

615.83

E20

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
*NICOLAE TESTEMIȚANU*

N. BODRUG D. BARBA  
V. ISTRATI A. BOTEZATU

# **Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină**

**Monografie**

CHIȘINĂU  
2012

615.8  
320

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU

CATEDRA MEDICINĂ INTERNĂ Nr. 6

N. BODRUG D. BARBA  
V. ISTRATI A. BOTEZATU

# Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină

Monografie

710639

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»  
Biblioteca Științifică Medicină

SL2

Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2012

CZU 615.835

B 61

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF  
*Nicolae Testemițanu*, proces-verbal nr.2 din 17.02. 2011

**Autori:** *Nicolae Bodrug*, dr. hab. med., profesor universitar  
*Doina Barba*, dr. med., conferențiar universitar  
*Viorel Istrati*, dr. med., șef secție Chirurgie endoscopică, Spitalul Clinic al MS RM  
*Adriana Botezatu*, medic internist

**Recenzenți:** *Serghei Matcovschi*, dr. hab. med., profesor universitar  
*Valeriu Istrati*, dr. hab. med., profesor universitar

Monografia în cauză, amplu prezentată are menirea de a fi un ghid util, un important suport teoretic și aplicativ pentru studenți, rezidenți și medici practicieni de diferite specializări prin faptul că conține un volum semnificativ de informație: medicină internă, medicină de familie, chirurgie, cosmetologie, etc., excelând prin sinteza datelor utilizate atât practic, cât și terapeutic. Autorii acestei lucrări au elucidat într-o manieră accesibilă și optimală spectrul metodelor de administrare și multitudinea domeniilor de aplicare a ozonoterapiei cu interpretarea lor clinică.

**Redactor:** *Lidia Cissa*

**Machetare computerizată:** *Vera Florea*

#### DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

**Bodrug, N.**

Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină: Monografie/ N. Bodrug și alții; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. – Ch.: *Medicina*, 2012. – 116 p.

Bibliografie: p.115 (24 ex.) – 50 ex.

ISBN 978-9975-113-42-7.

615.835

B 61

ISBN 978-9975-113-42-7

© CEP *Medicina*, 2012

© N. Bodrug și alții, 2012

## CUPRINS

Introducere.....	4
<b>Capitolul 1.</b> Cerințele față de dotarea tehnică și metodele ozonoterapiei.....	6
1. Dotarea tehnică.....	6
1.1. Metodele ozonoterapiei.....	7
<b>Capitolul 2.</b> Efectele acțiunii ozonoterapiei.....	11
<b>Capitolul 3.</b> Ozonoterapia în tratamentul hepatitelor virale și a infecțiilor herpetice.....	23
3.1. Utilizarea ozonului medical în tratamentul complex al hepatitelor virale.....	23
3.2. Alterarea microflorei intestinale la pacienții cu hepatită virală și corijarea acesteia cu ajutorul ozonului medical.....	32
3.3. Ozonoterapia în tratamentul infecțiilor cu virusul herpetic.....	39
<b>Capitolul 4.</b> Aplicațiile ozonoterapiei în gastroenterologie.....	51
4.1. Ozonoterapia în tratamentul afecțiunilor Helycobacter dependente.....	51
4.2. Ozonoterapia în afecțiunile intestinale.....	54
4.3. Pancreatita acută.....	57
4.4. Pancreatita cronică.....	60
4.5. Colecistita acută.....	62
4.6. Colecistita cronică.....	64
<b>Capitolul 5.</b> Ozonoterapia în tratamentul complex al patologiilor sistemului cardio-vascular.....	68
5.1. Boli ischemice ale cordului.....	68
5.2. Boala hipertonică.....	71
5.3. Aritmii cardiace.....	75
5.4. Miocarditele.....	75
<b>Capitolul 6.</b> Terapia cu ozon în diabet zaharat.....	77
<b>Capitolul 7.</b> Tratamentul prin ozonoterapie în maladiile dermato-venereologice.....	92
7.1. Aplicarea ozonului medical în dermatologie.....	92
7.2. Aspecte clinice ale ozonoterapiei în dermatologie.....	96
7.3. Terapia cu ozon în dermatocosmetologie.....	102
<b>Capitolul 8.</b> Terapia complexă cu ozon în oftalmologie.....	107
Bibliografie.....	115

## INTRODUCERE

Pentru prima dată, ozonul ca remediu antiseptic a fost încercat de A. Wolff încă în a. 1915, în timpul primului război mondial. În următorii ani, treptat, se acumulau date referitoare la utilizarea eficace a ozonului în tratamentul diferitor boli care se raportau în cadrul diverselor conferințe internaționale și publicații în jurnalele de specialitate. A fost creată Asociația Internațională a Ozonoterapeuților, câteva firme în diferite țări ale lumii au inițiat elaborarea în serie a instalațiilor pentru ozonoterapie.

Timp îndelungat s-au utilizat cu predilecție metodele ozonoterapiei, vizavi de contactul direct al ozonului cu suprafețele externe și diferite cavități ale corpului. S-a demonstrat că amestecul de gaze oxigen-ozon, cu concentrații mari ale ozonului (60–80 mg/l), este eficient în prelucrarea rănilor puternic contaminate, cu cicatricizare îndelungată, a gangrenelor, decubitusurilor, arsurilor, afecțiunilor micotice ale pielii etc. Ozonul în concentrații mari de asemenea poate fi utilizat ca remediu pentru stoparea hemoragiei, iar în concentrații mici favorizează epitelizarea și cicatricizarea. În tratamentul colitelor, proctitelor, fistulelor și altor afecțiuni intestinale se practică administrarea intrarectală a amestecului de gaze oxigen-ozon. Ozonul, dizolvat în soluție fiziologică, este cu succes utilizat în peritonite cu scop de sanare a cavității abdominale, iar apa distilată ozonată – în chirurgia maxilară etc.

În ultimul deceniu, pe prim plan s-au situat metodele ce țin de administrarea parenterală (intravenoasă, intramusculară, intraarticulară, subcutanată) a dozelor terapeutice de ozon – ozonoterapia sistemică. Pentru administrarea intravenoasă, se utilizează ozonul dizolvat în soluție fiziologică sau în sângele bolnavului. De menționat că concentrația terapeutică a ozonului la administrarea parenterală este considerabil mai mică decât cea toxică. În practica medicală de peste hotare, pentru introducerea parenterală a ozonului se utilizează, cu predilecție, autohemoterapia minoră și majoră. În țara noastră, se practică, preponderent, soluțiile fiziologice ozonate. Ozonoterapia se aplică cu succes, practic, în toate domeniile medicinei: în tratamentul afecțiunilor inflamatorii acute și cronice, sepsis, infecții virale, boli reumatice, dereglări circulatorii, intoxicații de diversă etiologie, în practica dermato-venerologică și stomatologică, reabilitarea medicală, cosmetologie ș.a.

Efectul terapeutic al ozonului, administrat parenteral, nu este condiționat de acțiunea directă a ozonului asupra microorganismelor, toxinelor sau asupra celulelor patologic modificate, ci de activarea sau corelarea unui șir întreg de procese biochimice. Ozonoterapia sistemică se caracterizează prin efect imunomodulator pronunțat, cu o capacitate de activare a sistemelor, de protecție, antioxidant și detoxifiant al organismului, de intensificare a microcirculației și respirației tisulare etc, adică contribuie la îmbunătățirea homeostazei organismului.

”Durata de viață” a ozonului în mediile biologice este extrem de redusă din cauza reactivității ridicate. Deosebit de rapid ozonul interacționează cu legăturile duble ale acizilor grași nesaturați și cu esterii lor complecși cu formarea grupelor biologice funcțional active – ozonide. O serie de cercetări clinice și de laborator sugerează ideea că în ozonoterapia sistemică metaboliții activi sunt reprezentați de ozonide. Ozonidele reprezintă oxidanți slabi, mult mai slabi decât peroxidul de hidrogen. Mecanismul activității fiziologice a ozonidelor în organism depinde de cinetica unui număr mare de reacții fermentative care până în prezent este puțin studiat.

Reacțiile adverse ale ozonoterapiei, în mare parte, sunt ca o continuare a acțiunii ei terapeutice. De aceea, ozonul este contraindicat pacienților cu hipocoagulabilitate a sângelui, ictus hemoragic și alte hemoragii interne, hipertireotoxicoză și spasmofilie. Extrem de rar se întâlnește reacția de hipersensibilitate la ozon (mai exact la ozonide) – Ig E mediata. Varietatea de acțiune terapeutică a ozonului și numărul nesemnificativ de contraindicații determină spectrul larg de întrebuițare clinică.

## CAPITOLUL I. CERINȚELE FAȚĂ DE DOTAREA TEHNICĂ ȘI METODELE OZONOTERAPIEI

### 1. Dotarea tehnică

Dotarea tehnică a ozonoterapiei poate influența decizia personalului medical în privința aplicării acestei metode de tratament. Echipamentul medical pentru ozonoterapie trebuie să includă un ozonator cu răcire aeriană și un sistem care să deschidă, să regleze viteza și să închidă fluxul de gaze. Este de dorit să se efectueze măsurarea vitezei fluxului de gaze, deși nu este o cerință obligatorie, dar, în orice caz, este necesar un contor de apreciere a vitezei fluxului ce informează medicul despre funcționarea normală a sistemului.

Concentrația ozonului în amestecul de gaze la ieșirea din ozonator e necesar să varieze într-un diapazon larg – de la câteva unități până la maximum – nu mai jos de 70–80 mg/l. În plus, ea trebuie ușor să se regleze și să se măsoare în acest diapazon. Numai în așa caz instalația poate să asigure aplicarea tuturor metodelor cunoscute în ozonoterapie.

Instalațiile, unde concentrația ozonului se determină după un șir de parametri indirecti (după fluxul ozonului în lanțul de alimentare al ozonatorului, tensiunea, etc.), din cauza comiterii erorilor mari în asemenea calcule, pot fi recomandate doar pentru o utilizare limitată în practica medicală contemporană. Temperatura mediului ambiant, variația frecvenței și a tensiunii în rețeaua electrică, viteza fluxului de gaze, modificarea cantității de impurități (de exemplu a apei) în oxigen pot influența semnificativ concentrația ozonului sintetizat.

Utilizarea soluțiilor fiziologice ozonate prevede existența unui contor de măsurare a concentrației ozonului în apă. Concentrațiile ozonului dizolvat în diferite soluții fiziologice, în condiții absolut identice de saturare a lor cu fluxul de gaze, pot varia destul de mult. Concentrația stabilă a ozonului în apă depinde de conținerea în ea a unor microimpurități de natură organică, de pH-ul și temperatura soluției, caracteristicile geometrice și ale pereților vasului.

Și, în sfârșit, la ieșirea din instalație a fluxului de gaze, trebuie să fie montat un anihilator al ozonului neutilizat care asigură, la o exploatare neîntreruptă, timp de mai multe ore, a instalației, o concentrație a ozonului la locul de muncă mai mică de 0,1 mg/m<sup>3</sup>).

Cerințele sus-enumerate, în opinia autorilor, sunt absolut necesare la întrebuințările medicale a instalațiilor de ozonare contemporane. La ele se pot alătura un șir de doleanțe, și anume: exploatarea instalației trebuie să fie simplificată până la maximum, lucru posibil de obținut prin integrarea controlului asupra instalației, bazate pe microprocesoare moderne. Plus la aceasta, este de dorit ca în instalație să fie montat un timer care ar simplifica un complex de operații tehnice. Desigur, completul de bază al ozonatorului medical trebuie să includă un set de dispozitive, menite să asigure utilizarea metodelor existente ale ozonoterapiei.

### ***1.1 Metodele ozonoterapiei***

Cele mai răspândite metode de utilizare a ozonului cu scop curativ sunt aplicarea externă a ozonului în stare gazoasă, insublații rectale cu ozon autohemoterapia majoră și minoră cu ozon, utilizarea soluțiilor fiziologice ozonate, administrarea apei distilate ozonate, uleiului ozonat și introducerea subcutanată a ozonului gazos.

#### **Administrarea externă a ozonului gazos**

Istoric, aceasta este prima metodă de administrare a ozonului în medicină. Pentru prima dată ozonul a fost utilizat de A. Wolff în a. 1915, în timpul primului război mondial, sub formă de ozonoterapie locală a plăgilor, fistulelor și arsurilor. În urma terapiei au fost obținute rezultate destul de bune, însă materialele utilizate în acele timpuri (cauciucul) împiedicau răspândirea acestei metode, deoarece cauciucul, venind în contact cu amestecul de gaze oxigen-ozon, se fisura și se dezintegrează.

În prezent, catedra dispune de diverse materiale polimere rezistente la acțiunea ozonului, de aceea, această metodă de ozonoterapie este larg întrebuințată în plăgile cu vindecare slabă, arsuri, asocierea infecției secundare, afecțiuni micotice sau de radiație, infecții herpetice și gangrenă. Aplicarea ozonului durează 3–20 minute. Doza ozonului variază de la 10 până la 80 mg/l. Dozele mari de ozon se utilizează pentru dezinfecții, în timp ce concentrațiile mici favorizează epitelizarea și regenerarea.

#### **Insuflații rectale cu ozon**

E. Payr în a. 1935 și Auborg în a. 1936 au fost cei care pentru prima dată au utilizat administrarea rectală a amestecului de gaze ozon-oxigen pentru tratamentul colitelor ulceroase și fistulelor. În același timp, s-a observat și un efect benefic al terapiei asupra proctitei și hemoroizilor. Actualmente, insuflațiile rectale ale amestecului de gaze ozon-oxigen



este întrebuințată în diverse afecțiuni intestinale, prin irigații cu amestec ozon-oxigen cu ajutorul pungilor de plastic în condiții de presiune ridicată.

Această metodă a ozonoterapiei favorizează restabilirea echilibrului florei intestinale și supresia microorganismelor patogene.

Se utilizează ozonul în concentrații de la 5 până la 60 mg/l. Pentru a evita traumarea peretelui intestinal, este necesar de a menține o presiune a gazului nu mai mare de 0,1 – 0,2 bar.

### **Autohemoterapia majoră cu ozon**

Este o metodă în care un anumit volum de sânge integral de la pacient se amestecă, extracorporal, cu un volum cunoscut de amestec de gaze ozon-oxigen. Drept urmare, se obține sânge cu o anumită concentrație de amestec de gaze ozon-oxigen dizolvat în el.

Practic, aceasta se face în modul următor: de la bolnav se colectează 50–100 ml de sânge venos care se amestecă cu o doză de amestec de gaze ozon-oxigen, în așa mod ca concentrația ozonului în sângele prelucrat să fie de 3–5 mg/l. Ulterior, sângele ozonat se picură bolnavului înapoi utilizând același ac.

Ozonul, nimerind în sânge, se află acolo doar câteva secunde, într-un cânt momentan intră în reacție chimică, cu formarea concomitentă a diferitor peroxizi care posedă efect terapeutic. Autohemoterapia majoră se practică preponderent peste hotare și se întrebuințează într-un șir de forme nozologice despre care se va vorbi în continuare.

### **Soluția fiziologică ozonată**

Pentru ozonare, de obicei, se utilizează soluția fiziologică de clorură de natriu prin care se trece amestecul de gaze ozon-oxigen până la obținerea în soluție a concentrației ozonului de 4–6 mg/l.

### **Autohemoterapia minoră cu ozon**

Această metodă a ozonoterapiei constă în amestecarea a 10 ml de sânge venos de la bolnav cu amestecul de gaze ozon-oxigen de o anumită concentrație, astfel ca să se obțină concentrația ozonului în sângele prelucrat de 3–5 mg/l. Apoi, sângele se introduce intramuscular. Autohemoterapia minoră se întrebuințează în diverse stări alergice, astmul bronșic, piodermii și furunculoze. Metoda este simplă și are efectivitate remarcabilă.

### **Apa distilată ozonată**

Ozonul este de aproximativ 10 ori mai solubil în apă decât oxigenul. În apa bidistilată, ozonul își păstrează concentrația timp de

9–10 ore (pH-ul – 7,0; t – 20°C). La temperatura de 0°C acest timp se dublează.

Se utilizează apa cu concentrația ozonului de 5–7 mg/l. Apa ozonată se întrebuințează pe larg în practica stomatologică. Intern, apa ozonată se recomandă în gastrite, în colite se administrează sub formă de clisme. Apa ozonată se administrează și în alte afecțiuni ale tractului gastrointestinal. Apa se bea pe nemâncate, îndată după ozonare sau nu mai târziu de o oră din momentul ozonării.

### **Uleiul ozonat**

Pentru ozonare se întrebuințează diferite uleiuri vegetale. Uleiul ozonat se utilizează atât intern, cât și extern. Este o metodă destul de larg aplicată datorită simplității și accesibilității sale. Păstrat în frigider, într-un vas întunecat, uleiul ozonat își menține activitatea până la un an.

Efectul terapeutic, la utilizarea acestei metode, se realizează prin peroxizii care se formează în ulei sub acțiunea ozonului. Intern, uleiul se administrează sub formă de capsule, câte 1–2 de 2–3 ori pe zi cu 30 minute până la masă.

### **Administrarea subcutanată a ozonului**

Activitatea destul de înaltă a ozonului introdus subcutanat a fost evidențiată încă în aa. 1935–1936. Deosebit de demonstrativ a fost succesul metodei ozonoterapiei în furunculoză. Eficacitate înaltă au injecțiile subcutanate ale ozonului la bolnavii cu dereglarea locală a microcirculației și afecțiuni ale pielii. Concomitent, în afară de impactul local, s-a observat o dinamică pozitivă din partea întregului organism care se exprimă prin creșterea capacității de muncă, ameliorarea stării generale și a statusului neuropsihic. O variantă de administrare subcutanată a ozonului este injectarea deliberată în punctele de acupunctură ce conduce la manifestarea rapidă și pe termen lung a acțiunii analgetice a ozonului cu ameliorarea troficii tisulare și a capacității de regenerare. Asocierea acupuncturii și ozonoterapiei se soldează cu potențarea reciprocă a ambelor metode.

### **Balneoterapia**

Această metodă a ozonoterapiei se întrebuințează cu scop de ameliorare a circulației sistemice, de inhibare a florei patogene, de vindecare a rănilor și arsurilor. Concentrația ozonului în baie, prin această metodă, constituie aproximativ 1mg/l. Balneoterapia nu s-a bucurat de o răspândire largă, în legătură cu faptul că aici este necesar un echipament destul

de complicat și persistă pericolul inhalării ozonului gazos care se evaporă din apă.

### **Prelucrarea sângelui donatorilor**

Ozonul se poate utiliza și pentru sterilizarea sângelui donatorilor. Cu acest scop se amestecă 500 ml de sânge integrat cu 100 ml de amestec de gaze ozon-oxigen (concentrația ozonului fiind 4–5 mg/l). A fost evidențiat efectul virusocid, fără deteriorarea anumitor elemente celulare. Această metodă se utilizează cu succes pentru profilaxia hepatitelor virale și HIV-infecțiilor la recipienți.

### **Ozonoterapia în afecțiunile articulare**

Mulți autori accentuează rezultatele pozitive în urma administrării ozonului în tratamentul diverselor afecțiuni articulare. În patologiile date, ozonul se introduce intraarticular și în țesuturile periarticulare, de asemenea, se practică autohemoterapia majoră și minoră cu ozon introducerea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate. Deseori aceste metode se combină.

## CAPITOLUL 2. EFECTELE ACȚIUNII OZONOTERAPIEI

Pentru prima dată despre ozon a declarat fizicianul olandez Mack Von Marum în anul 1785. În timpul experimentelor asupra unei puternice instalații de electrizare, el urmărea cum la trecerea unei scânteie electrice prin oxigen apărea o substanță gazoasă cu miros specific și cu proprietatea de a distruge mercurul. În 1832, Christian Fredrich Chonbein, profesor la Universitatea din Bazell, a publicat o carte cu titlul "Obținerea ozonului prin metode chimice". Tot el a denumit acest gaz *ozon* de la cuvântul grecesc "miros". Chonbein a descoperit capacitatea ozonului de a interacționa cu substratele bioorganice la nivelul legăturilor duble. Cercetările ulterioare ale proprietăților ozonului sunt legate de următoarele personalități: Andrius Mariniak și De-la-Riva, Frelis și Bekerel care au demonstrat posibilitatea transformării oxigenului în ozon. În 1848, Hant și-a expus presupunerea că ozonul este oxigenul tri-atomar. În 1857, cu ajutorul "tubului modern al inducției magnetice" creat de Verner fon Simens, a fost construită prima instalație tehnică pentru ozon. Prima dată instalația a fost folosită pentru epurarea apei potabile. De atunci, prin ozonare se obține prin metode industriale apa potabilă igienică curată și estetic acceptată. Doar peste o sută de ani, în 1957, I. Hansler a creat primul generator medical al ozonului care a lărgit limitele ozonoterapiei grație posibilității dozării exacte a amestecului de gaze ozon-oxigen. În 1876, V.N. Cemezov, pentru prima dată în Rusia, în Universitatea din Cazani a efectuat cercetări științifice în privința acțiunii ozonului asupra țesuturilor. La trecerea ozonului prin canalele țesutului celular adipos subcutanat, el a observat mai întâi efectul vasoconstrictor, iar apoi vasodilatator, de deshidratare și blocare a nervilor periferici. S-a constatat că ozonul este capabil să reacționeze cu majoritatea substanțelor de natură organică și neorganică până la oxidarea lor completă, adică până la formarea apei, oxidului de carbon și oxizilor superiori ai altor elemente. În privința substanțelor biologice, s-a constatat o acțiune selectivă a ozonului asupra conexiunilor ce au legături duble și triple. La ele se referă proteinele, aminoacizii și acizii grași nesaturați care intră în componența complexelor lipoproteice ale plasmei și bistratului lipidic al membranelor celulare. Reacțiile cu acești compuși stau la baza efectelor biologice ale ozonoterapiei și au însemnătate patogenică în diverse afecțiuni.

Sub conducerea academicianului USSR B. A. Coroliov și altor oameni de știință ai Academiei de Stat de Medicină din Nijegorodsk, a fost elaborată o nouă metodă de ozonoterapie – introducerea intravenoasă a soluțiilor saturate. În octombrie 1977, a avut loc primul experiment în baza acestei metode asupra unui câine, iar în aprilie 1979, pentru prima dată în lume, soluția cardioplegică a fost introdusă în curentul sangvin coronarian la o pacientă operată pentru un defect înnăscut al cordului. În noiembrie 1986, pentru prima dată s-a efectuat ozonarea circulației în mod artificial în timpul protezării valvei mitrale. Pe parcursul studierii noii metode și a mijloacelor tehnice de utilizare a ozonului, au fost elaborate abordări metodice de administrare parenterală a soluțiilor ozonate în terapia transfuzională, de prelucrare a sângelui ozonat pentru transfuzii și autotransfuzia sângelui bolnavilor în perioada postoperatorie și după terapie intensivă.

A fost descoperit un șir de mecanisme importante de acțiune a ozonului, care determină efectul patogenetic al ozonoterapiei.

În 1989, A. V. Zmâzgova a dezvoltat o metodologie de aplicare a ozonului medical în patologii infecțioase. Tot dumneaei a fost prima din Rusia care a inițiat utilizarea largă, în calitate de ozonoterapie sistemică, a autohemoterapiei (MAT) majore cu ozon.

### **Efectele bactericid, virusocid și fungicid ale ozonului**

La utilizarea externă a concentrațiilor masive de ozon gazos și a soluțiilor ozonate se manifestă proprietățile acestuia puternic oxidante împotriva substratului bioorganic al microorganismelor.

Principala țintă a acțiunii biodistructive a ozonului este membrana plasmatică a celulelor. Modificarea, indusă de ozon, a conținutului intracelular (oxidarea proteinelor citoplasmice, dereglarea funcțiilor organelor), se pare că e mediată de acțiunea oxidanților secundari – produșii ozonolizei lipidelor membranare. La acțiunea ozonului asupra membranelor celulare, oxidarea lipidelor din ea are loc, preponderent, după mecanismul ozonolizei legăturilor duble. Efectele ozonului se adresează, în primul rând, sectoarelor mai polarizate ale membranelor. Aceasta nu se datorează afinității mai mari a ozonului față de ele, ci accesibilității lor mai mari din partea fazei apoase extracelulare. Cauza nemijlocită a pieririi bacteriilor, la acțiunea ozonului, este deteriorarea locală a membranei plasmice, ceea ce conduce la pierderea viabilității celulelor bacteriene și/sau a capacității lor de reproducere.

La fungi, principalul motiv este dereglarea homeostazei intracelulare drept consecință a dereglării proprietăților de barieră a membranei plasmaticе. Studiile electrono-microscopice au evidențiat formarea, sub acțiunea ozonului, a conexiunilor transversale protein-proteice, protein-lipidice în procesele de oxidare a lipidelor. Unul dintre agenții de legătură poate fi dialdehida malonică. Acest lucru confirmă faptul că la o doză letală pentru *Candida* celulele longitudinale ale membranelor se înlocuiesc cu cele transversale, ceea ce are drept urmare modificarea rapidă a ultrastructurii membranei plasmaticе. Este important că moleculele de ozon nu interacționează numai cu componentele membranei superficiale, dar, modificând permeabilitatea ei, conduce, în 10–20 minute, la distrugerea organitelor intracelulare.

Nu poate fi exclus nici acel mecanism pe care organismele vii îl utilizează pentru eliminarea antigenelor străine care constă în acțiunea radicalilor liberi ai oxigenului, formați în timpul descompunerii ozonului în mediul acvatic. Anume prin prezența radicalului hidroxil foarte reactiv se explică efectul distructiv al ozonului asupra majorității microorganismelor. Astfel, prin experimente in vitro, M. Carpendalle (1993) a constatat că ozonul gazos ucide aproape toate tipurile de bacterii gram-pozitive și gram-negative, viruși, ciuperci și protozoare. Conform datelor unor autori concentrațiile ozonului de 1–5 mg/l conduce la o eradicare de 99,9% a *E.coli*, *Streptococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptosporidium parvum*, *Varavium* ș.a. timp de 4–20 minute. In vitro, la o concentrație de 0,1 mg/l, chiar și pentru distrugerea sporilor extrem de rezistenți ai *Penicilium notatum* este nevoie de 15–20 minute.

Într-un studiu, efectuat in vitro, au fost cercetate proprietățile bactericide ale apei distilate ozonate cu concentrația ozonului de 4 mg/l. S-a constatat că are loc o inhibare completă a creșterii coloniilor de *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* și bacililor enterici, *Proteus* și *Klebsiella* în  $10^3$ – $10^4$  U/ml. La un număr mai mare de microorganisme (aproximativ  $10^5$ – $10^7$  U/ml), se observă o inactivare incompletă a microorganismelor. Subliniind efectul bactericid pronunțat al ozonului asupra florei gram-pozitive din plăgile purulente și ulcerele trofice, a fost înregistrat, de rând cu o scădere în dinamică a rezistenței microorganismelor la ozon, și o creștere a sensibilității lor la antibiotice. Este importantă suprimarea marcată a activității exotoxinei *Staphilococului aureus* și exoși endotoxinei *Pseudomonas aeruginosa*. A fost demonstrată creșterea

sensibilității bacteriei la acțiunea bactericidă a complementului sub influența ozonului. Soluțiile de ozon sunt foarte eficiente împotriva *St. aureus*, rezistente la meticilină. De asemenea, s-a descoperit o puternică acțiune virusocidă împotriva enterovirusilor și a virusului poliomielitei.

Conform datelor lui Bolton (1982), virusurile incapsulate sunt mai sensibile la acțiunea ozonului, decât cele neincapsulate. Acest lucru se explică prin faptul că capsula conține o mulțime de lipide (de ex., virusul herpesului până la 22%) care ușor interacționează cu ozonul. Descoperirea cea mai importantă a fost evidențierea efectului antiviral al ozonului asupra culturii de limfocite infectate cu virusul HIV-1 (Freberg, Carpendale, 1988). În a. 1989 Wagner a confirmat rezultatele obținute.

La introducerea ozonului în sânge prin intermediul diverselor tehnologii, efectul antiviral se datorează unor mecanisme mult mai complexe.

Mecanismul de inactivare a virusului HIV, cercetătorii îl explică prin următoarele momente:

1. Distrugerea parțială a anvelopei virale și pierderea proprietăților sale.
2. Inactivarea enzimei reverstrascriptaza, în consecință are loc inhibarea procesului de transcriere și translare a proteinelor și corespunzător de formare a noilor celule virale.
3. Dereglarea capacității virusului de a se cupla cu receptorii celulelor-țintă.

*Potrivit lui Viebahn, molecula electrofilă de ozon poate interacționa cu o pereche de electroni liberi ai azotului în N-acetilglucozamine care se găsesc în receptorii virali din celula-gazdă; aceasta reduce sensibilitatea celulelor la viruși și înlătură fenomenul de dependență. S-a constatat, de asemenea că ozonul poate inactiva virusul atât extracorporal, cât și intracelular.*

În plus, numeroase infecții care însoțesc HIV s-au dovedit a fi rezistente la antibiotice, dar care pot fi inactivate de ozon în concentrații netoxice pentru celule.

Un rol important îl joacă impactul ozonului asupra sistemului de apărare nespecifică a organismului (activarea fagocitozei, creșterea sintezei de citokine – interferonului, interleukinei, factorului de necroză tumorală), precum și asupra componentelor imunității umorale și celulare.

Efectul bactericid al uleiurilor vegetale ozonate se datorează prezenței ozonidelor care se formează în urma reacțiilor ozonului la nivelul legăturilor duble din acizii grași. Se consideră că, datorită legăturii de

oxigen a ozonidelor, acizii grași nesaturați "se așază" pe receptori pentru microorganisme și îi blochează. Cel mai pronunțat efect bactericid îl posedă uleiul cu numărul de peroxidare 2,5–3 mii. Dar chiar și la o diluare a soluției uleioase de 10, 20, 50 și 100 de ori, aceasta își păstrează efectul de sterilizare împotriva microorganismelor. A fost descoperit efectul său asupra culturilor de *T. rubrum*, *I. interdigitale*, mucegaiului și *Candida*. Efectul terapeutic este prezent în micoza picioarelor, onicomicoză, candidoza plicilor cutanate și epidermofitia inghinală.

### **Activarea metabolismului**

În cadrul studiilor efectuate în ultimii ani, s-a constatat că utilizarea ozonului majorează captarea glucozei de către țesuturi și organe, reduce conținutul de metaboliți oxidați din plasmă, îmbunătățește microcirculația și proprietățile reologice ale sângelui, mărește volumul de oxigen din plasmă și facilitează cedarea oxigenului celulelor de către oxihemoglobină și, ca urmare a acestor importante mecanisme antihipoxice, se reduce severitatea hipoxiei tisulare.

Soluțiile de perfuzie ozonate mențin o viteză relativ înaltă a fluxului sangvin în patul microcirculator, previn dezvoltarea parezei tonusului vascular – a arteriolelor și venulelor, cu reducerea semnificativă a numărului capilarelor funcționale și creșterea celor plasmaticice, de asemenea, au o influență pozitivă asupra metabolismului eritrocitelor, prevenind adeziunea lor intracelulară și cresc rezistența membranei, preîntâmpină formarea unui număr mare de celule cu forme distructive sau modificate și agregarea acestora.

În ficat, ozonul, intensifică procesele de utilizare a glucozei, acizilor grași și glicerolului, mărește intensitatea reacțiilor de fosforilare oxidativă, normalizează nivelul de ATP la o activitate înaltă a gluconeogenezei. Exercițând un efect pozitiv asupra metabolismului ficatului și rinichilor, ozonarea reduce gradul de exprimare a modificărilor distrofice în aceste organe în timpul circulației sangvine artificiale, și, mărește rezistența membranelor organitelor intracelulare din hepatocite și nefrocite.

Perfuzia de soluție fiziologică ozonată în cadrul șocului hemoragic, sporește răspunsul adaptativ al sistemului cardiorespirator. Ozonul, îmbunătățind metabolismul miocardului, mărește contractilitatea și funcția de pompă a cordului; majorând nivelul serotoninei în sânge, reduce frecvența respirației și crește volumul respirator.



Timp de mai mulți ani au fost efectuate cercetări asupra proceselor biochimice care s-au dovedit a fi sensibile la doze mici de ozon, indiferent de metoda de introducere a lui în organism. În calitate de obiect de studiu au fost folosite animalele experimentale, sângele integru și organele izolate.

Mai detaliat studiate au fost reacțiile ozonului cu acizii grași nesaturați și anume a aderenței sale la nivelul legăturilor duble 13 – bipolare cu formarea ozonidelor. Având în vedere disponibilitatea compactă a lipidelor și proteinelor în biomembrane, anume membranele plasmatiche servesc drept principala țintă a ozonului, luând în considerare conținutul sporit al acizilor grași nesaturați și esterilor lor, cea mai mare parte a ozonului injectat este consumat cu legăturile  $-C=C-$  cu formarea grupelor biologice funcționale active – ozonidele. Savanții japonezi au demonstrat, studiind in vitro, cu ajutorul metodei H-RMN că la ozonarea uleiului de măsline legătura dublă a trigliceridelor se transformă în ozonide fără formarea produșilor de degradare a ozonidelor (aldehide și acizi carboxilici).

Utilizând cromatografia lichidiană de înaltă performanță, este posibilă cuantificarea acestor compuși. Întrucât dozele ozonului introdus sau din componența sângelui sau a serului fiziologic sunt atât de mici în comparație cu multitudinea structurilor din organism, nu este posibilă explicarea efectului ozonoterapiei prin intermediul reacțiilor nemijlocite cu toate membranele. Aparent, se include mecanismul trigger al ozonidelor care declanșează sinteza diferitor substanțe biologice active sau se activează enzimele primare.

În prezent, sunt cunoscute două modalități de bază de declanșare a reacțiilor intracelulare care sunt însoțite de un anumit răspuns fiziologic:

1. prin interacțiunea cu receptorii pentru hormoni;
2. prin modificarea structurii bistratului lipidic membranar cu includerea ulterioară a mesagerilor secundari intracelulari care transmit semnalul spre genom.

Prin interacțiunea cu componentele lipidice ale membranelor celulare și formarea, în urma ozonolizei, a diferitor compuși pe membrane, inclusiv a ozonidelor, pot fi explicate efectele reglatoare ale ozonului. Anume fosfolipidele membranare servesc drept punte de legătură între receptorii membranari și primul mesager secundar în sistemul adenilatciclic care controlează activitatea lipazei și fosfolipazei.

Cercetările efectuate cu scop de studiere a spectrului de proteine plasmatică la animalele experimentale nu au depistat modificări în corpurile fracțiilor proteice, ceea ce indică că concentrațiile mici de ozon nu afectează structura proteinelor. Concomitent, la pacienții, cu afecțiuni inflamatorii ale feței și gâtului, după un curs de terapie cu ozon, s-a remarcat normalizarea funcției proteinsintetizante a ficatului, adică creșterea cantității de albumină și reducerea cantității proteinelor fazei acute.

În timpul ozonării are loc deplasarea echilibrului între formele redusă și oxidată a NAD-ului în direcția formei oxidate, extrem de necesară pentru realizarea procesului de beta-oxidare a acizilor grași. Acetil-Co-A, formată astfel, se include în Ciclul Krebs. NAD-ul deține un loc major în oxidarea și decarboxilarea piruvatului. Ca urmare, mulți autori au remarcat reducerea nivelului de lipide, glucide și a unui șir de produse neoxidate.

NAD - H<sub>2</sub>, format în șuntul pentozofosfat, se oxidează în NAD. În consecință, prin activarea reacțiilor enzimatice crește semnificativ nivelul de 1,3-difosfoglicerat. O urmare oricărei majorări a 1,3-DPG este creșterea nivelului 2,3-DPG. Astfel, ozonoliza induce o cascadă de reacții care se soldează cu creșterea nivelului de 2,3-DPG și a numărului ionilor de hidrogen. Creșterea 2,3-DPG are un rol major în manifestarea efectului terapeutic al ozonului, deoarece acest compus facilitează eliberarea oxigenului din oxihemoglobină:  $HbO_2 + 2,3-DPG \rightarrow Hb\ 2,3-DPG + O_2$

Cele expuse mai sus demonstrează că ozonoterapia asigură o livrare mai intensă a oxigenului către țesuturile insuficient irigate cu sânge, fapt confirmat prin analiza compoziției gazelor sangvine.

Studiile îndelungate asupra gazimetriei sangvine au evidențiat reducerea PaO<sub>2</sub> de la nivelul normal (40 mmHg) până la 20 mmHg și chiar mai jos. Acest lucru înseamnă că în țesuturile cu un aport insuficient de sânge se eliberează mai mult oxigen – acest efect este imposibil de realizat cu ajutorul medicamentelor.

Creșterea suplimentară a numărului ionilor de hidrogen, datorită proprietăților de tampon crescute a oxihemoglobinei, are, de asemenea, efect de dezoxigenare cunoscut ca "efectul bor".

Activarea proceselor metabolice contribuie la acumularea în eritrocite a compușilor macroergici – ATP. Drept urmare, se restabilește activitatea pompei de transport K-Na-ATP-azei ce normalizează raportul dintre cationii intra- și extracelulari necesari pentru menținerea potenția-

lului electrolitic de repaus al membranei celulare, încărcăturii ei superficiale și, prin urmare, a proprietăților de agregare care le definesc pe cele reologice ale sângelui. În plus, în cercetările noastre a fost stabilită o creștere a deformabilității eritrocitelor, deci a proprietăților elastico-vâscoase ale membranei care a fost estimată prin metoda aspirației cu pipeta, după măsurarea tensiunii izotrope și elasticității membranei.

Deformabilitatea eritrocitelor depinde de starea activității rețelei de spectrină și de interacțiunea ei cu bistratul lipidic. Rezultatul final a fost ameliorarea remarcată de mulți autori a proprietăților reologice ale sângelui ce reprezintă o parte importantă a eficienței tratamentului cu ozon. Prelucrarea suspensiei de eritrocite cu ozon de o anumită concentrație a redus vâscozitatea bistratului lipidic membranar, demonstrat prin metoda de fluorescență cu ajutorul sondei de piren.

În experimentele in vitro a fost demonstrată posibilitatea interacțiunii ozonului cu aminoacizii care sunt precursorii substanțelor biologice active (dopaminei, noradrenalinei, acetilcolinei). Ei livrează rapid acizii grași care îndeplinesc un rol principal în activitatea musculară, mobilizează glucoza în calitate de energie pentru creier.

#### **Activarea sistemelor pro- și antioxidante ale organismului**

Activarea sistemelor pro- și antioxidante ale organismului reprezintă unul dintre principalele efecte biologice ale ozonoterapiei ce se realizează prin influența asupra membranelor celulare și constă în normalizarea balanței dintre nivelul produșilor oxidării peroxidice și sistemul de protecție antioxidant. Ca răspuns la introducerea ozonului în țesuturi, are loc creșterea compensatorie, în primul rând, a activității enzimelor antioxidante – superoxidismutazei, catalazei și glutatationperoxidazei, în principal, în miocard, ficat, eritrocite și alte țesuturi.

Activarea reacțiilor metabolice ale oxidării glucidelor și acizilor grași liberi conduce la acumularea NAD-H<sub>2</sub> și NADP-H<sub>2</sub>, aceștia fiind donori de protoni pentru restabilirea componentelor oxidate ale sistemului antioxidant neenzimatic (glutaton, vit. E, acidul ascorbic). Prin metoda semiluminiscentei se determină activitatea antioxidantă totală a plasmei sângelui sau a omogenatelor țesuturilor organelor. În baza determinării activității proceselor de oxidare a lipidelor și sistemului antioxidant, au fost alese și justificate concentrațiile ozonului pentru diferite stări patologice în practica ginecologică și oncologică – asocierea chimioterapiei cu ozonoterapia. Doza posibilă a ozonului injectat se determină în funcție de

capacitatea sistemului de protecție antioxidant al organismului. Administrarea antioxidantilor exogeni cu calcularea preliminară a dozei este necesară numai în cazul concentrațiilor mari ale ozonului.

### **Efectul antiinflamator al ozonului**

S-a constatat că ozonul este capabil să oxideze compușii ce conțin legături duble, în particular, acidul arahidonic (20:4) și prostaglandinele ce se sintetizează din el – substanțe biologice active, implicate în dezvoltarea și menținerea procesului inflamator. În plus, ozonul reduce gradul hipoxiei tisulare și restabilește procesele metabolice în țesuturile afectate la locul inflamației, de asemenea corectează pH-ul și echilibrul electroli-tic. Pe aceasta se bazează efectul antiinflamator.

### **Efectul analgetic al ozonului**

În multe stări patologice și în special în pezența proceselor inflamatorii (artrită, reumatism) este bine pronunțat efectul analgetic al ozonului, condiționat de aportul treptat al oxigenului în zona inflamației și oxidării mediatorilor durerii care se formează la locul leziunii tisulare și sunt implicate în transmiterea semnalelor nociceptive către SNC. Prin aceasta se explică anihilarea, de către ozon, a durerii acute în traume și în procese inflamatorii.

În cuparea sindroamelor algice cronice un rol important are restabilirea echilibrului dintre procesele de peroxidare a lipidelor și sistemul antioxidant de protecție, precum și activarea sistemului mediator antinociceptiv. Ca urmare, are loc reducerea cantității produselor moleculare toxice de peroxidare a lipidelor (dialdehidei malonice și bazelor Schiff) în membranele celulare care modifică funcția enzimelor intramembranare implicate în sinteza de ATP și menținerea activității vitale a țesuturilor și organelor, lucru ce poate fi observat în multe afecțiuni cronice, însoțite de sindromul algic.

### **Efectul de detoxifiere a ozonului**

Efectul de detoxifiere este pronunțat și se manifestă prin optimizarea sistemului microsomal al hepatocitelor și intensificarea filtrării renale. Metabolismul hepatocitelor, de asemenea, suportă modificări sub influența ozonului. Este de remarcat faptul că în celulele hepatice are loc acumularea citocromului P<sub>450</sub>, a catalazelor, creșterea numărului granulelor de glicogen care sunt antioxidanți importanți, se mărește timpul de funcționare al ATP-ului. La baza restructurării metabolice stau modificările morfofuncționale ale hepatocitelor: hiperplazia peroxizomilor, nor-

malizarea dispoziției elementelor structurale ale reticolului endoplasmatic neted, scade gradul modificărilor distrofice. Grație activității și mecanismelor lor interdependente, are loc ameliorarea multor funcții ale ficatului, inclusiv de detoxifiere.

În rinichi, ozonul intensifică procesele de utilizare a glucozei, glucozo-6-fosfatului, lactatului, piruvatului cu păstrarea activității înalte a gluconeogenezei. Au fost remarcate păstrarea ATP-ului și creșterea rezistenței membranelor nefrocitelor. Mulți cercetători au observat, după o cură de ozonoterapie, scăderea nivelului moleculelor cu masă medie ce caracterizează nivelul de intoxicare a organismului în diverse stări grave.

### **Efectul asupra sistemului peptidic al organismului în funcție de concentrația ozonului**

În prezent, sistemul proteolitic, ca unul din sistemele de reglare, atrage atenție deosebită. Proteinazele, pe de o parte, îndeplinesc funcția digestiv-distructivă, eliminând din organism structurile proteice anormale și care și-au îndeplinit funcția.

Pe de altă parte, ele participă în activizarea și funcționarea sistemelor de coagulare a sângelui, fibrinolitik, calikrein-kininic, renin-angiotensinic, sistemului de proteine a complementului și apoptozei. Analiza activității unui șir de sisteme proteolitice, mai întâi de toate, a evidențiat interdependența lor relațională cu parametrii de peroxidare a lipidelor și sistemul antioxidant de protecție. Introducerea în organism a dozelor mici de ozon se însoțește de un efect hipocoagulant, de creșterea activității anticoagulante și fibrinolitice, scăderea nivelului agregării plachetare induse. Dozele înalte de ozon au arătat un efect procoagulant pronunțat asupra componentei plasmatică a hemostazei, ce s-a manifestat prin accelerarea coagulării sângelui pe fundalul unei inactivări rapide a activității anticoagulante.

În același timp, crește capacitatea de agregare a trombocitelor. Aceasta a demonstrat o corelație directă între indicii peroxidării lipidice și agregarea plachetară indusă.

La doze mici ale ozonului activitatea acestor enzime a crescut, doar în acele organe, unde acestea trebuiau să-și îndeplinească funcția, iar la doze mari – în țesuturile adiacente și sânge, provocând efecte negative, cum ar fi activizarea lanțului de coagulare a hemostazei, reprezentând factorul declanșator al coagulării.

## **Proprietățile imunomodulatoare ale ozonului**

Proprietățile imunomodulatoare ale ozonului au fost evidențiate pentru prima dată de către Winkler în a. 1989. În a. 1991, profesorul Bociv a descoperit formarea interferonului de către macrofage sub acțiunea ozonului.

Studiile de lungă durată privind influența ozonului asupra statutului imun au dezvăluit proprietățile sale de a induce sinteza de citokine, fiecare dintre ele îndeplinind o anumită funcție de protecție. Astfel, interferonul împiedică pătrunderea virusului în celula gazdă, factorul de necroză tumorală (TNF) este capabil să lizeze celulele cu transformare malignă. Interleukina-1 mărește temperatura corpului, intensifică sinteza în ficat a proteinei C-reactive,  $\alpha$ -1-antitripsinei și a principalilor antioxidanți plasmatici – transferina și ceruloplasmina. În afară de aceasta, interleukina-1 activează limfocitele T-killer și limfocitele T-helper. T-helperii, ca răspuns la stimularea interleukinei-1, încep sinteza unui întreg șir de substanțe biologice active – limfokinele ce induc proliferarea limfocitelor T, transformarea limfocitelor T în celule plasmatică cu creșterea sintezei imunoglobulinelor. Majoritatea cercetătorilor au remarcat influența efectelor ozonului asupra sistemului imun în funcție de doza acestuia.

Concentrațiile diminuate ale ozonului contribuie la acumularea pe membranele celulelor fagocitare a monocitelor și macrofagelor, a compușilor hidrofilii – ozonidele ce stimulează sinteza în aceste celule a diferitor clase de citokine. Citokinele, fiind peptide biologice active, contribuie la activizarea în continuare a sistemului de apărare nespecifică (creșterea temperaturii corpului, sinteza de către ficat a proteinelor de fază activă) și, în plus, activează imunitatea umorală și celulară. Toate împreună contribuie la tratamentul imunodeficienței secundare.

Concentrațiile mari de ozon înrăutățesc decurgerea procesului de peroxidare a lipidelor membranare ale aceluiași celule fagocitare cu acumularea produselor toxice și solide ale peroxidării lipidice (aldehidei malonice și bazelor Schiff) care inhibă sinteza de citokine și, prin aceasta, stopează activizarea limfocitelor T-helper, cu rol de reglare a sintezei imunoglobulinelor (anticorpilor) de către limfocitele B. Acest efect permite susținerea bolnavilor cu patologii autoimune (poliartrita reumatoidă, scleroza diseminată, sclerodermie) fără prescrierea preparatelor medicamentoase. În lucrările ozonoterapeuților germani este demonstrată eficacitatea acestei abordări în tratamentul poliartritei reumatoidă, iar în

lucrările clinicienilor autohtoni – în tratamentul sclerozei diseminate, sclerodermiei și lupusului eritematos sistemic.

### **Tratamentul complex cu ozon în oncologie**

Prima descoperire a fost anunțată de Otto Warburg (Germania, 1966) care susținea că principala cheie pentru dezvoltarea tumorii este insuficiența de oxigen la nivel celular. A doua descoperire despre care pentru prima dată a raportat Varro (Germania, 1974) a relevat intoleranța de către celulele tumorale a peroxidizilor.

În a. 1980, F. Sweet și colegii săi au prezentat dovezi ale efectului inhibant al ozonului asupra celulelor tumorale, în condiții in vitro. Prin studierea efectelor anumitor concentrații ale ozonului asupra dezvoltării culturilor de celule tumorale, obținute din neformațiunile maligne ale plămânilor, glandei mamare și uterului, s-a dezvoltat o suprimare a creșterii de 90%. Totodată, a fost remarcată o capacitate slabă a celulelor tumorale de a compensa explozia oxigenului, în comparație cu celulele normale. Rezultatele experimentelor au demonstrat că animalele cărora li s-a administrat amestecul ozon-oxigen au trăit cu 30–38 de zile mai mult decât șoarecii din grupul de control. A fost stabilită supresia selectivă a creșterii tumorale, evidențiată în carcinom ovarian și endometrial. Efectul anticancerigen al ozonului, cercetătorii îl explică, de asemenea, prin capacitatea ozonului de a induce eliberarea factorului de necroză tumorală care se implică în distrugerea celulelor tumorale. Pentru celulele maligne este caracteristică predominarea proceselor anabolice asupra celor catabolice, în principal, sinteza proteinelor pentru creșterea și multiplicarea celulară și acumularea materialului energetic sub formă de glucoză și glicogen cu o scădere a consumului de oxigen, capabil să activeze reacțiile catabolice oxigendependente.

Astfel, datele experimentale preliminare permit susținerea concluziilor despre intervenția efectivă a ozonului în procesele radicalilor liberi și energetice ale celulelor tumorale care provoacă modificări în procesele anabolice și, în final, moartea ei, după cum demonstrează studiile morfologice.

## CAPITOLUL 3. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE ȘI A INFECȚIILOR HERPETICE

### 3.1. Utilizarea ozonului medical în tratamentul complex al hepatitelor virale

Hepatitele virale reprezintă una dintre principalele probleme ale ocrotirii sănătății în toată lumea. Conform datelor OMS peste  $\frac{1}{3}$  din populație este deja infectată cu diferite forme de hepatită virală, iar 5% din ei, adică peste 350 mln de oameni, sunt purtători cronici ai acestei infecții. Anual, în lume de hepatită virală mor aproximativ 2 mln de oameni, dintre care 100 mii – de forma fulminantă, 300 mii – în timpul formei acute, peste 1 milion de oameni – de ciroză hepatică și complicațiile ei, iar 300 mii – de carcinom hepatic.

*Tratamentul* hepatitelor virale (HV), în special a formelor grave, fulminante și cronice, este un lucru dificil și nu întotdeauna se soldează cu succes. Până în prezent, încă nu există un tratament antiviral cu eficacitate înaltă la pacienții cu afecțiuni virale ale ficatului, iar tratamentul lor este, în mare parte, patogenetic.

Este cunoscut faptul că *locul central în patogeneza HV îl ocupă sindromul citolitic* care determină gradul de afectare hepatică și se caracterizează prin creșterea permeabilității membranei hepatocitelor.

Mecanismul dezvoltării sindromului citolitic depinde de etiologia bolii. De exemplu, virusul hepatitei A este hepatotrop și reproducerea lui are loc numai la nivelul ficatului. Cu toate acestea, în prezent, citoliza hepatocitelor nu este legată de acțiunea directă a virusului asupra celulelor hepatice, ci de imunogenitatea lui înaltă. Introducerea virusului stimulează producerea celulelor specifice citotoxice care conduc la eliminarea virusului, activizarea sistemului macrofagal și producerea rapidă a anticorpilor specifici din clasele IgM, IgG și autoanticorpilor. Necroza celulelor hepatice se produce, în special, în urma declanșării reacțiilor imune celulare. În același timp, se activează și imunitatea umorală. Anti-HVA reprezintă anticorpi de neutralizare a virusului, efectivi chiar și în titre mici. Necroza ficatului se limitează la hepatocite individuale, mai rar cu afectare zonală care se observă mai des la o decurgere de gravitate medie a HVA. Uneori, citoliza zonală se poate asocia cu infiltrația limfocitară a spațiilor portale și distrugerea plăcii limitante. Necroza se ex-



tinde preponderent spre periferia lobulelor și niciodată nu se formează conexiuni de punte între zone individuale.

În hepatita virală B (HVB), citoliza celulelor hepatice este o urmare a creșterii răspunsului imun la virusul hepatocitelor infectate. HBsAg împreună cu antigenii de histocompatibilitate din clasa HLA I reprezintă ținta directă de pe membranele hepatocitelor pentru limfocitele T-citotoxice sensibilizate. Prezența acestor structuri pe membranele hepatocitelor, precum și sinteza activă a autoanticorpilor către țesuturile modificate ale ficatului și anumite structuri subcelulare (mitocondrii) induc reacții citolitice. Acest mecanism este primordial pentru citoliza hepatocitelor în HVB. Drept consecință a proceselor integrative și replicative din hepatocite, condiționate de virus, se dezvoltă sindroamele citolitic, de inflamație mezenchimală și colestatic ce conduc la diferite dereglări funcționale și structurale ale ficatului cu apariția anumitor manifestări clinice și de laborator.

Un semn precoce al dezvoltării sindromului citolitic este dereglarea permeabilității membranelor celulare și subcelulare a hepatocitelor care se manifestă prin creșterea activității fermenților citolitici ALAT (alanin aminotransferaza), ASAT (aspartat aminotransferaza), malatdehidrogenaza (MD) și creșterea fierului seric. Ca urmare a dereglării funcției proteinsintetizante a ficatului, se reduce sinteza albuminei și protrombinei.

Despre dezvoltarea sindromului de inflamație mezenchimală mărturiște creșterea conținutului proteinelor macrodisperse –  $\beta$ - și  $\gamma$ -globulinelor, majorarea probei cu timol și diminuarea titrului. Indicii sindromului colestatic sunt creșterea fosfatazei alcaline, leucinaminopeptidazei și gamaglutamiltranspeptidazei.

În ficat, se evidențiază modificări distrofice ale hepatocitelor, necroze zonale sau submasive care conduc la dezvoltarea comei hepatice. Evoluția și finalul bolii sunt determinate de procesele de integrare sau de replicare. La integrarea aparatului genetic al virusului în genomul hepatocitului (hepatită integrativă), boala capătă un caracter cronic primar cu evoluție îndelungată, spre ciroză hepatică sau spre carcinom hepatic primitiv.

În tipul integrativ al hepatitei virale B, boala are o evoluție acută cu diferite grade de severitate, cu eliminarea virusului și însănătoșire, dar este posibilă dezvoltarea distrofiei hepatice și evoluția fulminantă.

Virusul hepatitei C (VHC), la fel ca și VHC, este hepatotrop. Dar trebuie de remarcat că în prezent în literatura mondială se duc discuții aprige referitor la hepatotropismul virusului hepatitei C. Cu toate acestea, replicarea acestor doi virusi poate și să nu fie în ficat, ci, în particular, în celulele sângelui (mononucleare) și în alte organe, despre ce mărturisesc afectările extrahepatice (crioglobulinemia, glomerulonefrita ș.a.). Semnele patomorfologice cele mai comune ale acestor două forme de hepatită sunt infiltrația limfoidă, a tractelor portale cu agregarea limfocitelor, necrobioza limitată, activarea macrofagelor, degenerarea eozinofilică a hepatocitelor, steatoza microcelulară, modificări în celulele căilor biliare și mezenchimului ficatului.

Virusul hepatitei D (VHD), agravând evoluția hepatitei B, are o acțiune citopatică directă asupra hepatocitelor, în urma căreia au loc procese de citoliză.

În hepatita virală E (HVE), sindromul de citoliză este identic cu cel din HVA. Imunitatea se formează repede, dar nu este pe viață. Este posibilă reinfecția. Astfel, indiferent de factorii etiologici, toate hepatitele virale se caracterizează prin dezvoltarea procesului citolitic în ficat. La baza apariției sindromului de citoliză stă afectarea intracelulară a hepatocitelor de către virusi cu dezvoltarea ulterioară a hipoxiei. Este cunoscut faptul că procesele esențiale, energetice și plastice în ficat decurg cu participarea oxigenului concentrația căruia în hepatocite este foarte limitată și în caz de dereglare a circulației sângelui intraorganic, conținutul oxigenului intracelular se epuizează timp de 30–60 de secunde.

Deficitul de oxigen are un impact negativ chiar și asupra ficatului intact. Hipoxia intensifică glicoliza, reducând rezervele de glicogen din ficat care conduce la acumularea în exces a lipidelor în hepatocite și alterarea membranelor celulare.

În mod experimental a fost demonstrat că hipoxia reduce activitatea musculară a venei porte ce conduce la îngustarea venelor hepatice, dilatarea sinusoidelor și încetinirea circulației sangvine intraportale. În hipoxie are loc creșterea rezistenței arterelor hepatice, afectarea endoteliului lor, creșterea permeabilității vasculare și dereglarea funcției secretorii a celulelor în privința eliminării metaboliților în spațiul Disse și sinusoidale.

Numeroase lucrări privitoare la experimentele clinice au evidențiat că hipoxia inhibă activitatea enzimelor mitocondriale și alterează transportul de electroni. Modificarea circulației intrahepatice conduce la hi-

poxia circulatorie, în urma căreia suferă structura și funcția hepatocitelor. Dereglarea consecutivă a oxidării tirozinei care este produsul inițial de formare a catecolaminelor, în HV contribuie la creșterea conținutului de adrenalină în sânge și la spasmul sfincterelor sinusoidale și a vaselor hepatice, prin aceasta agravând hipoxia circulatorie. La rândul său, hipoxia circulatorie, conduce la hipoxia anoxică cu dereglarea respirației tisulare. Are loc modificarea permeabilității membranelor celulare, alterarea mitocondriilor, blocarea grupelor SH, inactivarea fermenților respiratorii, inhibarea fosforilării oxidative și sinteza ATP. De exemplu, dereglarea respirației tisulare contribuie la dezvoltarea acidozei metabolice în hepatocite și activarea fermenților lizozomali care distrug celulele hepatice. Hipoxia are drept consecință dereglarea unor procese metabolice importante care au loc în ficat. Odată cu introducerea ozonoterapiei în practica medicală, a apărut oportunitatea de a influența în mod eficient această verigă în lanțul patogenetic al HV. Introducerea amestecului de ozon-oxigen în doze terapeutice exercită un efect puternic antihipoxemic datorită ameliorării funcției de transport al oxigenului de către eritrocite și intensificării proceselor de utilizare a oxigenului de către țesuturi. O altă indicație patogenetică importantă pentru administrarea ozonoterapiei la pacienții cu hepatită virală reprezintă dereglarea la ei a proceselor de peroxidare a lipidelor.

Succesele din ultimii ani în studierea structurii și funcției membranelor celulare au relevat faptul că lipidele membranare sunt implicate nu doar în funcționarea, ci și în reglarea activității vitale a celulelor (permeabilitatea, recepția, metabolismul fermentativ ș.a.). Totuși, rolul cel mai important al membranelor celulare constă în participarea la procesele de peroxidare a lipidelor (PPL), în urma cărora la molecula substratului oxidat aderă o moleculă de oxigen cu formarea legăturilor peroxidice ale lipidelor.

Este cunoscut faptul că procesele de peroxidare a lipidelor decurg în orice celulă și diferite structuri membranare, cu caracter de radical-liber în lanț și se efectuează incontinuu. În reglarea proceselor de peroxidare a lipidelor participă enzime care inițiază (prooxidanți) sau inhibă (antioxidanți) PPL. La prooxidanți se referă radicalii liberi de natură lipidică (radicalul superoxid  $O_2^-$ ), radicalul hidroxil ( $OH^-$ ).

În cazul activării enzimelor sangvine, în mitocondrii și microsomi are loc formarea de  $O_2^-$ . Însuși radicalul hidroxil  $O_2^-$  nu inițiază PPL,

agentul de inițiere îl reprezintă radicalul OH- care se formează în prezența  $O_2^-$ . În reacția a doi radicali  $O_2^-$ , în prezența  $Fe^{2+}$  se formează  $H_2O_2$ , la degradarea căruia se formează OH-. Prin urmare, pentru procesele PPL este nevoie de prezența fierului liber  $Fe^{2+}$ . Fierul bivalent se absoarbe în sânge la nivelul intestinului. În sânge are loc oxidarea lui până la  $Fe^{3+}$ , apoi el este captat de transferina serică și transportat spre lizozomi, unde se reduce până la  $Fe^{2+}$ . Partea sa proteică se reîntoarce în sânge, iar fierul liber se consumă pentru sinteza bazelor hemice și non-hemice, participă în procesele respirației tisulare și fosforilării oxidative. În serul sanguin, de asemenea, există un sistem de reglare a PPL ce include două proteine: ceruloplasmina și transferina.

Ceruloplasmina-macroglobulină, sintetizată doar în ficat, posedă activitate de superoxid și oxidează activatorul PPL  $Fe^{2+}$  până la  $Fe^{3+}$ .

Transferina captează  $Fe^{3+}$ , împiedicând reducerea lui până la  $Fe^{2+}$ . Acest sistem inhibă efectiv procesele PPL, activate de ionii de fier, formele active ale oxigenului, atât în țesuturi, cât și în serul sanguin.

La momentul actual, pentru a evalua activitatea antioxidantă a sângelui (AAO), este acceptată calcularea raportului dintre ceruloplasmină (antioxidant) și transferină (prooxidant), între care decurge procesul de oxidare ce se soldează cu formarea radicalilor anionici superoxizi și peroxidul de hidrogen.

Factorii ce contribuie la activarea și prelungirea proceselor PLL la bolnavii cu hepatite virale sunt: hipoxia și acumularea în serul sanguin și țesuturi a produșilor metabolici oxidați și neoxidați. În favoarea acestei afirmații vin datele primite în cursul ozonoterapiei la bolnavii cu hepatită acută și cronică.

Ozonoterapia contribuie la reducerea activării PPL și stimulării AAO a sângelui. Cu toate acestea, la bolnavii cu HVB acută, normalizarea proceselor de AAO are loc mai rapid decât în HVB cronică și se apropie de indicii în normă.

Este cunoscut faptul că pentru procesele normale de PPL este nevoie, de asemenea, de prezența, la un nivel scăzut, a substanțelor care inhibă acest proces. Către astfel de antioxidanți se referă enzimele de detoxifiere, printre care antioxidantul de bază este superoxid-dismutaza. Această enzimă captează radicalii liberi și normalizează  $O_2^-$  în reacția  $2H + O_2^- = H_2O + O_2$ , prevenind astfel formarea de  $H_2O_2$ .

Există dovezi că regiunile periferice ale lobulilor hepatici au o activitate mai mare a superoxidismutazei (SOD), decât hepatocitele regiunilor centrale. Eliminarea peroxidizilor are loc cu participarea enzimei catalaze. Acestui ferment îi revine rolul principal în reacțiile intracelulare de peroxidare a lipidelor pentru protejarea organismului de efectele toxice ale radicalului anionului superoxid. Gradul de modificare a indicelui catalazei la bolnavii cu HVB acută scade cu atât mai mult cu cât mai grav decurge boala.

La bolnavii cu HV activitatea catalazei se intensifică în eritrocite și neutrofile. Se știe că neutrofilele mature sunt celule înalt specializate, în granulele cărora se conțin diferiți fermenți ce contribuie la realizarea diverselor funcții, inclusiv fagocitoza. Astfel, pentru o fagocitoză completă este nevoie de o amplificare a proceselor oxidative în celulă, în urma cărora are loc formarea radicalilor anionului superoxid și peroxidului de hidrogen.

În procesele de detoxifiere, importanță majoră, de asemenea, au sistemele glutatone, glutatone-reductaza, glutatone-transferaza, glutatone-peroxidaza și glutatone redus. Aceste enzime nu numai că participă în procesele de detoxifiere, dar și sunt capabile de a întrerupe lanțul de formare a radicalilor. După cum s-a menționat deja, glutatone se sintetizează preferențial în ficat, participă la menținerea proceselor oxidativ-reductive în celule și se găsește în formele oxidată și redusă care pot trece una în alta. De menționat că predomină forma intracelulară redusă.

Astfel, există un șir întreg de mecanisme în patogeneza HV, la baza cărora stă procesul de citoliză a hepatocitelor cu dereglarea ulterioară a circulației sangvine din organe, dezvoltarea diverselor hipoxii și hipoxemii, alterarea membranelor celulare, activarea PPL, reducerea AAO a sângelui și, de asemenea, modificarea activității enzimelor ce reglează procesele de oxido-reducere, pentru corijarea cărora este indicată ozonoterapia.

Cele expuse confirmă, încă odată, necesitatea administrării patogeneției a ozonului medical în terapia complexă a bolnavilor cu hepatită virală.

O altă verigă patogenetică a HV este sindromul de intoxicație pentru corectarea căruia este foarte eficientă ozonoterapia. Afectarea intracelulară a hepatocitelor, dezvoltarea sindromului citolitic, dereglarea circulației sangvine hepatice, dezvoltarea hipoxiei și dereglarea proceselor de

oxido-reducere stau la baza dereglării capacității funcționale a ficatului la bolnavii cu hepatită virală. În primul rând suferă funcția de sinteză a proteinelor, de detoxifiere și de excreție a ficatului. Se dereglează sinteza albuminelor, enzimelor, protrombinei etc. Suferă oxidarea ulterioară a aminoacizilor ce conduce la acumularea în organism a produșilor metabolici toxici. De exemplu, ca urmare a dereglării metabolismului aminoacidului indispensabil, fenilalanina mărește conținutul în sânge a fenolului, scatolului, iar la dereglarea consecutivă a oxidării tirozinei se formează acidul dioxifenilpiruvic care este un metabolit extrem de toxic pentru nucleeele neuronilor creierului. Gradul de acumulare a acestei substanțe depinde de profunzimea afectării hepatocitelor și dereglarea proceselor de oxido-reducere.

Alterarea funcției antioxidante a ficatului conduce la acumularea în organismul bolnavilor a produșilor metabolici neoxidați și intermediari care, de asemenea, contribuie la intoxicarea organismului.

Ficatul îndeplinește multiple funcții, de aceea el joacă un rol semnificativ în activitatea sistemelor esențiale ale organismului. Modificările funcțiilor ficatului atrag după sine dereglări în activitatea altor sisteme, condiționând anumite manifestări clinice ale bolii.

Natura simptomelor clinice și gradul lor de manifestare depinde de structura etiologică a HV, prevalența și gradul sindromului citolitic și se manifestă mai pronunțat în HV acută, în comparație cu HV cronică. Cu toate acestea, mai frecvent și independent de etiologia HV pe primul plan apar simptomele asteno-vegetative. Bolnavii acuză slăbiciune, oboseală, scăderea capacității de muncă, dereglarea somnului, cefalee. La acest fond se pot alătura simptome dispeptice (inapetență sau anorexie, meteorism, nauze, vomă, disfuncții intestinale). În continuare, se dezvoltă simptomele hepatice propriu-zise (icterul, scaunul acholic, urina de culoare închisă).

Este cunoscut faptul că funcțiile ficatului se află în strânsă legătură cu multe sisteme și organe de importanță vitală, în legătură cu ce afectarea parenchimului hepatic se reflectă asupra activității întregului organism și condiționează tabloul clinic al bolii. Astfel, acumularea în sânge a produșilor neoxidați și intermediari ai metabolismului azotic conduce la afectarea SNC, caracteristicile clinice ale căruia depind de cantitatea substanțelor neurotoxice din organism și care se poate manifesta prin tablou clinic divers – de la simptome vasculovegetative ușoare până la co-

mă hepatică profundă. Pentru combaterea intoxicației la bolnavii cu afectarea difuză a ficatului și prezența simptomelor pronunțate de intoxicare, se folosesc de mult timp soluțiile de perfuzie intravenoasă: soluția de glucoză de 5%, ser fiziologic, soluții de 5–10% de albumină, plasmă, hemodez etc.

Plus la aceasta, pentru eliminarea intoxicației în acest mod este necesară administrarea un timp îndelungat, de 1–2 ori pe zi, a soluțiilor, iar la o evoluție gravă a bolii, bolnavii necesită perfuzii aproape non-stop.

În ultimii ani, pentru combaterea intoxicației se utilizează *metoda plasmaferezii și hemosorbției*. Ambele metode sunt dificile și se consideră invazive. Pentru aceasta se extrage un volum de sânge al pacientului de 300–500 ml până la 1 litru. Concomitent, volumul extras se substituie cu doze estimate de proteine sub formă de plasmă, albumină și soluții cristaloid. În plasmaferază, elementele celulare ale sângelui sunt separate de plasmă și se reîntorc bolnavului, iar plasma se aruncă. În hemosorbție, elementele celulare ale sângelui se traumează și, în plus, este nevoie de sorbenți costisitori. Ambele metode nu sunt numai dificile, dar și prost tolerate de către bolnavi.

Ozonoterapia se deosebește de metodele de detoxifiere descrise mai sus prin simplitate, eficiență și tolerabilitate bună.

Administrarea în doze terapeutice a amestecului gazos ozon-oxigen intensifică transportul oxigenului de către eritrocite, îmbunătățește utilizarea  $O_2$  de către țesuturi, mărește presiunea parțială a oxigenului ( $PaO_2$ ) în sângele arterial și venos ce conduce la scăderea hipoxiei, intensificarea microcirculației și proceselor trofice în țesuturi și organe, se ameliorează procesele trofice ale sângelui, se restabilește echilibrul dinamic între protecția antioxidantă și oxidarea peroxidică, se ameliorează funcțiile alterate ale ficatului. Ozonul medical este un stimulator universal, inițiind și participând la multiple procese biochimice intracelulare.

În prezent, proprietățile ozonului medical, studiate în mod experimental și clinic, permit utilizarea sa largă în diverse patologii.

Dar în hepatitele virale, în pofida numărului mare de fundaluri patogenetice, există date unice referitoare la administrarea ozonoterapiei în afecțiunile parenchimului hepatic.

Astfel, într-un experiment, după introducerea, la șoarecii cu hepatită cronică toxică, a soluției fiziologice cu ozon-oxigen, s-a observat

scăderea lipidelor generale, activarea enzimelor antioxidante (SOD și catalaza), creșterea adenil-nucleotidelor și a nucleotidelor normale.

Într-un experiment pe câini, excluderea îndelungată a ficatului din circuitul sangvin, prin ligaturarea ligamentului hepatoduodenal, a cauzat dezvoltarea insuficienței hepatice severe.

La tratarea HVB acute prin introducerea amestecului ozon-oxigen prin metoda autohemoterapiei majore sau prin insuflații rectale ozon s-a demonstrat că în tratamentul cu ozon, mai rapid decât în grupul de control, a scăzut nivelul bilirubinei, fosfatazei alcaline și activitatea transaminazelor, iar în experimentul pe animale, după insuflații de rectale cu ozon în vena portă și în țesuturile ficatului,  $\text{PaO}_2$  a crescut cu 30%.

Administrarea rectală zilnică a ozonului medical în doză de 10 mg, timp de 15 zile la 40 de bolnavi cu HV, a condus la dispariția mai rapidă a simptomelor clinice de boală și la restabilirea funcțiilor alterate ale ficatului.

Ozonoterapia reprezintă o metodă foarte eficientă de tratament patogenetic care vizează în primul rând combaterea oricărui tip de intoxicații și stări hipoxice.

Trebuie de menționat faptul că la aplicarea corectă și admistrarea ozonului în doze terapeutice metoda este absolut inofensivă. După o perioadă lungă de aplicare a acestei metode, nu s-a observat nici o complicație gravă sau consecințe nefaste. Doar la doi pacienți, în legătură cu apariția la ei a unei erupții alergice pe corp, terapia cu ozon a fost sistată imediat după prima sesiune de autohemoterapie majoră cu ozon (ATM).

Contraindicații pentru utilizarea ATM servesc următoarele stări general acceptate: alterări grave ale hemostazei, trombocitopenia, hemoragiile, criza hipertensivă, hipersensibilitatea la ozon. În tratamentul complex al bolnavilor cu HV, am utilizat următoarele metode, mai jos enumerate, dând preferință metodei ATM.

### **Autohemoterapie majoră cu ozon (ATM)**

Cura de tratament constă din 10–15 ședințe, frecvența ședințelor este determinată în funcție de severitatea bolii și gradul de intoxicație. Primele 2–3 ședințe se pot face zilnic sau peste o zi, apoi de 1–2 ori pe săptămână, cu concentrația ozonului de 30–50 mg/l.

În același timp, în cursul tratamentului cu ozon au fost administrați diferiți antioxidanți, în doze convenționale: mexidol, picnogenol, aevit, triavit, antoxinat, soluție de seleniu ș.a.



### **Soluția ozonată fiziologică**

Pentru ozonare se utilizează, de obicei, soluție fiziologică de clorură de natriu care se amestecă cu amestecuri gazoase de ozon-oxigen până la concentrația ozonului de 4–6 mg/l.

Durata tratamentului constă din 10–15 ședințe, frecvența ședințelor se stabilește în corespundere cu gravitatea intoxicației. Primele 2 ședințe se poate de efectuat zilnic sau peste o zi. Apoi de 1–2 ori în săptămână.

### **Insuflarea amestecului de ozon-oxigen în intestin**

În ziua în care se preconizează insuflarea, autohemoterapia majoră se exclude. Printr-un cateter de unică folosință din material plastic care este introdus în ampula rectală se injectează cu seringă Jane soluția ozon-oxigen în volum de 100–300 ml, concentrația ozonului fiind de 30–80 mg/l. Cura de tratament constă din 10–15 ședințe cu aceeași frecvență ca și pentru ATM.

În cursul tratamentului au fost indicați aceeași antioxidanți, numiți mai sus.

Ținând cont de cele menționate, putem trage concluzia că ozonoterapia este o metodă contemporană, inofensivă și de eficiență înaltă de tratament patogenetic și necesită să ocupe un loc demn în tratamentul bolnavilor cu afectări hepatice.

### **3.2. Alterarea microflorei intestinale la pacienții cu hepatită virală și corijarea acesteia cu ajutorul ozonului medical.**

În tratamentul hepatitelor virale un rol important deține menținerea stării normale a florei intestinale. Reprezentanții microflorei normale îndeplinesc funcții multiple în menținerea homeostazei organismului gazdei.

*Microflora normală* participă în metabolismul proteinelor, glucidelor, lipidelor, acizilor nucleici și biliari. Sub influența enzimelor microflorei colonului distal are loc transformarea acizilor biliari primari, sintetizați în ficat, în acizi biliari secundari, transformarea bilirubinei în stercobilină și urobilină. Fermenții bacteriilor din intestinul gros descompun substanțele nutritive, nedigerate în porțiunile supraacente ale intestinului, cu formarea acizilor organici, aminelor și fenolilor. Dereglarea microflorei intestinale conduce la creșterea substanțelor toxice în sânge și alterarea stării generale.

*Microorganismele* participă în metabolismul hidrosalin și reglarea conținutului gazos al cavităților organismului, sunt capabile să sintetizeze

ze până la 9 diferite vitamine: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, acidul nicotinic și folic, vitamina K ș.a.

*Bifidobacteriile* contribuie la absorbția Ca, Fe, vit. D. Sunt date referitoare la proprietățile antitumorale ale lactobacililor.

*Microflora anaerobă* formează în intestin un mecanism special, numit colonizare de rezistență, cu ajutorul căruia se realizează controlul asupra componenței calitative și cantitative a bacteriilor condiționat-patogene și se păstrează echilibrul dinamic dintre microflora ce populează intestinul și cea care pătrunde din exterior.

Este unanim recunoscut faptul că microbiocenoza are un rol crucial în crearea imunității, atât locale, cât și generale, precum și în menținerea homeostazei imunologice a organismului. Reducerea și dispariția microflorei normale contribuie la diminuarea factorilor de protecție celulari și umorali, reducerea activității macrofagilor, proteinelor serice, complementului, lizozimului și imunoglobulinelor. În același timp, se observă un declin al tuturor fracțiilor imunoglobulinelor în serul sangvin, scăderea celulelor plasmatică și sinteza de IgA. Flora intestinală reprezintă stimulatorul policlonal al limfocitelor-B.

Efectul imunostimulator al produșilor bacteriilor «Gram +» este legat de componentele peptidoglicanului din peretele celular. Muramildi-peptidele care se formează la hidroliza peretelui celular al bacteriilor «Gram +» - reprezentanți ai microflorei normale, sunt stimulatori naturali ai sistemului imun al organismului uman. Anumită influență asupra sistemului imun al macroorganismului exercită și alte substanțe imunoactive din componența celulei bacteriene (acizii teihnoici, polizaharidele, ARN).

Microflora normală stimulează aparatul limfoid al intestinului, sinteza imunoglobulinelor, ridică nivelul properdinei și complementului, contribuie la scăderea permeabilității barierelor vasculare și tisulare pentru produșii toxici ai microorganismelor patogene și condiționat-patogene.

Disbioza poate fi cauza sensibilizării și alergizării organismului în urma creșterii intensive în intestin a florei histamingeneratoare. În calitate de alergeni pot servi și produșii metabolismului bacterian și toxinele lor. Pătrunderea excesivă în intestinul gros a acizilor biliari și grași, în disbacterioză, este unul din factorii ce conduc la dereglarea absorbției și dezvoltarea diareei.

Multe microorganisme elimină în mediul exterior cantități semnificative de enzime proteolitice. În stări patologice, echilibrul dintre enzimele proteolitice și inhibitorii lor se dereglează în direcția activării proteolizei ce reprezintă o verigă patogenetică importantă în dezvoltarea reacțiilor inflamatorii și alergice. Creșterea numărului de enzime proteolitice în disbacterioza intestinală poate conduce la activarea unui șir de sisteme biochimice: amine, prostaglandine, nucleotide ciclice, sistemul calicreinkininic, acumularea de mediatori inflamatori, dereglarea microcirculației ce accentuează dereglările microecologice deja existente. Bacteriile condiționat-patogene – *Proteus mirabilis* și *Klebsiella pneumoniae* – sunt capabile să distrugă membranele microvililor enterocitelor la distanță, în zona de acțiune a enzimelor lor proteolitice.

Manifestările clinice ale dereglării microflorei intestinale pot fi extrem de variate: de la dereglări funcționale ne semnificative până la tulburări gastro-intestinale grave. În prezent, s-au evidențiat o serie de condiții clinice nefavorabile în patogeneza cărora un oarecare rol îl joacă modificarea compoziției și funcției florei normale. Acestea includ:

- disfuncții ale tractului gastro-intestinal, inclusiv constipația, diareea, sindromul intestinului iritabil, gastrite, duodenite, boala ulceroasă, patologia sistemului hepato-biliar;
- hipo- și hipercolesterolemia, coagulopatii, artrita reumatoidă, urolitiază, cariesul;
- tulburări ale ciclului menstrual;
- formațiuni maligne ale intestinului și glandei mamare;
- infecții septico-purulente;
- diferite stări alergice.

### **Metodele de corijare a dereglărilor microflorei la pacienții cu hepatite virale cronice**

Unul dintre principiile fundamentale de corijare a microflorei include abordarea complexă:

1. eradicarea însămănțării bacteriene excesive a intestinului (decontaminarea selectivă folosind tratamentul cu bacteriofagi, antibioticoterapia, fitoterapia etc.);
2. restabilirea funcției motorii și secretorii a intestinului, prin administrarea fermentilor, vitaminelor, colereticelor, spasmoliticeleor;

3. enterosorbția cu preparate de tipul carbolenei, polifepanului, smectei, enterogelului etc.

4. corijarea statutului imunologic al macroorganismului;

5. corijarea modificărilor microflorei intestinului gros cu ajutorul diferitelor probiotice care stau la baza tratamentului disbiozei intestinale.

În dezvoltarea lor, preparatele probiotice au evoluat 4 generații:

1) eubiotice clasice (colibacterin, bifidumbacterin, lactobacterii);

2) antagoniști autoeliminatori (bactisubtil, biosporin, sporobacterin);

3) eubiotice combinate (bifilong, bificol, acipol, acilact, linex, primadofilus, biovestin etc.);

4) bacterii vii imobilizate pe adsorbant, reprezentanți ai microflorei normale (bifidumbacterin-forte).

Cu toate acestea, schema de tratament al disbiozei prezentată mai sus nu este lipsită de dezavantaje.

Administrarea antibioticelor în tratamentul disbiozei afectează considerabil flora simbiotă. În practica medicală, până în prezent nu există remedii care să poată restabili toată multitudinea de funcții ale microflorei autohtone (digestivă, de sinteză a vitaminelor, antialergică, antagonistă, imunomodulatoare etc.) care impune administrarea mai multor preparate din diferite grupe. Printre preparatele cunoscute nu există remedii suficient de eficiente care să corijeze modificările morfologice din mucoasa intestinului gros.

O modalitate foarte eficientă de corijare a dereglărilor microflorei intestinale este *terapia cu ozon*. La bolnavii cu HV cronică, cu dereglarea concomitentă a microflorei intestinale, terapia complexă cu ozon a accelerat sanarea ambianței intestinale deja după prima cură de tratament. S-a restabilit complet numărul de E. coli, a dispărut E. coli hemolitică, s-a redus de 2 ori numărul de E. coli cu proprietăți fermentative reduse și s-a redus numărul formelor cocice, la ½ din bolnavi s-a restabilit complet bifido- și lactoflora. O astfel de eficacitate înaltă a terapiei cu ozon este condiționată de spectrul larg al efectelor fiziopatologice ale ozonului medical.

## **Argumentarea patogenetică a ozonoterapei în tratamentul dereglărilor microflorei intestinale la bolnavii cu hepatite virale**

Ozonul are un spectru larg de acțiune antimicrobiană, antivirală și fungică. Au fost raportate date referitoare la sensibilitatea înaltă a *Staphilococului auriu*, *E. coli* hemolitic, *Proteus*, *Enterobacteriaceae* și ciupercilor la ozon. La contactul direct al microorganismelor cu ozonul cu concentrația de 4–6 mg/l are loc distrugerea bacteriilor datorită efectului oxidativ al ozonului (distrugerea oxidativă a învelișului capsidic, alterarea ADN și ARN). La o asemenea concentrație a ozonului se inhibă complet creșterea de stafilococi, proteusului, enterobacteriilor, ciupercilor într-un număr microbial până la 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> UN/ml. La o contaminare bacteriană mai semnificativă (10<sup>5</sup>–10<sup>7</sup> UN/ml) se observă o inactivare incompletă a microorganismelor, dar și în acest caz se evidențiază creșterea sensibilității microorganismelor însămânțate la majoritatea antibioticelor.

Sub acțiunea ozonului se modifică activitatea fermentativă a *E. coli*: se pierde capacitatea de a descompune glucidele cu formarea de gaze, scade activitatea sa dehidrogenazică și catalazică ce conduce la încetinirea creșterii și multiplicării *E. coli*. Acest lucru este deosebit de actual în tratamentul colibacilozei. Ozonul distruge în primul rând formele modificate ale *E. coli*.

Efectul bactericid al ozonului este condiționat și de influența lui asupra fosfolipidelor membranelor biologice ale microorganismelor. Ozonul medical modifică permeabilitatea membranelor, contribuind la modificări cantitative ale fosfolipidelor. Concomitent, mai sensibile la acțiunea ozonului sunt acele microorganisme la care fosfolipidele se conțin atât în membrane, cât și în componența peretelui celular.

Trebuie remarcat faptul că distrugerea microorganismelor este direct proporțională cu concentrația ozonului și timpul de expunere la acesta. S-a evidențiat caracterul bifazic al acțiunii ozonului asupra celulelor microbiene: dozele mici stimulează H-ATP-aza, respirația și capacitatea de reproducere, dozele înalte inhibă aceste procese și conduc la moartea microorganismelor.

## **Influența ozonului asupra activității motorii și secretorii a intestinului**

În experimentele pe animale s-a constatat că ozonul normalizează procesele metabolice ale peretelui intestinal, mărește activitatea electrică a celulelor musculare și conductibilitatea impulsurilor prin aparatul intramural al intestinului, restabilindu-i funcția motorie. Sub influența ozonului sporește sinteza prostaglandinei  $E_2$  ce participă la realizarea peristaltismului intestinal normal.

Fenomenul de colită, în disbacterioze, este însoțit de reacția patului microcirculator și țesutului interstițial ce conduce la modificarea circulației lichidului tisular extravascular și limfostază. Sub influența ozonoterapiei are loc reducerea edemului, gradului microhemoragiei, intensității infiltrației limfocitare a laminei proprii din mucoasa intestinală.

### **Efectul de imunocorijare a ozonului medical**

Restabilirea microbiocenozei naturale a intestinului asigură o influență imunostimulatoare eficientă a ozonului medical asupra organismului oferind astfel un rezultat terapeutic foarte bun în tratamentul hepatitelor virale.

Aplicarea ozonului conduce la o activare substanțială și o fagocitoză completă. Ozonul intensifică procesele de oxido-reducere, stimulează sinteza substanțelor biologice active, activitatea celulelor imunocompetente în sângele periferic, mobilizează veriga umorală a apărării antiinfecțioase. Ozonul stimulează imunitatea atât celulară, cât și umorală, normalizează numărul de imunoglobuline (anticorpi), mărește procentul neutrofilelor fagocitare.

Utilizarea ozonului prin metoda de insuflații rectale nu se limitează doar la efectele (bactericide) locale. Ozonul are, de asemenea, și efect de stimulare generală a organismului ce este condiționat de capacitatea înaltă de absorbție a mucoasei intestinale. Apariția de ozonide în sânge și țesuturi induce echilibrul oxido-reductiv al sistemelor metabolice și condiționează activarea proceselor reparative.

Amestecul găzon de ozon, oxigen sau oxigen se absoarbe în sânge prin peretele intestinului gros. Aceasta conduce la creșterea  $PaO_2$  în tot organismul. Utilizarea amestecului ozon/oxigen mărește conținutul de  $PaO_2$  aproape cu 10% mai mult decât prin insuflarea de oxigen pur. Absorbția gazului are loc treptat, timp de o oră. Datele experimentale mărturisesc: la insuflarea rectală a amestecului  $O_2/O_3$   $PaO_2$  pe peretele extern al

intestinului începe să crească peste 26 secunde, atingând punctul culminant peste 90 secunde și revine la nivelul inițial peste 50 minute. În sângele venei porte valoarea maximă a  $\text{PaO}_2$  (134% din nivelul inițial) se înregistrează peste 8 minute, în parenchimul ficatului (127% din nivelul inițial) – peste 22 minute. Aceste studii au demonstrat că amestecul de ozon-oxigen difuzează prin peretele intestinal și provoacă creșterea  $\text{PaO}_2$  în ficat.

Efectul pozitiv al tratamentului cu ozon este, de asemenea, condiționat de oxidarea substanțelor toxice din lumenul intestinal, stimularea mecanismelor de protecție împotriva radicalilor liberi ai peretelui intestinal și, corespunzător, scăderea toxicității sângelui care pleacă de la intestine ce influențează favorabil funcțiile ficatului.

### **Ozonoterapia în tratamentul disbiozei intestinale**

Având în vedere că dereglarea microbiocenozei intestinale influențează negativ funcțiile multor organe, este rezonabilă administrarea combinată a ozonoterapiei intravenoase (autohemoterapia majoră) și a **insuflațiilor rectale cu amestec de ozon-oxigen prin irigații cu oxigen cu ajutorul pungilor de plastic în condiții de presiune înaltă.**

### **Autohemoterapia majoră (ATM)**

Se indică 8–10 proceduri, cu concentrația ozonului de 30–40 mg/l. Numărul de proceduri este de 8–10 cu frecvența de 2–3 ori în săptămână.

### **Insuflații rectale cu ozon:**

Concentrația gazului în:

- atonia intestinală și diaree – 20–30 mg/l;
- colon spastic și constipații – 6–10 mg/l.

Numărul de proceduri recomandat este de 8–10, cu o frecvență de 2–3 ori în săptămână. Procedurile se efectuează după golirea ampulei rectale – după defecare sau microclisme. Gazul se reține în intestin timp de 10–30 minute. Paralel, se indică probiotice conform schemei și antioxidanți. Astfel, utilizarea ozonului medical cu scop de corijare a microflorei intestinale este o metodă de tratament de eficiență înaltă și inofensivă a disbiozei. Ozonul medical exercită acțiune bactericidă asupra multor microorganisme patogene și condiționat patogene; contribuie la restabilirea activității motorii și secretorii a intestinului; are o influență

imunomodulatoare și de detoxicare eficientă ce se răsfrânge benefic asupra funcțiilor ficatului și a stării generale a bolnavilor cu hepatite virale.

### **3.3. Ozonoterapia în tratamentul infecțiilor cu virusul herpetic**

În ultimele decenii, virusologii și medicii de diferite specialități acordă atenție deosebită problemei infecțiilor prin virusul herpetic la om. Aceasta se datorează răspândirii pe scară largă a acestora, varietatea manifestărilor clinice, apariția unor noi studii în decodificarea etiologică, posibilitatea apariției complicațiilor grave, inclusiv activitatea oncogenă a acestor virusi. Infecția herpetică este una dintre cele mai răspândite infecții cu decurgere latentă a omului. Potrivit OMS, 70–90 % din populație sunt purtători de virusuri herpes. În fiecare an, în țările CSI se înregistrează 20 mln. de cazuri noi de îmbolnăvire cu virusurile herpetice. Aproximativ 90% din populația urbană spre vârsta de 18 ani sunt afectați de una sau mai multe specii ale herpesvirusului, iar bolile cauzate de el ocupă locul doi după gripă, printre cauzele de deces de infecții virale. Răspândirea largă a infecțiilor herpetice este condiționată, în primul rând, de perioada latentă îndelungată a bolii, în care bolnavii rămân contagioși, neavând manifestări clinice. Cu toate acestea, la 10–50 % dintre persoanele infectate cu virusii herpetici (în diferite țări) procesul poate decurge din start cu manifestări clinice (infecția acută, recidive).

În ultimul deceniu s-a remarcat o creștere considerabilă a incidenței infecțiilor herpetice în multe țări. Acest fapt este condiționat de începutul înregistrării oficiale a acestei patologii în unele țări, îmbunătățirea diagnosticului de laborator, precum și de înrăutățirea reală a situației epidemiologice a bolilor herpesvirale. La nivel mondial, infecția cu virusii herpetici a devenit o problemă de importanță majoră a ocrotirii sănătății, chiar și pe fondul epidemiei infecției-HIV, înregistrate în ultimul deceniu. În comparație cu sfârșitul anilor '70, morbiditatea infecțiilor herpetice în SUA a crescut cu aproximativ 30%. La momentul actual, în lume, există aproximativ 86 mln de persoane infectate cu virusul herpetic. Utilizarea noilor metode serologice bazate pe identificarea anticorpilor tipospecifici pentru glicoproteinele virale a făcut posibilă determinarea incidenței reale a bolii. Astfel, în SUA la momentul de față au fost înregistrați aproximativ 40 mln. de bolnavi și anual la ei se adaugă 0,5 mln. de oameni.



### **Caracteristica etiologică a herpesvirusului uman**

În prezent, sunt cunoscute 8 tipuri de herpes virus uman care cauzează îmbolnăviri la om. Ei sunt, în mod condiționat (după tropismul către țesuturi și ciclul reproductiv) divizați în 3 subfamilii:  $\alpha$ -,  $\beta$ -, și  $\gamma$ -virus.

Către  $\alpha$ -virus se referă virusul herpes simplex de tipul 1 (HSV-1), virusul herpes simplex de tipul 2 (HSV-2) și virusul herpes zoster (*Vari-cella zoster*, VZV-3). Virușii acestei subfamilii se caracterizează prin dermatoneotropism și au un ciclu de reproducere scurt și efect citopatic direct.

În subfamilia  $\beta$ -virușilor, afecțiuni la om cauzează citomegalovirusul uman (CMV sau VHU-5). Acest virus are un ciclu reproductiv mai lung și se poate replica fără alterarea celulei gazdă, posedă tropism prioritar către sistemul hematopoietic, deși se poate replica și altera în celulele altor organe și sisteme. Virusologii au izolat 4 tulpini de citomegalovirus. În subfamilia  $\gamma$ -virușilor, în prezent, sunt identificați 4 agenți patogeni. Aceștia sunt: virusul Epstein-Barr (VEB) sau virusul herpes uman tipul 4 (VHU-4), precum și virusurile herpetice recent identificate – tipurile 6, 7 și 8 (VHU-6, VHU-7, VHU-8). Pentru toți acești viruși este caracteristic tropismul către țesutul limfoid, limfocitele T și B în care ei pot persista timp îndelungat. Toți virușii herpetici conțin ADN (ADN-bicatenar, linear), capsidă eicosaedrică și sunt înconjurați de o anvelopă cu componență lipidică. Virușii herpetici au o rezistență scăzută în mediul înconjurător, se distrug rapid la încălzire și sub acțiunea razelor ultraviolete, dar se păstrează o perioadă îndelungată de timp la temperaturi joase.

### **Unele aspecte epidemiologice ale infecției herpetice**

Sursa de infecție pentru toate bolile herpetice este omul. Principalele căi de transmitere sunt:

- calea aeriană – prin picături;
- prin contact (atât direct cu sursa de infecție, cât și prin obiecte de uz casnic, la depunerea pe ele a materialului contaminat );
- verticală;
- sexuală;
- în anumite tipuri de infecții herpetice – calea transplantatională (transplantul de țesuturi și organe de la donator) și parenterală (mai des prin transfuzie de sânge);
- calea fecal-orală.

Mecanismul aerian de transmitere are loc în timpul tusei, strănutului, vorbirii prin intermediul aerosolilor de salivă infectată, secrețiilor mucoase de la omul bolnav la cel sănătos. Cu toate acestea, spre deosebire de gripă și alte infecții respiratorii virale, transmiterea infecțiilor herpetice se produce îndeosebi prin contactul destul de apropiat între oameni (până la 0,5–1 metru). Pe această cale se pot transmite toate tipurile de viruși herpetici.

Prin mecanismul de contact, de asemenea, se pot transmite toate tipurile de herpesviruși. Mai des aceasta are loc prin membranele mucoase în timpul sărutului (astfel, de exemplu, infecția acută cu virusul Epstein-Barr sau mononucleoza infecțioasă se mai numesc "boala sărutului"), contactului oro-genital sau prin leziuni ale tegumentelor. Este posibilă transmiterea prin articolele de igienă (prosoape, burete ș.a.), lenjerie comună, jucării și alte obiecte de care se folosește persoana bolnavă sau purtătoare.

Prin calea verticală se subînțelege transmiterea virușilor de la mamă la făt în timpul sarcinii sau nașterii. Infectarea transplacentară a fătului, în special la termene precoce de sarcină, conduce la infecția intrauterină. Deosebit de periculoasă este infecția cu citomegalovirus ce se soldează cu avort spontan, "sarcină oprită în evoluție". Este demonstrat efectul teratogen al infecției. În acest caz, este posibilă nașterea copiilor cu anomalii de dezvoltare (microcefalie, hidrocefalie, dereglarea arhitectonicii substanței cerebrale cu dezvoltarea oligofreniei, malformațiile congenitale ale cordului, TGI, rinichilor, membrilor etc.). Când infectarea cu CMV se produce la termene tardive de sarcină, copilul, cel mai probabil, se naște fără anomalii de dezvoltare, dar boala, în aceste cazuri, se dezvoltă nemijlocit după naștere și se manifestă prin icter, sindrom hepatolienal, afecțiuni pulmonare și gastrointestinale, sindrom hemoragic. Prognosticul în citomegaloviroza congenitală de multe ori este nefavorabil. De asemenea vertical se transmit și virușii herpes simplex tipurile 1 și 2. Infectarea, cel mai des, are loc în timpul nașterii, la trecerea copilului prin căile de naștere ale mamei cu herpes genital. Este posibilă transmiterea pe verticală și a virușilor herpesului uman de tipurile 6, 7, 8, precum și a virusului Epstein-Barr.

Transmiterea pe cale sexuală a virusului herpes poate fi privită ca o varietate a căii de contact și este mai relevantă pentru tipurile de viruși

herpes simplex 1 și 2 (herpes genital), deși pe această cale pot fi transmise și alte câteva tipuri de herpesvirusuri.

### **Imunopatogeneza infecției herpetice**

Virusii herpes simplex tipurile 1 și 2 posedă dermatoneurotropism. Agenții patogeni pătrund în membranele mucoasei sau în piele în timpul infecției primare, apoi în celulele lor are loc replicarea. După aceasta, virusii pe cale neurogenă, limfogenă sau hematogenă ajung în ganglionul spinal senzitiv regional pentru HSV-2 sau cranian (cel mai frecvent nervul trigemen) pentru HSV-1 unde ei și persistă constant.

Infecția primară, cauzată de tipurile HSV-1 și 2, cel mai frecvent decurg latent sau subclinic și doar la 10–20% din infectați – în forma manifestă, fiind însoțită atât de manifestări locale (stomatită herpetică, oftalmo-herpes, afectări genitale), cât și de sindromul de intoxicație generală (febră, simptome de intoxicație), pricinuit de lipsa anticorpilor antivirali specifici. Perioada de latență este stabilită la realizarea echilibrului biologic între mecanismele de apărare imună a macroorganismului (în fond imunitatea celulară) și microorganismului. Sub influența diferitor factori de declanșare (suprarăcire, supraîncălzire, insolație, stres, boli intercurrente, intoxicații, inclusiv alcoolică ș.a.), are loc reactivarea virusilor, unii dintre ei posedând efect imunosupresiv direct asupra macroorganismului. Virusii activați din ganglionii senzitivi se deplasează perineural în celulele epiteliale unde are loc replicarea lor intensă (nu rareori, în locul pătrunderii primare) cu apariția manifestărilor tipice.

Sistemul imunitar deține un rol esențial în prevenirea răspândirii virusilor herpetici în organism, formarea fazei de latență și, respectiv, trecerea bolii în faza de remisie îndelungată. Răspunsul imun în infecțiile herpetice constă în reacții specifice și nespecifice. În infecția primară, în primul rând, se includ factorii de protecție nespecifică, în fond, imunitatea celulară. La locul replicării virale, în celulele epiteliale, are loc migrarea celulelor fagocitare – neutrofilelor polimorfonucleare, macrofagelor, monocitelor care fagocitează și distrug virusii, prezentând materialul antigenic altor celule imuno-competente – limfocitelor T și B.

Concomitent, se produce activarea sistemului complementului care accelerează mobilizarea și contribuie la migrarea fagocitelor în focarul de inflamație. Are loc acumularea rapidă a interferonului ce aduce celulele sensibilizate într-o stare de rezistență la virusii herpetici. Sub influența lui se intensifică funcția macrofagilor și kilerilor naturali, for-

mând un pull foarte puternic al limfocitelor T-kiler foarte sensibil (în special CD 8+), în urma căruia se distrug celulele infectate (T.I. Dolghih, F.V. Noskova, 1999).

Răspunsul imun specific demonstrează cu diferențierea limfocitelor-B în celule plasmatice anticorp-sintetizante și sinteza de către ultimele a anticorpilor antivirali, cu rol major în formarea imunității împotriva virusului herpetic. Anticorpii antiherpetici se sintetizează începând cu ziua a 4-a de la contactul celulelor sistemului imunitar cu antigenii. Anticorpii IgM captează virionii liberi și acoperă suprafața lor, facilitând astfel recunoașterea lor de către celulele fagocitare și celulele killer. IgG-anticorpii se sintetizează începând cu ziua a 14-a de la infectare. În afară de aceasta, are loc secreția citokinelor helperi, activate de macrofage (IL-1, TNF) și limfocite (IL-2 ș.a.).

Rolul principal în limitarea replicării herpesvirusurilor îl au limfocitele T-citotoxice (CD8+), activitatea antivirală a cărora nu depinde de prezența anticorpilor specifici. Limfocitele T-citotoxice sunt capabile să lizeze numai acele celule infectate de virus sau purtătoare de antigen la care antigenii complexului major de histocompatibilitate coincid cu antigenii corespunzători ai celulelor citotoxice. Se presupune existența la celulele T-citotoxice a receptorilor capabili să interacționeze specific cu antigenii, declanșând procese care asigură activitatea litică a LT-citotoxice (LTc) (ele distrug toți virionii liberi din fluxul sangvin, spațiul interstițial, precum și toate celulele ce conțin virioni, cu excepția celulelor ganglionilor sistemului nervos periferic ce constituie un "rezervor" pentru virusul herpes simplex), deoarece aceste celule nu exprimă produsele genelor primei clase HLA, dar se presupune că limfocitele citotoxice eliberează citokine în sistemul nervos.

Celula-țintă infectată reprezintă un partener pasiv în procesul de liză, rolul ei este numai de a expune antigenul. Limfocitele citotoxice, dimpotrivă, după interacțiunea lor cu celulele-țintă și liza lor, supraviețuiesc și pot să interacționeze cu alte celule-țintă. T-kilerii specifici apar deja peste 1-3 zile după infectare și activitatea lor atinge maximumul peste o săptămână, după care treptat scade.

**Celulele-kileri naturale (NK) reprezintă unul dintre cei mai importanți factori ai rezistenței naturale nespecifice.** Exerciță efect citotoxic atât după un contact direct cu celulele-țintă, cât și cu ajutorul mediatorilor eliberați de ele și sunt lipsite de specificitate imunologică. Aceasta

este una dintre particularitățile care le diferențiază de limfocitele citotoxice, pentru care este caracteristică specificitatea imunologică excepțională. Ele pot distruge celulele, indiferent de apartenența de organe, genetică sau de specie. Activatorii de NK sunt, predominant, alfa interferonii, iar reglatorii – interleukina-2. NK lizează celulele infectate cu orice tip de virus. În infecțiile virale acute, activitatea lor brusc crește, iar în cele latente (în special cronice) funcția kilerilor naturali scade, ceea ce este un semn nefavorabil de prognostic. Rolul NK este deosebit de mare în perioada precoce a infecției, întrucât ei acționează deja din primele 24 de ore de la infectare.

Un rol deosebit de important în protecția antivirală joacă celulele macrofage-monocitare. Există două mecanisme care asigură creșterea rezistenței nespecifice a organismului:

- rezistența externă, manifestată prin capacitatea macrofagelor de a inactiva virusii localizați extracelular, de a inhiba replicarea virală din celulele adiacente sensibile la infecția virală sau de a distruge celulele infectate;

- rezistența internă pentru care este caracteristică capacitatea macrofagelor de a inhiba replicarea virală în interiorul macrofagilor.

Stabilitatea rezistenței antivirale este variabilă. La dereglarea funcției sistemului imunitar (ce se întâmplă în infecția herpetică cu evoluție cronică și des recidivantă), virusii sunt capabili să scape de sub acțiunea factorilor imunitari. În infecția herpetică brusc scade activitatea limfocitelor T. Replicarea virusilor poate avea loc, uneori, în interiorul macrofagelor. Persistând în celulele-țintă imunocompetente (VHU tipurile 6, 7, 8, VEB, CMV), virusii pot deregla funcția lor (de fagocitare, chemotaxis, de producere a anticorpilor și citokinelor, inclusiv a interferonilor).

În cadrul studiului stării imunității la bolnavii supuși examinării și tratamentului, la centrul nostru s-a evidențiat faptul că aproape la toți cei cu infecții herpetice era scăzut nivelul interferonului în ser, în special alfa-interferonul și într-o măsură mai mică gama-interferonul. Cel mai probabil acest fapt se datorează epuizării interferonului în lupta cu virusii, deoarece la influențarea celulelor imunocompetente ale majorității bolnavilor cu stimulatori ai interferonogenezei sinteza lui revenea la normal. Doar la pacienții cu evoluție îndelungată a bolii (mai des cu "sindromul de oboseală cronică", cauzat de citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr și virusul herpetic uman tipul 6) au fost evidențiate simptomele de

epuizare a interferonogenezei care, aparent, sunt legate de afectarea de către herpesvirusii dați anume ale celulelor, responsabile de sinteza interferonilor.

La pacienții cu recidive herpetice frecvente, cauzate de tipurile de HSV 1 și 2, în aproximativ 60% din cazuri s-a observat o reducere a conținutului de NK, inclusiv la 25% din ei scăderea absolută și/sau relativă a conținutului de celule CD8+ (limfocite T-citotoxice). În cadrul studiului stării imunității la pacienții cu "sindromul de oboseală cronică", cauzat de citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr și virusul herpetic uman tipul 6 (detectarea ADN-ului viral în sânge și/sau salivă prin metoda PCR), adesea s-a marcat creșterea numărului total de limfocite, inclusiv creșterea numărului de limfocite B și CD4+, reducerea activității funcționale a limfocitelor T și B și, nu rareori, cu reducerea activității fagocitare a neutrofilelor.

### **Manifestările clinice ale infecțiilor herpetice**

Manifestările clinice ale infecțiilor herpetice la om sunt diverse și depind atât de etiologia agentului patogen, cât și de mecanismul și căile de infectare. În trecut, exista părerea despre afectarea selectivă de către VHS tipul 1 numai a regiunii faciale, iar de către virusul VHS tipul 2 numai a regiunii externe a organelor genitale. Datele de care dispunem astăzi mărturisesc despre existența tropismului la ambele tipuri de viruși. Mai mult decât atât, rolul VHS tipul 1 în dezvoltarea herpesului genital treptat crește în întreaga lume. Datorită numeroaselor cercetări clinice și instrumentale, a fost presupus rolul-cheie al virușilor herpetici în dezvoltarea afecțiunilor cardio-vasculare și a complicațiilor lor. Efectul patogenetic al virușilor constă în deteriorarea peretelui arterial, alterarea metabolismului proteic și lipidic, stimularea proceselor autoimune și dereglarea proceselor de coagulare a sângelui. Astfel, infecției herpetice i se atribuie rolul provocator în dezvoltarea ONMK, progresarea hipertensiunii arteriale, encefalopatiei discirculatorii, infarctului miocardic. Este demonstrat rolul virusului Ebstein-Barr în dezvoltarea neoplaziei cervicale intraepiteliale și cancerului de col uterin. A fost descrisă insuficiența hepatică acută, provocată de virusul herpes simplex. Virusul Ebstein-Barr poate mări riscul aterosclerozei diseminate.

Virusii herpesului uman	Afecțiunile de bază asociate cu tipul de herpes virus
VHS tip 1	Herpesul orofaringian (gingia și mucoasa cavității bucale), herpesul labial, herpesul cutanat, oftalmoherpesul, herpesul genital, encefalita herpetică, pneumonite
VHS tip 2	Herpesul neonatal, herpesul genital
Virusul Varicella Zoster (virusul herpes zoster)	Varicela, Zona zoster
Virusul Epstein-Barr	Mononucleoza infecțioasă, carcinom nazofaringeal, limfomul Burkitt, limfomul Bcelular, sindromul oboselii cronice și depresiei imune.
Citomegalovirusul	Anomalii congenitale ale SNC, retinopatii, pneumonie interstițială, hepatită și enterocolită
VHU tip 6	Exantem, sindromul oboselii cronice și depresiei imune
VHU tip 7	Sindromul oboselii cronice și depresiei imune
VHU tip 8	Sarcomul Kaposi la persoanele HIV-negative, sarcomul Kaposi la persoanele HIV-infectate și bolnavii cu SIDA

### **Aplicarea ozonului medical în tratamentul complex al infecțiilor herpetice**

Tratamentul infecțiilor herpetice reprezintă una din cele mai complicate probleme medicale. În prezent, în terapia lor sunt utilizate preparatele – analogi nucleozidici (aciclovir, valtrex, famciclovir ș.a), preparate ale interferonului și inductori ai interferonogenezei, unele imunomodulatoare. Aceste preparate sunt parțial eficiente doar în perioada acutizării și au un efect temporar, fără a trece boala în stare de latență îndelungată, și nu conduc la însănătoșire. Ozonul medical, fiind un stimulator universal, inițiind și participând în diverse procese biochimice intracelulare ale organismului, poate deține rolul de imunomodulator activ. Plus la aceasta, la aplicarea locală a soluțiilor ozonate și a uleiului ozonat, acestea manifestă un efect antiinflamator, analgizant și regenerativ puternic.

Efectul virusocid al ozonului este legat de alterarea lanțurilor polipeptidice ale anvelopei virale ce poate perturba capacitatea virușilor de a se atașa de celulele-țintă și de a dezintegra una din catenele ADN sau ARN în două jumătăți, subminând baza reacției de multiplicare. Virusurile incapsulate sunt mai sensibile la acțiunea ozonului decât cele neincapsulate. Aceasta se explică prin faptul că capsula conține multe lipide care ușor interacționează cu ozonul.

Descoperirea cea mai importantă a fost detectarea efectului antiviral al ozonului asupra culturii de limfocite infectate cu HIV-1. Mecanismul inactivării HIV se explică prin următoarele momente:

- distrugerea parțială a anvelopei virale și pierderea de către el a proprietăților sale;
- inactivarea fermentului reverstranscriptazei ce inhibă procesul de transcripție și translație a proteinelor virale și, respectiv, multiplicarea virusului;
- dereglarea capacității virusului de a se cupla cu receptorii celulelor-țintă.

Molecula electrofilă a ozonului poate reacționa cu o pereche de electroni liberi ai azotului în N-acetilglucozamină care se găsește în acceptorii virali ai celulelor-gazdă. Aceasta reduce sensibilitatea celulelor la virus și înlătură fenomenul de dependență. A fost constatat că ozonul poate inactiva virusul atât extracorporal, cât și în interiorul celulelor. Studiarea efectelor biologice ale ozonului asupra limfocitelor și monocitelor a identificat rolul său activ ca inductor de citokine. Citokinele constau din asemenea substanțe ca interferonul, factorul de necroză tumorală și interleukine care are proprietăți antivirale și imunomodulatoare. Mecanismele de apărare imună ale corpului uman reprezintă procese oxigen-dependente; acțiune importantă, imunoprotectoare de infecții și agenți patogeni ai formațiunilor tumorale au macrofagele și granulocitele, surse de forme active de oxigen.

Chemotaxisul și fagocitoza contribuie la creșterea metabolismului oxidativ. Rezultatele experimentelor mărturisesc despre creșterea biosintezei proteinelor termostabile în celulele mononucleare din sânge sub influența ozonului medical. Aceste proteine rezistă la efectele negative ale factorului de necroză tumorală și au un rol important în sinteza și persistența antigenelor necunoscute care protejează structura proteinelor și stimulează sistemul imunitar.



Schemele de utilizare ale ozonului medical, propuse de noi, în tratamentul complex al infecțiilor herpetice permit obținerea, în mod eficient, a normalizării și creșterii tuturor verigilor sistemului imunitar de protecție antiherpetică a bolnavului.

## **Metodele ozonoterapiei aplicate în tratamentul complex al infecțiilor herpetice**

### **Administrarea sistemică a amestecului gazos de ozon-oxigen**

Ozonarea sângelui (ATM) se aplică la bolnavii cu forme acute și cronice în faza de acutizare a infecției herpetice, precum și în formele recidivante cu scop de creștere a imunității antivirale și înlăturarea sindromului de intoxicație. De regulă, se indică 10–12 proceduri de MAT cu concentrația ozonului de 30–40 mg/l, inițial peste o zi, până la dispariția intoxicației și ameliorarea stării generale (5–7 proceduri), apoi de 1–2 ori pe săptămână.

La apariția simptomelor de acutizare (senzații dureroase pe piele și mucoase, hiperemie, prurit, vezicule herpetice), neîntrerupând cura de autohemoterapie majoră cu ozon, se asociază preparatele antiherpetice – analogii nucleozidelor (aciclovir, valtrex ș.a.).

Concomitent cu ozonoterapia, se recomandă de administrat antioxidanți.

La tratamentul infecțiilor herpesvirale, cauzate de citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr, virușii tipurilor 6, 7, și 8 în tratamentul complex se includ și preparatele interferonului (cura de 1–3 luni) și inductori ai interferonului.

La pacienții supravegheați în Centrul de Ozonoterapie, cu sindromul oboselii cronice (CMV, VEB, VHU-6) în marea majoritate, pe fundalul terapiei administrate au diminuat slăbiciunile și oboseala, a crescut capacitatea de muncă, au dispărut durerile de cap, vertijul, s-a normalizat temperatura corpului (dacă era crescută), au dispărut sau au diminuat alte manifestări patologice existente. După finisarea cursei de terapie complexă, bolnavii se simțeau "absolut sănătoși". Doar la câțiva dintre pacienți (inclusiv la 2 bolnavi care au suportat encefalită focală cauzată de virusul Ebstein-Barr) terapia antivirală cu interferon era nevoie de prelungit până la 3–4 luni. La majoritatea bolnavilor, virușii herpetici (conform rezultatelor investigațiilor PCR a ADN) dispăreau deja după

1-1,5 luni de tratament (în continuare, analizele de control se efectuau peste 1, 2, 6 luni după finisarea tratamentului).

Utilizarea ozonului medical în tratamentul diferitor forme de infecții cu herpes simplex (în special, des recidivante) permite prelungirea semnificativă a perioadei de remisie a bolii. Durata perioadei de remisie în herpesul recidivant (1-2 ori pe lună) după ozonoterapie se prelungea, în medie, până la 5-6 luni, iar la o parte din bolnavi (25%) remisia a fost de 1 an și mai mult.

În cadrul studiului statutul imun pe fundalul și după finisarea curei de AHT, la toți pacienții cu modificări inițiale ale indicilor avea loc normalizarea verigii celulare a imunității (inclusiv a activității funcționale a limfocitelor, fagocitelor, neutrofilelor și monocitelor). Dacă lipsește posibilitatea ozonării sângelui, se poate de administrat intravenos, în perfuzie, soluție fiziologică ozonată în doze terapeutice.

#### **Aplicarea locală a amestecului gazos de ozon-oxigen**

În perioada apariției erupțiilor cutanate, cu scop de grăbire a procesului regenerativ și analgezare, pe fundalul cursului de ATM, se practică injectarea subcutanată a zonelor cu erupții herpetice, în proiecția și în punctele de ieșire a trunchiurilor nevoase.

Injectarea începe imediat după apariția manifestărilor cutanate (în primele ore sau în prima zi) în perimetrul zonei veziculelor herpetice (concentrația ozonului în amestecul de gaze 3-9 mg/l, cu volumul până la 10 ml în funcție de suprafața afectată, zilnic sau peste o zi). Cura constă din 1-5 proceduri.

În cazul nevralgiilor, atât pe fundalul erupțiilor, cât și după dispariția lor, se fac injecții subcutanate pe traiectul trunchiurilor nervoase și punctele de ieșire a nervilor. Concentrația ozonului în amestecul de gaze este 10-20 mg/l (cu volumul total de 20-100 ml) de 2-3 ori pe săptămână. La o cură de tratament se indică 10-15 proceduri. Este posibilă repetarea curei peste 1-2 luni.

Rezultate optime se obțin la utilizarea topică a uleiului "Ozonid" - aplicarea uleiului pe zonele de erupții herpetice pe piele și mucoase până la vindecare de 3-5 ori în zi, zilnic.

La afectarea herpetică a conjunctivei sau corneei, amestecul ozon-oxigen se introduce sub conjunctivă 5-7, de 1-2 ori în săptămână. Concentrația ozonului este de 0,5-1mg/l, volumul soluției de injectat - 0,3 ml.

Instilarea cu soluție fiziologică ozonată sau apă distilată ozonată:

- În erupții herpetice pe vulvă, vagin și colul uterin se fac cure zilnice prin lavaj continuu cu soluții ozonate cu concentrația ozonului în soluție de 3–7 mg/l, în volum de 300–400 ml. Procedura se efectuează în poziția standard a pacientei în scaunul ginecologic. Folosind oglinda ginecologică, către zona afectată se trece un cateter plin din plastic, prin care, dintr-un flacon din plastic sau de sticlă, prin sistemul pentru perfuzii intravenose, se introduce prin picurări rapide sau în jet soluția ozonată. Se recomandă 2–7 proceduri.

- În uretrită herpetică, în calitate de remediu de sanare și imunomodulator suplimentar, este indicată introducerea zilnică sau peste o zi a soluției fiziologice ozonate cu concentrația de 3–7 mg/l, volumul – de 10–20 ml.

- În stomatită herpetică sunt indicate clătirea gurii și laringelui cu soluție de apă distilată ozonată sau soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului de 3–7 mg/l, 2–3 ori în zi, în volum de 200–300 ml. Durata tratamentului e de 3–5 zile, până la epitelizarea completă.

Astfel, utilizarea ozonoterapiei în tratamentul diferitelor forme de infecții herpetice la om este patogenetic argumentată.

Ozonul medical produce următoarele efecte: antiviral direct, antiinflamator pronunțat, analgezic și de regenerare. Fiind un imunomodulator universal, stimulează multe verigi ale sistemului imun de protecție antivirală a omului.

Ozonoterapia, în tratamentul complex al infecțiilor herpetice, permite obținerea unei remisii îndelungate a bolii, iar în unele cazuri – chiar eliminarea completă a virusilor.

## CAPITOLUL 4. APLICAȚIILE OZONOTERAPIEI ÎN GASTROENTEROLOGIE

### **4.1. Ozonoterapia în tratamentul complex al afecțiunilor *Helicobacter* dependente**

Boala ulceroasă a stomacului, boala ulceroasă a duodenului, gastrita cronică și duodenita cronică constituie o parte considerabilă a afecțiunilor tractului digestiv.

Descoperirea în a. 1983 a microorganismului *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* de către savanții australieni V. Marshall și J. Warren a dat un puternic impuls pentru studierea problemelor de etiologie, patogeneză și tratament al afecțiunilor zonei gastro-duodenale. Având în vedere rolul important al *Helicobacter*ului *pylori* în etiologia și patogenia gastroduodenitei cronice, ulcerului gastric și duodenal, aceste boli au fost unite sub denumirea comună de *afecțiuni Helicobacter dependente*.

Analizând efectele terapeutice ale aplicării ozonului cu scop curativ, cum ar fi:

- optimizarea peroxidării lipidelor, în urma căreia are loc stimularea protecției antioxidante;
- influența imunomodulatoare semnificativă;
- ameliorarea proceselor microcirculatorii;
- stimularea proceselor reparative;
- acțiune pronunțată antimicrobiană, antivirală și fungică, se poate de presupus că ozonoterapia trebuie să acționeze atât asupra verigii etiologice, cât și asupra celei patogenetice de dezvoltare a gastritei și duodenitei cronice, bolii ulceroase a stomacului și duodenului. Deoarece la baza acestei patologii stă dereglarea proceselor microcirculatorii, statusului imun, dezechilibrul proceselor de peroxidare a lipidelor și a sistemului antioxidant, este indicată administrarea amestecului ozon-oxigen.

Aplicând în tratamentul afecțiunilor *Helicobacter* dependente diverse combinații de remedii medicamentoase, putem obține un procent înalt de eradicare a *Helicobacter pylori* la nivelul mucoasei gastrice. Însă remediile medicamentoase utilizate au influență ambiguă asupra mucoasei gastrice și duodenale, având o acțiune iritantă. Aceasta se manifestă prin faptul că, uneori, este dificil de a obține epitelizarea defectului ulceros, eradicarea *Helicobacter pylori* și, simultan, a remisiei endoscopice a bolii.

În același timp, prin folosirea ozonoterapiei se reduce semnificativ dezvoltarea complicațiilor. De asemenea, este necesar de menționat că în toate cazurile de comparație a tratamentului antihelycobacter cu O<sub>3</sub> și fără el a fost evidențiată o acțiune cu o eficiență mai semnificativă a tratamentului cu utilizarea ozonului asupra parametrilor estimați ai mucoasei gastrice și duodenale.

**Sub acțiunea ozonoterapiei are loc stimularea atât a imunității umorale, cât și a celei celulare. Totodată, în imunitatea celulară se activează răspunsul imun atât din partea celulelor T, cât și a celulelor B.** Însă nu în toate cazurile de ozonoterapie răspunsul apare imediat după terapie. În unele cazuri, acesta apare întârziat și este decelat la 6 săptămâni după finisarea terapiei. Aparent, nu putem spune că stimularea imunității umorale și celulare singure poate conduce la eradicarea *Helicobacter pylori*, dar nici nu putem nega faptul că, în asociere cu acțiunea antihelicobacteriană a IKB, activarea **sistemului imun contribuie la intensificarea efectului antihelycobacterian al tratamentului.**

Participarea peroxidării lipidice în patogeneza ulcerului gastroduodenal și a gastritei cronice este indiscutabilă, fapt asupra căreia s-a atras atenția în numeroase lucrări științifice (K. K. Dalidovich, 1992; I.I. Degtyarev, 1995; V.G. Podoprigrorava, 1998; Y.V. Bulkley, 1991; Halliwill V. et al 1992). Concomitent, impactul ozonului asupra stării de peroxidare a lipidelor și asupra sistemului antioxidant este dovedit (K. N. Kontorsșcikova, 1992; E.V. Țahov, 1992). A fost stabilit veridic că la utilizarea în tratament a ozonului se observă o reducere semnificativă a produșilor peroxidării lipidice și o creștere considerabilă a apărării antioxidante a organismului care se manifestă prin stimularea sistemului antioxidant.

Una dintre caracteristicile esențiale ale eficacității terapiei antiulceroase este recidivarea bolii (A.S. Loghinov, 1983; P.Y. Grigoriev, 1996). La obținerea unei perioade fără recăderi cu durata mai mare de 3 ani putem vorbi despre vindecarea bolii ulceroase a duodenului (P.Y. Grigoriev, 1998).

În tratamentul complex al bolnavilor cu afecțiuni helycobacter dependente se folosesc următoarele metode ale ozonoterapiei.

#### **Autohemoterapia majoră cu ozon**

Cura de tratament constă din 10–15 sesiuni, frecvența sesiunilor se determină în funcție de gravitatea patologiei și gradul intoxicației. Primele 2–3 ședințe pot fi efectuate zilnic sau peste o zi. Apoi, de 1–2 ori

pe săptămână, cu concentrația ozonului de 30–50 mg/l. Concomitent, în timpul curei de ozonoterapie, au fost administrați diverși antioxidanți în dozele convenționale: mexidol, picnogenol, aevit, triavit, antoxinat, soluție de seleniu ș.a.

### **Soluția fiziologică ozonată**

Pentru ozonare, de obicei, se utilizează soluția fiziologică de clorură de natriu, prin care se trece amestecul gazos ozon-oxigen până când se atinge concentrația ozonului în soluție de 4–6 mg/l. Cura de tratament constă din 10–15 ședințe, frecvența sesiunilor se determină în dependență de gravitatea patologiei și gradul intoxicației. Primele 2–3 ședințe pot fi efectuate zilnic sau peste o zi. Apoi, de 1–2 ori pe săptămână.

### **Insuflații intestinale cu amestecul gazos de ozon-oxigen**

În ziua efectuării procedurii, marea autohemoterapie și soluția fiziologică ozonată nu se administrează.

Printr-un cateter de plastic de unică folosință, care se plasează în ampula rectală, se introduce amestecul ozon-oxigen în volum de la 100 până la 300 ml. Concentrația ozonului este de 30–80 mg/l. Cura de tratament constă din 10–15 ședințe.

### **Apa minerală ozonată**

Pentru ozonare poate fi folosită apa minerală de masă sau curativă. Ozonarea se face prin metoda barbotării până la obținerea concentrației ozonului în apă de 8–10 mg/l.

Se indică câte 150–200 ml de apă cu 20–30 minute înainte de mâncare timp de 14 zile.

### **Uleiul vegetal ozonat**

Uleiul vegetal se ozonează prin metoda standard. Se acordă preferință uleiului de măsline și uleiului din semințe de struguri.

Se indică câte 10–15 ml cu 20–30 de minute înainte de mâncare timp de 14 zile.

Aplicarea ozonoterapiei în cure de tratament complex în perioada de acutizare și ca tratament pentru prevenirea recidivelor la bolnavii cu boala ulceroasă, permite obținerea unei remisii stabile la mai mult de 80% dintre pacienți.

Astfel, utilizarea ozonoterapiei a permis reducerea costului tratamentului bolilor helycobacter-dependente de 2–5 ori, fără a pierde din eficacitatea tratamentului.

Rezumând cele menționate, se poate afirma că prin utilizarea ozonului în tratamentul bolilor *helicobacter*-dependente, a fost obținută o metodă terapeutică puternică care este destul de simplă, necostisitoare și care, în același timp, manifestă o eficacitate înaltă, acționând simultan asupra mai multor verigi patogenetice ale bolii. Ozonoterapia permite de a renunța la administrarea antibioticelor în tratamentul bolilor condiționate de *Helicobacter pylori*. Terapia cu ozon trebuie să fie mai larg utilizată în tratamentul ulcerului peptic și a gastritei cronice.

#### **4.2. Ozonoterapia în afecțiunile intestinale**

Afecțiunile intestinului gros au dobândit în ultimii ani o răspândire tot mai mare. Acest lucru este condiționat de un șir întreg de factori, printre care un rol important îl joacă modificările în regimul și caracterul alimentației omului modern, reducerea conținutului de fibre alimentare din rațion, dereglarea activității motorii. În plus, o mare importanță, conform opiniilor contemporane, se acordă numărului crescut de patologii inflamatorii cronice asociate, administrării considerabile, deseori necontrolate, de preparate antibacteriene, creșterii frecvenței diferitor manifestări alergice.

Spectrul bolilor intestinale este destul de vast. Printre ele pot fi menționate atât stările care, practic, nu cauzează modificări morfologice grave din partea mucoasei intestinului gros (sindromul intestinului iritabil), cât și afecțiunile care decurg cu leziuni extinse erozive sau ulcerose ale diferitor compartimente ale mucoasei, însoțite de sângerări sau, chiar, de hemoragii intestinale masive (colita ulcerosă nespecifică, boala Crohn).

Diversitatea mecanismelor acțiunii terapeutice a ozonului, în special capacitatea lui de a manifesta efect antiinflamator, antibacterial și antiviral, de a ameliora microcirculația din contul corijării proprietăților reologice dereglate ale sângelui, de a preveni dezvoltarea stresului oxidativ, de a contribui la creșterea oxigenării țesuturilor și de a avea efect imunomodulator, ne permit să tragem concluzii asupra utilizării patogenetic-argumentate a factorului fizic respectiv la pacienții cu diverse patologii intestinale.

Către primele lucrări, consacrate utilizării terapeutice ale ozonului în afecțiunile intestinale, pot fi atribuite cele ale cercetătorului german E. Pair care încă în a. 1935 a raportat despre experiența pozitivă a administrării rectale a ozonului în bolile intestinului gros și rectului. Mai târziu, aceste studii au fost continuate și extinse de către concetățeanul său

P. Auburg (1936). Explorarea în continuare a posibilităților de tratare a bolilor intestinului gros prin utilizarea ozonului a fost efectuată și de alți specialiști.

Deja în anii '30 au fost obținute date care mărturiseau despre faptul că administrarea rectală a amestecului ozon-oxigen conduce la creșterea presiunii parțiale a oxigenului în sânge.

În urma efectuării unui șir de studii experimentale de către cercetătorii germani H. G. Knoh și W. Klug (1990), a fost stabilit că la introducerea rectală a amestecului ozon-oxigen, creșterea concentrației oxigenului în sânge și în ficat a fost de 20–30% mai mare comparativ cu insuflarea oxigenului pur. La aplicarea acestei metode în tratamentul pacienților, s-a constatat că o persoană adultă ușor suportă introducerea rectală a gazului în volum de până la 800 ml în timp de 1 minută, practic, fără careva efecte secundare. Resorbția amestecului ozon-oxigen în sânge prin peretele intestinului gros se produce destul de rapid, atingând maximumul deja peste 1–2 minute, apoi, scăzând treptat, timp de 1 oră. Toate acestea conduc la creșterea presiunii parțiale a oxigenului în tot organismul.

Efectuarea procedurii de insuflare intestinală necesită respectarea anumitor reguli. În particular, la tratarea unui șir de afecțiuni, presiunea gazului introdus în cavitatea intestinului trebuie să fie minimă, pentru a evita producerea unei acțiuni traumatizante suplimentare asupra peretelui intestinal deja patologic modificat. Plus la aceasta, trebuie să ținem cont și de faptul că procedura de insuflare rectală a amestecului de gaze ozon-oxigen în intestin, de rând cu marea autohemoterapie și introducerea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate, se referă la metodele generale ale ozonoterapiei, deci pe lângă acțiunile locale (în lumenul intestinului gros), manifestă și acțiune sistemică asupra organismului pacientului.

Conform datelor diferitor cercetători, concentrația ozonului în amestecul introdus poate varia într-un diapazon destul de larg și constituie de la 5 până la 60 mg/l.

### **Metodologia ozonoterapiei**

Caracterul metodelor terapeutice, aplicate pentru tratarea bolnavilor cu diverse patologii intestinale, depinde de severitatea bolii de bază, prezența anumitor complicații sau a comorbidităților. În practica clinică cel mai frecvent sunt utilizate insuflațiile rectale ale amestecului gazos de



ozon-oxigen. Volumul de gaz introdus poate varia în mod substanțial: de la 50–100 ml până la 500–800 ml pentru o procedură și chiar mai mult. Trebuie de menționat că, la introducerea cantităților suficient de mari ale amestecului de gaze ozon-oxigen, este necesară pregătirea obligatorie a pacientului către procedură prin curățarea prealabilă a intestinului.

În continuare este prezentată o listă a afecțiunilor în care este posibilă și adecvată indicarea procedurilor de ozonoterapie sub formă de monoterapie sau în asociere cu alte metode fizice sau preparate medicamentoase:

- proctită cronică, proctosigmoidită;
- colită ulceroasă nespecifică, boala Crohn;
- sindromul de colon iritabil;
- fisurile anale cronice;
- hemoroizii;
- tuberculoza intestinală;
- stările postoperatorii, inclusiv cele determinate de cancerul colorectal;
- ulcerele intestinale nespecifice (ischemice, actinice, decubitale ale intestinului gros ș.a.).

**La efectuarea tratamentului este necesar să se ia în considerare mai multe aspecte, și anume:** în cazurile în care evoluția bolii este însoțită de leziuni eroziv-ulceroase ale mucoasei, în particular, aceasta este caracteristic pentru colita ulceroasă nespecifică (boala Crohn), cu scopul de a obține efectul hemostatic se recomandă introducerea rectală a amestecului ozon-oxigen cu o concentrație înaltă a ozonului (40–60 mg/l, iar în unele cazuri până la 80 mg/l). Însă volumul gazului introdus depinde de toleranța pacientului și la prima etapă de tratament poate să nu depășească 40–60 ml, cu posibilitatea de creștere a lui spre sfârșitul curei de tratament până la 200–300 ml și mai mult.

În cazul când scopul tratamentului constă în reducerea manifestărilor ischemice, ameliorarea troficii mucoasei intestinale și activarea proceselor reparative, atunci, desigur, concentrația ozonului în amestecul introdus trebuie să fie redusă până la 10–20 mg/l, iar volumul – de la 50 ml până la 150 ml.

În tratamentul bolilor inflamatorii ale intestinului, se utilizează insuflații rectale ale amestecului gazos ozon-oxigen cu concentrația ozonului de la 10 până la 40 mg/l în volum de 50–300 ml. Având în vedere

că ozonul în concentrații mai mici influențează activ asupra peristalticii intestinale, intensificând-o, astfel de proceduri sunt recomandate îndeosebi în atonia intestinală. În stările spastice însă, dimpotrivă, se recomandă indicarea concentrațiilor mai mari de ozon.

Pentru tratamentul fisurilor anale cronice, concomitent cu insuflațiile rectale ozonate în concentrații mici, este rezonabil de a utiliza și aplicații cu ulei ozonat. Uleiul ozonat poate fi aplicat și în scopul tămăduirii dilatărilor nodulilor hemoroidali. În aceste cazuri, este indicată irigarea cu soluție fiziologică sau apă distilată ozonată.

Procedurile ozonoterapiei generale (insuflările rectale cu amestecul ozon-oxigen sau introducerea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate) în tratamentul tuberculozei intestinale trebuie combinate cu tratamentul medicamentos specific.

Un efect terapeutic bun se poate observa la utilizarea ozonului pentru cuparea manifestărilor colitelor ischemice și actinice. Concentrațiile mici de ozon (până la 20–25 mg/ml) în amestecul gazos ozon-oxigen introdus per rectum contribuie la ameliorarea stării clinice a pacienților și la o dinamică pozitivă semnificativă a indicilor endoscopici.

În prezent, au fost elaborate metode de aplicare a ozonoterapiei în așa o stare, des întâlnită, cum este disbacterioza intestinală, căreia îi este dedicat un capitol aparte în această monografie. Astfel, putem considera că metoda ozonoterapiei poate fi aplicată pe scară largă în diverse patologii intestinale, este simplă în efectuare, ieftină și accesibilă și considerabil mai eficace decât multe alte metode cunoscute.

### **4.3. Pancreatita acută**

Pancreatita acută este o maladie, la baza căreia stă autoliza țesuturilor pancreasului, condiționată de activarea enzimelor în ductele pancreatice.

Factorii etiologici ai pancreatitei acute pot fi uniți în 3 grupe:

- 1) mecanici;
- 2) neuroumoralii;
- 3) toxico-alergici.

#### **Tabloul clinic**

Cele mai comune simptome de pancreatită acută includ durere, vomă și manifestări de ocluzie intestinală dinamică. Severitatea simptomelor depinde de profunzimea și extinderea leziunilor pancreasului. Sim-

ptome mai puțin specifice sunt xerostomia, greața fără vomă, sughițul chinuitor, eructațiile și hemoragiile gastro-intestinale secundare.

În colecisto-pancreatită acută, se observă asocierea simptomelor de colecistită și pancreatită acută. Boala debutează cu simptome de colecistită: dureri tipice localizate în hipocondrul drept cu iradiere în umărul și omoplatul drept; dureri în proiecția vezicii biliare; nu rareori, rigiditatea peretelui abdominal în cadranul superior drept; simptomele Murphy, Ortner pozitive ș.a. Uneori, se poate palpa vezica biliară mărită și dureasă. La unii pacienți se observă colorația icterică a tegumentelor.

### **Tratamentul**

Pacienții cu pancreatită acută se recomandă să fie internați în secția de chirurgie și monitorizați intensiv. Pentru 3–4 zile se exclude alimentația orală. Terapia de dezintoxicare se efectuează cu soluții de glucoză și saline în perfuzie; medicația analgică se face cu preparate antispastice, analgetice și narcotice (cu excepția Morfinei); se indică antibiotice cu spectru larg de acțiune și tratament simptomatic.

### **Argumentarea patogenetică a tratamentului complex cu ozon în pancreatita acută**

Mecanismul dezvoltării pancreatitei acute constă în activarea, inițial, a enzimelor pancreatice, iar ulterior și a enzimelor tisulare. Deseori dereglarea fluxului secretului pancreatic se asociază cu hipersecreția lui, fapt ce majorează hipertensiunea intraductală.

Printre mecanismele primare de activare a enzimelor pancreatice, pot fi evidențiate următoarele:

- ductul comun cu fluxul biliar, deseori infectat, în ductul pancreatic;
- blocarea fluxului sucului pancreatic cu dezvoltarea hipertensiunii intraductale și ruperea ulterioară a structurilor ductoacinare și pătrunderea secretului în țesutul interstițial;
- tulburările circulatorii la nivel de pancreas (vasculite, tromboze, embolii, insuficiență cardiacă etc.);
- leziuni toxice și alergice ale pancreasului.

Pătrunderea în sânge și limfă a fermenților pancreatici, a produselor de degradare enzimatică a proteinelor și lipidelor, a aminelor biogene și activarea sistemelor kininic și plasminic se manifestă prin toxemie. Aceasta se caracterizează prin dereglări hemodinamice și ale funcției sistemului nervos central și leziuni ale organelor parenchimotoase.

Unul dintre mecanismele dezvoltării pancreatitei acute este dereglarea circulației sanguine pancreatice (vasculite, tromboze, embolii, insuficiență cardiacă ș.a.). Aplicarea ozonoterapiei intensifică microcirculația din contul ameliorării proprietăților reologice ale sângelui, măbind oxigenarea țesuturilor (Максимов В.А., 1998).

În urma cercetărilor, efectuate în ultimii ani, s-a constatat că utilizarea ozonului reduce conținutul metaboliților neoxidați din plasmă (Viebahn R.), ameliorează microcirculația și proprietățile reologice ale sângelui, mărește capacitatea de oxigenare a sângelui și facilitează cedarea oxigenului din oxihemoglobină către celule și, datorită importanței acestor mecanisme antihipoxice, reduce severitatea hipoxiei tisulare (Петряган С.Л., Конторщикова К.Н.). Ozonarea menține viteza relativ înaltă a fluxului de sânge în patul microcirculator, preîntâmpină dezvoltarea parezei tonusului vascular al arteriolelor și venulelor (Бояринов Г.А., Соколов В.В., 1999). În plus, având o influență pozitivă asupra metabolismului eritrocitelor, sporește rezistența membranară și previne formarea unui număr mare de celule distructive și modificate și agregarea acestora.

Analiza activității unui șir de sisteme proteolitice, în primul rând, a dezvăluit interacțiunea lor reciprocă cu parametrii peroxidării lipidelor și sistemul de protecție antioxidant.

Optimizarea sistemelor pro- și antioxidante ale organismului este unul dintre efectele biologice majore ale acțiunii sistemice a ozonoterapiei, realizat prin influența asupra membranelor celulare și constând în normalizarea echilibrului dintre nivelul produșilor peroxidării lipidice și sistemul de protecție antioxidant. Ca răspuns la introducerea ozonului, în țesuturi și organe are loc creșterea compensatorie, în primul rând, a activității fermenților antioxidanți – superoxididismutazei, catalazei și glutathionperoxidazei (Конторщикова К.Н.).

În multe stări patologice și mai ales în prezența proceselor inflamatorii este net exprimat efectul analgetic al ozonului, condiționat de aportul treptat al oxigenului în zona inflamației și oxidarea mediatorilor alojeni care se formează în regiunea țesuturilor lezate și sunt implicați în transmiterea semnalelor nociceptive către SNC (Riva Sanseverino E., 1989). Prin aceasta se explică suprimarea durerii acute la administrarea ozonului în pancreatita acută.

#### **4.4. Pancreatita cronică**

Pancreatita cronică este o boală inflamatorie a pancreasului, caracterizată prin necroză focală însoțită de fibroză segmentară sau difuză și dezvoltarea insuficienței pancreatice de diferit grad. Distrugerea ireversibilă a pancreasului poate fi factorul de risc pentru transformarea pancreatitei acute în cronică sau aceasta din urmă se poate dezvolta primar.

##### **Tabloul clinic**

Manifestările clinice ale pancreatitei cronice sunt reprezentate de sindromul algic (dureri în etajul superior al abdomenului cu iradiere în spate, iar uneori cu debut în regiunea lombară), semne de insuficiență pancreatică exocrină (polifecalie, steatoree, scădere ponderală), simptome ale diabetului zaharat. Alterarea toleranței la glucoză și diabetul zaharat manifest se determină la 30% din bolnavi cu pancreatită cronică. La baza dezvoltării ei se află lezarea tuturor celulelor aparatului insular al pancreasului ce se soldează nu doar cu o insuficiență de insulină, ci și de glucagon.

##### **Tratamentul**

- La baza tratamentului pancreatitei cronice stau 3 principii:
- respectarea unei diete care nu intensifică funcția secretorie a pancreasului și suprimarea consumului de alcool;
- corectarea insuficienței pancreatice exo- și endocrine;
- cuparea sindromului algic și prevenirea complicațiilor.

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pancreatitei cronice sunt:

- operația este justificată când se determină leziuni de focar: prezența structurii sau obstrucția ductului de către un calcul;
- chisturi sau pseudochisturi pancreatice, abcese;
- hemoragii gastro-intestinale recidivante, în pofida tratamentului combinat adecvat aplicat.

##### **Argumentarea patogenetică a ozonoterapiei în pancreatita cronică**

Una dintre ipoteze este teoria autodigestiei, conform căreia enzimele proteolitice (tripsinogenul, chimotripsinogenul, proelastaza și fosfolipaza A) se activează în lumenul ductelor pancreatice și nu în lumenul intestinal. Enzimele activate nu numai că digeră țesuturile pancreatice și ale organelor adiacente, dar pot să activeze și alți fermenți, cum ar fi elastaza și fosfolipaza. Toate acestea condiționează lezarea și distrugerea celulelor cu dezvoltarea inflamației active și a fibrozei.

Având în vedere că ozonul intensifică microcirculația și mărește oxigenarea țesuturilor (Максимов В.А., Зеленцов С.Н., Каратаев С.Д.), aplicarea ozonoterapiei reduce edemul pancreatic.

Ozonoterapia intensifică cedarea oxigenului țesuturilor insuficient aprovizionate cu sânge care a fost confirmată prin analiza compoziției gazoase a sângelui. Cercetările îndelungate asupra măsurării gazelor sanguine au evidențiat reducerea PaO<sub>2</sub> de la normă (40 mmHg) până la 20 mmHg și chiar mai jos (Rokitansky et al., 1981). Acest lucru înseamnă că în țesuturile insuficient aprovizionate cu sânge se eliberează mai mult oxigen – un astfel de efect este imposibil de obținut cu ajutorul medicamentelor. Creșterea suplimentară a numărului ionilor de hidrogen din contul măririi capacității de tampon a hemoglobinei oxidate are, de asemenea, un efect de dezoxigenare, cunoscut ca “efectul Bohr”.

Efectul antiinflamator al ozonului conduce la restabilirea fluxului dereglat al secretului pancreatic (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Ходак А.В., Каратаев С.Д., 1999).

Ozonul este capabil să oxideze compușii ce conțin legături duble, în special, acidul arahidonic (20:4) și prostaglandinele sintetizate din el – substanțe biologice active, implicate în dezvoltarea și menținerea procesului inflamator. În afară de aceasta, reduce gradul de hipoxie tisulară și restabilește procesele metabolice în țesuturile lezate din regiunea inflamației și corectează pH-ul și echilibrul electrolitic. Anume pe aceasta se bazează efectul antiinflamator (Wong R., Gomez S.).

În ameliorarea sindromului durerii cronice un rol important i se atribuie restabilirii echilibrului dintre procesele peroxidării lipidice și sistemul de apărare antioxidant și de activare a sistemelor mediatore antinociceptive. Acest lucru reduce cantitatea de produse moleculare toxice ale peroxidării lipidelor (malondialdehidei și bazelor Schiff) pe suprafața membranelor celulare care modifică funcția enzimelor membranare ce participă în sinteza de ATP și întreținerea activității vitale a țesuturilor și organelor și care poate fi observat în multe afecțiuni cronice, însoțite de sindromul algic.

Aplicarea ozonoterapiei, datorită efectului analgezic al ozonului (Rilling S., Viiebahn R., 1987), exclude necesitatea administrării analgeticeilor. Acțiunea bactericidă și imunostimulatoare a ozonului (Максимов В.А., Каратаев С.Д., Чернышев А.Л., 1998; Каратаев С.Д., 1999) permit efectuarea măsurilor de profilaxie a complicațiilor septice în pancrea-

tita cronică fără administrarea antibioticelor (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Ходак А.В., Каратаев С.Д., 1999). De asemenea, se folosește și capacitatea ozonului de a reduce hiper-glicemia (Максимов В.А., Щербина Т.М., 1999). Aceasta previne dezvoltarea diabetului zaharat secundar în pancreatita cronică sau permite reducerea dozei de insulină sau a altor preparate hipoglicemizante.

A fost efectuat un studiu asupra funcției exocrine a pancreasului la 21 de pacienți cu pancreatită cronică ce administrau monoterapie cu soluție fiziologică ozonată (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Ходак А.В., Каратаев С.Д., 1999). Secreția a fost stimulată prin introducerea intraduodenală a acidului clorhidric și metioninei (metionina în doză de 25 mg/kgcorp dizolvată în 30,0 ml 0,5% soluție de acid clorhidric).

Conform datelor *tabelul 4.2*, după efectuarea ozonoterapiei, crește semnificativ secreția pe oră a sucului pancreatic, concentrația medie a amilazei și a bicarbonatului la stimularea timp de o oră, deci, are loc stimularea funcției pancreatice exocrine.

Astfel, tratamentul cu ozon al pancreatitei cronice conduce la recuperarea funcției exocrine a pancreasului.

#### **4.5. Colecistita acută**

Colecistita acută este o inflamație gravă a peretelui vezicii biliare însoțită de tulburări de tonus și motilitate ale căilor biliare extrahepatice. Este determinată de boala colelitiazică, uneori colecistita acută este privită ca o complicație a colelitiazei. Colecistita acută se dezvoltă în urma pătrunderii infecției în peretele vezicii biliare. Speciile bacteriene mai frecvent izolate sunt *E. coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* ș.a.

#### **Tratamentul**

Bolnavii cu suspjecție la colecistită acută sunt internați în secția de chirurgie. Până la stabilirea diagnosticului cert, se efectuează tratamentul conservativ: se recomandă regim la pat, restricție alimentară, pungă cu gheață în regiunea hipocondrului drept, se administrează preparate analgetice și spasmolitice. Se instituie terapia infuzională și se indică antibiotice cu spectru larg de acțiune.

Dacă timp de 24 de ore de tratament intensiv procesul inflamator nu regresează, se indică intervenția chirurgicală de urgență.

### **Argumentarea patogenetică a ozonoterapiei în colecistita acută**

După cum a fost menționat anterior, colecistita acută se dezvoltă la penetrarea infecției în peretele vezicii biliare. S-a constatat că provoacă infecția agenții patogeni *E. coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* ș.a. Dereglarea fluxului bilei (staza) și lezarea mucoasei veziculare conduce la pătrunderea infecției din lumenul vezicii biliare în peretele ei. Cauza cea mai frecventă a stazei biliare este inclavarea unui calcul în colul vezicii biliare, în colecist sau în coledoc, de asemenea procesele patologice în zona pericistică (papilită, stenoze cicatriceale, tumori ș.a.). Sunt importante și modificarea proprietăților bactericide ale bilei și lezarea mucoasei veziculare de către enzimele pancreatice. Esențială este și dereglarea microcirculației în peretele vezicii biliare. Infecția poate pătrunde în colecist pe cale ascendentă (enterogenă), hematogenă și limfogenă.

Ținând cont de faptul că colecistita acută se dezvoltă la pătrunderea infecției în peretele vezicii biliare, importanța deosebită se acordă acțiunii bactericide și imunostimulatorii a ozonului (Максимов В.А., 1998; Каратаев С.Д., 1999).

Ținta primară a acțiunii biocide a ozonului o reprezintă membranele plasmatică ale celulelor. La acțiunea ozonului asupra membranei celulare, oxidarea lipidelor membranare are loc, prevalent, după mecanismul ozonolizei legăturilor duble. Acțiunea ozonului este direcționată în primul rând spre regiunile mai polarizate ale membranelor, datorită accesibilității lor extracelulare. Cauza directă a distrugerii bacteriei la acțiunea ozonului sunt leziunile locale ale membranei plasmatică care conduc la dereglarea activității vitale a celulei bacteriene și/sau pierderea capacității de a se reproduce.

Nu trebuie de exclus și acel mecanism pe care organismele vii îl folosesc pentru a elimina antigenele străine, cu acțiunea radicalilor liberi ai oxigenului care se formează la descompunerea ozonului în mediul apos. Asume prin prezența radicalului hidroxil înalt reactiv se explică acțiunea distructivă a ozonului asupra majorității microorganismelor.

A fost demonstrată creșterea sensibilității bacteriei la acțiunea bactericidă a complementului sub influența ozonului. Soluțiile ozonate au un impact eficient asupra *Staphylococcus aureus* meticilin rezistent. Aceiași autori au descoperit o puternică acțiune virusolitică împotriva enterovirusurilor și virusului poliomieltic.



Potrivit datelor lui Viebahn, molecula electrofilă a ozonului poate interacționa cu o pereche de electroni liberi ai azotului din N-acetilglucozamină care se depistează în acceptorii virali ai celulei-gazdă, reducând sensibilitatea celulelor față de viruși și înlătură fenomenul de dependență. Mai mult decât atât, a fost stabilit că ozonul poate inactiva virusul atât extracorporal, cât și intracelular.

În afară de aceasta, multe infecții s-au dovedit a fi rezistente la antibiotice, dar posibile de inactivat cu ozon în concentrații netoxice pentru celulele organismului.

Un rol important revine influenței ozonului asupra sistemului nespecific de apărare a organismului (activarea fagocitozei, intensificarea sintezei citokinelor – interferonului, factorului de necroză tumorală, interleukinelor), precum și a componentelor imunității umorale și celulare.

Aplicarea ozonoterapiei în colecistita acută, în special în forma cataraală, permite instituirea tratamentului fără a recurge la antibiotice.

Este important și efectul antiinflamator al ozonoterapiei (Максимов В. А., 1999). Ozonoterapia în colecistita acută conduce la scăderea semnificativă a sindromului algic (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Каратаев С.Д., 1997), fapt ce permite reducerea dozei analgeticelor, iar, uneori, chiar și renunțarea la ele. La stoparea procesului inflamator în colecistita acută contribuie proprietatea ozonului de a intensifica microcirculația și de a mări oxigenarea țesuturilor (Максимов В.А., Зеленцов С.Н., Каратаев С.Д., 1998).

#### **4.6. Colecistita cronică**

Deosebim colecistită cronică litiatică și colecistită cronică alitiatică.

Colecistita cronică litiatică se caracterizează prin accese de colică biliară recidivante, mai rar – prin dureri permanente cu localizare în hipocondrul drept.

Simptome certe ale colecistitei calculoase sunt:

1. Dureri în hipocondrul drept – acute, sub formă de accese cu caracter colicativ, cu durata de la 1 până la 72 ore.
2. Perioade de remisie fără dureri (săptămâni – luni).
3. Intoleranța alimentelor grase și prăjite, asociată cu o insuficiență biliară existentă.
4. Meteorism.
5. Simptome vezicale pozitive (Ortner, Murphy, Kehr ș.a.).
6. USG – calculi biliari și îngroșarea pereților vezicii biliare.

Indicațiile tratamentului chirurgical cuprind următoarele:

1. Vezică biliară afuncțională conform datelor USG sau colecistografiei.
2. Coledocolitiază.
3. Gangrena vezicii biliare.
4. Ocluzie intestinală, condiționată de calculi biliari.

Indicațiile tratamentului conservativ al colecistitei cronice calculoase includ:

1. Pacienții care refuză intervenția chirurgicală.
2. Pacienții cu risc chirurgical crescut (vârstnici, prezența comorbidităților ș.a.)
3. Vezica biliară funcțională.
4. Calculi biliari roentgen-negativi (calculi colesterolici), 2–3 cu diametrul până la 10 mm, lipsa calculilor calcificați, calcul unic cu diametrul până la 10 mm.

*Colecistita cronică alitiazică* este cauzată de streptococ, stafilococ, proteus și enterococ. Microbii pătrund în vezica biliară pe cale hematogenă, limfogenă și de contact din intestin. La dezvoltarea procesului inflamator în colecist contribuie staza biliară.

Tabloul clinic al colecistitei *cronice acalculoase* se caracterizează prin evoluție lent progresivă cu acutizări periodice. Simptomul de bază îl constituie durerea în hipocondrul drept. Caracterul durerii depinde de tipul dischineziei căilor biliare asociate. Apariția sau intensificarea durerilor este tipică după ingerarea alimentelor picante, grase, prăjite sau a alcoolului. Durerile sunt însoțite de simptome dispeptice: greață, eructații, meteorism, constipații, mai rar febră. Sunt pozitive simptomele Ortnier, Kehr, Lepen ș.a.

### **Tratamentul**

Bolnavilor cu colecistită cronică li se indică dieta nr.5 după Pevzner. Pentru înlăturarea sindromului dolor se administrează no-spa, papaverină, choliver. În caz de prezență a sindromului dolor acut, se indică analgină, baralgină. La necesitate, se face tratament antibacterian. Tratamentul conservativ al colecistitei cronice se face prin administrarea preparatelor litolitice: acidului ursodeoxicolic (ursofalk, ursosan), acidul chenodeoxicolic (chenofalk,chenosan), sau combinația acestor preparate în jumătate de doză (litofalk). Tratamentul este de lungă durată. Scăderea frecvenței maladiiei, după datele noastre, este de 35–53%.

## **Argumentarea patogenetică a utilizării ozonoterapiei în tratamentul colecistitei cronice**

Ozonoterapia se utilizează în complex cu tratamentul conservativ. În compartimentele precedente au fost analizate diferite mecanisme de acțiune terapeutice ale ozonului, și anume, efectele antiinflamator, analgezic, antibacterian, de îmbunătățire a microcirculației prin corijarea modificărilor funcției reologice ale sângelui, preîntâmpină formarea stresului oxidativ, îmbunătățește oxigenarea țesuturilor, efectul imunomodulator demonstrează în final argumentarea patogenetică în utilizarea acestui factor fizic la pacienții cu colecistită cronică.

### ***Introducerea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate***

Se ia soluția fiziologică sterilă în cantitate de 400 ml, preventiv ozonată, se trece prin ea soluția oxigen-ozonată până la atingerea în lichid a unei concentrații de 4–6 mg/l, după care se introduce pacientului intravenos cu o viteză de 3–7 ml/min. Ozonul din soluția fiziologică rapid se evaporă, de aceea ozonarea soluției fiziologice se efectuează chiar înainte de introducerea intravenoasă pacientului. Introducerea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate la pacienții cu pancreatită acută și colecistită acută se face zilnic sau peste o zi. Se recomandă o cură de 5–8 proceduri. În cadrul tratamentului pancreatitei cronice și a colecistitei cronice soluția fiziologică ozonată se introduce de 2 ori pe săptămână, o cură de 5–8 proceduri.

### **Autohemoterapia majoră cu ozon**

Într-un container special (hemocon) cu anticoagulante, se ia 50–150 ml de sânge venos, după care la el se adaugă amestecul gazos pregătit de ozon-oxigen (50–300 ml cu concentrația de ozon 5–30 mg/l). Timp de 3–10 min se amestecă atent conținutul containerului, apoi sângele ozonat se introduce pacientului în venă. Cura de tratament constituie în majoritatea cazurilor 8–10 proceduri.

În cadrul tratamentului pancreatitei și colecistitei acute, procedurile se efectuează zilnic sau peste o zi, iar în pancreatită și colecistită cronică se administrează de două ori pe săptămână.

### **Introducerea rectală a amestecului gazos ozon-oxigen**

Insufierea rectală a amestecului gazos ozon-oxigen se face prin intermediul seringii Jane. Gazul în cantitate de 150–250 ml cu concentrația ozonului de 15–20 mg/l, printr-un capăt special de plastic, se introduce în rect. Timpul de introducere a ozonului constituie de la 0,5 până la

5–10 minute. Pentru efectuarea acestei proceduri, este necesară o curățare preventivă a intestinului. Insuflarea rectală a amestecului gazos ozon-oxigen produce un efect sistemic asupra organismului pacientului, determină corijarea anumitor modificări metabolice și după caracterul său este o metodă generală de ozonoterapie și servește ca metodă alternativă de introducere a soluției fiziologice ozonate intravenos și a autohemoterapiei majore, în caz de imposibilitate a efectuării acesteia (flebite, lipsa aparatelor speciale pentru autohemoterapia majoră). Pe de altă parte, insuflarea rectală a amestecului ozon-oxigen este o metodă antiinflamatorie locală și dezinfectantă care, totodată, normalizează structura microflorei.

În pancreatită și colecistită acută, insuflări rectale se fac în fiecare zi sau peste o zi, iar în pancreatită și colecistită cronică – de două ori pe săptămână. Cura de tratament durează, în majoritatea cazurilor, de la 5 până la 8–10 proceduri.

## CAPITOLUL 5. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PATOLOGILOR SISTEMULUI CARDIO-VASCULAR

Bolile cardio-vasculare consituie principala cauză de deces la nivel mondial,  $\frac{3}{4}$  din ele sunt patologii cardiace. În ultimul deceniu, continuă să crească numărul bolilor cardio-vasculare, adresările în perioada anilor 1990–1996 au crescut cu 25%.

Indicațiile clasice pentru tratament cu ozonoterapie sunt tulburări în circulația arterială care rezultă din stările hipoxice. Terapia cu ozon poate fi utilizată în următoarele patologii ale sistemului cardiovascular:

1. Boli ischemice ale cordului:

a) infarct miocardic acut,

b) angină pectorală,

2. Boală hipertensivă.

3. Aritmii

4. Miocardită

### **5.1. Boli ischemice ale cordului**

*Bolile ischemice ale cordului* includ: angina pectorală, infarctul miocardic acut și complicațiile sale, cardiopatia ischemică.

*Cardiopatia ischemică sau boala coronariană* este un complex de fenomene dolore, cauzate de defecțiuni acute sau cronice ale circulației coronariene, ca urmare a îngustării sau blocării lumenului arterelor coronariene ale inimii de plăci aterosclerotice sau ca urmare a trombozei determinate de ateroscleroză ori spasmul acestor artere. Boala coronariană include infarctul miocardic și manifestări stenocardice. Uneori, boala cardiacă ischemică se dezvoltă fără modificări anatomice în arterele coronariene.

Definită de Organizația Mondială a Sănătății, boala coronariană reprezintă o disfuncție acută sau cronică care apare în urma reducerii relative sau absolute a fluxului sanguin miocardic.

Insuficiența coronariană sau angina pectorală se manifestă atunci când necesitatea de energie este mai mare decât posibilitatea asigurării fluxului sangvin și oxigen al organismului. Insuficiența coronariană poate fi cauzată de factori cu caracter general și local. Drept consecință a insuficienței coronariene, are loc: scăderea saturației de oxigen a sângelui

venos coronarian și intensificarea eliminării oxigenului; apariția metabolismului anaerob în mușchiul cardiac.

*Argumentarea patogenetică în utilizarea medicală a ozonului în cardiopatia ischemică.* Importanța patogenetică în *cardiopatia ischemică* a cordului ar trebui să fie acordată activării procesului de peroxidare a lipidelor (POL). Studiile noastre demonstrează că creșterea radicalilor liberi este un factor-cheie în patogenia aterosclerozei și a bolilor coronariene. Creșterea radicalilor liberi, în urma peroxidării lipidelor, în ateroscleroză, se dezvoltă ca urmare a conținutului crescut de colesterol în biomembranele țesutului vascular în hipercolesterolemie și este considerat ca răspuns fiziologic normal proiectat să echilibreze caracteristicile fizico-chimice ale suprafeței membranelor bilipidice. Cu toate acestea, în sânge se formează produse peroxidate și alte lipoproteine aterogene modificate. Esența lor patologică se manifestă prin faptul că, în primul rând, lipoproteinele modificate, datorită toxicității lor, deteriorează suprafața endotelială a arterelor, fiind considerată cauza principală a procesului aterosclerotic, și, în al doilea rând, ele au capacitatea de acumulare rapidă, cu ajutorul macrofagelor, în celulele endoteliale ale vaselor, anume în locurile defectate, apoi transformându-se în celule spumoase care constituie baza plăcii aterosclerotice. Activarea procesului de peroxidare a lipidelor este determinată de acumularea lipidelor hidroperoxidice generate de oxidarea radicalilor liberi, precum și de creșterea nivelului de activatori ai sistemului antioxidant și acumularea acizilor grași în cardiomiocite. În plus, activarea peroxidării lipidice predispune la creșterea agregării plachetare.

În CPI are loc creșterea marcată a agregării plachetare și apariția microagregatelor în ramurile arterelor coronare care se datorează creșterii producției tromboxanului plachetar și a factorilor procoagulanți ce conduc la perturbări în microcirculație și progresia ischemiei miocardice. Echilibrul dinamic în producerea de tromboxani și prostaciline în CPI este în favoarea tromboxanului. *Insuficiența coronariană* este caracterizată prin creșterea fluxului sanguin coronarian în timpul lucrului fizic care este o consecință a eșecului procesului de contracție a mușchiului inimii ischemic deteriorat.

*Insuficiența coronariană*, ca o manifestare a dezechilibrului între necesitatea de  $O_2$  și aportul către mușchiul cardiac, se poate dezvolta prin următoarele căi: 1) obturarea sau îngustarea arterelor coronariene ische-

mice cauzate de ateromatoză, sau prin îngustarea calibrului arterei coronare, 2) modificări valvulare (stenoză sau insuficiență aortică) și 3) factori comuni – scăderea presiunii în aortă, reducerea conținutului de oxigen în sânge.

Efectele terapeutice ale ozonului în CPI sunt diverse. Terapia cu ozon afectează în mod direct principalele etape ale patogenezei bolii cardiace coronariene. Deci, ozonoterapia influențează în mod activ asupra peroxidării lipidelor, activează sistemul antioxidant al organismului.

Ozonul oxidează acidul lipoic care interacționează cu forma activă de acetaldehidă. Ca urmare, are loc scăderea concentrațiilor de lipide în plasma sanguină, a hidraților de carbon și a unor produse neoxidate.

Ozonoterapia produce un efect de normalizare a sistemului hemostatic, provocând o creștere a activității fibrinolitice în plasma sanguină, scăderea capacității de agregare a trombocitelor și micșorarea conținutului de fibrinogen în serul sanguin. În caz de afectare aterosclerotică a vaselor, are loc creșterea conținutului de trombină. De concentrația acesteia depinde reversibilitatea sau ireversibilitatea agregărilor plachetare. Agregarea celulelor sanguine poate să conducă la formarea de trombi în sânge care îngustează lumenul arterei. Ozonoterapia ajută la îmbunătățirea fluxului sanguin, previne agregarea celulelor roșii în sânge, datorită modificărilor sarcinii în membranele eritrocitare. Normalizarea lipidelor în membranele bistratificate-peroxidice reduce vâscozitatea membranei, contribuind la scăderea deformabilității eritrocitelor.

Efectul antihipoxic este unul dintre cele mai puternice efecte ale ozonoterapiei. Reducerea hipoxiei la utilizarea ozonului se datorează îmbunătățirii transportului de oxigen și, ca urmare, a impactului pozitiv asupra utilizării oxigenului. Activarea transportului de oxigen în țesuturi pe fondul terapiei cu ozon este asociată cu o creștere a presiunii parțiale în sângele arterial și venos; cu numărul crescut de eritrocite deformate, astfel acestea fiind capabile să pătrundă în capilare mai mici; cu scăderea afinității hemoglobinei pentru oxigen.

Esențial pentru boala coronariană este efectul analgezic al terapiei cu ozon. Pentru tratamentul bolii ischemice a cordului, se folosesc mai multe tipuri de medicamente. Se recomandă mai multe tipuri de tratamente chirurgicale.

În CPI, se aplică următoarele metode de ozonoterapie:

1. autohemoozonoterapie majoră (AOM);

2. autohemoozonoterapie minoră (ATM);
3. injecții intravenoase cu ser fiziologic ozonat;
4. ozonoterapie cu insuflații rectale.

*Utilizarea MAO* în infarctul miocardic acut este contraindicat, dar, ulterior, în perioadele următoare ale bolii, poate fi aplicată cu succes această metodă de terapie cu ozon. Se recomandă un curs de tratament de 3-5 ședințe, cu o introducere unică de AOM 1-1,5 mg de ozon pur (0,01-0,06 mg/kg).

*Autohemoozonoterapie minoră*, de asemenea, se recomandă de efectuat după perioada acută de infarct miocardic. Se face o cură de 10-15 ședințe de MAT. Cu 10 ml de sânge venos al pacientului se amestecă 10 ml de amestec de ozon-oxigen, cu concentrația de ozon de 10 mg /litru.

Injecțarea intravenoasă a soluțiilor fiziologice ozonate poate fi indicată din primele ore de infarct miocardic acut. Se prescrie o cură de tratament de 5-7 injecții de soluție fiziologică ozonată, cu volumul de 200-400 ml, cu o concentrație de ozon dizolvat (4.3 mg / l) (Bykov AT, et al, 2000.).

Insuflațiile rectale se indică în volum de 100-300 ml de amestec gazos ozon/oxigen, cu concentrația de ozon de 10-20 mg / litru.

Oamenii de știință cubanezi au practicat un tratament al pacienților cu angină pectorală de repaus. Pacienților le-au fost efectuate 15 proceduri AOM (200 ml de sânge a fost amestecat cu 200 ml de amestec de ozon-oxigen, cu concentrația de ozon de 20 mg/litru). Tratamentul a fost repetat după 90 de zile, apoi timp de 2 ani au fost evaluați doi indicatori: prezența durerilor retrosternale și depresia segmentului ST. După prima cură de tratament, la 12 pacienți a dispărut durerea retrosternală și depresia segmentului ST. La pacienți au dispărut și aritmiile concomitente. În grupul de studiu în cei 2 ani nu s-a înregistrat nici un caz de deces sau înrăutățirea datelor clinice. (Y. Yakovleva et al, 1995).

## **5.2. Boala hipertonică**

Hipertensiunea arterială în țările puternic dezvoltate se referă la una din cele mai frecvente sindroame de boli cardiovasculare și a altor boli. Hipertensiunea contribuie la progresarea și la o evoluție complicată a patologiilor cardio-vasculare, crește rata de deces în urma accidentelor cerebro-vasculare și cardiopatiei ischemice.

Boala hipertensivă a cordului este forma de hipertensiune în care ridicarea tensiunii arteriale s-a format inițial din motive funcționale. Dar



apoi, treptat, s-au alăturat alte modificări în artere. Conform unor concepte moderne, rolul principal în dinamica peretelui vascular, în dezvoltarea unei hipertrofii sau a unor modificări involutive îi aparține endoteliului.

### **Argumentarea patogenetică pentru utilizarea ozonoterapiei în hipertensiune arterială**

În prezent, este recunoscută etiologia multifactorială a hipertensiunii arteriale. Există date care confirmă faptul că ar exista așa-numita "membrană a inimii hipertensive" și participarea ei la procesele dereglate de peroxidare a lipidelor în această patologie.

Endoteliul intact previne proliferarea celulelor musculare netede. În structura celulei endoteliale se acumulează glicozaminoglicani identici heparinei care inhibă creșterea celulelor musculare netede. Produsul final al celulelor endoteliale este o substanță cu activitate mitogenă, numită factorul de creștere endotelial, care în condiții normale este utilizată în fond de către celulele endoteliale și nu intră în componența stratului mediu al vasului. Celulele endoteliale produc factori de creștere paracrine care sunt inhibitate în mod semnificativ de acizi grași polinesaturați: eicozapentanoic, docosahexanoic și preparate antioxidante. Acizii grași polinesaturați nu fac stocuri intracelulare, astfel încât nivelul acestora depinde de disponibilitatea de precursori, printre care locul cel mai important îi aparține acidului arahidonic. Terapia cu ozon influențează esențial ciclul de formare a acidului arahidonic. În acest sens, utilizarea ozonoterapiei va avea un impact semnificativ. Terapia cu ozon face o diferență nu numai pentru zonele cu aterogeneză crescută, dar are și efect sanogen în reacții vasculare care pot sta la baza formării hipertensiunii.

Ateroscleroza și hipertensiunea arterială nu sunt unicii factori de distrugere a endoteliului. Printre altele, se iau în considerare creșterea agregării plachetare și tulburări ale sistemului imunitar. Sunt dovezi obținute care demonstrează că schimbările structurale ale vaselor ce stau la baza dezvoltării sindromului malign hipertensiv poartă un caracter imun. În sindromul de hipertensiune malignă, din aortă izolat se elimină antigeni vasculari structurali, anticorpi care se acumulează în țesuturile afectate pe vase. La 80% din pacienții cu hipertensiune arterială esențială s-a determinat un răspuns pozitiv celular la antigenele peretelui arterial. La pacienții cu hipertensiune arterială, s-a găsit micșorarea limfocitelor T și IgM, creșterea CEC și a autoanticorpilor. Prin urmare, efectul imunomo-

dulator al terapiei cu ozon va avea un impact pozitiv asupra patogenezei hipertensiunii arteriale.

Anticorpilor endoteliali se produc într-o serie de boli. Ei interacționează cu antigenii de pe membranele celulelor endoteliale, ca urmare are loc deteriorarea membranelor, pierderea proprietăților atrombogene cu dezvoltarea trombozei și a tulburărilor microcirculatorii. La unii pacienți, prin această metodă, are loc dezvoltarea hipertensiunii arteriale și (sau) modificări discirculatorii de natură ischemică. Ozonoterapia exercită un efect semnificativ imunomodulator, prin urmare, are un impact pozitiv în patogeneza hipertensiunii arteriale.

Una dintre funcțiile endoteliului este producția continuă de prostaglandine vasoactive. Produsul inițial în formarea prostaglandinelor este acidul arahidonic. Acidul arahidonic este eliberat de trombocite mediate în urma lipolizei fosfolipidelor membranare. Acesta este transformat de ciclooxigenază în endoperoxide, din care mai apoi sunt sintetizate sau prostaciclina (PG 12) în celulele endoteliale, sau un inductor puternic al agregării plachetare – tromboxan A<sub>2</sub>.

O altă funcție a endoteliului este dezvoltarea factorului de relaxare a endoteliului – ERF. Analiza chimică a constatat că ERF este un nitroxid (endonitroxid). Cei care inactivează nitroxizii și previn distribuția acestora sunt radicalii superoxizi. Formarea radicalilor superoxizi în peretele vascular conduce la o reducere a nitroxizilor alocați și inhibă vasodilatația endotelial-dependentă. Drept consecință, indicația ozonoterapiei va asigura îmbunătățirea dilatației endotelial-dependente a vaselor sanguine.

O funcție importantă a endoteliului este monitorizarea trombocitelor coagulante. Concomitent cu reglementarea tonusului vascular, endoteliul exercită și funcția unui membru activ anticoagulant în sistemul sangvin, unei bariere netrombogene în protejarea sangvină. Produsele prostaciclina endoteliale (PG 12) previn agregarea plachetară. Ea contribuie la restabilirea formei lor discoide și la pierderea capacității de alipire.

Activarea trombocitară presupune agregarea trombocitelor, cu o cascadă de interacțiuni dintre trombocite și proteinele plasmatice cu formarea unui tromb. Se modifică structura trombocitelor și se formează un complex de receptori glicoproteicici. Agregarea este mediată de receptorii GP II/III. Expunerea receptorului este veriga finală în cascadă care conduce la agregarea plachetară, realizată prin două metode – tromboxa-

nică și arahidonică. Acidul arahidonic liber este metabolizat în prostaglandine ( $P_G G_2, H_2, I_2, D_2, E_2$ ) și tromboxani ( $T_x A_2, B_2$ ), pe calea ciclooxigenazică sau leucotriene ( $LT A_4, B_4, C_4, D_4, E_4$ ) pe calea lipooxigenazică. Prin urmare, ozonul va fi indicat și în prezența acestor mecanisme patogenetice.

Relaxarea vaselor sangvine, de asemenea, sunt endotelial-dependente mediate de acidul arahidonic. Dacă tensiunea arterială se află în limitele normei, celulele endoteliale mențin strarea stabilă de vasodilație. La pacienții cu hipertensiune arterială esențială, cel puțin la o parte din ei, funcția endotelială este dereglată.

Tulburările microcirculatorii, adică deteriorarea fluxului sangvin prin arteriolele terminale, metaarteriole, capilare și venulele postcapilare, este un punct important patogenetic de formare a hipertensiunii arteriale. La trecerea eritrocitelor prin capilare, acestea la rândul său se deformează din cauza diametrului lor semnificativ mai mic decât diametrul eritrocitelor. Celulele sangvine se deplasează într-un singur rând, fiind separate unele de altele prin straturi de plasmă. Ozonoterapia mărește rezistența suprafeței eritrocitare. Crește capacitatea eritrocitelor la deformare. La rândul lor, schimbările în deformarea celulelor roșii sangvine manifestă o mare importanță în dereglările de fluiditate a sângelui.

Un rol valoros în mecanismul hemoreologic în hipertensiune este considerată creșterea agregării eritrocitare. Utilizarea ozonoterapiei a demonstrat reducerea marcată a agregării eritrocitare. Deci, prin utilizarea acțiunii terapeutice a ozonului, vom face un impact asupra următorilor factori din patogeniza hipertensiunii arteriale:

- ciclul acidului arahidonic care afectează procesele de peroxidare a lipidelor;
- patogeneza imună;
- procesele microcirculatorii din țesuturi și organe;
- creșterea rezistenței suprafeței eritrocitelor, sporirea capacității de deformare a eritrocitelor;
- preîntâmpină sporirea agregării eritrocitare.

În caz de prezență a hipertensiunii arteriale, se pot aplica diferite metode de ozonoterapie, însă noi recomandăm administrarea intravenoasă a unui volum de 200–400 ml de ser fiziologic ozonat, cu concentrația de ozon dizolvat de 3 mg/litru. Într-o cură de tratament se fac 3–6 injecții peste 1–3 zile. Dacă nu e posibilă folosirea ozonului intravenos, se

poate apela la cel rectal – 50–70 ml de amestec gazos ozon-oxigen, cu o concentrație de ozon egală cu 20–30 mg / litru.

### **5.3. Aritmii cardiace**

Aritmiile cardiace includ: diferite tulburări de conducere, tahicardie paroxismală, fibrilație atrială și flutter atrial, alte aritmii cardiace.

Aritmia cardiacă prezintă o problemă reală în cardiologie. Din toate aritmiile 38–40%, sunt fibrilații atriale. Aspectul lor, mai devreme sau mai târziu, conduce la o reducere a contractilității miocardice, progresarea insuficienței circulatorii, dezvoltarea modificărilor hipoxice în organism.

Aritmiile cardiace rezultă dintr-o încălcare de automatism, excitabilitate și de conducere în miocard, în diverse patologii ale inimii.

Pot fi, de asemenea, cauzate de leziuni mici ale miocardului și sistemului său de conducere, pot fi și o manifestare timpurie a mai multor boli: infarct miocardic, cardiomiopatie, miocardite nespecifice. Importanță în dezvoltarea aritmiilor se acordă echilibrului electroliților. Hiperkaliemia conduce la apariția blocului atrioventricular, dereglări pe ECG, iar progresarea ei se poate solda cu fibrilație ventriculară, cel puțin – asistolie. Hipokaliemia provoacă tahicardie, extrasistolie, schimbări în conducerea atrioventriculară și intraventriculară, fibrilație ventriculară. Hipercalcemia, măbind automatismul și excitabilitatea, însoțește tahicardia ventriculară.

Terapia cu ozon sub formă de perfuzii intravenoase de soluție fiziologică ozonată are un impact pozitiv semnificativ (Обухова В.П., 1995). Se indică câte 200 ml, cu concentrația de ozon dizolvat de 4–3 mg/l peste o zi, 5 ori într-un curs. Îmbunătățirea stării generale s-a remarcat la 87% din pacienți. Are loc stoparea sau micșorarea paroxismelor de fibrilații atriale, se îmbunătățește funcția contractilă a miocardului.

### **5.4. Miocarditele**

*Miocardita* se poate manifesta în toate infecțiile, inclusiv în cele bacteriene, virale, rickettsioze, fungice, precum și în bolile parazitare. *Tabloul clinic* ce cuprinde simptomele infecției generale de miocardită, în cele mai multe cazuri, sunt secundare. Cu toate acestea, uneori, miocardita se poate fi severă, cu simptome de insuficiență cardiacă și se poate sfârși cu moartea. Totuși, agentul infecțios poate fi depistat în țesutul miocardic foarte rar. În urma suportării miocarditei infecțioase acute se pot dezvolta cicatrici în miocard. Dar doar în unele cazuri acestea conduc la manifestări clinice asociate cu tulburări de conducere intracar-

diacă, dezvoltarea aritmiilor ectopice și, în cazuri foarte rare, la insuficiență cardiacă.

Orice infecție virală poate avea semne clinice de afectare cardiacă, însă de cele mai multe ori acestea reprezintă niște dereglări în producerea și transmiterea impulsurilor cardiace, sau schimbări în repolarizare. Cercetările morfologice asupra miocarditelor virale au constatat prezența unei infiltrații interstițiale cu celule mononucleare, adesea cu leziuni perivascularare care pot fi focale sau difuze și localizate predominant subendocardial sau subepicardial.

În acest caz, vor fi de valoare următoarele efecte terapeutice:

- stimularea proceselor microcirculatorii;
- efect de reparație;
- efect antiviral, antimicrobian al ozonului

În demiocardite, pot fi utilizate metodele autohemoterapiei majore, autohemoterapiei minore, injectarea intravenoasă de soluție fiziologică ozonată. Noi recomandăm administrarea intravenoasă a unui volum de 200–300 ml ser fiziologic ozonat, cu concentrația de ozon dizolvat de 3 mg / litru. Se indică o cură de tratament de 3–10 ședințe, peste 1–2 zile.

### **Concluzie**

Utilizarea efectului terapeutic al ozonului în tratamentul complex al bolilor sistemului cardiovascular poate îmbunătăți semnificativ eficacitatea măsurilor de remediere. În unele cazuri, putem obține rezultate care sunt imposibile prin metoda tradițională. Ozonoterapia este o metodă simplă, eficientă, accesibilă de tratament și ar trebui să-și găsească locul ei în vindecarea bolilor sistemului cardio-vascular.

## CAPITOLUL 6. TERAPIA CU OZON ÎN DIABETUL ZAHARAT

### Prevalența diabetului

Diabetul zaharat este o boală larg răspândită, dar din cauza diversității de manifestări clinice și a multiplelor complicații severe a devenit o gravă problemă medicală și socială. Prevalența diabetului în lume variază de la 2% la 3% în rândul tinerilor și persoanelor cu vârsta mijlocie, iar în rândul persoanelor cu vârsta peste 55 de ani ajunge la 16% (M.I. Balabolkin, 1994).

Incidența diabetului în Federația Rusă este de aproximativ 5% (Кошкин В.С., Аметов А.С., 1999). Se poate remarca o tendință pronunțată de creștere a numărului de pacienți cu diabet zaharat și, în consecință, majorarea numărului de complicații ale bolii – microangiopatie diabetică. În țările europene, incidența morbidității diabetice din anii '50 până în prezent a crescut mai mult de 4 ori.

Literatura de specialitate arată că în 1996 de diabet de tip 2 în lume, au fost bolnavi circa 135 de milioane de oameni. În viitor, până în 2025, se presupune că numărul de pacienți cu diabet zaharat tip 2 va crește până la 300 de milioane, adică incidența după 30 de ani va fi mai mare decât dublă. Prevalența diabetului de tip 2 este de 2 la 5% în țările dezvoltate, de 10–15% în cele în curs de dezvoltare (Michael T. McDermott, 1998). În plus, pacienții cu diabet zaharat au nevoie de tratament în staționar de două ori mai mare decât populația generală.

### Aspectele patogenetice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat este o colecție de tulburări metabolice caracterizate prin hiperglicemie, tulburări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, ca urmare a deficitului absolut sau relativ de insulină. Aceasta se datorează capacității afectate a pancreasului să producă o cantitate suficientă pentru a satisface nevoile metabolice ale organismului sau este o scădere a sensibilității periferice a țesuturilor față de insulină.

În patologia menționată apar tulburări metabolice ale compușilor macroergici dintre care cea mai importantă este glucoza. Creșterea deficitului de energie reduce capacitatea de adaptare a pacienților cu diabet zaharat. Aceste tulburări pot provoca grave complicații, inclusiv cele din sistemul cardio-vascular (В.С.Кошкин, А.С. Аметов, 2007).

Conform clasificării OMS, există 2 tipuri principale de diabet zaharat: tipul 1 – DZ insulino-dependent (DZID) și tipul 2 – noninsulino-de-

pendent (DZNID). Această diviziune este importantă pentru înțelegerea dezvoltării diabetului zaharat.

*Diabetul zaharat de tipul 1* se dezvoltă din cauza deteriorării și pierderii celulelor beta din insulele lui Langerhans din pancreas, ceea ce conduce la o încetare completă a secreției de insulină și, prin urmare, la apariția deficitului absolut de insulină. În acest caz, este nevoie de o înlocuire obligatorie a insulinei. Cel mai des acest tip de diabet se dezvoltă la adulții tineri. Cauzele apariției leziunilor celulelor insulare Langherhans până în prezent nu sunt pe deplin clare. Acest tip de diabet este tipic pentru 20% dintre pacienți.

*Diabetul zaharat de tipul 2* se caracterizează prin scăderea secreției de insulină și scăderea sensibilității țesuturilor la insulină. Insulina se produce la pacienți, dar concentrația ei plasmatică este redusă, astfel formându-se un deficit relativ de insulină. Tipul 2 de diabet se întâlnește la persoanele din grupa de vârstă mare.

În multe cazuri, există o componentă genetică în dezvoltarea bolii, sau istoricul familial de diabet zaharat. Cel mai adesea, această patologie se dezvoltă la maturitate. Acest tip de diabet este tipic pentru 80% dintre pacienți.

Menținerea nivelurilor de glucoză în sânge depinde de funcția a trei organe interdependente: pancreasul, ficatul și mușchii. În mod normal, ca răspuns la stimularea cu glucoză, celulele beta din pancreas se manifestă cu secreția de insulină prin două faze. Secreția de insulină, împreună cu creșterea glucozei în sânge, stimulează absorbția glucozei în mușchi și ficat și inhibă glucogeneza hepatică.

La pacienții cu DZ de tipul 2 se observă o scădere a secreției de insulină și sensibilitate redusă a țesuturilor față de ea. Numeroase studii au demonstrat că afectarea funcției celulelor beta joacă un rol important în patogeniza DZ de tipul 2. Afectarea secreției insulinice este defectul principal.

Celulele beta devin incapabile să răspundă în mod adecvat la stimularea glucozei și nu secretă suficientă insulină pentru a conduce nivelurile crescute de glucoză postprandial. Acest lucru conduce la perturbarea sensibilității țesuturilor, crscând eliberarea hepatică a glucozei și asimilarea scăzută a glucozei de către țesutul muscular. Drept consecință, se dezvoltă hiperglicemia.

Factorii de risc pentru dezvoltarea DZ tip 2 includ: vârsta înaintată, diabet ereditar, obezitate, hiperlipidemie, hipertensiune, stres. Consecința obezității este dislipoproteinemia, caracterizată printr-o creștere a colesterolului total, a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) și a trigliceridelor (TG), cel mai important, declinul lipoproteinelor cu densitate mare (HDL). Există o corelație certă între nivelul ridicat de colesterol LDL al trigliceridelor și scăderea sintezei prostaciclinoi în peretele vascular. În cazul DZ tip 1 încălcările enumerate sunt mai rare, deoarece acești pacienți sunt mai bine compensați. Creșterea TG depinde în mod direct de greutatea corporală. Pierderea în greutate la pacienți obezi cu 10% a scăzut în mod semnificativ riscul de dezvoltare a diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale și disproteinemiilor. Obezitatea, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia au fost observate la mai mult de jumătate din cazurile cu DZ tip 2 și în 9–11% din cazuri cu DZ tip 1. Astfel, în diabetul zaharat tip 1 nu sunt factori de risc specifici. Există indici doar de o relație a DZ tip 1, cu o istorie de infecții virale.

Ca urmare a dereglării procesului de absorbție și oxidare a glucozei, se activează catabolismul acizilor grași, adică principala sursă de energie devine beta-oxidarea acizilor grași care poate fi consecința deteriorării celulelor. Acest fapt este demonstrat de creșterea permeabilității endoteliale, a sintezei trigliceridelor, a necesității în oxigen, deteriorarea membranelor celulare, inhibarea activității sistemelor fermentative, prin reducerea conținutului de ATP etc.

Reducerea glucozei în celule este cauzată de așa-numitul deficit de energie. Această situație prevede obținerea glucozei pe căi endogene din glicogen și proteine, dezvoltarea gluconeogenezei (O.B.Масленников, К.Н.Конторщикова, 1999). Cu toate acestea, și în așa condiții, din cauza lipsei de insulină, glucoza nu poate fi digerată complet. Este inhibat șuntul pentozofosfat și glicoliza aerobă, se mărește hiperglicemia, crește deficitul energetic.

În eritrocitele pacienților, crește concentrația hemoglobinei glicozilate care nu îndeplinește calitativ funcția de transport al oxigenului, acest lucru conduce la hipoxie tisulară. Este redusă intensitatea biosintezei și se activează dezintegrarea proteinelor, încep să domine procesele catabolice. Toate acestea contribuie la reducerea compușilor macroergici în miocard și musculatura scheletică, ca urmare se formează o slăbiciune musculară.



Se perturbează sinteza lipidelor și a substratelor lipidice, are loc de-zintegrarea acestora. Crește vizibil activitatea procesului de peroxidare a lipidelor (PPL). Se intensifică lipogeneza endogenă cu acumularea de substraturi intermediare ale metabolismului lipidic – cetone și produse aterogene.

Referindu-ne la patogeneza DZ tip 1, trebuie de menționat faptul că cea mai importantă etapă a bolii este activarea limfocitelor T împotriva antigenelor specifice pentru celulele beta ale pancreasului. Limfocitele T activate contribuie la distrugerea lentă a celulelor beta, prin activarea T- și B-limfocitelor, macrofage și citokine. Odată cu evoluția procesului patologic, pe parcursul anilor are loc distrugerea completă a celulelor beta. Detectarea la copii a titrului seric crescut de anticorpi față de insulele beta este un semn de prognostic cu certitudine de progresie a DZ tip 1. Factorul declanșator de activare a celulelor T împotriva autoantigenelor este necunoscut, dar se cunosc și factorii de mediu care sunt identici cu autoantigenele în ce privește compoziția antigenică. Activatori potențiali ai procesului patologic în DZ tip 1 includ viruși, toxine și produse alimentare. De exemplu, există o presupunere că un consum în primele 6 săptămâni de viață a laptelui de vacă joacă un rol important în dezvoltarea DZ tip 1 la copiii genetic predispuși.

Patogeneza DZ tip 2, aparent, este multifactorială. Unul dintre momentele importante este rezistența la insulină care se exprimă prin creșterea concentrațiilor plasmatice de insulină atât înainte de masă, cât și după efectuarea testului de toleranță la glucoză. Transmiterea genetică a rezistenței la insulină este un factor obligatoriu, dar nu suficient pentru dezvoltarea diabetului zaharat. O condiție suplimentară pentru dezvoltarea bolii, de regulă, este prezența la pacienți a obezității. La persoanele predispuse genetic la apariția DZ tip 2, celulele beta, în mod semnificativ, sunt capabile să compenseze rezistența la insulină existentă. Cu toate acestea, cu vârsta, celulele beta pierd această capacitate.

### **Leziunile vasculare în diabetul zaharat**

Importanța tratamentului diabetului zaharat și semnificația lui socială este determinată, mai presus de toate, de prevalența bolii, dificultatea de tratament și prezența diversificării, inclusiv complicațiile vasculare. Complicațiile vasculare ale diabetului zaharat sunt destul de frecvente și grele. În acest sens, diabetul tip 2 este, de fapt, o patologie metabolică și cardiovasculară. Complicațiile vasculare se caracterizează prin

afectarea vaselor de calibru mic (microangiopatii), medii și mari (macroangiopatii).

A. Efimov (1989) distinge trei etape ale angiopatiei diabetice: 1 – pre-clinică (metabolică), 2 – funcțională și 3 – organică. În plus, există o separare a angiopatiei diabetice în mai multe grupuri:

1) microangiopatie: include microangiopatii inferioare, retinopatie, nefropatie;

2) macroangiopatie (ateroscleroza): aorta și arterele coronare, cerebrale, bolile vasculare periferice;

3) micro- și macroangiopatia universală.

*Macroangiopatiile* nu sunt specifice pentru diabetul zaharat. Se dezvoltă în vasele de calibru mediu și mare, afectează în primul rând vasele inimii (tulburări vasculare coronariene), ale creierului (tulburări vasculare cerebrale) și a vaselor inferioare (arterite). Prezența DZ tip 2 mărește de 2–4 ori riscul apariției bolilor cardiovasculare, în 10–12% din cazuri la pacienți se recurge la amputarea membrilor. Aproximativ 75% din mortalitatea asociată cu diabet este cauzată de leziuni ale vaselor mari.

*Microangiopatia* este specifică pentru diabet. Aceasta reprezintă o afectare a vaselor mici din tot corpul cu diametrul de până la 30 mcm, dar cel mai frecvent sunt afectate vasele retiniene (retinopatie), renale (nefropatie), a extremităților distale mai mici și a nervilor periferici (neuropatie). De exemplu, 21% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 au deja retinopatie la momentul diagnosticului de diabet, inclusiv 10–20% – sunt cu stadiul proliferativ al retinopatiei. Această complicație severă a diabetului zaharat rămâne o cauză majoră a orbirii în multe țări, și din 4 pacienți cu complicații cardiovasculare ale diabetului decedează 3. Din cauza complicațiilor apărute în timpul dezvoltării diabetului se reduce cu 10–15 ani speranța de viață pentru femei și 6–9 ani – pentru bărbați.

DZ conduce la dezvoltarea complicațiilor acute și cronice periculoase, care conduc la invaliditate timpurie. Printre complicațiile infecțioase specifice diabetului, cele mai des întâlnite sunt infecțiile purulent-necrotice ale piciorului. Schimbările semnificative funcționale și morfologice în sistemul cardiovascular, nervos și scheletic al extremităților distale inferioare, menționate ca micro- și macroangiopatii, neuropatii, osteoartropatii pe fondul dereglărilor metabolismului glucidic și a altor metabolisme, constituie un teren favorabil pentru dezvoltarea complicațiilor septice.

*Cauzele decesului la 75–80% dintre pacienții cu diabet zaharat sunt cardiopatia ischemică (CPI), leziunile cerebrovasculare și bolile vasculare ale membrelor.* Frecvența CPI în rândul pacienților cu diabet este de 2–4 ori mai mare decât la persoanele fără diabet. Riscul dezvoltării infarctului miocardic la pacienții cu diabet zaharat crește de 6–10 ori în raport cu populația generală. Principala cauză de insuficiență cardiacă acută la pacienții cu diabet zaharat tip 1 în datele postmortem este distrofia miocardică și cardiomiopatia diabetică, iar în diabetul zaharat tip 2 patologia lider este ateroscleroza.

Afectarea arterelor mari ale membrelor inferioare la pacienții cu diabet zaharat se observă de 3–5 ori mai multe cazuri decât în populația generală. Numărul de amputații inferioare constituie 50–60% din numărul total de amputații, nelegate de traumă. Sunt, de asemenea, reduși indicatorii imunității celulare și umorale, crește vâscozitatea sângelui, cu tendințe spre tromboză, are loc obliterarea și tromboza vaselor piciorului, cu dereglarea circulației colaterale, se încetinește procesul de regenerare a țesuturilor și se extinde durata de vindecare a plăgilor (И.И.Дедов, 1998). Pe fundalul acestor factori nocivi, complicații purulente ale piciorului la pacienții diabetici se întâlnesc de 20 de ori mai des în raport cu cei fără diabet. La 5 din 6 pacienți cu DZ se fac amputări ale membrelor.

Un factor important ce contribuie la dezvoltarea complicațiilor vasculare ale diabetului sunt tulburările hemostatice, caracterizate prin capacitatea redusă a peretelui vascular de a sintetiza și elibera prostaciclina în sânge (față de o creștere de tromboxan  $A_2$ ), o creștere a activității funcționale a trombocitelor, cu o creștere a agregării și aderenței acestora la peretele vascular.

În paralel, se remarcă o agregare crescută și scăderea capacității de deformare a eritrocitelor, se activează neutrofilele, cu toate consecințele de mai departe, în special eliberarea sporită de citokine – mediatori biologici, care joacă un rol-cheie în imunoreglare. Hipercoagulabilitatea contribuie la scăderea fibrinolizei, niveluri crescute de fibrinogen și creșterea vâscozității sângelui. Astfel, dezvoltarea diabetului zaharat determină un risc crescut de evenimente trombotice.

**Majorarea prelungită a glicemiei în diabetul zaharat este cauza unor tulburări ale homeostazei și leziuni vasculare, care, la rândul lor, conduc la perturbarea funcției endoteliale (principalul organ-țintă în diabetul zaharat), precum și la relația normală între el și celulele sangvine,**

se intensifică procesele radical-libere oxidative, prin îmbunătățirea glicozilării nonenzimatică a compușilor proteici. LDL glicozilată rezultată este mai ușor oxidată și ea determină apariția în peretele vascular a celulelor "spumoase". Glicozilării este supusă, de asemenea, HDL urmată de opresiunea activității lor funcționale. Este caracteristic faptul că HDL glicozilată se elimină din sânge mai repede, iar LDL – mai lent decât cel natural.

Astfel, drept consecință a acțiunii combinate a două procese –glicozilarea și peroxidarea – în lipoproteine apar schimbări profunde și ireversibile. Produsele finale ale glicozilării lipoproteinelor, împreună cu disfuncțiile endoteliale, contribuie la adeziunea celulelor sanguine la perețele vascular, la activarea chemotaxisului macrofagelor și proliferarea celulelor musculare netede. Glicozilării este supusă și hemoglobina care în cel mai direct mod contribuie la dezvoltarea hipoxiei. Acest nivel al hemoglobinei glicozilate este un indicator al posibilității dezvoltării unor sau altor complicații diabetice. Într-un curs favorabil al bolii, nivelul ei nu depășește 6–7%, în timp ce în cazuri severe ar putea crește până la 15–20% și chiar până la 25% sau mai mult.

### ***Consecințe ale diabetului sunt tulburări hemostatice și reologice sanguine.***

Factorul care joacă un rol important în tulburările vasculare este *hiperinsulinemia*, ce apare ca urmare a creșterii rezistenței la insulină în DZ tip 1. Nivelurile crescute de insulină la 70% din pacienții cu DZ tip 2 și aproape un sfert din pacienții cu DZ tip 1. Sensibilitatea la insulină scade brusc în DZ tip 2 și este aproape neafectată în DZ tip 1. Sub influența nivelului crescut de insulină s-a demonstrat creșterea proliferării celulelor musculare netede, stimularea sintezei țesutului conjunctiv, creșterea sintezei colesterolului și a receptorilor de activitate LDL în celulele musculare netede ale arterelor, precum și activarea macrofagelor monocitare.

Aceste modificări homeostatice au căpătat denumirea de "sindrom metabolic" care definește, de asemenea, aterogeneza ale cărei manifestări sunt: rezistența la insulină / scăderea toleranței la glucoză, hiperinsulinemia, creșterea trigliceridelor, reducerea nivelurilor de alfa-colesterol și hipertensiune arterială. În sindromul metabolic se observă schimbări semnificative în imunitatea celulară și umorală.

Activarea excesivă a peroxidării lipidice în DZ conduce la sindrom de peroxidare a lipidelor. Are loc deteriorarea membranei lipidice, proteice și lipoproteice, distrugerea mitocondriilor și lizozomilor, încălcarea răspunsului imun.

La baza formării cardiomiopatiei diabetice stau afecțiunile specifice ale metabolismului energetic, care contribuie la apariția modificărilor funcționale și structurale în miocard. În condiții normale, ATP este sintetizată în mitocondriile cardiomiocitelor la oxidarea acizilor grași și a glucozei. În acest caz, producția principală de energie are loc din oxidarea ulterioară intramitocondrială a acidului piruvic până la acetil-coenzima A. Este o sursă alternativă de beta-oxidare în mitocondriile cardiomiocitelor. Având în vedere că celulele miocardice practic nu sintetizează acizi grași, sursa lor este lipoliza trigliceridelor endogene direct în celulele miocardice, celulele țesutului adipos, cu eliberarea ulterioară a acizilor grași liberi în circulația generală și utilizarea lor de către miocard. Totodată, se produce lipoliza intravasculară a trigliceridelor care cuprind chilomicronii și lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL).

***Afecțiunea arterială sau macroangiopatia este principala cauză de deces la pacienții cu diabet zaharat, în special la cei de tip 2.*** Ateroscleroza la acești pacienți se dezvoltă mai devreme, iar scurtarea vieții pacienților este cu 5–10 ani.

Baza patofiziologică a afecțiunilor vasculare în DZ este deteriorarea endotelială și subendotelială. Acest factor contribuie la acumularea în peretele vascular a produșilor finali ai glicozilării, adică a complexelor glucozo-proteice transformate și structural-modificate. Caracteristic pentru *angiopatia diabetică* este, de asemenea, afectarea des întâlnită a tunicii medii arteriale – *Scleroza Menkeberg*. *Ateroscleroza obliterantă*, dezvoltată pe fondul diabetului, se caracterizează prin faptul că cel mai frecvent și sever proces steno-ocluziv are loc în extremitățile distale inferioare. Concomitent, are loc scăderea capacității de compensare prin colaterale (în comparație cu "vârsta" clasică a aterosclerozei). Dezvoltarea gangrenei membrelor inferioare la pacienții cu diabet zaharat este, cel mai frecvent, o urmare a trombozei acute a arterelor principale.

***Cea mai specifică caracteristică a diabetului zaharat este dezvoltarea microangiopatiei***, caracterizată prin îngroșarea membranei bazale, hialinoza, creșterea permeabilității vasculare, cu depunerea de complexe protein-lipidice în peretele vascular și formarea de microtrombi. Un rol

important aici îl dețin dereglarea microlimfocirculației, hemoreologiei, hemostaticii și deteriorarea stării funcționale a endoteliului.

Retinopatia diabetică se caracterizează prin dezvoltarea microanevrismelor, conturul încorect al arteriolelor, îngroșarea stratului lor muscular, creșterea lungimii rețelei vasculare, extinderea capilarelor, formarea de "glomeruli capilari", dilatări postcapilare și a venulelor cu stagnări în ele. Microangiopatia are un caracter generalizat care apare, în primul rând, în microvasele renale, retiniene și ale membrelor. ***Prin urmare, riscul de orbire la pacienții diabetici este de 25 de ori mai mare.***

*DZ este, de asemenea, o cauză majoră a insuficienței renale.* Durata de viață medie din momentul detectării microalbuminuriei la pacienți, până la dezvoltarea insuficienței renale, în absența tratamentului modern și adecvat, este de 5–10 ani. Consecința microangiopatiei diabetice este, de asemenea, dezvoltarea și consolidarea ischemiei membrelor, în absența dereglărilor macrohemodinamice manifeste.

În patogeneza neuropatiei diabetice rolul principal le aparține tulburărilor microcirculatorii, ca urmare a microangiopatiei (modificarea vaselor mici, inclusiv vasa nervorum), acumularea în peretele vascular a lipoproteinelor cu densitate scăzută, creșterea peroxidării lipidice, inhibarea sintezei prostaciclinoi, având acțiune vasodilatatoare. Modificările în procesele neurogen-reglatoare ale microhemodinamicii conduc la spasmul precapilarelor și direcționarea sângelui prin șunturile arterio-venoase.

În așa mod au loc încălcări ale circulației capilare, cele mai importante producându-se în leziunile piciorului diabetic. Dereglările microhemodinamicii determină reducerea fluxului de sânge endoneurotic. Metabolismul energetic al nervului trece treptat la glicoliza anaerobă extrem de ineficientă. În neuroni scade concentrația fosfocreatininoi, sunt niveluri crescute de lactat, adică se instalează o stare de insuficiență de energie și oxigen.

Lipsa de insulină în țesuturile insulino-dependente (inclusiv celule Schwann), conduce la creșterea sintezei de sorbitol din glucoză care provoacă stresul oxidativ, reducerea fluxului de sânge endoneural și hipoxia nervilor. În plus, deficitul de insulină sau rezistența la insulină contribuie la daune enzimatice, momente-cheie în metabolismul lipidic. Ca urmare, există aspectul de hiperlipidemie și, în special, prevalența LDL în comparație cu scăderea HDL. La dezvoltarea procesului patologic, desigur, contribuie lipsa acidului alfa-lipoic – un antioxidant puternic, ce mărește

disponibilitatea glucozei către țesut prin creșterea absorbției spre nervii periferici până la valori normale care afectează metabolismul energetic al nervilor.

Există o clasificare a neuropatiei diabetice în centrală și periferică. Din neuropatia centrală fac parte encefalopatia diabetică, encefalomielopatia, accidentul cerebro-vascular acut (accidentul vascular cerebral sau tranzitoriu), tulburările neuropsihice acute pe fondul decompensărilor metabolice (cetoacidozică, hiperosmolară, lactozică, hipoglicemică). Manifestările neuropatiei periferice sunt polineuropatia senzorială și motorică, radiculopatia, mononeuropatia, neuropatia autonomă (viscerală).

### **Aspectele patogenetice cu privire la indicarea ozonoterapiei în diabetul zaharat**

Tratamentul pacienților cu diabet trebuie să vizeze nu numai reducerea nivelurilor de glucoză din sânge și sensibilitatea crescută la insulină, dar și corijarea tulburărilor metabolice diverse, reducerea efectelor de hipoxie tisulară, creșterea microcirculației în țesuturi, precum și combaterea diferitor complicații adesea foarte amenințătoare, așa ca leziuni pio-necrotice ale extremităților distale inferioare.

Analiza pacienților cu leziuni purulent-necrotice ale piciorului relevă o frecvență ( $\frac{3}{4}$  din pacienți), preponderent la femei, cu vârsta de 50 ani și mai mult. Durata bolii variază în limite destul de largi, de la 2–3 la 25–30 ani. Procesele purulente la picior încep, de obicei, de la degete și apoi se răspândesc posterior sau pe suprafața plantară.

În prezent, terapia combinată a proceselor purulente la picioare, la pacienții cu diabet zaharat includ medicamente și intervenții chirurgicale. Acest tratament implică, de obicei, indicarea unui regim alimentar special, medicamente, contribuind la corectarea nivelurilor de glucoză și înlăturarea modificărilor reologice ale sângelui. Utilizarea pe scară largă a combinațiilor medicamentoase, inclusiv indicarea antibioticoterapiei raționale, cu medicamente cu acțiune imunomodulatoare, detoxifiantă, enzimoterapia, precum și preparate cu scop de corectare a metabolismelor acido-bazic și hidric și a echilibrului electrolitic, se soldează cu un efect tonizant.

Datorită faptului că ozonul are un efect terapeutic multilateral, și anume, direct antibacterian, antiviral (în cazul în care este aplicat extern), sporește microcirculația, inclusiv prin îmbunătățirea proprietăților reologice sanguine, previne dezvoltarea stresului oxidativ, crește oxige-

narea țesuturilor, ajută la corijarea dezechilibrului hormonal, cauzând efect imunomodulator, putem vorbi despre argumentarea patogenetică a utilizării acestuia la pacienții cu DZ, inclusiv în prezența complicațiilor vasculare.

Cercetările științifice efectuate au scos în evidență creșterea nivelului de insulină imunoreactivă și a peptidului C la animale cărora li s-a administrat parenteral soluție fiziologică ozonată (O.E. Колесова și coautorii, 1995). Autorii au descoperit că injectarea intravenoasă a adrenalinei, la șobolani care au fost tratați cu soluție fiziologică ozonată, concentrația de glucoză a rămas practic neschimbată, în timp ce la animalele netratate cu ozon, aceasta a crescut cu aproape jumătate. Datele menționate demonstrează capacitatea ozonului de a inhiba activitatea fosforilazei și contribuie la reducerea stimulării simpatică a celulelor beta.

Utilizarea ozonului conduce la stimularea șuntului pentoso-fosfat și a glicolizei aerobe, mărește permeabilitatea membranelor celulare față de glucoză, care, respectiv, determină o scădere a glicemiei prin intensificarea distribuției glucozei către țesuturi (O.B. Масленников, К.Н.Контрощикова, 1999). Ca urmare, are loc creșterea producției de glutatation, care joacă un rol important în sinteza de lipide și a glicogenului din glucoză și proteine. Are loc oxidarea glucozei până la produse finale, drept consecință se restabilește funcția finală a glucidelor – cea energetică. Toate aceste lucruri conduc la o insuficiență energetică a celulelor, respectiv, la inhibarea proceselor de gluconeogeneză. Se reduce distrugerea proteinelor și activitatea proceselor catabolice. Se micșorează nivelul de LDL, concomitent crește activitatea sistemului de apărare antioxidant (SAO). Astfel, ozonul are o multitudine de caracteristici asemănătoare insulinei (Густов А.В. и соавт., 1999).

După cum s-a menționat anterior, în diabetul zaharat un rol important îl joacă hemoglobina glicozilată care diferă de cea obișnuită prin legarea puternică cu oxigen. Această situație este o cheie în dezvoltarea bolii, ca urmare apare insuficiența de oxigen în țesuturi. În urma utilizării ozonului s-a observat activarea metabolismului glucozei. În eritrocite este crescută formarea a 2,3-difosfogliceratului, ce schimbă curba de disociere a oxihemoglobinei și determină mai bune cedări de oxigen spre țesuturi, acestea fiind foarte importante într-un tratament eficient pentru pacienți.



Micșorând hiperglicemia, favorizând creșterea distribuției glucozei către țesuturi și astfel măbind aportul de oxigen, ozonoterapia împiedică dezvoltarea proceselor asociate cu un aport scăzut de glucoză în celulă, previne acumularea de sorbitol în țesuturi, care conduce la dezvoltarea cataractei, neuropatiei, microangiopatiei. Sub influența ozonului are loc suprimarea formării glicozaminoglicanilor, ce stau la baza artropatiei, sintezei de glicoproteine, ultimele conducând la progresia angiopatiei.

Într-un număr impunător de experimente practico-clinice a fost dovedită acțiunea bactericidă a ozonului în focarele purulente. Cauza acțiunii antibacteriene imediate a ozonului este deteriorarea membranei plasmatice a microorganismului și oxidarea proteinelor citoplasmatică intracelulare.

Rezultatul tratării externe cu ozon este o reducere semnificativă (cu 5–15 zile) a perioadei de curățare și regenerare a focarelor septice. Analizând citogramele obținute prin metoda tampon și microbiopsia rănii, s-a constatat că la momentul inițierii tratamentului la pacienți citograma este de tip degenerativ și necrotic. Citograma modificată de tip regenerativ sub influența terapiei cu ozon este de două ori mai rapidă decât sub influența tratamentului obișnuit.

Utilizarea ozonului în tratamentul complex al complicațiilor purulente la membre va permite în mai mult din jumătate din cazuri restricționarea micilor intervenții chirurgicale, sau a amputațiilor, ceea ce face posibilă menținerea funcției de suport a piciorului. Ozonoterapia poate focaliza inflamația și accelera curățarea și regenerarea rănilor și poate fi recomandată pentru utilizarea pe scară largă într-un spital chirurgical.

Într-o multitudine de studii experimentale privind influența terapiei externe cu ozon, tulpinilor microbiene importante clinic, cum ar fi *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* și bacilii *Pseudomonas*, *Klebsiella* etc., s-a constatat că prin utilizarea ozonului sub formă de gaz cu o concentrație de 30 mg / l la o expunere de 10 minute se poate obține un efect bactericid, prezent în toate studiile. Un rezultat bactericid pozitiv, de asemenea, poate fi observat la spălarea rănilor cu soluție fiziologică ozonată.

Normalizarea reacțiilor generale prezente într-un proces infecțios-inflamator (febră, leucocitoză, limfocitoză, VSH crescut), la pacienții tratați cu ozonoterapie, s-a marcat de 1,4–1,5 ori mai rapidă decât în cazul în care această metodă nu a fost utilizată. Studiarea microcirculației la

nivelul pielii extremităților distale mici prin flowmetria cu laser Doppler (А.Г.Куликов, Т.М.Щербина, 2000) a arătat că sub acțiunea ozonului se activează circulația bazală sanguină. În mod semnificativ au crescut capacitățile de rezervă microcirculatorii confirmate prin îmbunătățirea testelor de efort. Dar cel mai important pentru pacienții cu angiopatie diabetică a fost că după tratamentul cu ozonoterapie a avut loc o creștere a componentelor active ale microhemodinamicii aproape până la același nivel ca la unele componente pasive și reducerea semnificativă a unor componente pasive. Toate acestea au condus la o mărire semnificativă a indicelui integral – indicele de eficacitate a microcirculației, în unele cazuri până la valori aproape normale. Și rezultatele pozitive la majoritatea pacienților au persistat timp de 4–6 luni.

### **Metode de ozonoterapie**

Natura metodelor terapeutice folosite în tratamentul pacienților cu diabet zaharat variază în funcție de severitatea bolii, prezența anumitor complicații ale DZ, patologii concomitente existente. În cazul diabetului zaharat, din punct de vedere patogenetic, este argumentată utilizarea sistemică și locală a amestecului de ozon/oxigen.

### **Aplicarea sistemică a amestecului ozon-oxigen**

*Autohemoozonoterapia majoră cu ozon* – se efectuează prin metoda explicată anterior. Concentrația de ozon în soluție este de 8–10 mg/litru, numărul de proceduri este 6–10, frecvența acestora – 1–2 ori pe săptămână.

*Aplicarea perfuziilor intravenoase a soluției fiziologice ozonate.* Concentrația de ozon în soluție este de 1,0–3,0 mg/l, numărul de soluții injectate egal cu 200,0–400,0 ml. Cursul de ozonoterapie intravenoasă, la pacienții cu diabet zaharat, de obicei, este de 3–8 proceduri efectuate cu o frecvență de 1–2 ori pe săptămână.

Metoda de injectare intraarterială de soluție fiziologică ozonată se aplică mai rar, deși unii cercetători (Н.И.Атясов и соавт., 1998) o aplică îndeosebi, în stări critice. И.П.Мошуров și coautorii (1998) au apelat la metoda utilizării ozonului sub formă de irigare sau parenteral (intraarterial, intravenos), în calitate de soluție fiziologică ozonată, cu o concentrație de la 0,4–2,5 mg/l pentru boli inflamatorii purulente la pacienții cu DZ. Acest lucru a permis reducerea de 2 ori a duratei de tratament a pacienților și de 1,7 ori a numărului de amputații ale picioarelor.

Este acceptabilă și, în unele cazuri, când se întâmpină dificultăți în procedurile intravenoase, chiar extrem de necesară, punerea în aplicare a

tratamentului prin insuflare rectală a amestecului de ozon-oxigen. Această tehnică este, în esență, o alternativă a introducerii intravenoase a soluției fiziologice ozonate, este destul de simplă în efectuare și poate fi utilizată pe scară largă, în special ambulatoric.

Ambele tehnici sunt metode sistemice de ozonoterapie. În cazul procedurilor de insuflare rectală a amestecului de gaze oxigen/ozon, volumul este de 100–150 ml cu o concentrație de ozon de 10–25 mg/litru. Frecvența procedurilor, 1–2 ori pe săptămână, numărul acestora este, de obicei, 3–4, fiind în total 8–10 într-o cură de tratament.

### **Aplicarea locală a amestecului ozon-oxigen**

Un rol important în tratamentul pacienților cu diabet este procedura de tratament al membrelor cu ajutorul pungilor de plastic. La pacienții cu ulcere trofice (de obicei la picioare), după 2–3 proceduri, se îmbunătățește culoarea pielii și se reduce zona de ulceratii (B.A. Максимов с соавт., 1999; А.Г.Куликов, Т.М.Щербина, 2001). Este necesară hidratarea preventivă a pielii de pe plantă și în regiunea călcâiului prin ștergerea cu un șervețel sau îmbrăcarea piciorului în ciorapi din țesătură de bumbac umeziți cu apă. Concentrația de ozon, furnizat într-o pungă de plastic, a amestecului de ozon-oxigen este de 5–6 la 15–22 mg /litru. Durata procedurii cuprinde 15–30 minute, într-o cură de tratament de 6–12, uneori mai multe proceduri, efectuate de 2–3 ori pe săptămână. În prezența procesului purulent în ulcerele trofice, înainte de utilizarea ozonului, se recomandă curățarea răni de puroi, spălarea cu apă fiartă și apoi injectarea amestecului de gaze, cu o concentrație mare – 80–100 mg /litru. De obicei, în timpul vizitei pacientului i se administrează o procedură de ozonoterapie la un singur membru, deși este posibil și impactul la ambele picioare.

În stările grave sau moderate ale pacientului cu DZ, în stadiul de sub- sau decompensare exprimată, cu tulburări trofice ale extremităților distale inferioare, se recomandă utilizarea unui tratament combinat sub formă de proceduri sistemice de ozonoterapie (autohemoozonoterapia, injectarea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate, insuflarea rectală a amestecului de gaz oxigen-ozon), în asociere cu ozonoterapia locală (cu o pungă de plastic). Procedurile de ozonoterapie sistemică și locală sunt, de regulă, efectuate în zile diferite, deși în anumite cazuri se permite și efectuarea secvențială.

E necesar de remarcat faptul că efectuarea terapiei cu ozon, la pacienții diabetici trebuie să fie însoțită de o monitorizare obligatorie a glucozei în sânge și, eventual, în unele cazuri, de corectare a dozei de insulină prescrisă. Deoarece diabetul este o boală asociată cu anomalii metabolice, în cadrul procedurilor de ozonoterapie la pacienți cu diabet zaharat, este foarte utilă monitorizarea activității sistemelor de peroxidare a lipidelor și a celui antioxidant. Pacienților cu o scădere inițială a activității sistemului antioxidant le este recomandabilă începerea tratamentului cu administrarea de antioxidanți (acid ascorbic, vitamina A și E, etc.).

Dacă în cursul ozonoterapiei (după 3–4–5 proceduri) se observă o tendință de creștere a nivelului de peroxidare a lipidelor, cu o activitate scăzută continuă a protecției antioxidante, atunci aceasta ne poate atenționa asupra necesității reducerii dozei atribuite, micșorării numărului de proceduri, sau chiar anulării tratamentului folosind această metodă. Frecvența utilizării curei de ozonoterapie poate varia în funcție de caracteristicile clinice ale pacienților aproximativ de 2–4 ori pe tot parcursul anului.

Astfel, metoda de terapie cu ozon poate fi folosită cu succes în tratamentul diabetului zaharat (tipurile 1 și 2), precum și pentru prevenirea și tratamentul diferitelor complicații periculoase, cum ar fi angiopatia distală, retinopatia etc., metodă deosebit de eficientă în prezența tulburărilor trofice, inclusiv leziuni necrotice ale picioarelor. Rezultatul pozitiv clinic rămâne, în multe cazuri, pentru mai multe luni. Eficiența înaltă combinată cu simplitatea relativă a punerii în aplicare a tehnicilor terapeutice, face posibilă implementarea largă a ozonoterapiei în practică, unde va ocupa un loc destoinic alături de mijloacele moderne medicale.

## CAPITOLUL 7. TRATAMENTUL PRIN OZONOTERAPIE ÎN MALADIILE DERMATO-VENEROLOGICE

### 7.1. Aplicarea ozonului medical în dermatologie

Pielea este cel mai important organ care determină integritatea organismului, este cel mai mare organ al corpului uman: la adult pielea ocupă o suprafață medie de 1,6–1,75 m<sup>2</sup>, greutatea – aproximativ 5 kg (U.K. Noble, 1986). În plus, pielea reprezintă un organ multilateral din punct de vedere al funcțiilor pe care le are. Ea imediat recepționează toate acțiunile din mediul extern și corespunzător răspunde la ele. Mai întâi există o reacție generală a pielii și apoi a întregului organism. Totodată, pentru piele are o deosebită importanță "localizarea", adică repar-tizarea pe cadrane, în funcție de locul de iritare a pielii. În plus, în afară de funcția de protecție a pielii ca organ al corpului uman, aici se realizează cele mai importante procese de termoreglare, resorbție și funcția de recepție, asigură melanogeneza (S.T. Pavlov și coautorii, 1985.).

Astfel, pielea și anexele sale (părul, unghiile, glandele sudoripare și sebacee) sunt nu doar o acoperire cuprinzătoare a corpului uman, ci și un organ complex, multifuncțional. Nici un organ al corpului uman nu întrece pielea, în ce privește multitudinea de procese fiziologice și patologice. Pielea este strâns legată cu toate organele și sistemele interne ale organismului uman (A.M. Черных, Е.П. Фролов, 1982).

Un număr de boli (dermatoze) se manifestă prin diferite erupții cutanate (exanteme), sau pe mucoase (enanteme), cu diverse grade de severitate a inflamației și o varietate de senzații subiective – mâncărime, durere, arsură și senzația de uscăciune a pielii etc. Având în vedere toate cele menționate, se poate afirma că etiologia dermatitelor este extrem de diversă.

În prezent, numărul total al bolilor de piele, inclus în lista OMS, este de circa 3000 de nosologii. Conform principiului etiologic, acestea sunt clasificate în:

1. *ereditare* (genodermatoze), adică cauzate de mutații genetice moștenite;
2. *innăscute*, și anume, ce au apărut și s-au dezvoltat în uter sau în timpul trecerii prin canalul de naștere sub influența agenților infecțioși sau a tulburărilor metabolice;

3. *dobândite* (achiziționate), acestea reprezintă 1500–2 000 forme nosologice. Ele pot apărea ca urmare a acțiunii asupra pielii a unor factori externi numeroși ai mediului (cauze exogene) și de către numeroși factori endogeni – tulburări neuroendocrine, focare de infecții, tulburări circulatorii etc.

### **Principiile de tratament al bolilor de piele**

Metodele de tratare a bolilor de piele sunt la fel de numeroase și variate ca însăși manifestările diverse ale acestor patologii. În indicarea unui anumit tratament trebuie de avut în vedere că orice leziune a pielii nu este numai un proces patologic local, dar întotdeauna, în oarecare măsură, este datorat unor schimbări generale în organism. Prin urmare, în tratamentul dermatozelor, în afară de tratament local (extern), se recomandă și tratament general, cu scop de a elimina orice cauză directă posibilă a leziunilor cutanate sau care predispun la manifestarea bolii. În plus, de menționat că un tratament local, în majoritatea cazurilor, produce un efect general asupra corpului pacientului (A.L. Mashkilleyson, 1990).

Actualmente, dermatologii folosesc pe larg metode și tehnici medicale și nemedicale: psihofarmacoterapie, terapia fizică, inclusiv terapia prin electrosomn și acupunctura, terapia hiposenzitorie, etiotropică și antiinflamatorie, vitaminoterapia, tratamentul cu produse biologice active și altele. În ultimii ani, sunt foarte populare o varietate de metode nemedicale – atât tradiționale (fotochimioterapie, electroterapie, magnetoterapie etc.), și mai târziu – fotochimioterapie fără iradiere UV (Y.S. Butov, 2000), terapia fotodinamică, iradierea laser cu intensitate scăzută.

Tot mai larg se utilizează metodele tradiționale în tratamentul dermatozelor cronice cu metode nespecifice de stimulare care includ autohemoterapia, lactoterapia, piroterapie și terapia cu oxigen. Esența acestor metode constă în stimularea nespecifică a mecanismelor de apărare ale organismului, printr-un mecanism care este, în linii mari, același pentru toate metodele de tratament mai sus enumerate: 1) consolidarea proceselor de oxido-reducere, 2) creșterea permeabilității capilare, 3) activarea sistemului imun. Stimularea nespecifică a organismului are loc prin intermediul mecanismului neurohumoral complex, sub controlul sistemului nervos central, după cum rezultă din varietatea fenomenelor dezvoltate în final.

Tratamentul cu oxigen-ozon (ozonoterapie) este una din terapiile non-medicamentoase utilizate pe scară largă în ultimii ani în dermatologie.

Înțelegerea mecanismului de acțiune a ozonoterapiei ca metodă de stimulare a terapiei nonspecifice explică similitudinea efectului terapeutic al utilizării ozonului cu efectele obținute de la alte metode mai binecunoscute.

Principalul component activ în terapia cu oxigen-ozon – ozon gazos – în scopuri medicale a fost folosit timp de aproape 100 de ani. În funcție de metoda de utilizare a amestecului oxigen-ozon, au loc numeroase mecanisme sanogenetice ale ozonului. Prin expunerea externă, se realizează proprietățile oxidante ale ozonului, având drept consecință efectele bacterio-, fungo- și virusocide. Când este necesară administrarea parenterală și enterală a amestecului de oxigen-ozon, se produc efecte indirecte asupra organismului: activarea sistemului de protecție antioxidant, accelerarea reacțiilor de oxigenare, îmbunătățirea microcirculației la nivelul pielii, la administrarea sistemică a ozonului se manifestă în mod clar efectul său analgezic, acțiunile antipruritice, antiinflamatorii și imunomodulatoare (R. Viebahn-Hansler, 1999).

### **Metodele de aplicare a ozonului medical în tratamentul bolilor de piele.**

Variatatea mecanismelor de acțiune terapeutice ale ozonului a determinat multitudinea aplicărilor sale terapeutice. În tratamentul celor mai frecvente boli de piele, accentul trebuie să fie pus pe metoda terapiei locale care poate fi combinată cu procedurile de terapie generală. În dermatologie, pot fi aplicate aproape toate metodele existente ozonoterapiei.

Autohemoozonoterapia majoră (MAO) și injectarea intravenoasă cu soluție fiziologică ozonată (SFO) sunt cele mai des folosite în calitate de ozonoterapie sistemică în tratamentul bolilor de piele cu prezența unor mari suprafețe deteriorate de piele, cu procese inflamatorii avansate sau cu prurit etc. În timpul MAO, la un pacient este extras, într-un recipient de plastic, de la 50 la 150 ml (în medie 100 ml) de sânge venos, la care se adaugă aceeași cantitate de amestec gazos de oxigen-ozon cu o concentrație de  $O_3$  în el de 10–40 mg/l. Amestecul rezultat se administrează intravenos pacientului. Perfuzia intravenoasă de SFO efectuată într-un volum de 200–400 ml cu concentrația  $O_3$  în soluție de 0,5–4 mg/l (în majoritatea cazurilor – 2 mg/l).

Autohemoozonoterapia minoră (MAT) este utilizată ca metodă de stimulare a terapiei în tratamentul acneei, piodermitelor cronice, derma-

tozelor virale. În timpul MAT, se ia în seringă 5–10 ml de sânge venos, care este apoi amestecat cu 10–15 ml de amestec de oxigen-ozon, cu o concentrație de  $O_3$  10–20 mg/l. Amestecul obținut este introdus pacientului intramuscular sau subcutanat.

Insufierea rectală a amestecului gazos de oxigen/ozon (IRAO) poate fi folosită ca metodă alternativă de terapie sistemică cu ozon atunci când este imposibilă MAO sau introducerea de SFO (vene inaccesibile, flebite etc). Administrarea rectală a amestecului de gaze se efectuează într-un volum de 50–1000 ml (volumul mediu – 100–200 ml) cu concentrația ozonului în amestecul de gaze de 6–70 mg/l (în medie – 10–20 mg/l).

Introducerea subcutanată sau intradermală a amestecului de oxigen-ozon într-un volum de la 40 la 450 ml, cu concentrația ozonului în amestec 2–25 mg/l (în medie 5–15 mg/l), se utilizează în furunculoză, acnee vulgară, ulcere trofice greu regenerabile, focare de eczeme cronice și dermatită atopică, cu simptome de infiltrare congestivă și piele lichifiedată. Injectarea subcutanată a amestecului de gaze poate fi efectuată pentru imunostimulare, în regiunea subscapulară (de exemplu în herpes cronic recurent), concentrația ozonului în amestec este de 15 mg/l, volumul de gaz injectat: 150–200 ml pentru 1 procedură.

Introducerea intradermică a amestecului de oxigen-ozon în punctele de acupunctură (ozonoacupunctura) este utilizată în tratamentul neurodermatozelor cronice, eczeme, prurigo, cu scopul obținerii efectelor antipruritic și sedativ).

Cea mai eficientă metodă de ozonoterapie locală (externă) este gazificarea prin aerare a leziunilor pe piele cu amestecul de gaze oxigen-ozon într-un spațiu izolat de plastic. Concentrația de ozon în amestecul de gaze în același timp variază într-o gamă largă de la 0,5 la 70 la 80 mg/l; concentrațiile de ozon mari (25–80 mg/l) trebuie să fie utilizate pentru regenerarea ulcerelor cu straturi extinse de puroi, mici (0,5–10 mg/l) – pentru a stimula procesele reparative după compensarea ulcerelor.

Soluția fiziologică ozonată (SFO) și apa distilată ozonată (ADO) pot fi folosite pentru irigarea externă a leziunilor (defectelor ulcerose, plăgilor, fisurilor etc.). În dermatologia pediatrică se practică și microclistere cu ADO. Se utilizează, de asemenea, diferite instilații cu SFO în uretră în calitate de sanare și ca imunomodulator în tratamentul uretritei cronice. Trebuie de remarcat faptul că concentrația maximă atinsă de



ozon în soluție este la limita de saturație în soluția fiziologică sau apa distilată (nu mai mult de 10–12 mg/l).

Pe scară largă în dermatologie se utilizează aplicații de uleiuri sintetice și vegetative ozonate care conțin așa-numitele ozonide. Lubrifierea pielii cu ulei ozonat conduce la o decurgere rapidă a procesului inflamator, micșorarea pruritului și a durerii, regenerarea fisurilor, eroziunilor și a ulcerelor.

### **7.2. Aspecte clinice ale ozonoterapiei în dermatologie**

Una dintre tendințele cele mai promițătoare ale terapiei cu ozon în dermatologie este *tratamentul leziunilor cutanate ulcerative de diferită etiologie* – ulcere trofice, diferite forme de angiite ulcerative ale pielii și altele (A.Г. Репин, В.А. Душков, 1998; Н.А. Кузнецов и соавт., 2000). În unele cazuri, pentru atingerea eficacității clinice este îndeajuns indicarea ozonoterapiei locale – gazarea rulantă într-o cameră izolată, irigarea leziunilor cu SFO sau ADO, urmată de bandajarea umedă cu aceeași soluție, administrarea subcutanată a amestecului gazos în regiunea afectată, sau ungerea cu ulei ozonat la periferia zonei ulcerose (H. Werkmeister, 1991). Aplicarea uleiului ozonat direct pe zona de ulcer, în conformitate cu observațiile noastre, este justificată doar în caz de cicatrizare aproape completă a ulcerului, pentru a reduce inflamația în zona de granulație, așa precum produsul pe bază de ulei nu dă voie ulcerului să "respire", ceea ce întărește senzația de durere la pacient. Pentru sporirea efectului terapeutic, se poate suplimentar de utilizat metode sistemice de ozonoterapie – MAO, MAT, sau IRAO.

În *tratamentul dermatozelor bacteriene infecțioase* (strepto- sau stafilodermii superficiale și profunde, furunculoză, hidradenită etc.), se urmăresc trei obiective: acțiunea directă asupra centrelor de piodermite cu ajutorul terapiei locale sau generale; prevenirea răspândirii piococilor din focarul infecțios pe suprafața pielii; eliminarea cauzelor identificate în timpul examinării care au contribuit la dezvoltarea piodermitelor (boli intercurente, imunitatea scăzută).

În vederea realizării acestor obiective, se folosesc următoarele metode de ozonoterapie: injectarea focarelor piodermice limitate (furuncule, abcese) cu amestec gazos de oxigen/ozon și (sau) introducerea acestuia în centrul focarului; irigarea focarului cu ADO sau SFO pentru îndepartarea mecanică a produsului infecțios de la suprafața pielii, aerarea într-o cavitate închisă, cu un timp de expunere de 10–30 minute și con-

concentrația ozonului de 10–50 mg/l (A.И. Кузьмичев и соавт., 1998). Uleiul ozonat se aplică la periferia leziunilor de piodermite, cu scopul de a preveni răspândirea lor. În cazul unei evoluții cronice a piodermitelor, în calitate de element imunomodulator poate fi utilizată MAT. Atunci când sunt prezente mai multe erupții comune, cu simptome de intoxicație, în procedurile unui tratament complex este necesar să fie inclusă ozonoterapia sistemică: SFO, MAO sau IRAO.

Principiile ozonoterapiei în boala acneică sunt identice, în mare parte, cu cele din piodermite. Cu toate acestea, trebuie de remarcat faptul că la pacienții cu acnee, în cele mai multe cazuri, a crescut secreția salină a pielii, prin urmare, aplicarea uleiului ozonat e preferabilă. În procesul tratamentului cu ozon, atenția trebuie să fie orientată asupra injectărilor subcutanate sau intradermice ale elementelor de erupții cutanate cu amestec de oxigen/ozon și imunostimulare cu MAT sau perfuzii intravenoase cu SFO.

Sunt dovezi multiple cu privire la eficiența aplicării uleiului ozonat în tratamentul onicomicozelor și infecțiilor fungice ale pielii. Principalul avantaj al acestei metode de tratament este relativa inofensivitate și accesibilitatea financiară, comparativ cu alți agenți antimicotici moderni. Un efect antimicotic pronunțat este determinat în prelucrarea focarului de leziuni cu amestec de gaze oxigen-ozon. De reținut faptul că, în primul rând, în tratamentul infecțiilor fungice ale unghiilor uleiul ozonat trebuie să conțină o concentrație mai mare de ozonide decât în tratamentul infecțiilor fungice ale pielii, deoarece o bună parte a preparatului este consumată pentru oxidarea keratinei unghiilor. Uleiul este de dorit să se aplice sub formă de pansament ocluziv, precum și în tratamentul tradițional al onicomicozelor afectate, placa trebuie să fie tăiată cât mai scurt posibil, iar rădăcina unghiei crescute să fie absorbită cu o cantitate mai mare de ulei ozonat. În al doilea rând, în timpul fluxului de aerare, suprafața leziunilor afectate e necesar să fie umezite, întrucât distrugerea miceliilor, din cauza oxidării, are loc mai activ când în mediul de fagocitare este radicalul hidroxil OH și se formează în prezența moleculelor H<sub>2</sub>O.

În cazul *dermatomicozelor superficiale* (ptiriazis versicolor, eritrasma, epidermofitia inghinală), uleiul ozonat este aplicat de 2 ori pe zi timp de 7–10 zile, în combinație cu asanarea lenjeriei intime și de pat; în cazul ptiriazisului – încă și cu utilizarea razelor UV. Sunt cunoscute

rezultate ale unui tratament eficient al microsporiei și trihofiției cu ulei ozonat în termen de 10–14 zile, dar terapia cu ozon, în caz de prezență a leziunilor pe scalp, poate fi insuficientă și va solicita indicarea antimicoticelelor sistemice.

În *tratamentul leziunilor herpetice* – herpes simplex, zoster et genitalis, în cazul unor leziuni limitate de herpes labial, herpes genital – se poate de limitat doar la utilizarea lichidelor ozonate și a aplicațiilor cu ulei ozonat. În formele severe de herpes zoster de tip necrotic-gangrenos larg răspândit, este nevoie de adăugat administrarea parenterală a ozonului medical, într-o formă sau alta, pentru a spori efectul analgezic și antiinflamator (A. Bakanyi, 2001). Procedurile MAO, în unele cazuri, pot fi înlocuite cu succes cu IRAO (H. Dorstewitz, 1989). Sunt descrise și metode de tratament la pacienții cu herpes simplex sau urogenital, cu injecții zilnice intramusculare de amestec oxigen/ozon într-un volum de 20 ml, cu concentrația de  $O_3$  de 30 mg/l în perioada de exacerbare, cu trecerea ulterioară la autohemoterapia minoră (3–5 ml de sânge amestecat cu amestecul de gaze cu aceeași concentrație de  $O_3$ ) în remisie. În perioada dintre recedive este util cursul de terapie imunomodulatorie cu ozon parenteral (MAO sau SFO) sau MAT cu introducerea sângelui ozonat al pacientului în regiunea subscapulară.

*Eczema și neurodermatozele pruritice* (dermatită atopică, urticarie, prurigo) sunt boli neuroalergice cutanate cronice recurente, în care rolul principal în patogeneză îi aparține inflamației pielii pe fondul imunității celulare și umorale compromise. Aceste boli se caracterizează prin sensibilizare polivalentă și autosensibilizare, însoțită de modificări în sistemul nervos central, dezechilibru între sistemul nervos autonom simpatic și parasimpatic, modificări în sistemul funcțional receptor al pielii, schimbări neuroendocrine, disfuncții ale tractului gastro-intestinal, metabolice, ale microcirculației pielii. Având în vedere patogeniza multifactorială a acestui grup de boli, persistența lor cronică cu tendințe de recidive frecvente și o marcată deteriorare a calității vieții pacienților, datorită pruritului intens continuu, a tulburărilor de somn, erupțiilor multiple, inclusiv în zone deschise ale pielii, este preferabilă o combinație adecvată a terapiei cu ozon, adică combinarea procedurilor sistemice și locale ale ei.

Prin adăugarea în tratamentul complex al eczemelor a procedurilor de perfuzie cu SFO sau IRAO, se asigură un bun efect clinic, prin stimu-

larea sistemului antioxidant al organismului (SAO), influență modulatoare asupra nivelului de dezechilibru între procesul de peroxidare a lipidelor și activitatea SAO, precum și un efect pozitiv marcat asupra microcirculației pielii. Procedurile de ozonoterapie sistemică sunt deosebit de eficiente fiind aplicate pacienților cu erupții pe piele larg răspândite, fenomene severe de inflamații acute în focarele de leziuni și prurit intens. Fluxul de gazare în centrul eczemelor cu amestec de oxigen/ozon, cu concentrația ozonului de 2–20 mg/l, este cel mai indicat să se efectueze la pacienții cu eczeme venoase deshidratante și paratraumatice, cu leziuni limitate localizate la extremități, în prezența fisurilor și a fenomenelor de piodermie secundare. Pentru tratamentul eczemelor cu formă purulentă, un efect bun îl are indicarea apei distilate ozonate (И.В. Ковалева, 2001).

În *tratarea pacienților cu dermatită atopică*, se acordă preferință utilizării IRAO, în legătură cu inaccesibilitatea venei cubitale și concomitent unei disbioze intestinale (O.A. Иванова, 1998). La unii pacienți cu dermatită atopică este foarte eficientă ozonoterapia locală, care constă din mai multe aplicații (4–5 ori pe zi) de ulei ozonat, inclusiv sub pansament ocluziv, ceea ce a condus la pacienți la dispariția rapidă a pruritului și a fenomenelor inflamatorii acute pe piele și fără recidive.

*Dermatita alergică, urticaria acută și dermatitele toxice* sunt patologii la care tratamentul, în cele mai multe cazuri, este urgent și direcționat spre o eliminare mai rapidă a agentului care a cauzat reacția alergică. Uneori, se recomandă administrarea perfuziilor intravenoase de SFO în sumă nu mai puțin de 400 ml pe zi. În *dermatita acută fizică sau chimică*, pentru a accelera eliminarea agenților iritanți de la suprafața pielii și cu scop antiinflamator local, este logică indicarea spălăturilor agenților iritanți și răcirea pielii cu ADO și, ulterior, aceste zone pot fi unse cu loțiuni cu ADO, dacă a început epitelizarea eroziunilor – cu ulei ozonat.

Psoriazisul reprezintă o patologie care face parte dintr-un grup de dermatoze cu etiologie necunoscută. Cu toate acestea, este recunoscut faptul că un sistem imunitar compromis poate juca un rol important în patogeneza acestei boli. La pacienții cu psoriazis, s-au constatat numeroase dereglări în producția interleukinelor. Modificări în concentrația de  $\alpha$ -interferon și a factorului tumor-necrotizant (TNF) se înregistrează atât în sângele periferic, cât și în plăcile psoriazice. Rezultatul pozitiv al terapiei cu ozon la unii pacienți cu psoriazis este evident determinat de efec-

tele imunomodulatorii ale ozonului. A fost demonstrată aplicarea cu succes a MAO în această boală (M. Flory et al 1995; G. J. Hite, 2000). În forme limitate de psoriazis (plăci unice, cu o infiltrare puternică a pielii, localizate la nivelul articulațiilor mari și/ sau a scalpului) tratamentul medical complex trebuie să includă MAT intravenoasă cu SFO. Introducerea intravenoasă a SFO conduce la cuparea rapidă a fenomenelor de eritrodermie psoriazice, reducerea fenomenelor inflamatorii acute, a pruritului. Se cunosc, de asemenea, rezultate de succes după aplicarea cu ulei ozonat, care a condus la resorbția rapidă a plăcii psoriazice.

Terapia cu ozon este indicată pentru un grup de boli, în care rolul principal în patogeneză îl dețin dereglările genetice ale mecanismelor imune, dezvoltarea patologiilor autoimune și inflamația imuno-complexă, care se soldează cu încălcări ale permeabilității membranei, microcirculației, hipoxie tisulară și microangiopatie ce reprezintă boala de sistem a țesutului conjunctiv (colagen) și angiită (vasculită) a pielii.

Terapia cu ozon (IRAO și MAT) a fost folosită cu succes în *tratatamentul complex al pacienților cu lupus eritematos*. În 10–14 zile de monoozonoterapie la acești pacienți s-a obținut un efect clinic marcat și normalizarea funcției sistemelor pro- și antioxidant (Т.А. Главинская, 1998). În formele limitate de sclerodermie, un efect bun se obține prin aplicarea uleiului ozonat de 4–5 ori pe zi, inclusiv prin pansament ocluziv, precum și cu fonoforeză cu ulei ozonizat. În urma tratamentului dispar semnele procesului de progresie (inelul de liliac) și se observă o înmuiere semnificativă a leziunilor cutanate în focarele patologice.

*Angiitele (vasculitele) pielii* sunt boli polietologice, dar monopato-genetice. Factorul provocator poate fi și un focar de infecție cronică din organism, intoxicația, alergia, dar indiferent de factorul de inducere a bolii, evoluția ei are loc prin mecanismul formării răspunsului imun cu deteriorarea vasculară a dermului și hipodermului. Veriga patogenetică principală a vasculitelor este formarea de autoanticorpi și dezvoltarea complexelor inflamatorii imune din cauza supraproducției și eliminării deteriorate a complexelor imune circulante și depunerea lor în peretele vaselor sanguine. Eficacitatea ozonoterapiei, în cadrul tratamentului vasculitelor, poate fi explicată prin calitățile ozonului la administrarea parenterală, în primul rând, prin suprimarea hiperproducției complexelor imune și, în al doilea rând, printr-un pronunțat efect pozitiv al ozonului asupra reologiei și microcirculației sângelui și, în cele din urmă, prin

efectul imunomodulator, antiinflamator și analgezic. A fost demonstrat succesul aplicării MAO în tratamentul complex al vasculitelor pielii, care, printre altele, a condus la cuparea rapidă a sindromului doloar la acești pacienți (H. van der Zee, A. De Monte, 2001).

*Dermatitele buloase* (vezicule) este un grup de patologii cu o decurgere dificilă, elementul de bază al erupțiilor cutanate sunt bule cu conținut seros, cu deschidere rapidă și transformare în eroziune care acoperă adesea o mare parte a pielii. Există o teorie, conform căreia pemfigusul este cauzat de un grup reprezentativ al retrovirusurilor, cu prezența predispoziției genetice. La baza patogenezei stau procesele autoimune care, în esență, constau din formarea autoanticorpilor către substanța intercelulară și membranele celulare ale stratului spinos. Acești anticorpi "pemfiguizi" sunt responsabili de dezvoltarea fenomenului de acantoliză – verigă responsabilă în morfogeneza pemfigusului: se dizolvă substanța intercelulară de bază a epitelului, ce conduce la extinderea spațiilor intercelulare și distrugerea comunicării intercelulare prin desmoze, care clinic se manifestă prin detașarea epidermei. Includerea ozonoterapiei în complexul medical, ca metodă de detoxifiere și antiinflamatorie suplimentară, poate fi îndeplinită prin următoarele măsuri: perfuzia intravenoasă cu SFO, aplicarea loțiunilor și bandajelor umede pe zonele cu eroziuni ale pielii, ulei ozonat în eroziunile epitelizate.

### **Dermatitele cauzate de dereglări metabolice**

În acest grup de patologii, important este îndeosebi tratamentul necrobiozei lipidice, care reprezintă un stigmat cutanat în diabetul zaharat. Cu ajutorul introducerii parenterale a SFO sau a MAO poate fi obținută reducerea nivelului glicemiei, iar utilizarea locală a soluțiilor ozonate poate reduce efectele inflamației (hiperemia, infiltrarea) în focarele afectate. Este justificată utilizarea ozonoterapiei în xantomatoza pielii care decurge pe fundalul unei hiperlipidemii.

Efectul pozitiv al terapiei cu ozon asupra microcirculației și a proceselor trofice din piele permite utilizarea acesteia în alopecia focală. Există indicații de eficacitate a introducerii subcutanate și intradermice în focarele de alopecie cu amestec de oxigen/ozon, aerare exterioară "sub capac", precum și ungerea cu ulei ozonat.

Ozonul are efect de detoxifiere, activitate imunomodulatorie și anti-tumorală. Capacitatea sa de a activa producția de TNF și de a converti toxinele liposolubile în hidrosolubile, facilitând astfel eliminarea lor din

organism, permite recomandarea terapiei cu ozon sistemice (SFO) ca metodă eficientă în cuparea endotoxemiei la pacienții cu limfoame ale pielii. Gradul de endotoxemie la acești pacienți afectează în mod semnificativ tolerabilitatea tratamentului anticanceros și este unul dintre factorii determinanți în transferul pacientului la tratament simptomatic (G.A. Boyarinov et al, 1998).

### **7.3. Terapia cu ozon în dermatocosmetologie.**

Amestecul de oxigen/ozon este utilizat pe scară largă în Europa, pentru corectarea unei serii de defecte cosmetice, mai ales în Italia – o țară cu puternice tradiții în domeniul medicinei estetice. Domeniile de aplicare a terapiei cu ozon sunt tratamentul anticelulitic, vergeturi cutanate, "steluțe" vasculare și riduri faciale.

Problema celulitei (sinonime: panniculopatia edemo-fibrosclerotică, lipodistrofie locală, atrofie indurativă a pielii) este una dintre cele mai actuale în medicina estetică modernă. Aceasta este o patologie subcutanată lipidică de natură polietiologică. Din punct de vedere clinic, patologia în cauză se manifestă prin formarea pielii sub formă de "coajă de portocală", "noduri" și "cocoașe" celulitice, în regiunile cu cea mai mare acumulare de grăsime subcutanat (sub pielea de pe coapse, fese și abdomen, mai rar – picioare, umeri și regiunea lombară). Această boală apare exclusiv la femei, mai ales pe la vârsta de 30–40 de ani, deci se presupune că patologia este asociată cu tulburări hormonale. Adesea, dezvoltarea celulitei este asociată cu utilizarea contraceptivelor hormonale.

Țesutul adipos este format din celule adipoase (sinonime: lipocite, adipocite), slab legate între ele, scufundate într-o substanță intercelulară amorfă, cu o rețea de țesut conjunctiv (fibros și elastic), fibre cu orientare diferită: în formă de "potcoavă" în dermul superior și, paralel – în straturile mai profunde ale pielii. Lipocitele înconjurată de fibre de țesut conjunctiv au formă de lobuli grași. Contrar punctului de vedere comun, precum că țesutul adipos este foarte vascularizat, tocmai pentru că îndeplinește funcția de depozit energetic și necesită eliberarea energiei stocate. Fiecare lipocit este înconjurat de o rețea de capilare care îi permite să rămână în contact cu fluxul sanguin.

Concomitent cu creșterea componenței țesutului conjunctiv, se formează așa-numitul "nod celulitic", palpabil la atingere și vizibil la suprafață. Din cauza reducerii fibrelor interstițiale dintre nodulii individuali formați, se creează la suprafața pielii "coajă de portocală".

La dezvoltarea acestei patologii conduc următoarele cauze:

1. caracteristicile ereditare ale țesutului adipos;
2. încălcarea microcirculației în țesutul adipos subcutanat, ceea ce contribuie secvențial la hipoxie, ischemie, necroză și cicatrizarea zonei, lipsită de vascularizație;
3. lipsa activității fizice;
4. alimentația nerațională (prevalența dietei cu grăsimi animale și a colesterolului, săruri neorganice);
5. stres hormonal sau perturbări în sistemul endocrin, dereglări în echilibrul hidrosalin.

Modalități de a combate aceste defecte cosmetice neplăcute, până de curând, nu au fost atât de multe. Masajul "anticelulitic", în cel mai bun caz, conduce la o îmbunătățire pe termen scurt, iar dieta hipocalorică și foamea uneori sunt inutile, întrucât chiar și o pierdere semnificativă a masei corporale nu poate reduce depozitele de grăsimi în zona "problematică".

Potrivit datelor recente, în pofida etiologiilor diverse ale celulitei, patogeneza de bază a acestei boli este tulburarea microcirculației. Prin urmare, injecțiile subcutanate cu amestec de oxigen/ozon au fost recent activ utilizate pentru corectarea celulitei, metoda de tratament fiind eficientă și patogenetic motivată.

În afară de proprietățile sale bine cunoscute, fiind considerat și cel mai puternic antioxidant natural, ozonul exercită și un puternic efect bactericid, iar atunci când este injectat subcutanat, este în măsură să:

1. îmbunătățească microcirculația la nivelul pielii și țesutului subcutanat, datorită:

- a) creșterii plasticității membranelor celulare ale elementelor sanguine (în primul rând a eritrocitelor) și scăderii vâscozității sângelui;
- b) activării enzimelor NO-sintetazei în endoteliul vaselor de sânge, care este un vasodilatator puternic;

2. contribuie la transformarea lipidelor hidrofobe în hidrofiele mai puțin stabile;

3. să activeze reacțiile de oxigenare și să elibereze oxigenul în țesuturile din jur;

4. determine resorbția membranelor țesutului conjunctiv sclerozate, care înconjoară adipocitele și formează "nodulii celulitici", datorită proprietăților fibrinolitice ale ozonului.



Așa-numita "metodă italiană" de tratament anticelulitic, ce reprezintă o injecție subcutanată cu amestec de oxigen/ozon în combinație cu masaj cu creme, geluri sau uleiuri ozonate, a demonstrat în practică că este foarte eficientă, în comparație cu alte metode bine cunoscute utilizate în practica clinică. Se fac injecții subcutanate cu amestec de oxigen/ozon, cu concentrația ozonului în amestecul de gaze 1–5 mg/l (în mediul 2,5 mg/l). Cursul de tratament constă din 8–14 (20) sesiuni la intervale regulate de 1–2–3 ori pe săptămână: 8 ședințe cu o frecvență de 2 ori pe săptămână, apoi 4–8 ședințe, cu o frecvență de 1 dată pe săptămână, ulterior – 1 la fiecare 2 săptămâni. În timpul procedurii sub piele, direct în zona problematică, se introduc 250–600 ml de amestec de gaze oxigen/ozon. Distanța dintre punctele de introducere a gazului – 6–20 cm. Unimomentan, într-un punct se introduc 10–15 ml de amestec de gaze. În timpul introducerii pacienții pot avea o senzație de plenitudine, furnică-turi, iar la o concentrație de 5,4 mg/l – dureri sau arsuri în zona administrării ozonului. Cu toate acestea, simptomele date dispar peste 1–2 minute după administrare, în special după procedură este bine să se întindă sau să se maseze ușor țesutul din zonele de administrare pentru o mai buna distribuție a gazelor. Nu sunt anumite caracteristici de regim sau restricții speciale necesare în timpul ozonoterapiei.

Imediat după începerea tratamentului, pacienții remarcă un sentiment de "usurintă" în membrele inferioare, dispariția cianozei pielii și reducerea edemului. După finisarea cursului, dispare efectul de "coajă de portocală", pielea capătă o nuanță roz delicată, devine mai fină și suplă, iar țesutul adipos – mai dens și compact. Efectul este persistent, supus unor tratamente de 2–3 ori pe an. În plus, zonele afectate de celulită, sunt reduse slab în volum datorită dietei hipocalorice, iar drept urmare încep să scadă și straturile de grăsime rămase, sănătoase.

*Vergeturile cutanate (vergeturi)* sunt fenomene asociate adesea panniculopatiei fibrosclerotice edematoase și, de obicei, sunt localizate pe pielea de pe abdomen, coapse și sâni. Pot fi defecte cosmetice grave și reprezintă dificultăți în tratament. Apar ca urmare a hiperextensiei pielii în timpul sarcinii, a unei schimbări bruște în greutatea corporală sau tulburărilor endocrine în adolescență. Tratamentul lor se efectuează prin injecții subcutanate cu amestec de oxigen/ozon cu concentrația ozonului de 1–5 mg/l. Numărul de sesiuni se egalează cu 8–20, frecvența fiind 1 dată pe săptămână.

*Teleangiectazia* (peteșii, cuperoza, "vene păianjen") sunt vase ale rețelei capilare vizibile subcutanat, de culoare albastruie stagnantă. Deseri, prezența lor pe pielea de pe față, gât, coapse, abdomen și alte zone ale pielii constituie o problemă gravă cosmetică.

Motivele care determină apariția teleangiectaziei pot fi:

1. slăbirea congenitală a țesutului conjunctiv;
2. dereglări metabolice în ficat;
3. creșterea presiunii venoase în membrele inferioare;
4. slăbiciunea peretelui vascular, datorită lipsei în organism a acidului ascorbic.

Pentru a trata teleangiectazia, în mod tradițional, se apelează la electro- și lazercoagulare și scleroterapia (introducerea directă în lumenul vasului extins a medicamentului care provoacă arsură chimică a endoteliului vascular care formează teleangiectazia). *Dezavantajele acestor metode sunt:* 1) eliminarea incompletă a teleangiectaziei rețelei vasculare, provocând recidiva ei; 2) sunt posibile arsuri ale pielii în timpul procedurii care dau naștere la cicatrizări persistente ale pielii pigmentare, și 3) dureri în timpul procedurii.

Terapia cu ozon nu are toate neajunsurile menționate mai sus. Atunci când este introdus în lumenul vasului amestecul de gaze oxigen/ozon, ultimul umple vasul teleangiectazat complet, iar durerea la pacienți este minimă (senzație de furnicături ușoare). În urma utilizării ozonului au loc procese de oxidare, iar în cazul unei concentrații mari (10–30 mg/l) se produce distrugerea totală a membranelor celulelor endoteliale. Consecința este dispariția completă a teleangiectaziilor cu tot cu oricare dovezi ale existenței sale în această zonă a pielii.

Puncția vasului se face paralel cu suprafața pielii cu un microac (diametru mai mic de 0,3 mm), după introducerea amestecului de gaze (volumul depinde de gradul teleangiectaziei), acul trebuie să rămână în lumenul vasului timp de 30–120 secunde. După finisarea procedurii, în zona tratată trebuie să se aplice un bandaj de presiune. Pe piele pot rămâne semne după injecțiile intradermice sub formă de echimoze care dispar treptat în decurs de 2–3 săptămâni.

Tratamentul pielii faciale cu aburi de ozon, cu scop de îmbunătățire a vascularizației și netezire a ridurilor faciale, este pe larg utilizat. Cu toate acestea, de la injectarea intradermică a amestecului de oxigen-ozon prin microace trebuie să ne așteptăm la un efect mai pronunțat și mai du-

rabil. Injecțiile se fac în 6 locuri: în zona bărbiei, linia mediană a gâtului, în pliurile laterale între obraji și bărbie și cutele nazolabiale. Volumul amestecului de gaze este de 1,5 ml, concentrația ozonului în amestec este de 2–5 mg/l. În cazul în care pe zonele suborbitale și ale microridurilor perioculare "echimoze" și "saci" microinjecțiile se efectuează în hipodermul din regiunea pleoapei inferioare lateral, la nivelul unghiurilor externe ale ochilor. Volumul amestecului de gaze este de 1–2 ml. Trebuie să se țină cont de faptul că, în acest caz, umflăturile și crepitațiile în regiunea periorbitală pot persista timp de 5–8 ore. Cura de tratament constă din 6–12 ședințe, cu o periodicitate de 2 ori pe săptămână, iar dacă este necesar, se poate face de mai multe ori pe an.

În linii generale, injecțiile subcutanate cu amestec de oxigen-ozon, în scopuri cosmetice, sunt foarte eficiente, deoarece conduc la îmbunătățirea turgorului, elasticității și culorii pielii, a ridurilor, înlăturarea altor defecte.

Astfel, având în vedere varietatea de mecanisme sanogenetice ale ozonului medical (amestec oxigen-ozon), inofensivitatea ozonoterapiei și o vastă experiență în aplicarea acestui factor terapeutic în tratamentul diverselor boli de piele, venerice și al defectelor cosmetice, acumulate până în prezent, putem recomanda cu încredere această metodă ca adjuvant antiinflamator și remediu imunomodulator. Efectul bactericid al ozonului permite tratarea rapidă a piodermitelor, curățarea rănilor de depunerile purulente. În multe cazuri, (de exemplu, în cazul în care pacientul are alergii polivalente la medicamente, comorbidități care restricționează administrarea antibioticoterapiei, sau prezența disbiozei, ceea ce exclude utilizarea antibioticelor), amestecul oxigen-ozon poate fi administrat ca monoterapie, evitându-se astfel manifestările efectelor secundare nedorite ale medicamentelor.

Tolerabilitatea bună a procedurilor de ozonoterapie la pacienți, fără complicații și efecte secundare, precum și simplitatea efectuării și accesibilitatea economică, permit ca această metodă să se folosească foarte frecvent în multe unități de îngrijire a sănătății și cosmetologice.

## CAPITOLUL 8. TERAPIA COMPLEXĂ CU OZON ÎN OFTALMOLOGIE

Referitor la *metoda de ozonoterapie în oftalmologie*, trebuie de remarcat faptul că ozonul în doze terapeutice acționează ca un agent imunomodulator, antiinflamator, antibacterian, antiviral, fungicid, citostatic, antistres și analgezic. În prezent, terapia cu ozon este utilizată pe scară largă în tratamentul bolilor inflamatorii acute și cronice, diverse intoxicații, disfuncție autonomă, boli autoimune, tulburări cardiovasculare și neurologice multiple.

În literatura de specialitate, se descriu numeroase metode de utilizare a ozonului medical, atât local, cât și sistemic pentru un spectru larg de stări patologice ale organelor și sistemelor corpului. Totodată, trebuie de remarcat faptul că multe boli ale unui singur organ, cum ar fi, de exemplu, ochii, trebuie să fie tratate ozonoterapeutic integral, atât local, cât și sistemic.

În lucrare se menționează doar a cele tehnici care au fost deja descrise în literatura de specialitate sau practicate de noi și au fost eficiente în practică. Cu toate acestea, alegerea unei metodologii anumite pentru un pacient este un proces creativ, care prevede domeniul de aplicare pentru fiecare medic oftalmolog.

E necesar de ținut cont de faptul că metoda excelentă de terapie cu ozon nu este "panacee", ci doar una dintre multitudinea de metode, poate chiar una dintre cele mai bune la momentul dat, de fizioterapie complexă, și numai într-un tratament complex la pacienți cu diferite patologii și grade de severitate.

### **Metodologia ozonoterapiei locale în oftalmologie**

În funcție de starea de agregare a ozonului, toate tehnicile se împart în subgrupuri:

- gazoase – în care amestecul ozon-oxigen folosit intră direct în contact cu țesuturile; această metodă de suprafață are o "reacție rapidă".
- lichidiene – în care amestecul ozon-oxigen preventiv a fost dizolvat în soluții apoase la o anumită concentrație, după care ozonul contactează cu țesuturile printr-un tampon apos; această tehnică are efect prelungat și mai profund, dar o acțiune ușoară;
- uleioase – care, în calitate de transportator al ozonului, sunt acizi grași polinesaturați din uleiuri vegetale, care formează ozonide cu ex-

celente și multe mecanisme de acțiune biologică decât ozonul sub formă de gaz sau cel solubil în apă; acestea sunt proceduri cu efect mai prelungit și, în unele cazuri, fără alternativă (de exemplu, manipulări asupra suprafețelor de țesut infectate macerate);

- speciale – în arsenalul nostru sunt doar două și le-am inclus într-un subgrup separat din cauză că nu se aplică la pacientul viu, dar in vitro pentru sterilizarea țesutului donator în oftalmotransplantologie.

#### *Metodele gazoase*

*Umplerea țesutului ochilor cu amestec de gaze ozon/oxigen.* În patologiile generale, această metodă este folosită în formă de suflare a amestecului ozon-oxigen, cu concentrația ozonului dat, în gangrenă pentru vindecarea slabă a rănilor, arsurilor stafilococice, fungice, leziunilor herpetice, afectarea postradiantă a țesuturilor moi. În oftalmologie, de asemenea, se aplică metoda menționată.

**Indicații:** Se recomandă spre utilizare, în special, în formele acute – blefarită exogenă și endogenă, conjunctivită de etiologie infecțioasă, episclerită, keratite de diferită natură, eroziuni îndelungate și ulcerații corneene.

**Cu atenție:** o contraindicație relativă la utilizarea amestecului de gaze ozon-oxigen este sindromul de ochi uscat și conjunctivita alergică pronunțată.

**Dozarea:** concentrația ozonului în amestecul de gaze la ieșire se recomandă să fie de 20–10 mg/l (în funcție de sensibilitatea individuală a țesuturilor ochiului).

**Expunerea** la fluxul de amestec gazos timp de 3–5 minute. Regimul: zilnic sau peste o zi, cura de tratament 5–10 zile.

**Atenție!** Această tehnică poate fi aplicată numai în cazul în care cabinetul este dotat cu capotă amplasată la capul bolnavului sau ozonogenerator de ultimă generație care recaptează gazele de eșapament.

*Injectiile subconjunctivale cu amestec de gaze ozon-oxigen. Indicații în oftalmologie:* formele cu decurgere lentă și subacute – blefarită exogenă sau endogenă, conjunctivită de etiologie infecțioasă, episclerită, keratite de diferită natură, eroziuni îndelungate și ulcerații corneene, inclusiv pterigion trofic și progresiv, după keratoplastie, iridociclită, glaucom.

**Cu atenție:** o contraindicație relativă este sindromul de ochi uscat și conjunctivită alergică pronunțată.

**Dozarea:** amestecul de ozon-oxigen, luat într-o seringă mică ex-tempore, după perfuzia cu anesteziac se injectează sub conjunctiva bulbară, în cadranul 1-2 al globului ocular în volum de 0,5-1,5 ml.

Concentrația ozonului în amestecul gazos de 0,5-2 mg/l este ales în mod individual cu creștere în sesiunile ulterioare, în funcție de toleranță și de dinamica tabloului clinic.

Modul de introducere – peste o zi, la un cursă – 5-10 injecții.

**Introducerea amestecului de gaze ozon-oxigen subcutanat-orbicular**

În general, injecțiile subcutanate cu ozon gazos sunt utilizate pe scară largă din a. 1930.

Injecțiile superficiale în regiunea leziunilor cu infecții purulente, cicatrici cheloide, contracturi și alte leziuni ale pielii sunt metode de eficiență înaltă. Pe lângă efectul bactericid, se observă și cele antiinflamator și analgezic, îmbunătățirea microcirculației locale și lipsa cicatrizării dure.

**Indicații:** ulcer, șalazion, entropion sau ectropion al pleoapei inferioare din cauza modificărilor degenerative sau cicatricilor, a dilatării mușchilor orbiculari ai ochiului, (grăsime secolul hernierea), simblefaron, pemfigus.

**Cu atenție:** o contraindicație relativă este sensibilitatea crescută la ozon.

**Dozarea:** amestecul de ozon-oxigen, luat într-o seringă pentru insulină, se introduce intradermic, sau adânc sub pielea pleoapelor în câteva puncte, câte 0,1-0,2 ml în sumă totală – 1-2 ml. În același mod, se introduc în formațiunile de volum ale pleoapei sau în locurile de cicatrizare a conjunctivei pleoapelor.

Concentrația ozonului în amestecul gazos este de 2 mg/l. Modul de administrare – în fiecare zi sau peste o zi, cura tratament include 5-10 injecții. Cursurile pot fi repetate la intervale de 1, 3 și 6 luni.

**Injecția intradermică a amestecului gazos cu ozon-oxigen în punctele de presopunctură periorbitale**

Metoda diferă de o injecție subcutanată prin faptul că, în acest caz, introducerea se face în zonele reflexogene.

**Indicații:** sindromul oculo-corneean și algic.

**Cu atenție:** contraindicații relative și absolute, practic, nu sunt, cu excepția celor care sunt prezente în metoda de acupunctură.

**Dozarea:** amestecul de ozon/oxigen, luat într-o seringă de insulină, se introduce rapid adânc sub piele, în mai multe puncte câte 0,1 ml. Concentrația ozonului în amestecul gazos este de 0,5–1,0 mg/l. Modul de administrare în fiecare zi sau peste o zi, după o schemă individuală de selectare a punctelor biologic active. Cura de tratament include 5–10 injecții.

### **Metode lichidiene**

Irigarea sacului conjunctival cu soluție ozonată de clorură de sodiu.

**Indicații în oftalmologie:** metoda este utilizată pentru a inhiba flora patogenă și condiționat-patogenă din cavitatea conjunctivală, pentru stimularea proceselor reparative în stadiile incipiente de arsuri ale ochilor.

**Cu atenție:** o contraindicație relativă pentru utilizare este sensibilitatea individuală crescută la ozon.

**Dozarea și tehnica:** folosind seringă de 20 ml, se spală ușor de câteva ori sacul conjunctival la pleoapele superioare și inferioare, precum și suprafața globului ocular. Concentrația finală de ozon în clorura de sodiu izotonică nu trebuie să depășească 1 mg/l, frecvența de irigare este 1–2 ori pe zi, timp de 5–14 zile.

### **Lavajul căilor lacrimale cu soluție de clorură de sodiu ozonată**

**Indicații:** dacriocistită acută și cronică, rinite, sinuzite.

**Cu atenție:** o contraindicație relativă este intoleranța individuală de ozon.

**Dozarea și tehnica:** spălarea tubilor și sacului lacrimal este efectuată de către medicul oftalmolog după tehnica standard; dacă este necesar, se face instilație cu anestetic cu sondarea punctelor lacrimale preventiv. Unimomentan, prin tubul inferior se introduce 20 ml de soluție de clorură de sodiu izotonică ozonată. Concentrația finală de ozon în soluția de clorură de sodiu este 1–2 mcl/mg. Procedura se efectuează o dată sau de 2–3 ori, la interval de 2 zile.

### **Introducerea parabolbară și retrobulbară a soluției de clorură de sodiu ozonată**

**Indicații:** forma acută, subacută și cu decurgere lentă – flegmonul orbitei, iridociclită, uveită exogenă și endogenă, neurocoreoretinită de etiologie diferită, nevrită postbulbară, stările ischemice retiniene, inclusiv tromboza vaselor sanguine.

**Cu atenție:** o contraindicație relativă este sindromul de ochi uscat.

**Dozarea:** soluția de clorură de sodiu izotonă ozonată, luată într-o seringă mică ex-tempore, acul este introdus în hipoderm prin pleoapa inferioară în unghiul extern (la adâncimi diferite, în funcție de localizarea procesului patologic și experiența oftalmologului), în volum de 0,5–2,0 ml.

Concentrația ozonului în soluția izotonă de clorură de sodiu este 2 mg/l. Modul de administrare – în fiecare zi sau peste o zi, cura de tratament include 5–10 injecții.

### **Introducerea intraoculară a soluției de clorură de sodiu ozonată**

**Indicații:** infecții bacteriene intraoculare, inclusiv endoftalmită și panoftalmită.

**Precauții:** se interzice a depăși doza recomandată.

**Dozarea:** soluția de clorură de sodiu izotonă ozonată, colectată într-o seringă imediat înainte de utilizare, se introduce intravitros prin tehnica standard în volum de 0,3–2,0 ml, o dată sau în formațiuni de volum intraocular în timpul tratamentului chirurgical, se irigă cel puțin 15 minute. Concentrația ozonului în soluția de clorură de sodiu e 2–5 mg/l.

### **Metodele uleioase**

**Aplicații cu soluții de uleiuri ozonate pe conjunctivă și țesuturile ochiului**

Metoda se bazează pe efectul terapeutic al ozonidelor și peroxidelor formate din uleiuri în contactul cu ozon.

Pentru ozonare se utilizează diferite uleiuri, dar pentru oftalmologie este de dorit să aibă un pH neutru. Uleiul ozonat ținut în frigider nu-și pierde activitatea sa timp de un an. Uleiul ozonat standard, cu o concentrație de ozon dată, poate fi achiziționat de la firma "Medozone". Pentru aplicații în oftalmologie el trebuie să fie diluat cu uleiuri farmacologice neutre de 2–5 ori. În practica noastră, drept bază se folosește uleiul din semințe purificate minuțios (piersici, caise). Rezultate bune s-au obținut la utilizarea uleiului cosmetic de macadamia din Austria.

**Indicații:** metoda poate fi utilizată în combinație cu cele menționate mai sus sau de sine stătător, ca o alternativă de suflare și irigare. În pofida acestui fapt, atunci când se manipulează cu suprafețe infectate maccerate, ozonul nu are alternativă, dar are avantajele sale – este simplu și accesibil, nu necesită echipament și încăpere specială. Totodată, utilizarea lui este limitată, în cea mai mare parte, pentru tratamentul patologiilor corneei și conjunctivei. Însă există ipoteze precum că din cauza reacționității și penetrării înalte și capacității prelungite de a se menține în



acizii grași polinesaturați uleiuri – transportori, ozonide, sunt capabili să difuzeze adânc în țesutul ochiului.

**Precauții:** soluțiile trebuie aplicate cu atenție pe eroziuni ale corneei și în sindromul de ochi uscat (de preferință, sub controlul testului fluoresceinei), contraindicații relative – conjunctivita alergică.

**Dozarea:** de obicei, se aplică 1–2 picături de ulei ozonat diluat pe suprafața corneei afectate sau a pleoapei inferioare, de 1–2 ori pe zi, timp de 5–14 zile.

### **Metode speciale**

*Prelucrarea țesutului donator cu soluție de clorură de sodiu ozonată pentru chirurgia plastică*

Există date unice privind utilizarea amestecului ozon/oxigen (4–5 mg/l) pentru sterilizarea sângelui.

În secția "Microchirurgia ochiului" din Moscova se utilizează metode de sterilizare a țesuturilor globului ocular cadaverice, înainte de keratoplastie, amnioplastie și scleroplastie. Totodată, se obțin efecte bactericide și fungicide împotriva unui spectru larg din microflora patogenă și condiționat patogenă. Această tehnică permite dezicerea completă de utilizarea antibioticelor și antisepticelor agresive și, astfel, se previne deteriorarea materialului viabil donator și dezvoltarea postoperatorie a reacțiilor toxice și alergice.

**Modul de sterilizare și dozare:** în prezent, se utilizează soluția de clorură de sodiu izotonă proaspăt ozonată (obținută prin expunerea timp de 2 ore și cu concentrația ozonului inițială de 7 mg/l, iar concentrația în soluția finală de 5–6 mg/l), într-un volum de 100 ml pe un glob ocular la temperatura camerei, într-o încăpere sterilă izolată. La utilizarea ochiului donator pentru keratoplastie expunerea trebuie să fie de 15 minute, la utilizarea sclerei donatorului pentru operațiile de scleroplastie – 20 de minute. Sacul amniotic nativ înainte de conservare se sterilizează cu aceeași concentrație de ozon timp de 15 minute.

### **Metode de ozonoterapie sistemică**

Introducerea ozonului parenterală sistemică (intravenoasă, intramusculară, subcutanată) este indicată la pacienți cu procese generalizate, cu scopul de dezinfectie, detoxifiere, protecție antiischemică, normalizează sistemul de oxido-reducere, imunomodulatorie.

În practica noastră folosim doar trei metode sistемice de ozonoterapie: autohemoterapia minoră, autohemoterapia majoră și perfuzia intra-

venoasă cu soluție de clorură de sodiu ozonată. Tehnica din urmă este cea mai utilizată și poate fi recomandată ca metodă principală în complex cu procedurile de ozonoterapie locală. Ambulatoriu, în loc de perfuzie intravenoasă, vom folosi autohemoterapia minoră. Aplicarea autohemoterapiei majore, în pofida numeroaselor avantaje, este limitată, în primul rând fiindcă necesită o calificare înaltă și studiere atentă a profilului terapeutic al pacientului.

Astfel, evaluând starea generală a pacientului, și nu doar cea locală, medicul decide indicarea tipului de ozonoterapie – complexă sau locală. În acest caz, introducerea ozonului sistemic și local se face în aceeași zi.

### **Perfuzia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu ozonată**

Soluția izotonă de clorură de sodiu este utilizată pe scară largă în practica ozonoterapiei pentru introducerea intravenoasă a ozonului. Această tehnică diferă de autohemoterapia majoră prin simplitate, accesibilitate și un număr mic de complicații. În practica noastră, o folosim în uveitele acute și cu decurgere lentă, de diferite etiologii.

**Tehnica și dozarea:** pentru ozonare este folosit flaconul standard de 200 ml cu soluție de clorură de sodiu izotonă, trecut prin amestecul gazos de ozon/oxigen pentru a obține o soluție de ozon cu concentrația de 4–6 mg/l, ceea ce corespunde unei doze terapeutice moderate de 8–12 mg per litru. Soluția proaspăt ozonată este introdusă intravenos prin perfuzie obișnuită. Regimul standard: peste o zi, de 3 ori în săptămână, 6–9 perfuzii într-o cură.

### **Autohemoozonoterapia majoră cu amestec gazos de ozon-oxigen**

Această metodă constă în următoarele: o anumită cantitate de sânge integral de la un pacient se ia într-o pungă de plastic sterilă, de unică folosință pentru transfuzii de sânge și se amestecă cu o anumită cantitate de amestec ozon-oxigen, pusă preventiv într-un sac. De obicei, se iau 100 ml de autosânge. Trebuie de remarcat faptul că, intrând în fluxul sanguin, ozonul se găsește în el doar pentru câteva secunde, mai apoi el intră imediat în reacții chimice, cu formarea diferitor compuși activi – ozonide, cu efect terapeutic. Tehnica este bine demonstrată în patologii asociate generalizate infecțios-toxice, ischemice, autoimune și de alte etiologii.

**Tehnica și dozarea:** procedura, practic, se efectuează în felul următor – de la pacient se iau, într-o pungă de plastic, 50–100 ml de sânge venos, care se amestecă cu doza, preventiv pregătită în amestecul de

ozon-oxigen, în așa fel încât cantitatea de ozon dizolvat în sângele tratat să fie egală cu 1–8 mg. Mai apoi, acest autosânge ozonat se infuzează înapoi pacientului. Concomitent, această etapă, de prelevare și reinfuzie a autosângelui, se face fără a scoate acul din vena pacientului. Regimul standard: peste o zi sau peste două, de obicei, de 2–3 ori pe săptămână, la o cură de 6–9–12 perfuzii.

### **Autohemoozonoterapia minoră cu amestec de ozon-oxigen**

Această tehnică este, în esență, o modificare a autohemoterapiei clasice, cantități mici de autosânge venos sunt administrate pacientului prin injecție intramusculară, prin diferite scheme. Diferența dintre aceste tehnici este că autosângele, preventiv introdus în intramuscular, este expus ozonării. Metoda este destul de simplă, practic, fără complicații, are un efect semnificativ și este utilizată pe scară largă ambulator în boli infecțioase generalizate, pe fond de stări imunodeficitare secundare, în uveită și neurocoreoretinită de etiologie virală pe fundal de imunodeficiență.

**Dozarea și tehnica:** se extrag 10 ml de sânge venos într-o seringă umplută preventiv cu 10 ml de amestec ozon-oxigen, cu o concentrație în final de 20–60 mg/l. Apoi, 2–3 ml de sânge jiggle se adaugă la amestecul de gaze, ce este ulterior complet eliminat din seringă, după care se injectează intramuscular în regiunea fesieră. De obicei, se fac 4 injecții, de 2 ori pe săptămână, doar timp de 2 săptămâni.

Rezumând cele menționate mai sus, constatăm că, în ciuda variației metodologiilor locale și sistemice de ozonoterapie, în practică este dificil de a alege exact metodologia care îndeplinește în mod adecvat obiectivele de acțiune – alegerea stării de agregare a ozonului, metoda și locul de administrare, doza, direcționate specific spre veriga patogenetică concretă a acestei sau altei maladii. Oftalmologia, în același timp, nu este o excepție, ci dimpotrivă, în pofida tuturor metodelor locale diverse și asemănărilor lor aparente, există un pericol în administrarea unei sau mai multor metode, în unele nosologii oftalmologice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции "Озон и методы эфферентной терапии в медицине", Нижний Новгород, 2005 г., 248 с.
2. Сборник научных работ первой научно-практической конференции "Местное и парентеральное применение озонотерапии в медицине". Украина, Харьков, 2007 г., 124 с.
3. Быков А.Т., Сычева Е.И., Конторщикова К.Н. Озонотерапия в комплексном санаторном лечении больных с ишемической болезнью сердца. Санкт-Петербург, 2010 г.
4. Борзенко С.А., Мороз З.И., Змызгова А.В. Озонотерапия в офтальмологии. Пособие для врачей. Москва, 2009 г.
5. Михайлович В.А. с соавт. Толстокишечная детоксикация и метаболическая коррекция. Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2005 г.
6. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия. Внутренние болезни, Нижний Новгород, 2006 г., 55 с.
7. Рилинг З., Фибан Р. Практика озono-кислородной терапии, Информационно-практическое пособие, перев. с немецкого, 152 с.
8. Рикельми П., Франзини М., Вальденаси Л. Озono-кислородная терапия, перев. с английского, 26 с.
9. Медицинский озон в лечении акушерско-гинекологической патологии. Пособие для врачей. Нижний Новгород, 2001 г.
10. International ozone association. 15-th world congress. London, 2009.
11. Винник Ю.С., Гульман М.И., Якимов С.В. Сочетанное применение озонированного физиологического раствора и антибиотиков в лечении и профилактике гнойных осложнений острого панкреатита. Красноярск, 2009.
12. Гульман М.И., Винник Ю.С., Якимов С.В., Пьянова О.В., Каспаров Э.В., Миллер С.В., Анишина О.В., Петрушко С.И. Коррекция гомеостаза при остром панкреатите методом озонотерапии. Красноярск, 2003.
13. International ozone association. 16-th world congress. Las Vegas, 2009.

14. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. Москва, 2003 г.
15. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия. Внутренние болезни. Нижний Новгород, 2009 г.
16. International ozone association. 17-th world congress. Strasbourg, France, August 22–25, 2005.
17. Зеленов Д.М. Влияние озонированного кислорода и гутими на морфометаболические изменения в печени и почках при длительном искусственном кровообращении. Дис. Казань, 2008 г.
18. Тарасова А.И. Влияние озона и гутими на микроциркуляцию и реологию крови при искусственном кровообращении. Дис. Казань, 2001 г.
19. Миронов Н.А. Организационное обеспечение медицинской озонотерапии при комплексном лечении больных в условиях стационара. Дис. Нижний Новгород, 2008 г.
20. Мизуров Н.А. Применение внутриартериальной и внутривенной озонотерапии в комплексном лечении больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей, осложненных гнойно-некротическими поражениями. Дис. Саранск, 2005 г.
21. Муравьев А. В. Озонотерапия гнойных ран и трофических язв: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Яросл. гос. мед. ин-т. Ярославль, 2009, 24 с.
22. Лапина И. М. Применение озона для профилактики и лечения внутриглазной бактериальной инфекции: Автореф. дис. Моск. НИИ глаз. болезней им. Гельмгольца. М., 2006, 24 с.
23. Разваляева О. В. Влияние озонотерапии на перекисное окисление липидов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: Автореф. дис. канд. Волгоград, 2007, 24 с.
24. Кичигин В. А. Влияние инфузионной озонотерапии на некоторые обменные нарушения при сахарном диабете: (Клинико-эксперим. исслед.): Автореф. дис. Чуваш. гос. ун-т им. И. Н. Ульянова. 2009, 23 с.