrice și la 62,8% - duodenale. La examinarea microscopică a mucoasei a fost estimată înălțimea suprafeței - a superficial faviolar, infiltrarea lui de limfocitele interepiteliale. S-a investigat capacitatea funcțională a superficial faviolar superficial, în special secreția fucoglicoproteidelor. În lamina propria a mucoasei a fost estimată infiltrarea și componentele sale individuale: plasmocite, limfocite, neutrofile. S-a studiat microcirculația mucoasei. Datele sunt prezentate, ca o comparație a două tipuri de tratament antihelicobacter: cu și fără utilizarea ozonoterapiei.

Până la tratament, la toți pacienții cu semne de gastrită, înălțimea epitelului superficial a fost redusă. După efectuarea tratamentului antihelicobacter a crescut înălțimea mucocitelor. Cu toate acestea, numai la pacienții tratați cu ozonoterapie înălțimea epitelului superficial s-a schimbat veridic ($p < 0,001$). Așadar, la utilizarea ozonoterapiei majorarea înălțimii epitelului superficial a fost mai evidentă. În acest caz se manifestă efect regenerativ al ozonoterapiei asupra mucoasei.

La detectarea majorării înălțimii epitelului superficial a mucoasei gastrice, se investiga și capacitatea funcțională a acestuia. La administrarea ozonoterapiei s-a constatat o creștere semnificativă a activității funcționale a epitelului superficial ($p < 0,001$).

A fost studiată și compoziția celulară a stromei mucoasei gastrice.

Până la tratamentul administrat, la pacienții cu gastrită, s-a estimat majorarea numărului celulelor plasmatică, comparativ cu pacienții sănătoși ($p < 0,001$). După tratamentul efectuat cu utilizarea ozonoterapiei, gradul de infiltrare plasmocitară a scăzut cu o veridicitate înaltă ($p < 0,001$).

În cazul gastritei s-a determinat un nivel crescut al limfocitelor interepiteliale, cu diminuarea lui la finele tratamentului, preponderent la pacienții, care au urmat ozonoterapie, care a fost veridic argumentat. În cazul gastritei cu absența atrofiei în regiunea antrală a stomacului s-a estimat diminuarea numărului limfocitelor interepiteliale de la 154,8 până la 1000 ($p < 0,001$).

Ar trebui de remarcat faptul, că plasmocitele și limfocitele sunt celule imunocompetente. Reducerea numărului celulelor imunocompetente poate fi considerată, ca o manifestare a acțiunilor imunomodulatoare ale ozonoterapiei.

Una dintre caracteristicile mai importante ale gastritei active, induse de *H. Pylori*, se consideră infiltrarea mucoasei gastrice cu granulocite neutrofile.

La pacienții examinați s-a apreciat o creștere semnificativă a numărului de granulocite neutrofile. La finalizarea curei de tratament cu eradicarea *H. Pylori*, numărul de granulocite neutrofile a scăzut semnificativ ($p < 0,001$), atât la administrarea ozonoterapiei, cât și în absența ei ($p < 0,001$).

De asemenea, în urma studiului a fost stabilită o reducere mai expresivă a numărului de neutrofile la pacienții, care au urmat ozonoterapie.

La evaluarea dimensiunilor capilarelor mucoasei gastrice, s-a constatat o diminuare a mărimii capilarelor la finele tratamentului, cu o veridicitate semnificativă preponderent la bolnavii, care au urmat ozonoterapie ($p < 0,001$). Modificări similare apar și în venulele mucoasei gastrice.

E necesar de remarcat faptul, că în toate cazurile comparative ale tratamentului de eradicare a *H. Pylori* cu ozonoterapie și în absența ei, s-a determinat o eficacitate mai semnificativă a impactului în tratamentul cu utilizarea de ozon, la evaluarea indicilor mucoasei gastrice și duodenale. La majoritatea cazurilor se estimează o veridicitate majoră a diferențelor ($p < 0,001$).

Concluzii

1. Includerea ozonoterapiei în tratamentul complex al ulcerului duodenal ne permite majorarea eficacității terapiei, a gradului de eradicare a *H. pylori*, activizării proceselor regenerative și a termenului de cicatrizare a defectului ulceros.

2. Metoda ozonoterapiei determină micșorarea gradului reacției de inflamație a mucoasei, ce induce la diminuarea expresivității schimbărilor sclerotice și cicatriciale post-ulceroase.

Bibliografie

- 2nd International Symposium on Ozone Applications. Abstracts. Ozone in Medicine. Part 2. Havana. 1997.
- Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999;56(4):270-9.
- Bocci V. Ozonotherapy today. Proceedings of the 12-th World Congress of the International Ozone Association. Lille. 1995;13-27.
- Miura T, Suzuki S, Sakurai S, et al. Structure elucidation of ozonated olive oil. Proceedings of the 15-th World congress. London. 2001;72-77.
- Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nd ed. Heidelberg: Karl F. Haug Publishers. 1994;178.
- Каратаев СД, Максимов ВА, Чернышев АЛ. Озонотерапия язвенной болезни 12-перстной кишки. 3-я Всерос. науч. практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». 1998;109-110.
- Контрощикова КН. К вопросу о биорегуляторном эффекте озона. 3-я Всерос. науч.-практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». 1998;12-13.
- Максимов ВА, Каратаев СД, Чернышев АЛ. Озонотерапия в гастроэнтерологии (обзор). *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 1998;2:28-31.
- Максимов ВА, Чернышев АЛ, Каратаев СД. Озонотерапия. М. 1998;14.
- Максимов ВА, Щербина ТМ. Использование озона в лечении пациентов с гастродуоденальной патологией и сахарным диабетом. 1-й Российский съезд геронтологов и гериатров. Самара, 1999;192.
- Озон в биологии и медицине. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научно-практической конференции, Н. Новгород, 1995. Н. Новгород. 2000.
- Миненков АА, Филимонов РМ, Покровский ВИ, и др. Основные принципы и тактика озонотерапии (Пособие для врачей). 2000;40.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor
Catedra Medicină internă nr. 6
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. A. Pușkin, 51
Tel.: 227773

Recepționat 16.04.2010