

Influența ozonoterapiei asupra statutului imun umoral și celular la pacienții cu ulcer duodenal

N. Bodrug¹, C. S. Berghea Neamțu², B. M. Neamțu², M. Țiberneac³, V. Parasca³, M. Ciobanu³, D. Babră¹

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Influence of Ozonotherapy on Humoral and Cellular Immunity in Patients with Duodenal Ulcer

The study included 180 patients with chronic duodenal ulcer *H. pylori* associated in exacerbation. The patients underwent: physical examination, laboratory diagnosis fibrogastroscopy and laboratory exams for *H. pylori*. Under the influence of ozonotherapy both cellular and humoral components of the immune status were stimulated. Sometimes the effects of ozonotherapy occurred 6 weeks after the treatment. It was established that the inclusion of ozonotherapy with the standard treatment contributed to the increase of *H. pylori* eradication.

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

Влияние озонотерапии на показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных с дуоденальной язвой

В исследование были включены 180 больных хронической язвой двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и положительной *H. pylori*. Изучено влияние озонотерапии на клеточные и гуморальные звенья иммунитета. При исследовании иммунного статуса наблюдалась активация Т- и В-клеточного ответа. Эффективность озонотерапии наблюдалась через 6 недель после окончания лечения. Было установлено, что включение озонотерапии в базисное лечение способствовало увеличению эрадикации *H. pylori*.

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

Introducere

Boala ulceroasă este o problemă majoră medicală și socio-economică de sănătate publică, fiind în permanentă creștere și cauzând o morbiditate. Maladia ulceroasă, în pofida numeroaselor studii efectuate privind diagnosticul și tratamentul, continuă a fi o problemă actuală a medicinei contemporane. Actualitatea este reflectată de analiza datelor epidemiologice, având o incidență majoră a patologiei, în special la persoanele apte de muncă.

Concepția contemporană în patogeneza ulcerului peptic constituie modificarea raportului între factorii de agresiune și factorii de protecție a mucoasei gastroduodenale. Principalul factor de protecție a mucoasei îl constituie integritatea membranelor celulare, dependente de densitate, hidrofilitate, gradul de oligamerizare a proteinelor membranare, cu dereglarea în diverse maladii.

Conform ultimelor cercetări științifice s-a demonstrat cert implicarea *Helicobacter pylori* în etiopatogeneza bolii ulceroase. Aceste bacterii pot provoca inflamații în perețele stomacului, facilitând astfel impactul cu conținut violent asupra mucoasei sale. Spectrul efectelor adverse ale *Helicobacter pylori* pe mucoasa stomacului și duodenului, sunt suficient de diverse. Cele mai patogene sunt tulpinile *Helicobacter pylori* - producătoare de cytotoxină vacuolizată, ce duc la formarea de vacuole citoplasmice și pierderea celulelor epiteliale, și a tulpinei-CagA, a genei asociate cu cytotoxină. *Helicobacter pylori* contribuie la eliberarea în mucoasa gastrică a interleukinelor, enzimelor lizozomale, factorului de necroză tumorală, ce determină dezvoltarea proceselor inflamatorii în mucoasa gastrică.

Printre factorii, care afectează mucoasa gastro-duodenală, un rol primordial revine dereglărilor sistemului imun local și general.

Deaceea necesitatea noilor principii în tratamentul bolnavilor cu maladie ulceroasă, cu intensificarea proceselor de regenerare reprezintă o problemă actuală.

Scopul studiului: determinarea rolului și posibilităților ozonoterapiei în corecția dereglărilor statutului imun la pacienții cu maladie ulceroasă.

Material și metode

În studiu au fost incluși 180 pacienți cu ulcer cronic duodenal în stadiul de acutizare, *H. pylori* asociat. Bolnavilor din studiu li s-au efectuat: examenul obiectiv, diagnosticul de laborator fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS), studiul de laborator al *H. pylori*.

Cantitatea imunoglobulinelor IgA, IgM, Ig G a fost studiată prin metoda imunodifuziei radiale în gel (după G. Mancini).

În dependență de caracterul curei administrate, bolnavii au fost divizați în două loturi: primul lot (n-105), administrau terapia triplă antiulceroasă. Al doilea lot l-au constituit 75 de pacienți, tratați cu ozonoterapie, în absența preparatelor antibacteriene. Lotul bolnavilor investigați au fost identice după sex, vârstă și greutatea evoluției maladii.

S-au folosit următoarele metode de terapie cu ozon:

- perfuzie intravenoasă de Sol. NaCl ozonată;
- ingerarea de uleiuri ozonate;
- apă potabilă ozonată per os.

Serul fiziologic ozonat a fost obținut prin combinarea - diluarea amestecului ozon-oxigen, a concentrației de ozon în

intervalul 60 - 100 mg/l, în soluție izotonică sterilă de NaCl, care solicită o concentrație de ozon dizolvată de 3-4 mg/l. Volumul de soluție era de 400 ml. Astfel, o singură doză de ozon a fost egală cu 1,2 - 1,6 mg. Cursul tratamentului a fost repartizat în 10 proceduri de ozon. La începutul tratamentului perfuziile se efectuau zilnic. Serul fiziologic ozonat era injectat în venă, prin picurare, cu rata obișnuită de administrare (aproximativ 60 de picături pe minut). Soluție fiziologică ozonată se pregătea ex temporo și necesita administrarea imediată după ozonare (timpul de menținere a concentrației terapeutice de ozon).

Uleiul ozonat se pregătea în condiții speciale, dintr-un amestec de uleiuri minerale, tratate cu ozon. Uleiul ozonat era administrat de 3 ori pe zi, cu 30 - 40 minute înainte de masă, câte o linguriță în termen de 2 săptămâni.

Apă oxigenată se pregătea prin diluarea amestecului 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, se prescria de 3 ori pe zi, înainte de mese, câte 200 ml.

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

Rezultate și discuții

La toți pacienții în mucoasa gastrică a regiunii antrale, a fost detectat *Helicobacter pylori*. În corpul stomacului *Helicobacter pylori* a fost depistat la 35,1% dintre pacienți, pe mucoasa ulcerului duodenal, doar la 3% dintre bolnavi.

La evaluarea rezultatelor tratamentului, conform perioadei de remisie clinică și endoscopică, duratei cicatrizării ulcerului și gradului de eradicare a *Helicobacter pylori* a fost stabilit, că la utilizarea terapiei cu ozon, s-a observat o reducere mai rapidă a sindromului algic și dispeptic, la a 4 și a 6-a zi de tratament respectiv. Utilizarea ozonoterapiei a dus la faptul, că la un număr mai mare de pacienți, la finele tratamentului au dispărut semnele asociate de gastrită și duodenită. Ca urmare a tratamentului cu ozon, s-a majorat procentul de eradicare a *Helicobacter pylori* la nivelul mucoasei gastrice în 98% dintre cazuri, comparativ cu 67% din schema standard.

Concomitent, s-a constatat, că la utilizarea preparatelor antibacteriene au survenit efecte adverse pe mucoasa stomacului și ulcerului duodenal, cu efect iritant. Acestea s-au manifestat prin dificultatea realizării simultane de epitelizare a ulcerului, eradicarea *Helicobacter pylori* și remisiei endoscopice.

La administrarea ozonoterapiei, s-a redus semnificativ numărul de complicații 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 indicii investigațiilor clinice și biochimice au fost în limite normale. După efectuarea ozonoterapiei, s-a apreciat o variabilitate la unii parametri în limitele normei. În special, s-a estimat diminuarea numărului leucocitelor și neutrofilelor nucleare ($p < 0,01$), reducerea VSH ($p < 0,05$); reducerea γ -globulinei, fibrinogenului, β -lipoproteinelor și transaminazelor (alanin și acidul aspartic), ($p < 0,05$); bilirubinei și glucozei sanguine ($p < 0,01$).

La toți pacienții, aflați sub supraveghere, li s-a efectuat examinarea endoscopică a stomacului și bulbului duodenal 12. S-a estimat diminuarea precoce a hiperemiei mucoasei gastrice și duodenale la finele ozonoterapiei, ce corespund datelor descrise preventiv, procentul major de cicatrizare, la administrarea ozonoterapiei.

La examinarea endoscopică s-a evaluat afectarea mucoasei stomacului la 39,2% dintre pacienți, iar la 62,8% s-au determinat leziuni ale bulbului duodenal.

La examinarea microscopică a mucoasei a fost estimată înălțimea suprafeței epitelului superficial și infiltrarea limfocitelor mezepiteliale. A fost studiată capacitatea funcțională a epitelului superficial, în special, secreția fukoglicoproteinelor. În placa proprie a mucoasei s-a estimat infiltrarea și componentele sale individuale: plasmocitele, limfocitele, neutrofilele. A fost studiată microcirculația mucoasei. Rezultatele au fost evaluate prin comparația tratamentului de eradicare a *Helicobacter pylori*, administrat: ozonoterapia și în absența administrării ozonului.

Până la tratament, la toți pacienții cu simptome de gastrită, a fost apreciată reducerea înălțimii epitelului superficial. După administrarea tratamentului de eradicare, se majora înălțimea mucocitelor. Cu toate acestea, numai la pacienții, care au urmat ozonoterapie, se aprecia o dinamică de evaluare a înălțimii epitelului de suprafață ($p < 0,001$). Astfel, în acest caz, se determină efectul regenerativ al ozonului asupra mucoasei.

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

Rezultatele obținute în urma studiului efectuat, au evidențiat influența pozitivă a ozonoterapiei la pacienții cu maladie ulceroasă, asupra sistemului imun celular și umoral.

Au fost evaluați indicii imunității umorale, cum ar fi nivelul în sânge a IgG, IgA, IgM, IgE, al complexelor imune circulante. Indicatorii imunității celulare evaluate, absolute și procentuale, fiind: celule CD3 (T-limfocite mature), celule CD4 (T-helper), celule CD8 (T-supresoare), celule CD72 (B limfocite), CD 16 (NK-celule), raportul dintre CD4/CD8 celule, activitatea fagocitară a leucocitelor.

Monitorizarea indicilor imunologici cu evaluarea rezistenței nespecifice la pacienții, care au urmat ozonoterapie, a relatat majorarea activității leucocitare fagocitare.

S-a constatat, că până la tratament la toți pacienții examinați, au fost aproape de 2 ori mai redus numărul de IgG. După tratamentul standard, concentrația Ig G s-a majorat relativ ($p > 0,05$), cu o majorare veridică peste 6 săptămâni de tratament. Administrarea ozonoterapiei deasemenea a indus o majorare nesemnificativă a concentrației IgG după tratament ($p > 0,05$), dar cu o creștere veridică după 6 luni de tratament ($p < 0,001$).

Investigarea complexelor imunocirculante (CIC) a fost efectuată conform cu 2 metode. La evaluarea CIC s-a estimat diminuarea indicelui până la tratament, comparativ cu datele normative ($p < 0,001$) și nemodificarea CIC după tratamentul triplu administrat.

La efectuarea ozonoterapiei, numărul CIC s-a majorat de la 0,03 până la 0,04 (norma 0,04) un. dens. opt.

La evaluarea verigii celulare a statusului imun a fost stabilită majorarea concentrației absolute a limfocitelor T (CD3) până la tratament ($p < 0,001$). Tratamentul antihelicobacter standard nu a indus o schimbare evidentă a cantității celulelor CD3, cu menținerea cantității celulelor CD3 majorate atât la finele tratamentului și peste 6 săptămâni ($p < 0,05$). În același timp pe fundalul ozonoterapiei s-a determinat o diminuare evidentă a cantității celulelor CD3 până la normă.

Concentrația absolută a celulelor CD4 a fost elevată ($p < 0,001$). Tratamentul standard nu a contribuit la o variație considerabilă a numărului celulelor CD4. Cantitatea lor era majorată la finele tratamentului și peste 6 săptămâni ($p < 0,01$). Pe fundalul ozonoterapiei, cantitatea celulelor CD4 a diminuat neesențial, persistând majorat comparativ cu indicii normei. În pofida acestui fapt, peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului cantitatea celulelor CD4 s-a micșorat considerabil, fiind în limitele normei ($p > 0,05$).

T-helperii, fiind răspunzători de detectarea antigenului, elimină γ -interferon, ce activează macrofagii și contribuie la lichidarea eficace a paraziților intracelulari (E. S. Golub, 1991).

Concentrația relativă a celulelor CD8 (T-supresoare/T-killer) până la tratament a fost evident diminuat, în comparație cu valorile normei ($p < 0,01$). După tratamentul administrat standard, cantitatea celulelor CD8 s-a majorat ($p < 0,05$), persistând diminuat peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului.

Efectuarea ozonoterapiei a contribuit la o majorare mai evidentă a cantității celulelor CD8 ($p < 0,001$), fiind diminuate după tratament comparativ cu valorile normei ($p < 0,001$).

Concentrația relativă a celulelor CD16 (NK-celule-killeri naturali) până la tratament, fiind în limitele normei. Tratamentul antihelicobacter standard nu a contribuit la o variație evidentă a cantității celulelor CD16. Administrarea ozonoterapiei a contribuit la o majorare evidentă a celulelor CD16 ($p < 0,001$). Peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului, concentrația relativă a celulelor CD16 a revenit la valorile normei.

Concentrația absolută a celulelor CD16 până la tratament a fost majorat, comparativ cu valorile normei ($p < 0,05$). După

efectuarea tratamentului antihelicobacter standard, concentrația celulelor CD16 a diminuat până la valorile normei. Pe fundalul ozonoterapiei s-a estimat majorarea concentrației celulelor CD16 practic de 2 ori ($p < 0,001$), fiind același și peste 6 săptămâni de la finele tratamentului. S-a determinat normalizarea concentrației limfocitelor B, inițial fiind diminuate. Raportul celulelor CD4, CD8, indicele activității fagocitare a leucocitelor la finele tratamentului s-a normalizat.

Concluzii

Așadar, sub influența ozonoterapiei se determină stimularea verigii atât celulare, cât și umorale a statusului imun. La evaluarea imunității celulare s-a estimat activizarea răspunsului T și B-celular. Uneori manifestările eficacității ozonoterapiei au loc peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului. S-a stabilit, că asocierea ozonoterapiei la tratamentul standard a contribuit la majorarea eradicării *H. pylori*.

Bibliografie

1. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999;56(4):270-9.
2. Larini A, Aldinucci A, Bocci V. Ozone as a modulator of the immune system. 15th Ozone World Congress, London. 2001;1-10.
3. Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nd ed. Heidelberg: Karl F. Haug Publishers. 1994;1-178.
4. 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.
5. 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.
6. Масленников ОВ, Контрощикова КН. Озонотерапия внутренних болезней. Пособие для врачей. Нижний Новгород. 1999.
7. Озон и методы эфферентной терапии в медицине: тезисы докладов 4-й Всероссийской научно-практической конференции. Н. Новгород. 2000.
8. Миненков АА, Филимонов РМ, Покровский ВИ, и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. (Пособие для врачей). 2000;40.
9. Перетягин СЛ, Бояринов ГА, Зеленов ДМ. и др. Техника озонотерапии (Методические рекомендации). Н. Новгород. 1991.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. A. Puskin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ro

Recepționat 16.04.2010