

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 617.713-002.44-02-08

CEBAN CORNELIA

**ASPECTE ETIOPATOGENETICE ȘI CURATIVE ALE
ULCERULUI CORNEAN**

14.00.08 – Oftalmologie

Teză de doctor în medicină

Conducator științific:

Bendelic Eugen

dr.hab.med., profesor universitar

Consultant științific:

Gudumac Valentin

dr.hab.med., profesor universitar

Autor:

Ceban Cornelia

Chișinău – 2011

© Ceban Cornelia, 2011

CUPRINS

ADNOTARE	6
PE3IOME	7
ANNOTATION	8
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. PROBLEME ACTUALE DE ETIOLOGIE, PATOGENEZĂ ȘI TRATAMENT AL ULCERELOR CORNEENE (revista literaturii)	16
1.1. Rolul medico-social al ulcerului cornean.....	16
1.2. Etiologia și patogeniza bolilor inflamatorii ale corneei.....	16
1.3. Metodele de bază în tratamentul medicamentos al ulcerelor corneene.....	22
1.4. Metodele chirurgicale de tratament al proceselor ulcerose ale corneei.....	28
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	39
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	41
2.1. Criteriile de includere a bolnavilor în studiu.....	41
2.2. Caracteristica bolnavilor incluși în studiu.....	41
2.3. Metodele clinice.....	42
2.4. Metode de laborator.....	45
2.5. Metodele de prelucrare statistică.....	48
2.6. Concluzii la capitolul 2.....	51
3. EFICACITATEA DIFERITOR SCHEME DE TRATAMENT CONSERVATIV AL PACIENȚILOR CU ULCER CORNEAN	55
3.1. Dinamica simptomelor clinice, a procesului inflamator și a dimensiunilor defectului ulceros sub influența tratamentului suplimentat cu soluție ozonată.....	55
3.2. Dinamica simptomelor clinice, a procesului inflamator și a dimensiunilor defectului ulceros sub influența tratamentului suplimentat cu preparatul Bio-R...65	65
3.3. Dinamica simptomelor clinice, a procesului inflamator și a dimensiunilor defectului ulceros sub influența tratamentului suplimentat cu soluție ozonată și preparatul Bio-R.....	74
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	83
4. APRECIEREA COMPARATIVĂ A EFICACITĂȚII SOLUȚIEI OZONATE, A PREPARATULUI ADAPTOGEN BIO-R ȘI A ASOCIERII LOR ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI CORNEAN	85
4.1. Analiza comparativă a rezultatelor obținute la aplicarea diferitor scheme terapeutice în tratamentul ulcerului cornean.....	85

4.2. Concluzii la capitolul 4.....	94
5. EFICIENȚA UTILIZĂRII METODEI CHIRURGICALE DE ACOPERIRE A CORNEEI CU MEMBRANĂ AMNIOTICĂ LIOFILIZATĂ.....	95
5.1. Metodologia aplicării membranei amniotice liofilizate în tratamentul microchirurgical al ulcerului cornean și analiza comparativă a rezultatelor obținute.....	95
5.2. Concluzii la capitolul 5.....	106
6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	108
6.1. Concluzii la capitolul 6.....	115
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	117
BIBLIOGRAFIE.....	119
ANEXE.....	132-147
ANEXA 1 Act de implementare: Optimizarea tratamentului ulcerelor corneene prin utilizarea preparatului Levofloxacin 0,5% (Oftraquix,Santen).....	132
ANEXA 2 Act de implementare: Optimizarea tratamentului ulcerelor corneene prin utilizarea preparatului Bio-R.....	133
ANEXA 3 Act de implementare: Optimizarea tratamentului ulcerelor corneene prin utilizarea ozonului.....	134
ANEXA 4 Act de implementare: Metodă eficientă a tratamentului ulcerului cornean.....	135
ANEXA 5 Act de implementare: Abordare contemporană a tratamentului cheratitelor și ulcerelor corneene.....	136
ANEXA 6 Act de implementare: Rolul Bio-R în tratamentul ulcerelor corneene.....	137
ANEXA 7 Certificat de inovator: Oftraquix – preparat antibacterian pentru tratamentul ulcerelor corneene.....	138
ANEXA 8 Certificat de inovator: Influența levofloxacinei asupra indicilor stresului oxidativ.....	139
ANEXA 9 Certificat de inovator: Metoda de tratament a ulcerelor corneene.....	140
ANEXA 10 Certificat de inovator: Optimizarea tratamentului ulcerului cornean.....	141
ANEXA 11 Certificat de inovator: Metoda de prevenire a complicațiilor ulcerului cornean....	142
ANEXA 12 Certificat de inovator: Bio-R – oportunitate eficientă de îmbunătățire a tratamentului ulcerului cornean.....	143
ANEXA 13 Certificat de inovator: Metodă de apreciere a severității procesului inflamator în cheratitele ulceroase.....	144
ANEXA 14 Certificat de inovator: Metodă de apreciere a severității cheratitelor ulceroase...	145
ANEXA 15 Certificat de inovator: Metodă eficientă a tratamentului ulcerului cornean.....	146

ANEXA 16 Certificat de inovator: Acoperirea dublă a corneei - metodă eficientă de tratament al ulcerului cornean.....	147
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	148
CV AL AUTORULUI.....	149

ADNOTARE

Teza pentru gradul științific de doctor în medicină “**Aspectele etiopatogenetice și curative ale ulcerului cornean**” a fost elaborată de Ceban Cornelia în cadrul catedrei Oftalmologie a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2010. Lucrarea conține 118 pagini dactilografiate și include următoarele compartimente: introducerea, revista literaturii, materiale și metode, 3 capitole cu rezultatele cercetărilor proprii, discuții, concluzii, recomandări, bibliografia care citează 266 surse literare, anexe. Materialul ilustrativ: 31 tabele și 35 figuri. În baza tezei au fost publicate 8 lucrări științifice, elaborată 1 recomandare metodică.

Cuvinte-cheie: ulcer cornean, analiză comparativă, ozon, Bio-R, terapie asociată, tratament chirurgical, membrană amniotică, acoperire simplă, acoperire pliată.

Domeniul de studiu: oftalmologie.

Scopul și obiectivele studiului: studierea etiologie, mecanismelor patogenetice și a eficacității tratamentului complex al ulcerului cornean, prin utilizarea soluției ozonate, remediului adaptogen Bio-R și a membranei amniotice cu elaborarea metodei optime de aplicare a acesteia. Studierea dinamicii simptomelor clinice, aprecierea markerilor inflamației sistemice și ai statutului imun celular și umoral, a concentrației citokinelor proinflamatorii serice, a indicilor lipoperoxidării și studierea dinamicii acestora sub influența tratamentului complex cu includerea preparatului Bio-R, soluției ozonate și asocierii lor, a tratamentului chirurgical prin acoperire cu membrană amniotică.

Metodologia cercetării științifice. Studiul efectuat a fost clinico-analitic și prospectiv. Subiecții de studiu au fost selectați în mod aleatoriu, recrutarea cărora s-a bazat atât pe criteriile de includere, cât și de excludere. Culegerea datelor pentru cercetarea clinică a fost de tip „caz-martor”.

Noutatea și originalitatea studiului: au fost obținute date clinice despre eficacitatea clinică a preparatului Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul ulcerelor corneene. A fost stabilit că suplimentarea Bio-R sau a soluției ozonate la tratamentul complex al ulcerului cornean determină regresarea mai rapidă a simptomelor clinice de bază ale patologiei, diminuarea valorilor indicilor sistemici ai inflamației, normalizarea indicilor POL-SAO, acestea manifestându-se prin evoluție clinică mai benignă a perioadei de stare a bolii, cât și prin reducerea de 2 ori a complicațiilor în perioada postterapeutică. A fost elaborată pentru prima dată în practica medicală o nouă metodă de aplicare a membranei amniotice în diferite procese inflamatorii ale corneei – acoperirea corneei cu membrană amniotică pliată, care permite întreținerea unui contact mai îndelungat al corneei afectate cu membrana amniotică și posedă acțiune traumatică neînsemnată.

Semnificația teoretică: Acoperirea cu membrană amniotică pliată (AMAP) poate fi aplicată în calitate de măsură preoperatorie pentru transplantarea corneei în cazul schimbărilor trofice ale segmentului anterior al ochiului deoarece creează condiții favorabile prin inhibarea neovascularizării corneei și prin diminuarea procesului inflamator. Sunt elaborate recomandări clinice referitor la aplicabilitatea clinică a AMAP cu utilizarea membranei amniotice rehidratate după procesul de conservare prin liofilizare.

Valoarea aplicativă. Aplicarea în practica medicală a operației de acoperire cu amnion pliat a corneei favorizează reabilitarea mai eficientă și mai rapidă a bolnavilor cu diverse patologii corneene grave. Utilizarea AMAP determină reducerea semnificativă de spitalizare a pacienților.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului, în particular metoda de apreciere a severității procesului inflamator în cheratitele ulceroase cu determinarea concentrației interleukinelor proinflamatorii și ai markerilor inflamației sistemice, au fost implementate în practica medicală de profil oftalmologic la Spitalul Clinic Republican, Spitalul Municipal „Sfânta Treime” și în procesul de instruire al Univeristății de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” la catedra Oftalmologie.

АННОТАЦИЯ

Диссертация «**Этиопатогенетические и лечебные аспекты язвы роговицы**» выполнена Чебан Корнелией, аспирант кафедры Офтальмологии Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев 2010. Структура диссертации: 118 страниц машинописи: включает: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы собственных результатов исследования, обсуждения, выводы, практические рекомендации. Библиография включает 266 источников. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 35 рисунками. Результаты работы опубликованы в 8 научных работах и 1 методической рекомендации.

Ключевые слова: язва роговицы, озон, Био-Р, сочетанная терапия, амниотическая мембрана, покрытие.

Цель и задачи исследования: изучить этиологию, механизмы патогенеза и эффективность консервативного и хирургического лечения язв роговицы с использованием метода озонотерапии, препарата Био-Р и амниотической мембраны и разработки оптимального метода применения амниотической мембраны. Изучить динамику клинических симптомов, маркеров системного воспаления, концентрации провоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального иммунитета, ПОЛ-АОЗ в процессе курсового лечения с использованием озона, Био-Р и их сочетанного применения, а также хирургического лечения с применением амниотической мембраны.

Новизна и оригинальность исследования: результатами проведенного исследования были получены новые данные о клинической эффективности адаптогена Био-Р, метода озонотерапии и их сочетанного применения в лечении язвы роговицы. Было установлено, что добавление Био-Р, озона и их сочетанного применения в комплексном лечении язв роговицы способствует более быстрой регрессии клинических проявлений заболевания, снижению уровня маркеров системного воспаления и провоспалительных цитокинов, нормализации показателей ПОЛ-АОЗ, что обеспечивает уменьшение в 2 раза пребывания больных в стационаре и снижение развития осложнений. Впервые при язвах роговицы была разработана новая методика хирургического лечения с применением покрытия роговицы сложенной амниотической мембраной.

Теоретическое значение: Био-Р, озон и их сочетанное применение, влияя на основные звенья и пусковые механизмы воспалительного процесса, в конечном итоге снижают уровень маркеров системного воспаления и провоспалительных цитокинов, нормализуют показатели ПОЛ-АОЗ, что существенно повышает эффективность лечения.

Практическая значимость: включение в комплексную терапию Био-Р, озона и их сочетанного применения положительно влияет на регрессию клинических симптомов, частоту и тяжесть возникновения осложнений заболевания, показатели качества жизни. Для определения активности воспалительного процесса и изучения эффективности терапии необходимо проводить исследование маркеров системного воспаления, ПОЛ-АОЗ и провоспалительных цитокинов. Использование в практической медицине операции покрытия роговицы сложенной амниотической мембраной способствует более быстрой реабилитации больных с тяжелыми заболеваниями роговицы.

Внедрение результатов исследования: разработанные рекомендации по определению тяжести воспалительного процесса при язвенных кератитах с определением концентрации маркеров системного воспаления и провоспалительных цитокинов были внедрены в медицинскую практику глазного отделения РКБ и муниципальной больницы „Sfânta Treime”, в учебный процесс кафедры Офтальмологии Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану.

SUMMARY

Scientific thesis for the degree of doctor in medicine "Etiopathogenetical and curative aspects of the corneal ulcer" was developed by Cornelia Ceban at the Department of Ophthalmology of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chisinau, 2010. The work contains 118 computer typed pages and includes: introduction, literature review, materials and methods, 3 chapters with the research results, discussion, conclusions, recommendations, bibliography which contains 266 literary sources, appendices.

Illustrative material: 31 tables and 35 figures. The results of the thesis were published in 8 scientific articles and 1 methodic recommendation.

Keywords: corneal ulcer, comparative analysis, ozone, Bio-R, associated therapy, surgical treatment, amniotic membrane, single coverage, double coverage.

Field of Study: Ophthalmology.

Purpose and objectives of the study: to study the etiology, pathogenetic processes of the corneal ulcer and the efficacy of in its complex treatment using ozonized solution, the adaptogen remedy Bio-R and amniotic membrane in developing an optimal method of its application. To study the dynamics of clinical symptoms, systemic assessment of inflammation markers and cellular and humoral immune status, serum concentration of proinflammatory cytokines, indices of lipid peroxidation and to study their dynamics under the influence of the complex treatment including the preparation Bio-R, the ozone solution and their combination and under the influence of the surgical involvement by amniotic membrane coverage.

Research methodology. The study has an analytical, clinical and prospective nature. The study subjects were selected randomly, the recruitment of whom was based on both criteria of inclusion and exclusion. Collectioning of the data for the clinical research was of "case-control".

Novelty and originality of the study: Clinical data on the clinical efficacy of the preparation Bio-R and ozonized solution in the treatment of corneal ulcers were obtained. It was determined that supplementation of Bio-R or ozone solution to the complex treatment of corneal ulcers determines a quicker regression of the clinical symptoms of the disease, reduction in the levels of systemic indices of inflammation, normalization of POL-SAO indices, which manifested by a more benign clinical course of the disease and by a 2-fold reduction of complications of the illness after the therapy. For the first time in medical practice it was developed a new method of application of the amniotic membrane in various types of corneal ulcer - the coverage of the cornea with folded amniotic membrane, which allows a longer contact between the affected cornea and the amniotic membrane.

Theoretical significance: coverage with folded amniotic membrane (CFAM) may be used as a measure for preoperative corneal transplant if trophic changes of anterior segment of the eye by creating favorable conditions through inhibition of corneal neovascularisation and cropping of the inflammatory process. The developed clinical recommendations refer to the clinical usefulness of the CFAM using rehydrated amniotic membrane after preservation by lyophilization.

Applicative value. The usage in medical practice of covering of the cornea with folded amnion allows a more efficient and rapid rehabilitation of patients with various severe corneal pathology. Using CFAM causes significant reduction of hospitalization of patients.

Implementation of scientific results. Results of the study, particularly the method of assessment of severity of inflammation in ulcerative keratitis by determining the concentration of proinflammatory interleukins and markers of systemic inflammation, have been implemented in medical practice in Ophthalmology department of the Republican Clinical Hospital, Municipal Hospital „Sfânta Treime” and in the learning process of the department of Ophthalmology of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu".

LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE

- AAT** – activitatea antioxidantă totală;
- AMAP** – acoperirea cu membrană amniotică pliată;
- AV** – acuitatea vizuală;
- CAT** – catalaza;
- CD3+** – limfocite-T;
- CD4+** – limfocite-T helper/inductor;
- CD8+** – limfocite-T supresor/killer;
- CD16+** – celule-NK (natural killer);
- CD22+** – B-limfocite;
- CD4+/CD8+** – indicele imunoreglator;
- CH** – cheratita herpetică;
- DAM** – dialdehida malonică;
- HSV** – virusul herpes simplex;
- IgA** – imunoglobulina-A;
- IgG** – imunoglobulina-G;
- IgM** – imunoglobulina-M;
- IL-1 β** – interleukina-1 β ;
- IL-8** – interleukina-8;
- IMSP** – Instituția Medico-Sanitară Publică;
- LC** – lentilă de contact;
- MA** – membrană amniotică;
- MAP** – membrană amniotică pliată;
- OHB** – oxigenarea hiperbarică;
- PC-R** – proteina-C reactivă;
- POL** – peroxidarea lipidică;
- SCN** – stafilococi coagulazo-negativi;
- SCP** – stafilococi coagulazo-pozitivi;
- SCR** – Spitalul Clinic Republican;
- sIgA** – imunoglobulina-A secretorie;
- SOD** – superoxid-dismutaza;
- TNF α** – tumor necrosis factor- α (factorul necrozei tumorale- α).

INTRODUCERE

Actualitatea problemei

Una dintre problemele actuale ale oftalmologiei moderne este tratamentul ulcerelor corneene, fapt care este determinat de majorarea frecvenței și de severitatea evoluției patologiei date care duc la diminuarea semnificativă a acuității vizuale, iar deseori și la pierderea globului ocular.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), printre cauzele care pot conduce la pierderea ireversibilă a vederii orbirea corneană ocupă locul trei [4, 248]. Dintre toate bolile oftalmice, cea mai mare importanță clinică și socială au bolile inflamatorii ale ochilor din cauza prevalenței și a adresabilității pacienților în instituțiile medicale [7, 14, 26, 249].

În structura morbidității generale a ochilor bolile inflamatorii ale corneei ocupă aproximativ 20% [27, 32, 94], dintre care cele mai grave sunt afecțiunile herpetice [1, 9, 11, 233], purulente [2, 5, 127, 236, 238, 246], cât și cheratitele ce apar pe fundalul bolilor de sistem ale organismului [144, 228, 234, 255, 256].

Printre patologiile bacteriene ale ochiului un loc aparte ocupă ulcerul cornean, care face parte din bolile oculare grave, greu curabile și aproape întotdeauna finisează cu scăderea semnificativă a acuității vizuale. Ponderea ulcerelor corneene constituie 6–23,2% [3, 56, 135, 250, 258, 265].

Dezvoltarea în ultimii ani a tehnologiilor microchirurgicale, accesul cornean în intervenția de extragere a cataractei cu implantarea pseudofacului, microtraumatismul corneei, purtarea prelungită a lentilelor de contact (LC) majorează numărul de complicații de natură inflamatorie în structura bolilor infecțioase oculare [6, 7, 13, 46, 241, 260, 264].

Frecvența complicațiilor ulcerelor corneene de tip abces al corneei, descemetocel, perforație, endoftalmită și panoftalmită variază de la 9% la 37,9% în cazul ulcerelor bacteriene, pe când în ulcerele imune – 19–32%, iar în cazul arsurilor – în 21–76% din cazuri [258].

Potrivit teoriilor moderne, principalul factor de risc pentru evoluția gravă a procesului inflamator cu orice localizare este dereglarea sistemului imun cu dezvoltarea ulterioară a deficitului imunitar secundar, determinat de numeroși factori: infecțioși și neinfecțioși, stresul acut și cronic, tulburări de alimentație, utilizarea îndelungată și nejustificată a medicamentelor cu proprietăți imunosupresive [20, 41, 53, 63].

Tratamentul bolilor severe ale corneei, care includ ulcerele și eroziunile persistente, cheratita superficială cu ulcerare, defectele epiteliale persistente ale transplantului cornean, este o problemă dificilă și actuală a oftalmologiei [70, 72, 87].

O abordare tradițională în tratamentul ulcerelor corneene este tratamentul intensiv cu preparate antibacteriene, antiinflamatorii, desensibilizante, precum și măsuri care sporesc trofica și regenerarea [2, 6, 94].

La momentul de față sunt evidente rezultatele negative ale terapiei antibacteriene tradiționale: dezvoltarea disbacteriozei și acutizarea infecției micotice, majorarea numărului de tulpini de microorganisme polirezistente la antibiotice, dezvoltarea reacțiilor alergice. Problemele care apar în tratamentul ulcerelor corneene sunt în mare parte determinate și de faptul că în 44,8–52,7% din cazuri nu se poate determina agentul cauzal, iar tratamentul se efectuează empiric în baza tabloului clinic. Necorespunderea rezultatelor cu așteptările scontate ale terapiei standard și frecvența înaltă a apariției complicațiilor determină necesitatea de a elabora noi metode de tratament al ulcerelor corneene.

Tratamentul contemporan al pacienților cu această patologie oculară nu este întotdeauna eficient. Majoritatea cercetătorilor moderni raportează o creștere a rezistenței microbiene la preparatele antibacteriene utilizate frecvent [264, 265], precum și o sporire a infecțiilor gram-negative, mult mai agresive. Elaborarea și implementarea medicamentelor noi menite să îmbunătățească metodele de tratament conservator al acestei patologii de multe ori nu dă un efect pozitiv, chiar și în procesul terapeutic intensiv combinat [17, 62, 72].

În orice stări patologice corneene este necesar de a crea condiții specifice pentru stimularea capacității de regenerare și diferențiere a celulelor-stem locale. Crearea unor astfel de condiții este posibilă prin utilizarea membranei amniotice datorită componentelor ei biologic activi (factorul epidermal de creștere, factorul transformator, factorul principal de creștere a fibroblaștilor și endotelinelor care stimulează proliferarea, migrarea și diferențierea celulelor-stem epiteliale), precum și substanțe care previn apoptoza epiteliului și inhibă dezvoltarea fibrozei [258, 261, 266].

Membrana amniotică umană posedă plasticitate și duritate înaltă, nu împiedică trecerea preparatelor farmacologice din sacul conjunctival spre cornee, fapt care permite utilizarea ei ca barieră biologică universală. Membrana amniotică este, de asemenea, semitransparentă, ceea ce permite observarea în dinamică a procesului patologic în cornee.

Folosirea pe larg a membranei amniotice în oftalmologie, în special pentru tratamentul cheratitelor infecțioase, permite de a utiliza această metodă întru majorarea eficacității terapeutice a acoperirii corneei cu material biologic din membrana amniotică la pacienții cu ulcer cornean.

Proprietățile membranei amniotice sunt regeneratoare, antivirală, antibacteriană și imunosupresivă. Acestea, împreună cu durabilitatea și elasticitatea MA, determină cercetătorii și medicii clinicieni să folosească amnionul în tratamentul ulcerelor corneene.

Astfel, în prezent mai există loc pentru studiul membranei amniotice ca alternativă în tratamentul chirurgical al proceselor ulceroase corneene, sunt necesare metode noi, mai performante pentru obținerea efectului maxim și întreținerea unui contact cât mai îndelungat între membrana amniotică și corneea afectată.

Scopul studiului:

Studierea etiopatogenezei și a eficacității tratamentului complex al ulcerului cornean, prin utilizarea soluției ozonate, remediului adaptogen Bio-R și a membranei amniotice cu elaborarea metodei chirurgicale optime de aplicare a acesteia.

Obiectivele studiului:

1. Studiarea structurii etiologice și aprecierea factorilor patogenetici predominanți în dezvoltarea ulcerelor corneene și evaluarea acestora pe parcursul tratamentului.
2. Aprecierea markerilor inflamației sistemice și ai statutului imun celular și umoral, a concentrației citokinelor proinflamatorii serice, a indicilor lipoperoxidării și studiarea dinamicii acestora pe parcursul tratamentului complex cu includerea preparatului Bio-R, soluției ozonate și combinației lor în ulcerele corneene de diferită gravitate.
3. Studiarea evoluției simptomelor clinice ale procesului ulceros, a dimensiunilor defectului ulceros și a evoluției generale a patologiei pe parcursul tratamentului complex cu includerea preparatului Bio-R, soluției ozonate și combinării acestora.
4. Aprecierea comparativă a eficacității schemelor terapeutice aplicate în tratamentul ulcerelor corneene prin analiza tabloului clinic, a markerilor inflamației sistemice, a concentrației citokinelor proinflamatorii serice, a statutului imunologic și a indicilor peroxidării lipidice.
5. Studiarea dinamicii procesului ulceros, a dimensiunilor defectului ulceros și a evoluției generale a patologiei în urma tratamentului microchirurgical prin acoperire simplă și acoperire cu membrană amniotică pliată a corneei bolnavilor cu ulcer cornean.
6. Determinarea influenței tratamentului microchirurgical cu aplicarea membranei amniotice asupra dinamicii concentrației citokinelor proinflamatorii serice, indicilor inflamației sistemice, statutului imunologic și lipoperoxidării la bolnavii cu ulcer cornean.

Noutatea științifică și originalitatea studiului

Tratamentul ulcerelor corneene este una dintre problemele actuale ale oftalmologiei moderne deoarece nu este întotdeauna eficient. În teză am soluționat posibilitatea majorării eficacității tratamentului ulcerului cornean.

- În urma studiului efectuat au fost obținute date clinice despre eficacitatea preparatului adaptogen Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul ulcerelor corneene. A fost stabilit că suplimentarea Bio-R sau a soluției ozonate la tratamentul complex al ulcerului cornean

determină regresarea mai rapidă a simptomelor clinice de bază ale patologiei, diminuarea concentrațiilor indicilor sistemici ai inflamației, normalizarea indicilor POL-SAO.

- A fost demonstrată superioritatea tratamentului suplimentat cu Bio-R sau soluție ozonată, care s-a manifestat atât prin evoluție clinică mai benignă a bolii, cât și prin reducerea de 2 ori a complicațiilor în perioada postterapeutică.
- S-a constatat științific că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul bolnavilor cu ulcer cornean reduce perioada de vindecare, numărul complicațiilor și ameliorează funcția vizuală.
- Pentru prima dată în practica medicală a fost elaborată o nouă metodă de aplicare a membranei amniotice în diferite procese ulceroase ale corneei – acoperirea corneei cu membrană amniotică pliată, care permite menținerea unui contact mai îndelungat al corneei afectate cu membrana amniotică și sporește revindecarea.
- În urma cercetărilor clinice efectuate a fost argumentată necesitatea efectuării acoperirii cu membrană amniotică pliată a corneei în stările patologice care nu răspund la tratamentul medicamentos.

Importanțele practică și teoretică ale lucrării

1. Includerea în tratamentul complex al ulcerelor corneene a soluției ozonate, preparatului Bio-R și a asocierii lor contribuie la regresarea de 2 ori mai rapidă a simptomelor clinice, markerilor inflamației sistemice și ai statutului imun.
2. Aplicarea în practica medicală a operației de acoperire cu membrană amniotică pliată a corneei favorizează reabilitarea mai eficientă și mai rapidă a bolnavilor cu variate patologii corneene grave.
3. În baza studiului clinic amplu au fost stabilite termenele și indicațiile către aplicarea membranei amniotice referitoare la aplicabilitatea clinică a acesteia.
4. Metoda de acoperire cu membrană amniotică pliată este eficientă în cheratitele și eroziunile cu evoluție prelungită, în defectele epiteliale persistente pe transplantate corneene, în patologii corneene diverse asociate cu ulcer cornean care răspund nesatisfăcător la tratamentul conservativ.
5. Acoperirea cu membrană amniotică pliată poate fi aplicată în calitate de măsură preoperatorie pentru transplantarea corneei în cazul schimbărilor trofice ale segmentului anterior al ochiului deoarece creează condiții favorabile prin inhibarea neovascularizării corneei și rezolvarea procesului inflamator.
6. Sunt elaborate recomandări practice referitoare la utilizarea AMAP prin intermediul membranei amniotice rehidratate după procesul de conservare prin liofilizare.
7. Utilizarea AMAP determină reducerea semnificativă a perioadei de spitalizare a pacienților.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Includerea soluției ozonate, a preparatului adaptogen Bio-R și a combinării lor în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean determină majorarea esențială a eficienței tratamentului, diminuează perioada de spitalizare și numărul de cazuri complicate de câteva ori.
2. Soluția fiziologică ozonată, preparatul adaptogen și utilizarea combinată a lor manifestă un efect clinic evident, determină rezolvarea mai rapidă a procesului inflamator și ameliorează microcirculația mai evident în comparație cu tratamentul standard.
3. Metoda elaborată de acoperire a corneei cu membrană amniotică pliată reprezintă o cale optimă de aplicare îndelungată a membranei amniotice pe corneea lezată, fapt care sporește exploatarea mai eficientă a proprietăților amnionului.
4. Acoperirea cu MA pliată este mai eficientă la bolnavii cu eroziuni corneene recidivante, defecte corneene persistente, cheratite superficiale complicate cu ulcer.
5. Aplicarea metodei de acoperire cu membrană amniotică pliată în cazul ulcerelor profunde și persistente ale corneei poate servi drept etapă de pregătire pentru transplantare a corneei, iar în unele cazuri chiar o poate preveni.

Implementarea rezultatelor

Rezultatele studiului efectuat și, în special, utilizarea soluției ozonate și a preparatului autohton adaptogen de origine vegetală Bio-R în tratamentul ulcerului cornean au fost implementate în practica medicală în secția Oftalmologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. Utilizarea membranei amniotice și aplicarea metodelor micro-chirurgicale de acoperire simplă și AMAP în tratamentul ulcerului cornean au fost implementate în practica medicală în secția Oftalmologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. Metodele de tratament conservativ și chirurgical elaborate au fost implementate în procesul de instruire al catedrei Oftalmologie a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor

Rezultatele de bază ale tezei au fost prezentate și discutate la: Conferința a XV-a Științifică Internațională „Bioetica, filosofia și medicina în strategia de asigurare a securității umane”, 14 aprilie 2010; Conferința Științifico-Practică „Medicina modernă, actualități și perspective” consacrată aniversării de 40 de ani ai Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății 2010.

Rezultatele studiului au fost aprobate la Ședința catedrei Oftalmologie (procesul verbal nr.14 din 18.06.2010) și la Seminarul Științifico-metodic Republican „Otorinolaringologie și Oftalmologie” al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 4 din 27.10.2010).

Publicații în baza rezultatelor tezei

În baza rezultatelor tezei au fost publicate 8 articole științifice și a fost elaborată o recomandare metodică.

Volumul și structura tezei

Teza enumeră 118 pagini dactilografiate și include: introducerea, revista literaturii, materiale și metode, 3 capitole de rezultate ale cercetărilor proprii, discuții, concluzii și recomandări. Materialul ilustrativ: 31 tabele și 35 figuri. Indicele bibliografic – 266 surse literare.

1. PROBLEME ACTUALE DE ETIOLOGIE, PATOGENEZĂ ȘI TRATAMENT AL ULCERELOR CORNEENE (revista literaturii)

1.1. Rolul medico-social al ulcerului cornean.

Procesele infecțioase oculare au un rol medico-social important care este determinat de incidența înaltă și afectarea severă a acuității vizuale. Conform unor date în Federația Rusă anual se adresează după ajutor medical circa 10 milioane de bolnavi cu procese infecțioase oculare, între timp incidența acestui tip de afecțiuni oculare este în creștere [266]. Lotul principal de pacienți care se adresează cu apariția acută a sindromului de „ochi roșu” sunt pacienții cu infecții oculare. În general, procesele infecțioase și, mai rar, neinfecțioase ale ochiului sunt unele dintre cele mai răspândite procese patologice. În conformitate cu datele analizei epidemiologice, bolnavii cu afecțiuni inflamatorii ale ochiului ocupă locul întâi printre pacienții care s-au adresat la policlinică, având o cotă de 40,2% în Federația Rusă. Procesele infecțioase sunt cauza a circa 80% dintre pierderile temporare ale capacității de muncă, a 50% dintre spitalizări, până la 10-30% din cazuri de cecitate [248, 249].

Cea mai frecventă localizare a infecției oculare este conjunctiva (conjunctivita), iar cea mai severă – afectarea corneei (cheratită, ulcer cornean etc.) și a membranelor oculare interne (uveită, endoftalmită). Din numărul general de bolnavi cu patologii infecțioase 66,7% îi constituie bolnavii cu conjunctivită, 23,3% – cu blefarite, pe când cheratitele constituie 4,2%, iar uveitele, corioretinitele și neuritele – până la 5,8%, însă drept consecință a tuturor acestor afecțiuni este afectarea în diferită măsură a acuității vizuale [8, 236, 245, 247, 251].

Corneea este o structură anatomică importantă a ochiului, de proprietățile sale (transparența, capacitatea de refracție) depinde calitatea vederii. Legăturile neuro-vasculare care leagă organele interne într-un macroorganism integru în același timp predispun către posibilitatea penetrării infecțiilor sau a altor agenți patologici din aceste organe în corneea [8, 27, 50, 72, 221, 250]. Pe de altă parte, particularitățile de amplasare a corneei determină riscul de deteriorare a ei de către diverși agenți externi (mecanici, chimici, biologici, etc.). Ca răspuns la orice fel de leziune, în corneea se formează o verigă patogenetică a focarului inflamator – infiltrația. În cazul penetrării în corneea a unui agent patogen agresiv (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, etc.) [76, 180, 181], activitatea enzimelor proteolitice și a toxinelor ale căruia este extrem de mare, în asociere cu rezistența redusă a macroorganismului, deseori favorizează dezvoltarea infiltratului în defect ulceros. În plus, în procesul de formare a ulcerului participă activ și enzimele proteolitice ale procesului de fibrinoliză [99, 108, 131, 169, 184, 265].

1.2. Etiologia și patogeneză bolilor inflamatorii ale corneei.

Etiologia bolilor corneei este diversă, polimorfă și studiată bine, însă acest fapt nu diminuează importanța problemei, deoarece frecvența bolilor corneene rămâne înaltă și orice patologie gravă a corneei conduce la invalidizare [5, 51, 91, 169, 196].

Ulcerul cornean reprezintă una dintre bolile grave ale ochilor, dificile de tratat, aproape întotdeauna având drept urmări deficiențe vizuale, până la orbire [248, 249, 250]. Procesul ulceros poate cuprinde orice parte a corneei, însă afectarea zonei centrale este cea mai severă, mai dificilă de vindecat, iar cicatrizarea în acest caz întotdeauna conduce la scăderea semnificativă sau la pierderea vederii [7, 27, 48, 91, 143, 242].

Studii recente privind epidemiologia bolilor inflamatorii ale ochiului aduc date noi și demonstrează tendințele apariției lor mai frecvente din cauza factorilor de risc exogeni:

- traumatismul cornean, care include factori chimici, termici, actinici și corpuri străine; traumatismele corneene cauzează dezvoltarea secundară a cheratitelor herpetice în 10,5%, bacteriene în – 23,7% și micotice – în 17,5% din cazuri [10, 17, 21, 71, 78];
- lentilele de contact, în special în caz de purtare îndelungată, impuritatea containerelor pentru lentilele de contact; 42% dintre cheratitele bacteriene și 85–86% dintre cheratitele acantozice amebiene sunt legate de încălcarea regimului de purtare a lentilelor de contact [7, 13, 44, 75]. Riscul de apariție a cheratitei bacteriene din cauza lentilelor de contact, conform FDA, variază de la 0,21% până la 0,28% anual [92, 94, 248];
- intervențiile chirurgicale efectuate anterior asupra corneei, dehiscenta suturilor;
- coliruri oftalmice și instrumentele contaminate;
- terapia medicamentoasă locală cu corticosteroizi, antibiotice, anestezice;
- utilizarea de către pacienți a colirurilor fără prescripție medicală;
- afecțiuni ale anexelor oculare:
 - conjunctivită, în special bacteriană acută;
 - blefarită, canaliculită, dacriocistită;
 - trichiasis, entropion sau ectropion;
 - lipsă sau insuficiență de lacrimă;
 - afectarea perechilor de nervi cranieni III, V, VII.
- afecțiuni corneene:
 - reducerea sensibilității corneei;
 - cheratopatie buloasă;
 - eroziuni și microeroziuni;
 - infecții secundare (virale sau bacteriene).

Este important de remarcat rolul factorilor de risc endogeni în dezvoltarea bolilor inflamatorii ale ochiului:

- diabetul zaharat;
- malnutriția, bolile care cauzează slăbirea organismului;
- bolile de origine imună, inclusiv bolile imunodeficitare;
- dermatita atopică și alte boli tegumentare;
- carența de vitamine;
- artrita reumatoidă;
- terapia cu imunosupresive;
- tratamentul sistemic cu corticosteroizi;
- terapia cu imunosupresive locale: corticosteroizi, ciclosporină, mitomicină;
- terapia generală în tumori, în transplant de organe și în boli sistemice.

Însemnătatea medico-socială a acestui grup de boli este determinată de mai mulți factori:

- prevalență mare – conform datelor literaturii, bolile inflamatorii ale ochiului afectează aproximativ 16 milioane de persoane, 40,2% dintre care sunt tratate la domiciliu și până la 50% – în spital [7, 14, 26, 78, 249];
- decurgerea recidivantă; focare noi de infecții; riscul de reducere a acuității vizuale și dezvoltarea orbirii [17, 25, 35, 50, 56, 64, 80].

Ulcerul corneean este cauza handicapului la 25% din numărul total de persoane cu deficiențe de vedere; anual numărul de persoane cu cecitate monoculară se majorează cu 1,5–2 milioane din cauza ulcerelor corneene și a traumatismelor [13, 240, 242, 249].

Ulcerul corneean prezintă un interes deosebit în structura bolilor inflamatorii ale ochiului, fiind o boală oculară gravă și dificil de tratat și care, aproape întotdeauna, conduce la insuficiență vizuală [7, 32, 53, 92, 169, 185]. Ulcerul corneean de etiologie bacteriană constituie 27,6 – 47,8% din leziunile corneei, se poate solda cu pierderea anatomică a ochiului (8%) prin enucleare [248].

Principalii agenți cauzali ai ulcerelor corneene bacteriene sunt: stafilococii – 23,6%; streptococii – 22,6%, pneumococii – 17,6%, *Pseudomonas aeruginosa* – 15,7%, gonococul – 6%. Ulcerul corneean de origine micotică se întâlnește în prezent, conform lui Maychuk, în 5,2% din cazuri [246, 247, 248]. Stafilococii sunt microorganisme gram-pozitive, sferice, imobile și nesporogene. Ei declanșează procesul inflamator prin multiplicare și invaziune tisulară, totodată eliminând în mediul extern substanțe extracelulare în cantități enorme: exotoxina, leucocidina, enterotoxina. Stafilococii se divizează în coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi (SCN) în dependență de prezența sau lipsa capacității de a sintetiza enzima coagulaza. Unul dintre reprezentanții stafilococilor coagulazo-pozitivi este *Staphylococcus aureus*. Dintre stafilococii

coagulazo-negativi (SCN) fac parte: *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophiticus*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. warneri*, *S. lugdunensis* ș.a. stafilococii intră în componența florei normale a pielii și mucoaselor, însă deseori pot fi cauza diferitor boli inflamatorii oculare ca: conjunctivita acută sau cronică, blefarita cronică, cheratita și endoftalmita cronică. De fapt, apartenența SCN la flora normală a conjunctivei sau la grupul de microorganisme potențial patogene este discutabilă. Acest fapt se datorează, în principal, frecvenței înalte a SCN în etiologia infecțiilor oculare [2, 12, 83, 110, 111]. Cu toate acestea, SCN pot fi colectați din frotiurile conjunctivale ale pacienților fără semne certe de proces infecțios în 25–78% [141, 177, 258]. Însă cantitatea unităților formatoare de colonii în aceste cazuri este neînsemnată, deoarece în condiții normale conjunctiva este spălată permanent de lacrimă care conține componente bactericide, în special lizozimul. În același timp are loc atât distrugerea enzimatică, cât și eliminarea mecanică a bacteriilor. Colonizarea conjunctivei de către bacterii are loc doar în cazul dereglării producerii de lacrimă, a eliminării acesteia sau a conținutului acesteia. De asemenea există microorganisme rezistente la lizozim, iar în asociere cu adezivitatea puternică a acestora la suprafața conjunctivei pot declanșa procesul infecțios [12, 39, 42]. SCN pot provoca inflamația corneei în cazul afectării epiteliului acesteia, de exemplu în traumatism sau intervenție chirurgicală. La momentul de față acești agenți patogeni ocupă unul dintre locurile de frunte în etiologia cheratitelor infecțioase. Astfel, SCN au format 20,9% dintre toți agenții cauzali ai cheratitelor. Printre ei domina *Staphylococcus epidermidis* (57,1%), locul doi fiind ocupat de *Staphylococcus hominis* (22,8%). Studiile efectuate de către Asociația americană a chirurgiei cataractei și dereglărilor refractare în 2004 au arătat că mai mult de 60% dintre cheratitele post-LASIK erau cauzate de către *S. aureus* ori SCN [252].

Conform rezultatelor obținute, Sitnik G.V. specifică că la bolnavii cu evoluție cronică primară a ulcerelor corneene în 92,2% din cazuri s-au depistat SCN și *S. aureus*. În același timp, din punct de vedere patogenetic, aceste ulcere erau neurotrofice în 29,5% din cazuri și postraumatice în același număr de cazuri. Flora gram-negativă s-a depistat excepțional în cazul ulcerelor corneene purulente acute, 88,9% dintre care erau de origine postraumatică. Flora mixtă s-a depistat în 9% din cazuri. În 10,3% din cazuri a avut loc infectarea repetată pe parcursul a 2 luni de după finisarea tratamentului [258].

În ultimii ani s-au remarcat schimbări majore în epidemiologia ulcerelor corneene bacteriene: cel mai frecvent se întâlnesc leziunile cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* și gonococcus [85, 87, 102, 104, 107].

La 192 de pacienți în vârstă de 19–83 ani s-au studiat etiologia și patogeniza ulcerelor corneene. În rezultatul studiului s-a stabilit majorarea cotei agenților cauzali ca: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., însă pe primul loc totuși se află *S. epidermidis* și *S. aureus*. La

analiza factorului etiologic s-a stabilit majorarea evidentă a dezvoltării ulcerului cornean în cazul purtării lentelelor de contact: de la 23,3% în anul 2005 până la 41,5% în anul 2009. Autorii subliniază ca există o tendință de majorare a ulcerelor corneene cauzate de Bacilul pianocianic. În legătură cu acest fapt, algoritmul terapeutic în baza Floxalului (picături oftalmice și unguent) și Fortumului (injecții parabolbare și intramusculare) poate fi indicat în cazul depistării florei respective [264].

Potrivit studiilor efectuate în ultimii ani, dintre frotiurile colectate din ulceratele corneene în medie 20% se depistează Stafilococul auriu, 80% în medie – pseudocultură de microorganisme [2, 12, 83, 110, 111]. Printre bacteriile depistate predominau: Staphylococcus aureus [145], Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus spp. [73, 76, 170]. În aprox. 50% din cazuri s-a obținut doar floră bacteriană, în aprox. 20% – floră bacteriană asociată cu ciuperci, în aprox. 25% – doar ciuperci [33, 34, 71, 73, 93, 95].

Actualmente, tratamentul infecțiilor bacteriene este dificil din cauza a doi factori:

- creșterea numărului de tulpini de germeni patogeni rezistenți la antibioticele utilizate frecvent. De exemplu, utilizarea pe scară largă a gentamicinei în maladii oftalmologice a determinat creșterea numărului de tulpini rezistente la acest antibiotic până la aprox. 60% [22, 40, 54, 97, 98];
- majorarea cotei agenților patogeni gram-negativi de 2 ori și mai mult [88, 101].

Conform unor studii din SUA, în ultimii 5 ani raportul dintre agenții patogeni gram-pozitivi și gram-negativi s-a schimbat de la 81,8% / 18,1% la 51,4% / 48,6% [73].

Au fost depistate culturi de enterococi rezistente la vancomicină, fiind publicate informații alarmante referitoare la creșterea rezistenței la grupul nou de antibiotice – chinolonele [109]. Conform unor studii, numărul de tulpini de stafilococ rezistente la ciprofloxacina s-a majorat de la 5,8% până la 35% [175], precum și la ofloxacina – de la 4,7% până la 55,4% [252]. În India au fost separate 22 de tulpini de Pseudomonas aeruginosa rezistente la ciprofloxacina [137, 170]. Se consideră că utilizarea ciprofloxacinei intern pe scară largă în practica medicală generală a condus la creșterea rezistenței germenilor patogeni până la 76-82% [59, 103, 105].

În ultimii ani se petrece un număr mare de cercetări în scopul studierii patogenezei și a etiologiei ulcerului cornean în baza cărora se elaborează algoritmi de farmacoterapie optime. Conform datelor a fost descoperită tendința către majorarea cotei agenților patogeni cauzali Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter etc., cu toate că pe primul loc încă rămân Staphylococcus epidermidis și St. aureus.

În studiul efectuat pe 192 pacienți (192 ochi) cu ulcere corneene de diferită etiologie s-au studiat schemele terapeutice care conțin Floxal, Cipromed și gentamicină în instilații. În formele severe și persistente, tratamentul complex a inclus injecții parabolbare și intramusculare cu

antibiotice: în lotul I – Fortum; lotul II – gentamicină. Observările clinice înregistrate de către autori demonstrează un avantaj major a schemei terapeutice aplicate în lotul I în comparație cu lotul II și mai evident cu lotul III. Termenele de dispariție a microflorei în frotiuri au variat în dependență de severitatea patologiei: de la 4,1 până la 8,2 zile în lotul I; de la 4,8 până la 8,6 în lotul II și de la 5,2 până la 10,3 zile în lotul III de pacienți. Termenele de epitelizare a ulcerului de asemenea au variat: în lotul I – de la 4,7 până la 12,7 zile; lotul II – de la 5,3 până la 14,3 zile; lotul III – 6,1 până la 16,2 zile. Autorii argumentează utilizarea algoritmului terapeutic în baza Cipromedului și a gentamicinei la bolnavii de ulcer cornean de severitate medie [264].

Actualmente, drept cauză principală a patologiei infecțioase corneene este recunoscut virusul herpes simplex (HSV). Acest fenomen se datorează faptului că infecția cu herpes este cea mai frecventă infecție virală a omului în prezent, care există în organism o perioadă îndelungată sub formă latentă [15, 18, 19, 37, 38, 57]. Potrivit lui I.F. Maychuk HSV este cauza a 66,6% din patologia corneei, 55,1% din ulcere corneene, peste 60% din cecitate corneană și mai mult de 80% din incapacitatea de muncă [246]. Cele mai frecvente forme ale infecției herpetice oculare sunt cheratita herpetică (CH), care ocupă aproximativ 20–50% dintre bolile infecțioase ale corneei [247]. Din cauza cheratitelor herpetice, la oftalmolog se adresează anual circa 400–500 mii de bolnavi, la 25% dintre care boala recidivează [89]. Importanța medico-socială a acestei patologii a corneei este determinată de incidența crescută, evoluția furtunoasă și recidivantă și riscul de pierdere a vederii [52, 117, 132]. Una dintre formele principale ale CH este cea dendritică. Această formă a CH superficiale afectează preponderent centrul corneei, care este mai puțin protejat imunologic, urmată de o reacție inflamatorie a stromei, iar aceasta, la rândul ei, duce la formarea opacifierii corneei și la diminuarea considerabilă a câmpului vizual [16, 206, 209]. În ultimii ani se observă o evoluție mai torpidă a infecției herpetice, ceea ce se manifestă prin diseminarea acesteia în profunzimea stromei, dezvoltarea complicațiilor de tip ulcer cornean și alte procese distructive corneene, și, ca rezultat, formarea opacităților severe cu diminuarea evidentă a acuității vizuale. Afecțiunile distructive ale corneei în urma infecției herpetice necesită cheratoplastie curativă în 55–68% [36, 250].

În literatura de specialitate oftalmică au devenit din ce în ce mai frecvent întâlnite ulcerele corneene curate, ele sunt cunoscute sub denumirea de „sterile” sau „neinfecțioase”, dar cel mai adesea acestea sunt numite ulcere corneene imune [23, 47, 58, 69, 114]. Conform unor autori, ulcerele corneene „curate” mai des au localizare periferică (64%) decât centrală (36%) și mai mult de jumătate dintre pacienți fac boala bilateral. La pacienții cu localizare periferică a ulcerelor corneene în 83,5% din cazuri acestea sunt manifestări ale diferite boli difuze ale țesutului conjunctiv, cu o locație centrală – 27% au avut sindrom primar Sjögren cu ochi uscat, la 43% s-a observat sindromul de „ochi uscat” secundar în boli ale țesutului conjunctiv diferite din

punct de vedere clinic, în 12% a fost observată endarteriita obliterantă, la 18% dintre pacienți ulcerul a apărut pe fundalul cicatrizării conjunctivei în sechelele sindromului Stevens-Johnson, trachomei sau a arsurii chimice [29, 259].

Incidența bolilor infecțioase ale corneei de etiologie necunoscută rămâne suficient de ridicată [77, 106, 113, 120]. Această situație poate fi explicată prin dificultăți de diagnostic diferențial în acest grup de boli, de polimorfismul manifestărilor clinice ale aceleiași infecții, de varietatea de microorganisme care cauzează bolile oculare sau de lipsa simptomelor specifice agentului cauzal [116, 122, 128, 129, 133].

Ulcerul cornean este un defect cornean tip crater care se formează în rezultatul necrozei corneei în urma unui proces inflamator (primar sau secundar posttraumatic, în urma dereglărilor trofice etc.). Ulcerul se diferențiază de eroziune nu numai prin compromiterea integrității epitelului cornean (ceea ce este caracteristic eroziunii), dar și a straturilor subiacente, de aceea ulcerul cornean întotdeauna se rezolvă cu formarea cicatricei corneei (leucom). Ulcerul poate fi central și marginal [5, 10, 18, 62, 188].

Ulcerul cornean infecțios de origine bacteriană ocupă în medie 13% din patologiile corneei [7, 81, 101, 122, 201]. Se deosebesc 2 grupuri de bază de factori exogeni care conduc la dezvoltarea cheratitelor bacteriene și a ulcerelor corneei, cel mai important rol dintre care îl are factorului traumatic, care cuprinde afectarea corneei de către corpuri străine, arsuri, intervenții chirurgicale. Un rol însemnat îl au și microtraumele ca rezultat al portului lentilelor de contact și a igienei neeficiente a acestora [43, 45, 49, 55, 61].

În ultimii ani s-a observat o creștere în epidemiologia afecțiunilor infecțioase ale ochiului. Cel mai îngrijorător este creșterea bruscă a rolului lentilelor de contact în apariția proceselor ulceroase ale corneei. În SUA lentilele de contact sunt implicate în dezvoltarea a 27–33% dintre toate cheratitele bacteriene. Conform lui S. Pflugfelder, riscul dezvoltării cheratitei bacteriene în urma purtării lentilelor de contact este de 0,21% pe an, iar în cazul portului lentilelor pe noapte – riscul crește de 10–15 ori [155]. Conform altor date, ulcerul cornean s-a dezvoltat la 0,8% din 1500 de purtători de lentile de contact [6, 7, 31, 44, 75, 82].

Portul îndelungat al lentilelor de contact (mai mult de 24 de ore) favorizează majorarea proceselor descuamative ale epitelului cornean, iar epiteliopatia apărută (microeroziune) favorizează adeziunea Bacilului piocianic. A fost demonstrat că cu cât este mai încetinită circulația oxigenului prin lentilă, cu atât este mai intensă descuamarea epitelului și cu atât este mai mare riscul de adeziune a Bacilului piocianic [6, 75, 84, 92, 94, 97, 136].

Printre alți factori ulcerogeni ai corneei se enumeră: evoluția îndelungată a cheratitelor herpetice și a distrofiilor corneei, administrarea netradițională a corticosteroizilor, preparatelor antivirale, antibiotice și anestetice.

Conform majorității cercetărilor apariția ulcerului cornean este cauzată de:

- diminuarea rezistenței locale (inclusiv dereglarea integrității epiteliului cornean) și colonizarea corneei cu agentul infecțios [30, 65, 73];
- factori care induc formarea defectelor corneene și/sau diminuarea rezistenței locale [123, 218];
- umectarea deficientă a corneei (în lagoftalm, sindromul de „ochi uscat”) [124];
- arsuri [155];
- afectare mecanică (inclusiv portul lentilelor de contact) [142, 160, 174];
- utilizarea irațională a anestezicelor locale, antibioticelor, glucocorticoizilor sau preparatelor antivirale [115, 118, 189];
- diabet zaharat [113, 145, 146];
- imunodeficit [112, 148];
- hipo-/avitaminoză [81];
- prezența bacteriilor patogene, virusurilor, fungilor, micobacteriei tuberculozei et. în sacul conjunctival [90, 96, 100, 130, 138].

La factorii endogeni sunt atribuite focarele de infecție cronică (sinusitele, caria dentară etc.).

1.3. Metodele de bază în tratamentul medicamentos al ulcerelor corneene.

În pofida studierii îndelungate, problema tratamentului ulcerelor corneene rămâne actuală. Ulcerele corneene purulente se tratau cu soluție de verde de briliant [134] și tinctura de iod de 10%. Se folosea soluție de acid clorhidric de 2% de optohină, instilații cu rivanol, soluție apoasă de rioctanină de 5%, cu soluție de sulfat de zinc de 20% și unguent de acid picric de 2% [235].

Implementarea preparatelor sulfanilamidice a avut o contribuție importantă în tratamentul bolilor infecțioase ale corneei [149]. S-au utilizat pe scară largă preparatele nitrofuranice: furacilina, furazolidona, furacrilina [126, 168]. Influență revoluționară în tratamentul bolilor oculare bacteriene și chlamidiene au avut-o antibioticele: penicilina, tetraciclina, monomicina, cloromicetina, micerina, kanamicina și gentamicina, imanina, tobramicina și dimexida [74, 84, 86, 139, 154, 235].

Istoricul biofarmaciei și studiul farmacodinamicii medicamentelor utilizate în oftalmologie au demonsatrat convingător că tratamentul eficient depinde nu numai de alegerea medicamentului corect, dar și de dozarea optimă a acestuia [119, 158]. Acest lucru a permis crearea picăturilor în bază de polimeri: alcool polivinilic, poliglucină, poliacrilamidă, iar apoi elaborarea unor pelicule oftalmice medicamentoase în baza copolimerilor biosolubili [239].

Pentru a spori gradul de penetrare a medicamentelor în cornee se poate intensifica circulația limfatică și sanguină în globul ocular. Acest efect se obține printr-o varietate de proceduri fizioterapeutice: electro- și fonoforeza, magnetoforeza, stimularea cu LASER [224].

Un efect benefic în tratamentul complex al bolilor inflamatorii ale corneei îl manifestă aplicarea metodelor fizioterapeutice: expunerea ulcerelor la raze ultraviolete [170, 219, 224], electroforeza cu antibiotice, fonoforeza antibioticelor în combinație cu hidrocortizon [176, 201]. Rămâne în uz aplicarea locală a magnetoforezei cu diverse medicamente. Există date suficiente cu dovezi despre eficiența înaltă a magnetoforezei cu locferonă în combinație cu vitasac în tratamentul cheratitei trofice postherpetice [243].

Lipsa vaselor în cornee limitează penetrarea în focarul inflamator a substanțelor medicamentoase administrate intravenos, intramuscular sau intern. Este argumentată utilizarea preparatelor în picături și unguente deoarece corneea posedă permeabilitate înaltă având nutriție de tip osmotic [153, 226]. Concomitent, din cauza dizolvării rapide a medicamentelor și a pierderii activității biologice, precum și din cauza diluării acestora în lacrimă (sacului conjunctival), menținerea concentrației necesare de medicament necesită administrarea lui repetată, care nu este întotdeauna convenabilă pentru pacienți și, adesea, conduce la cumulare [156, 202].

O metodă eficientă, care permite obținerea concentrației necesare de medicament în cornee, este injectarea preparatelor subconjunctival sau parabolbar. Cu toate acestea, menținerea concentrației constante a medicamentelor necesită injectări multiple, care poate conduce la dereglări trofice și fibrotice ale conjunctivei și capsulei Tenon a globului ocular, iar introducerea subconjunctivală a unor antibiotice (gentamicină, lincomicină, etc.) – chiar și la necroza țesuturilor periorbitale [179].

O revoluție în tratamentul infecțiilor oculare bacteriene și chlamidiene au produs-o antibioticele chinolonice (ofloxacina, levofloxacină, lomefloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina), precum și elaborarea picăturilor oculare în baza acestor antibiotice – Okacin (lomefloxacină), Normax (norfloxacină), Oftaquix (levofloxacină). Oftaquix-ul sub formă de colir și unguent ocular conține 0,5% de levofloxacină. Levofloxacina este un preparat antimicrobial din grupul de fluorochinolone cu spectru larg de acțiune, care manifestă acțiune bactericidă prin blocarea enzimei ADN-giraza în celulele bacteriene. Levofloxacina acționează foarte activ împotriva microorganismelor gram-negative (E. coli, Salmonella, Proteus, Morganella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma, Chlamydia) și împotriva unor microorganisme gram-pozitive (Staphylococcus aureus, Streptococcus). Conform studiilor comparative a autorilor străini, cea mai mare concentrație de levofloxacină se formează în cornee (0,81 mg / kg) și în camera anterioară a

ochiului (0,39 mg / ml). De asemenea, a fost demonstrat că din grupul de fluorochinolone anume levofloxacină are cea mai mare activitate împotriva microflorei Chlamydia și Mycoplasma [28, 258].

Eficacitatea utilizării picăturilor oftalmice cu levofloxacină 0,5% (Oftraquix, Santen, Finlanda) în cheratită și conjunctivită bacteriene a fost studiată la 30 de pacienți. În primele 2–3 zile de tratament majoritatea (18 din 22) (82%) dintre pacienți au remarcat îmbunătățire, au diminuat în mare măsură simptomele subiective: senzația de „nisip în ochi” și durerea. Termenele de dispariție sau reducere semnificativă a eliminărilor din sacul conjunctival au constituit $3,2 \pm 0,5$ zile, dispariția edemului – $4,2 \pm 0,0$ zile a hiperemiei – $5,1 \pm 0,9$ zile. Pe fundalul terapiei standard, aceste date au fost: $6,2 \pm 0,7$; $7,0 \pm 0,5$ și $9,3 \pm 0,8$ zile, respectiv. Diferențele indicilor au fost statistic veridice. La studiul bacteriologic de control al pacienților tratați 5 zile cu levofloxacină nu s-a depistat floră microbiană [28, 236].

Un avantaj important al antibioticelor chinolonice este penetrarea înaltă în țesuturile oculare, care oferă un efect terapeutic major în tratamentul conjunctivitei și cheratitei bacteriene [253, 255, 257].

Un alt preparat utilizat în terapia modernă cu antibiotice este colirul oftalmic de tobramicină de 0,3% (Tobrex, Tobrased). Pentru tratamentul cheratitelor severe și al ulcerelor corneene a fost elaborată metoda forțată de administrare a Tobrex-ului: primele 2 ore – la fiecare 15 minute, până la sfârșitul zilei – în fiecare oră, a doua zi – la fiecare 3 ore. Pentru a spori efectul, Tobrex-ul se poate combina cu picăturile oftalmice Ocacina [239].

Un rol deosebit în tratamentul bolilor inflamatorii ale corneei îl are corectarea imunității sistemice și locale, care se obține prin administrarea globulinei antistafilococice și anatoxinei [178, 187], a lizozimei placentare [188], a preparatelor de propolis și miere [216, 219] și altele.

Tratamentul cheratitei herpetice este destul de complicat și include 2 direcții de bază: antivirală și patogenetică. În terapia antivirală cel mai important preparat este aciclovirul – inhibitor specific al virusului herpetic. Cea mai eficientă formă a acestuia este unguentul oftalmic de 3% aplicat de 5 ori în zi și reprezintă remediul cu eficacitatea clinică cea mai înaltă în cazul infecției herpetice oculare. Efectul antiherpetic al aciclovirului poate fi potențat la asocierea instilațiilor cu interferon – preparat antiviral cu spectru larg de acțiune [66, 67, 68]. Picăturile oftalmice cu interferon sunt cele mai tolerate din toate preparatele cu administrare locală.

În cazul formelor severe recidivante al herpesului ocular se recomandă aplicarea locală a unguentului de aciclovir în asociere cu administrarea sistemică a aciclovirului în comprimate (5 ori în zi) sau valaciclovirului (2 ori în zi). Valaciclovirul posedă o biodisponibilitate de 4–5 ori mai mare decât aciclovirul, păstrând în același timp un nivel înalt al eficacității și inofensivității

[57]. În tratamentul patogenetic un rol deosebit îl are imunoterapia cu administrarea preparatelor biofarmaceutice noi: Licopid în comprimate sau Affinoleukina în injecții [79]. În cazul ulcerărilor corneei este argumentată utilizarea locală a preparatelor cu efect reparativ (picăturile oftalmice Vitasic, Taufon, Carnozin). Dintre preparatele antiinflamatoare se recomandă remediile antiinflamatoare nesteroidiene (diclofenac) [150].

Într-un număr de lucrări sunt expuse date despre influența pozitivă asupra dinamicii gradului de expresie a procesului inflamator de origine herpetică în corneea a preparatelor Facovit și Taufon. Aceste preparate reprezintă un complex de aminoacizi. Tratamentul complex al bolnavilor cu cheratită herpetică superficială cu utilizarea preparatelor Facovit și Taufon diminuează statistic veridic gradul edemului corneei la ziua a 3-a, infiltratul infecțios și colorarea corneei cu fluoresceină la ziua a 7-a de tratament. Autorii au stabilit că aplicarea acestor preparate în tratamentul complex al bolnavilor cu CH superficială mărește efectul terapeutic al tratamentului de bază, scade numărul bolnavilor cu edem cornean cu 32,6%, cu infiltrat cornean – cu 27,6%, colorarea cu fluoresceină – cu 25%, iar acuitatea vizuală se mărește cu 0,16 în comparație cu tratamentul de bază [231].

În pofida progreselor considerabile în tratamentul bolilor inflamatorii ale ochiului, căutarea și elaborarea noilor tratamente patogenetice este una din problemele de bază ale oftalmologiei moderne. În ultimii ani au fost descrise comunicări unice în literatura oftalmologică despre includerea în tratamentul de bază a ozonului medicinal și efectul lui pozitiv asupra evoluției patologiei date [253]. În acest sens, la 52 de pacienți cu uveită s-a studiat efectul ozonului asupra peroxidării lipidice și activității sistemului antioxidant al serului sanguin. Toți pacienții au administrat terapie cu ozon adițional la tratamentul de bază sub formă de perfuzii intravenoase și injecții parabolbare. S-a constatat că în uveitele primare, pe fundalul terapiei standard, a avut loc scăderea semnificativă a activității POL cu 19% (de la $7,8 \pm 0,41$ până la $5,78 \pm 0,36$ imp/s ($p < 0,05$)). În evoluția recidivantă a bolii a existat o tendință de reducere a acestui indice (de la $8,35 \pm 0,33$ până la $7,5 \pm 0,45$ imp/s, $p > 0,05$). După terapia complexă cu includerea perfuziilor intravenoase și a injecțiilor parabolbare cu soluție fiziologică ozonată, valoarea acestui indice la pacienții cu uveită recidivantă a scăzut de la $8,2 \pm 0,44$ până la $5,47 \pm 0,59$ imp/s, $p < 0,05$). Concomitent, pe fundalul terapiei cu soluție ozonată a avut loc activarea sistemului antioxidant al serului sanguin, fapt care s-a demonstrat prin creșterea AAT de la $4,18 \pm 0,23$ până la $6,56 \pm 0,54\%$, $p < 0,05$, fapt ce nu s-a înregistrat la pacienții care au primit doar tratamentul standard [253].

Eficacitatea înaltă a tratamentului cu soluție ozonată este descrisă și de către alți cercetători. Autorii subliniază că, având în vedere patomorfismul clinic al bolilor inflamatorii ale ochiului, pentru a obține un rezultat pozitiv în tratamentul acestora nu este suficientă doar

administrarea medicamentelor cu acțiune etiologică și patogenetică, care afectează în mod direct procesele infecțioase și inflamatorii la nivelul globului ocular, dar și utilizarea unor metode fizioterapeutice cu efect general asupra organismului precum este terapia cu soluție ozonată. Utilizarea soluției ozonate a permis atingerea eficienței înalte a tratamentului în 76,4% din cazuri, pe când în lotul de control acest indice a constituit 62,8%. Sub influența tratamentului cu soluție ozonată la pacienți s-a înregistrat o creștere cu 81,2% a numărului total de limfocite-T, sub influența tratamentului standard – cu 40,9% ($p < 0,01$). Rezultatele au condus autorii la concluzia că metoda de terapie cu soluție ozonată potențează sistemul imunității celulare care, la rândul său, împiedică dezvoltarea recidivelor bolii [253].

În literatura de specialitate sunt un număr mic de lucrări referitoare la influența oxigenării hiperbarice (OHB) asupra dinamicii procesului infecțios ocular (utilizarea OHB în complexul tratamentului de resorbție în regimurile de isopresiune 1,3–1,5 ATA (atmosfera absolute) în cantitate de 8–10 cure a majorat evident eficiența tratamentului de bază). La bolnavii care au efectuat OHB s-au depistat recidive în medie peste 7 luni, în timp ce la bolnavii din lotul martor – peste 4 luni. Includerea curelor de OHB a determinat îmbunătățirea acuității vizuale a pacienților [220].

Luând în considerație gravitatea patologiei prin invalidizare crescută și faptul că ulcerul cornean se caracterizează prin afectarea atât a straturilor superficiale, cât și a celor profunde ale corneei la 62 de pacienți (62 ochi) s-a studiat eficacitatea clinică a preparatului „Regesan” în tratamentul complex al patologiei. În cadrul schemelor terapeutice autorii au utilizat de asemenea antibiotice cu spectru larg de acțiune (cefatoxină, levomicetină, Siprogut, ampicilină, tetracilină). În lotul de pacienți care au administrat în tratamentul complex Regesan epitelizarea corneei a început la ziua a 4-a în 12,9% din cazuri, la ziua a 5-a – în 3,22%, la ziua a 6-a – în 12,9%, la ziua a 7-a – în 25,81%, la ziua a 8-a – în 25,81%, la ziua a 9-a – în 9,68%, la ziua a 10-a – în 3,22% și la ziua a 17-a în 6,45 % din cazuri. În lotul martor procesul de epitelizare a decurs semnificativ mai încet. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului a demonstrat că la bolnavii care au administrat preparatul Regesan în tratamentul complex al ulcerului cornean epitelizarea a început la ziua a 5–7-a în 74% din cazuri, pe când în lotul martor acest indice a fost de 61% [223].

În patologiile inflamatorii oculare deja la etapele inițiale se produc dereglări în structura și funcționalitatea vaselor sanguine regionale, acestea servind drept criteriu de diagnosticare precoce a dezvoltării stărilor patologice care determină progresarea ulterioară a patologiei și dezvoltarea diferitor complicații [159, 172]. În pofida acestui fapt, în literatura de specialitate studiată nu sunt lucrări cu referință la studierea microcirculației în perioada postterapeutică a ulcerelor corneene de diferită etiologie [163, 172, 199].

Există dovezi despre utilizarea în tratamentul cheratitelor a coagulării prin diatermie și a crioterapiei, a crioterapiei în combinație cu lentilele de contact moi îmbibate cu medicamente și fosfor radioactiv [230, 231], a curentului electric cu intensitatea de până la 0,5 mA, a câmpului magnetic neomogen [225]. Particularitățile metodei de administrare a medicamentelor cu ajutorul lentilelor de contact restricționează utilizarea pe scară largă în practică a acestora din cauza necesității de resaturare și manipulare cu lentilele de contact, precum și disconfortul din cauza dificultății de adaptare la lentilele de contact sau sensibilizarea corneei la medicamentele injectate [191].

Datele literaturii evidențiază eficiența radiației LASER în tratamentul proceselor inflamatorii ale segmentului anterior a ochiului [203]. Dacă anterior indicația de bază a LASER-ului în oftalmologie a fost coagularea țesuturilor ochiului [203, 224], apoi, conform datelor studiilor moderne, prin majorarea intensității radiației LASER se poate obține înlocuirea efectului stimulator prin cel de inhibare a proliferării și chiar apoptoza celulară. Există mai multe lucrări care demonstrează că cea mai eficientă este utilizarea radiațiilor LASER de intensitate scăzută [224], sub influența căreia crește activitatea mitotică a celulelor din cauza stimulării nucleului, a activării proceselor de reproducere, cât și a proceselor de regenerare fiziologică intra- și extracelulare [204]. Este demonstrată eficiența înaltă a ultrasunetului, care posedă efect antiinflamator, desensibilizant, analgezic și stimulant al resorbției [195]. De asemenea, un efect benefic are aplicarea câmpului magnetic alternativ în tratamentul bolilor inflamatorii și traumatismelor corneei [222].

Există comunicări cu privire la eficacitatea acoperirii corneei cu pelicule de colagen în perioada postoperatorie precoce și în tratamentul patologiilor corneene [162, 206]. Sunt utilizate pe scară largă bandajele de colagen și lentilele de contact din colagen porcin pentru tratamentul bolilor inflamatorii ale ochiului. Cercetătorii au studiat, de asemenea, eficiența peliculelor de colagen îmbibate cu medicamente [162, 211].

Sunt cunoscute date privind utilizarea enzimelor proteolitice care participă la resorbția țesuturilor necrotice și respingerea elementelor neviabile, țesutul sănătos, însă, nu este supus distrugerii [213]. În cheratitele virale se utilizează chemotripsina pentru curățarea suprafeței plăgii și pentru stimularea regenerării atunci când aceasta încetinește [161, 186]. Unii cercetători au raportat rezultate de succes obținute în urma tratamentului pacienților cu ulcere prin injecții cu tripsina [183]. Efect terapeutic benefic a fost obținut la utilizarea papainei la pacienții cu ulcer cornean purulent, care contribuie la eliminarea rapidă a microflorei și a produselor activității acestora împreună cu masele necrotice și purulente [193]. Unii autori au remarcat faptul că penicilamina și cistina posedă proprietăți antiinflamatorii, prevenind infiltrarea leucocitară și neovascularizarea corneei [165, 196].

E necesar de remarcat faptul că schemele terapeutice descrise în literatura de specialitate sunt eficiente în tratamentul patologiilor corneene, însă, eficacitatea lor este temporară și nu elimină complet agentul patogen. Acest fapt este legat de incertitudinile actuale în ceea ce privește etiologia și patogeneza maladiilor corneene: implementarea noilor tehnologii microchirurgicale, creșterea rezistenței microbiene la multe antibiotice utilizate nerațional, predominarea tot mai frecventă a microorganismelor gram-negative, utilizarea necontrolată a diferitor antibiotice și a preparatelor corticosteroide, ceea ce conduce la creșterea dramatică a virulenței și rezistenței microorganismelor patogene.

1.4. Metodele chirurgicale de tratament al proceselor ulceroase ale corneei.

Unul din locurile de frunte în tratamentul chirurgical al cheratitei ulceroase îi revine cheratoplastiei terapeutice [24, 227]. Pentru prima dată transplantarea lamelară a corneei cu scop terapeutic a fost aplicată de oftalmologul american K.W. Ascher în 1919 [262].

Pentru fiecare dintre tipurile existente de cheratoplastie sunt elaborate indicații individuale, însă ele toate sunt metode de elecție în tratamentul leziunilor inflamatorii ale corneei în cazurile în care medicamentele nu manifestă rezultate pozitive [210, 212, 258]. Cheratoplastia stratificată are avantajele sale: prejudiciu intervențional și antigenic mai diminuat, posibilitatea de a utiliza doze mai mici de corticosteroizi după intervenția chirurgicală, există posibilitatea de retransplantare [255]. Autorii preferă aplicarea cheratoplastiei stratificate în perioada acută, atunci când permite starea ochilor, aceasta fiind cea mai puțin traumatizantă și, în același timp, cea mai eficientă intervenție. Efectuarea timpurie a cheratoplastiei penetrante în cazul ulcerelor corneene septice cu evoluție torpidă nu numai că permite păstrarea ochiului ca organ, dar și recăpătarea vederii [261].

În cazul lipsei materialului pentru transplantare, se efectuează plastia corneei cu autoconjunctivă. În opinia unor autori, aceasta este o intervenție simplă și eficientă dacă este absent efectul pozitiv al terapiei medicamentoase în patologiile corneene. Operația permite eliminarea rapidă a sindromului dureros și a semnelor inflamației, iar, în caz de necesitate, transplantul poate fi eliminat cu ușurință pentru o operație ulterioară de restabilire a vederii. Însă, sunt oponenți ale acestei proceduri, care argumentează ineficiența ei prin următoarele situații, înregistrate în urma observării lor asupra pacienților convalăscenti după acest tip de intervenție: adaptarea insuficientă a marginilor plăgii la leziunile penetrante ale corneei, fapt care conduce la concreșterea incorectă a marginilor, formarea sinechiilor, incapacitatea de a monitoriza vizual procesul de restabilire, lipsa proprietăților mecanice, aseptice și cheratoplastice al lamboului conjunctival, posibilitatea detașării precoce a lamboului cu expunerea defectului cornean [101].

Lentilele de contact moi au fost utilizate pentru prima dată în 1975 în descemetocel ca etapă pregătitoare pentru abordarea ulterioară. Mai târziu, însă, au apărut rapoarte cu privire la complicații de natură infecțioasă în urma acestei metode. Unii cercetători au dezvoltat o tehnică originală pentru recoltarea și conservarea alotransplantelor "Bioplast". A fost demonstrată eficiența acoperirii corneei cu alotransplant pentru tratamentul procesului ulceros și a tamponării cu cornee nativă mărunțită [258].

Un aspect important la alegerea materialului pentru cheratoplastie este problema infecției materialelor transplantologice cu hepatită virală B și C și cu virusul imunodeficienței umane, fapt care trebuie luat în considerație [146].

Unul dintre tratamentele inovatoare pentru bolile inflamatorii ale corneei de diverse etiologii este transplantul de celule fetale a epitelului cornean și a keratoblaștilor. Autorii au demonstrat experimental că folosirea celulelor fetale îmbunătățește activitatea proliferativă a epitelului și a keratoblaștilor, accelerează diferențierea lor, conduce la intensificarea procesului de collagenogeneză și la restructurarea mai eficientă a țesutului stromal nou-format. Un pas progresiv în tratamentul bolilor severe ale corneei este considerată transplantarea celulelor-stem ale limbului care sunt sursele acestuia de regenerare [262].

Numărul și varietatea de metode chirurgicale pentru tratamentul ulcerelor corneene indică faptul că există multe variante tactice, însă nu este stabilit un tratament chirurgical standard al proceselor ulceroase ale corneei [164, 194, 258, 261].

Membrana amniotică (MA) sau amnionul reprezintă cel mai profund strat al membranelor fetale. Membrana amniotică conține 3–5 straturi: epitelul amniotic, membrana bazală, stratul compact, cel fibroblastic și cel spongios [258, 261]. Grosimea membranei amniotice este în medie de 0,56 mm. Cercetătorii au demonstrat că greutatea membranei amniotice liofilizate comparativ cu cea nativă este redusă cu 87%, după rehidratare – se reduce de câteva ori în comparație cu valorile inițiale: $0,084 \pm 0,008$ g – greutatea membranei amniotice native; $0,011 \pm 0,001$ g – greutatea membranei amniotice liofilizate; $0,064 \pm 0,005$ g – greutatea membranei amniotice rehidratate [258].

În momentul de față este cunoscut faptul că celulele epiteliale din părțile placentară și extraplacentară ale membranelor amniotice au o structură diferită după formă și mărime. Epiteliul discului placentar este prismatic, pe alocuri pluristratificat, suprafața acestuia conține microvili, iar în citoplasmă sunt prezente picături mici de lipide, granule de glicogen și glucozaminoglicani [261].

Epiteliul amniotic, care acoperă discul placentar, probabil, are ca activitate de bază secreția, iar epiteliul amniotic extraplacentar – ca funcție principală – resorbția lichidului amniotic. La sfârșitul sarcinii celulele amnionului conțin în citoplasmă ribozomi liberi, reticul

endoplasmatic granular, mitocondrii baciliforme, aparat Golgi, picături lipidice și granule de glicogen. În linii generale, ultrastructura epitelului amniotic permite executarea funcțiilor sale specifice: protecție, secreție, transportul intra- și intercelular al vacuolelor al căror conținut se excretă în cavitatea amnionului. Epiteliul amniotic extraplacentar este cubic. În stroma membranei amniotice, sub membrana bazală, se determină un strat de țesut conjunctiv dens și unul spongios (mai puțin structurat). Primul strat (de suprafață) se caracterizează prin absența elementelor celulare, structură densă și orientare ordonată a fibrelor de colagen, atât paralel, cât și perpendicular suprafeței [192].

Celulele epiteliale ale MA produc substanțe care posedă activitate proliferativă pronunțată; acestea sunt: α -fetoproteinele, care au activitate imunosupresivă; lamininele 6 și 7 care în asociere covalentă cu laminina 5 permit interacțiunea armonioasă între epiteliu și stromă; interleukinele; factori de creștere epidermică; factorul transformator de creștere - P; factorul principal de creștere a G-fibroblaștilor; endotelina, care poate accelera proliferarea celulară, migrația și diferențierea celulelor stem din epiteliu; substanțe care previn apoptoza epitelului și încetinesc dezvoltarea fibrozei [164, 258]. Epiteliul amniotic participă la sinteza prostaglandinelor, conține glicogen și sisteme enzimatiche necesare pentru glicoliză și respirație.

Acțiunea țesutului extraembrional asupra procesului de vascularizare a corneei este determinată de prezența factorului antiangioid care provoacă hemoliza eritrocitelor sanguine și are acțiune antihipoxică generală. Supraîntinderea amnionului este prevenită de către miofibroblaste, care se găsesc dispersate în stratul de fibroblaste, fiind capabile de contracție similară țesutului muscular [258].

Abordarea tradițională în tratamentul ulcerelor corneene este una medicamentoasă, intensă, cu utilizarea preparatelor antibacteriene, antiinflamatoare, desensibilizante, cât și a preparatelor care îmbunătățesc trofica și regenerarea. Tratamentul chirurgical, de regulă, se aplică în cazul dezvoltării complicațiilor: descemetocel sau perforarea corneei. Conform datelor literaturii de specialitate, cauza principală a perforațiilor corneene este ulcerul neurotrofic (43%), apoi cheratita bacteriană (7–45%), herpesul recidivant (10–56%), sindromul „ochiului uscat” sever (11–30%), ulcerele imunogene și după regetul transplantului cornean (18–33%), defectul epitelial persistent (34,8%) și cheratopatia (12,5%) [237].

La 76 de pacienți (77 ochi) cu ulcer cornean s-a utilizat acoperirea curativă cu membrană amniotică. Colectarea amnionului s-a realizat printr-o procedură standard în condiții de sală de operații după intervenție cezariană la femei cu rezultate negative ale testelor serologice pentru sifilis, HIV, hepatită B și C. Lotul martor a inclus 57 de persoane care au fost tratate prin metode tradiționale. Perioada de epitelizare completă a corneei a variat în loturile de bază și martor și au fost: în ulcere corneene severe – $18,8 \pm 11,29$ și $39,9 \pm 36,6$ zile ($p < 0,05$), în ulcere deosebit de

severe – $39,9 \pm 36,6$ și $52,1 \pm 27,6$ zile ($p < 0,05$), timpul de dispariție a inflamației – $21,9 \pm 11,05$ și $57,1 \pm 35,11$ zile ($p < 0,05$), respectiv. Frecvența depistării complicațiilor era în general mai înaltă în lotul de control în comparație cu cel de bază și constituia $38,6\%$ și $23,4\%$ ($p < 0,05$), respectiv. Pe parcursul a 10 săptămâni de la inițierea tratamentului defectele epitelului cornean persista în cazul ulcerelor corneene severe: în $7,7\%$ din lotul de bază și 20% din lotul martor ($p < 0,05$); în cazul ulcerelor corneene extrem de severe: în 16% și 50% ($p < 0,05$) din lotul de bază și cel martor, respectiv. Intervențiile chirurgicale repetate, cu scop tectonic, au fost necesare în $20,3\%$ din lotul de bază și 36% din lotul martor ($p < 0,05$). Resorbția și degradarea purulentă a transplantului cornean au avut loc în $10,7\%$, a celor corneo-sclerale – în 25% din cazuri, a MA – în $9,1\%$. La 2 bolnavi ($2,3\%$) din lotul de bază s-a înregistrat o complicație specifică – calcificarea transplantului din membrana amniotică. Autorul accentuează că metoda elaborată de cheratoplastie curativă cu MA este o metodă blândă de tratament chirurgical al pacienților cu ulcere corneene, care se caracterizează prin eficiență sporită și incidență scăzută a complicațiilor septice ($9,1\%$), atât în cazul pacienților cu ulcere curate, cât și în cazul ulcerelor corneene purulente [258].

Membrana amniotică posedă capacitate regeneratorie deoarece este bogată în substanțe biologice active, proteoglicani, fibronectină, glicozaminoglicani [229].

Conform rezultatelor studiilor, liofilizarea nu a condus la modificări distructive în țesuturile membranei amniotice, indiferent de perioada de păstrare [140].

În procesul de liofilizare a membranei amniotice, aceasta se subțiază și se condensează în urma deshidratării masive – grosimea stratului epitelial se reduce cu $63,3\%$, suprafața totală – cu aproximativ 66% [140, 164].

În preparatele histologice a fost observată omogenizarea straturilor membranei amniotice. Stratul epitelial devine discontinuu datorită descuamării unor celule și subțierii dramatice a epitelocitelor adiacente. Grosimea MA liofilizate este de $20\text{--}30$ microni. La rehidratare membrana amniotică își restaurează grosimea până la $68,3\%$ din valoarea inițială. Restructurarea celulelor epiteliale se datorează, în principal, umplerii cavitațiilor cu lichid. Epiteliul reconstruit, împreună cu stratul subiacent subțire de țesut conjunctiv, reprezintă un conglomerat dens, iar fibroblastele rămase în cantități mai mici continuă a fi viabile [250].

Astfel, liofilizarea păstrează cele mai importante proprietăți fizice ale membranei amniotice (elasticitatea și rezistența înaltă la întindere), oferind posibilitatea de a o utiliza cu succes ca o barieră biologic activă în tratamentul unor boli precum defectele epiteliale persistente, arsurile și ulcerelor corneei. În plus, drept urmare a hidratării, în straturile profunde ale țesutului conjunctiv, ca consecință a restructurării fibrelor de colagen și formării fasciculelor de diametre diferite, se formează un depozit de lichid. Această caracteristică a

modificărilor structurii membranei amniotice în timpul liofilizării se recomandă a fi utilizată pentru a crea un depozit de medicamente. Calculul matematic a demonstrat că conținutul de antibiotice în membrana amniotică la saturația cu 2 ml de soluție timp de 40–60 minute este, în medie, de $0,054 \pm 0,003$ g ($1,113 \pm 0,033$ ml) [261].

Membrana amniotică congelată și uscată în vid are mai multe avantaje față de alotransplantele conservate prin alte metode. Conținutul scăzut de apă în MA permite păstrarea proprietăților bioplastice pentru o perioadă îndelungată de timp la temperatura camerei. Folosirea metodei fizice de recoltare a țesutului elimină utilizarea conservanților chimici care alterează compoziția biochimică și structura țesutului nativ. Prin urmare, la liofilizarea țesuturilor alogene se obține un complex de substanțe biologice naturale maximal acceptabile de organismul uman [140, 258].

În studiile morfologice nu au fost depistate modificări distructive nici în țesutul liofilizat, nici în cel rehidratat al membranei amniotice, indiferent de perioada de păstrare. Păstrarea îndelungată a membranei amniotice se obține datorită inhibării tuturor proceselor biochimice, ca urmare, a liofilizării și permite păstrarea substanțelor active conținute în acesta prin absorbție.

Păstrarea proprietăților fizice și restabilirea completă a capacității antimicrobiene, a proprietății antiinflamatorii și regeneratorii după rehidratare argumentează menținerea substanțelor biologice active în membrana amniotică. Schimbările parametrilor fizici ai membranei amniotice în procesul de conservare au fost: reducerea greutatea cu 87%, a diametrului – cu 4,9% și a grosimii – cu 66%; după rehidratare greutatea s-a restaurat până la 76,2%, diametrul – până la 99,8%, iar grosimea – până la 68,3% din valorile inițiale. Remarcăm că, în comparație cu membrana amniotică nativă, în procesele de conservare, depozitare și rehidratare, acțiunea antimicrobiană s-a redus cu 10,2% în medie [258].

În plus, studiile morfologice au demonstrat posibilitatea de a forma un depozit de medicamente în straturile profunde ale țesutului conjunctiv din stratul bazal al membranei amniotice. Această proprietate a membranei amniotice de a se modifica morfologic în procesul de liofilizare și rehidratare ulterioară cu soluții de antibiotice se utilizează în oftalmologie pentru a spori efectele pozitive ale transplantului asupra procesului inflamator în corneea.

Prezența în MA a substanțelor cu efecte antimicrobiene determină activitatea antibacteriană a membranei amniotice, care, de altfel, atrage interesul multor cercetători [32]. Unii autori cred că amnionul posedă activitate antibacteriană interferonogenică și că acțiunea bactericidă se datorează prezenței în lichidul amniotic a imunoglobulinei A secretorii, care are un rol protector împotriva diverselor bacterii în mucoase. S-a demonstrat că lichidul amniotic are capacitatea de a activa cascada complementului cu formarea complementelor C3 și C5 pentru a produce anafilatoxine [164].

Mulți cercetători consideră că anume conținutul de lizozimă în lichidul amniotic, cât și al peroxidazei, care la interacțiunea cu peroxidul de hidrogen, halogenuri și aminoacizi formează aldehidele imunoglobulinelor A, M, și G cu proprietăți bactericide, determină capacitatea acestuia de a suprima factorul microbial. Cu toate acestea, în pofida teoriei date s-a stabilit că aceste substanțe sunt proteine macromoleculare (cu greutatea moleculară de 10000 D) și nu sunt prezente în ultrafiltratul lichidului amniotic care inhibă creșterea bacteriană. Prin urmare, lizozima, peroxidaza, transferina și imunoglobulinele pot avea doar un rol minor în mecanismul de activitate antibacteriană a lichidului amniotic [258, 261].

Prin metoda ELISA s-a demonstrat prezența în lichidul amniotic a anticorpilor tipospecifici la antigenul membranei streptococilor din grupul B și a pneumococului. Cel mai înalt nivel de anticorpi detectați a fost la streptococii de tipul 2,1_b și 3,1_a și la polizaharide pneumococice 4 și 14. Este descris un alt sistem antibacterian din lichidul amniotic care constă din componentul anorganic – zincul și cel organic – un peptid. În studii experimentale cercetătorii au demonstrat proprietățile supresoare ale acestui complex împotriva bacteriilor gram-negative. Acest efect se datorează acțiunii supresoare a zincului asupra proceselor biosintetice magneziu-dependente ale metabolismului celular bacterian. Activitatea complexului respectiv poate fi inhibată prin inactivarea peptidei de către carboxipeptidaze sau prin chelarea zincului, ceea ce reduce în mod semnificativ proprietățile bactericide ale lichidului amniotic [164, 262].

La adăugarea fosfaților în lichidul amniotic, se obține reducerea proprietăților antimicrobiene ale acestuia [261, 262]. Prin urmare, a fost lansată teoria despre conținutul substanțelor sensibile la fosfați, care, după cum s-a demonstrat mai târziu, sunt identice sistemului de zinc-peptid.

Autorii explică reducerea activității complexului prin distrugerea peptidei, scăderea conținutului de zinc elementar și a seleniului și prin creșterea nivelului de fosfor. Rolul principal în menținerea activității antibacteriene a lichidului amniotic îi revine raportului fosfor/zinc. La valoarea acestui indice mai mică de 100 lichidul amniotic are efect bactericid, 100–200 – bacteriostatic, mai mare de 200 – lichidul amniotic își pierde proprietatea antimicrobiană. Studiile au arătat că cu cât este mai mare nivelul de fosfor în lichidul amniotic, cu atât este mai accentuat efectul său inhibitor asupra sistemelor care conțin și sunt sensibile la fosfați; de asemenea a fost demonstrat că anemia hipocromă la femeile gravide determină scăderea proprietății bactericid/bacteriostatice a lichidului amniotic. Membrana amniotică posedă, de asemenea, acțiune antivirală datorită conținutului de anticorpi contra poliomielitei, gripei, paragripei, herpes simplex; de interferoni, imunoglobuline, așa-numitei „substanței antivirale” (interferonul- α). Este deosebit de importantă și prezența în membrana amniotică a α_2 -macroglobulinei și α -antitripsinei [140, 164, 258].

E necesar de menționat și studiile asupra proprietăților imunologice ale membranei amniotice. Este cunoscut faptul că lichidul amniotic conține diferite proteine și substanțe embriospecifice, hormoni steroizi și enzime, prostaglandine și alte substanțe bioactive care pot avea un efect imunosupresiv asupra organismelor matern și fetal [258].

În experiențele asupra șobolanilor au fost depistați șapte antigeni specifici ai lichidului amniotic, care posedă specificitate atât proprie, cât și interorganică [254, 258, 261]. Ca rezultat, s-a dovedit că antigenele lichidului amniotic în normă îndeplinesc funcția de immunohomeostază în sistemul mamă-fat. Factorii blocatori din componența lichidului amniotic împiedică dezvoltarea reacțiilor imune, în special, aceștia neutralizează sau blochează efectele anticorpilor citotoxici și hemaglutinați asupra celulelor sanguine și a țesuturilor. Mecanismul de acțiune și fluxul acestor anticorpi nu sunt pe deplin clare pentru cercetători. Este posibil că atât imunoblocantele serice, cât și cele amniotice au surse etiologice comune – proteinele și hormonii fazo-specificali fetal și placentari. Nu există informații cu privire la eficacitatea preparatelor purificate de gonadotropină corionică umană și efectul pronunțat supresiv al extractelor placentare [140, 258].

Conform unor cercetători proteinele asociate sarcinii α -fetoproteina, gonadotropina, lactogenul placentar și macroglobulina, posedând activitate imunosupresive, pot inhiba răspunsul proliferativ al limfocitelor materne la celulele fetale genetic străine [140, 164].

Proprietățile specifice ale membranei amniotice determină cercetătorii și clinicienii de a utiliza amnionul în tratamentul leziunilor epiteliale în patologia organului vizual. Membrana amniotică se utiliza în calitate de stimulator biologic în tratamentul cheratitelor, corioretinitelor, opacifierilor corneei, de asemenea, se folosea ca material pentru acoperirea leziunilor oculare penetrante. Membrana amniotică se folosea în calitate de barieră între conjunctivă și cornee în tratamentul pterigionului pentru a preveni recidiva bolii. În prezent, multiple modificări ale acestei intervenții sunt îndeplinite pe scară largă de către medicii oftalmologi din diferite țări. S-a demonstrat eficiența înaltă a MA în cazurile de pterigion recidivant complicat cu sinblefaron [140, 164, 258].

Unii autori au efectuat studii comparative privind eficiența utilizării membranei amniotice, a transplantului conjunctival și administrarea preparatului citostatic mitomicina-C pentru a preveni reparația pterigionului. În opinia acestora, metoda cu transplantarea amnionului este cea mai eficientă [164].

Membrana amniotică a fost utilizată în prevenirea progresiei miopiei și în intervenții scleroplastice [140].

Au fost raportate rezultate impresionante despre utilizarea amnionului cu scopul de a reduce cicatricile excesive în zona intervențiilor tradiționale în glaucom și pentru a preveni

obstrucția lumenului distal al microdrenajelor [140]. Amnioplastia, de asemenea, se utilizează pentru consolidarea transplantului în cheratoplastie [254, 258, 261].

Transplantul din membrana amniotică se aplică cu succes în tratamentul diferitelor boli inflamatorii ale corneei. În metoda de cheratoplastie lamelară curativă membrana amniotică se utilizează un timp relativ mai îndelungat. Ca strat biologic pentru acoperire se întrebuințează diferite țesuturi: cornee cadaverică, capsulă fibroasă renală, grefe de tendon, materiale sintetice, etc. Cu toate acestea, în ultimul timp prioritate se acordă transplantului din amnion datorită calităților sale unice. Membrana amniotică este folosită cu succes pentru tratarea cheratitei profunde, ulceratiilor cu subțierea stromei și perforare acneică [140, 164].

Un rol important în patogeneza maladiilor corneene severe, care nu se supun tratamentului conservator, este acordat insuficienței celulelor-stem limbale. În normă, corneea, limbul și conjunctiva sunt acoperite de epiteliul cornean, limbal și conjunctival, respectiv, fiecare dintre care este strict diferențiat. Împreună acestea mențin integritatea ochiului. Epiteliul limbal reprezintă conexiunea anatomică între epiteliul cornean și conjunctival și conține celulele-stem ale epiteliului cornean. Prin urmare, leziunile cele mai severe ale corneei apar în cazurile în care există un număr semnificativ de epitelioците afectate și se extinde în zona limbală și în afara ei. Drept consecință, boala se caracterizează prin epitelizare scăzută, inflamație cronică a stromei corneene, cicatrici intense, vascularizație intensă și proliferarea epiteliului conjunctival. Cheratoplastia penetrantă în acest caz nu poate întotdeauna asigura integritatea epiteliului cornean deoarece cheratoplastia nu include în sine transplantarea celulelor-stem. Astfel, crește riscul de apariție a reacțiilor de incompatibilitate cu inflamare tisulară cronică.

Mai mulți autori au obținut rezultate bune prin folosirea materialului plastic din membrana amniotică asociată cu transplant alolimbal la pacienții cu deficit de celule-stem corneene demonstrat citologic care apare ca urmare a arsurilor chimice, în sindromul Stevens-Jonson, în necroza epidermică toxică, în pseudopemfigus etc. S-a demonstrat că la pacienții cu leziuni ușoare până la moderate, cu deficiență parțială de celule-stem, a fost suficient doar să se utilizeze transplantul din membrană amniotică. În toate cazurile s-a observat epitelizare rapidă, diminuarea neovascularizării și a inflamației [124, 140, 164].

Unii autori recomandă efectuarea acoperirii corneene cu amnion liofilizat după intervențiile cheratoplastice întrucât acesta determină o epitelizare excelentă și diminuează semnificativ edemul stromei și plierea membranei Descemet în comparație cu intervențiile fără transplantul amniotic [258, 261]. Autorii, de asemenea, remarcă faptul că după cheratoplastia lamelară suprafața corneei devine neregulată cu regiuni proeminente, mai pronunțate în regiunea suturilor. Acest fapt previne retenția filmului lacrimal pe suprafața corneei, deoarece una din condițiile retenției peliculei lacrimale este sfericitatea suprafeței corneene. Astfel,

pelicula lacrimală nu își îndeplinește funcția sa de protecție și nu creează condițiile necesare pentru epitelizarea rapidă a corneei. Acoperirea corneei cu MA liofilizată după cheratoplastia lamelară (CPL), cu instilații frecvente pentru stimularea regenerării corneei, face posibilă prevenirea acestui fenomen negativ.

Există mai multe rapoarte despre eficacitatea înaltă a membranei amniotice în tratamentul leziunilor combustionale oculare. Datorită proprietăților sale specifice, membrana amniotică stimulează epitelizarea și reduce intensitatea procesului inflamator, scurtează perioada de spitalizare [140, 164, 254, 258, 264]. Alți cercetători sunt de altă părere. Există o dependență marcată dintre termenele epitelizării corneei afectate, gradul de severitate și suprafața combustiei [254]. Majoritatea savanților susțin că utilizarea doar a transplantului din membrana amniotică este eficace numai în cazurile arsurilor ușoare. În cazul combustiilor oculare moderate și severe, concomitent cu utilizarea membranei amniotice, este necesară autotransplantarea limbului [254, 258].

În practica oftalmologică membrana amniotică este folosită atât în stare nativă, cât și conservată prin diferite metode. În calitate de conservant se utilizează soluție de clorocid de 2%, soluție de gelatină și apă distilată de 10%, soluție de verde de briliant de 0,25% cu alcool de 70%, soluție cloramină de 2%, soluție de formol de 1% [140, 164, 258].

Unii autori recomandă folosirea pentru chirurgia plastică a țesuturilor congelate, deoarece la temperaturile biocritice de păstrare țesuturile organismului își încetinesc autoliza [32, 140, 164, 258]. Acest proces se intensifică pe parcursul păstrării cu apariția schimbărilor calitative și cantitative ale metabolismului și formarea stimulatoarelor biogeni. Apariția acestora este cauzată de schimbarea condițiilor de viață și modificarea pe parcurs a coeficientului termic van Hoff pentru diferite enzime. Metabolismul schimbat creează produse intermediare necaracteristice, care, după întoarcerea țesutului la condiții normale, activează enzimele proprii organismului recipientului, le majorează potențialul energetic, fapt care afectează, în primul rând, capacitatea de resorbție, procesele de regenerare și organizare tisulară. Drept urmare, se formează substanțe active care permit țesuturilor să-și mențină viabilitatea în diferite condiții nefavorabile.

Studiul preparatelor placentare uscate efectuate de unii cercetători a demonstrat o activitate biologică mai mare a extractelor din țesutul uscat comparativ cu extractele din placenta naturală [140]. Autorii au descoperit lipsa nocivității complete a acestora la introducerea în organismul animal, resorbția implanturilor din țesuturile uscate nu a fost precedată de oricare procese inflamatorii. Alți cercetători au demonstrat că una dintre metodele cele mai economice și eficiente de conservare a materialului biologic este liofilizarea – uscarea în vid prin sublimare din starea congelată [140, 258, 261].

Metoda de liofilizare este utilizată cu succes pentru fabricarea și prelucrarea medicamentelor administrate pe scară largă în oftalmologie. Această tehnologie s-a folosit la crearea picăturilor oftalmice cu conținut de vitamine hidrosolubile [32, 188]. Cercetătorii au folosit liofilizarea pentru depozitarea preparatelor lipozomale ale streptomicinei [22], la fabricarea medicamentelor pentru corectarea disbacteriozei, la producerea formelor noi de imunoglobulină pentru administrare intravenoasă [182]; a fost elaborată o nouă tehnologie de liofilizare pentru crearea preparatelor oftalmice în bază de colagen. Metoda de liofilizare este utilizată pe scară largă în microbiologie pentru păstrarea îndelungată a bacteriilor, bacteriofagilor, mediilor și vaccinurilor. În plus, prin această metodă este posibilă menținerea viabilității diverselor specii de bacterii fiziologice până la 30 de ani și mai mult. În practica medicală clinică metoda de uscare în stare congelată este eficientă pentru păstrarea și crearea diferitor transplanturi. Unii savanți sunt de părerea că corneea liofilizată se prinde eficient, destul de rapid este înlocuită de către stroma corneeană a recipientului și în cele mai multe cazuri formează cicatrice transparentă, iar liofilizarea cu silicogel este o metodă simplă, accesibilă și eficientă pentru conservare [175, 190].

Țesuturile biologice uscate în vid din starea congelată au mai multe avantaje față de alotransplantele conservate prin alte metode [140, 164, 258]. Conținutul scăzut de apă le menține proprietățile bioplastice pentru o perioadă îndelungată de timp (5 ani și mai mult) la temperatura camerei. Folosirea metodei fizice de preparare a țesutului exclude necesitatea utilizării conservanților chimici care alterează compoziția biochimică și structura țesutului nativ.

Fedorova E.A. a folosit cu succes membrana amniotică în tratamentul bolilor inflamatorii ale corneei care a fost preparată prin metoda propusă de ea însuși – liofilizarea. Metoda de conservare prin liofilizare a amnionului merită cea mai mare atenție. Posibilitatea de sterilizare, de stocare pe termen lung la temperatura camerei, ușurința de transport și pregătirile preoperatorii minime simplifică mult utilizarea materialului donat conservat prin această metodă.

Analizând datele de mai sus selectate din literatura de specialitate, putem concluziona că, în pofida existenței multor metode moderne de tratament, problema bolilor inflamatorii ale corneei rămâne valabilă până în prezent. Un număr mare de publicații științifice sugerează că în diferite domenii ale medicinei se utilizează cu succes membrana amniotică datorită proprietăților sale biologice specifice. Prin urmare, studiul a avut ca scop nu numai studierea posibilității de a întrebuința MA conservată prin liofilizare în tratamentul bolilor inflamatorii ale corneei, dar și elaborarea metodei optime de fixare a MA la corneea lezată.

Majoritatea autorilor care folosesc MA accentuează că este extrem de dificil să se obțină fixarea îndelungată de cornee pentru utilizarea maximal posibilă a tuturor proprietăților amnionului. Cu toate acestea, după cum am menționat anterior, multe chestiuni referitoare la

membrana amniotică sunt pe departe de a fi rezolvate, nu există indicații clare pentru utilizarea și alegerea metodei optime de fixare a MA, nu există recomandări referitoare la managementul postoperatoriu al acestor pacienți. În prezent există foarte puține lucrări științifice cu referire la MA conservată prin liofilizare în tratamentul diferitelor boli ale corneei. Prin urmare, cu siguranță cercetările noi în acest domeniu vor fi importante pentru tratamentul patologiilor posibile ale corneei cu ajutorul amnionului.

În prezent există diferite metode de fixare a membranei amniotice de suprafața corneei. Noi vom analiza metodele de fixare a MA cel mai frecvent utilizate.

Se propune metoda de transplantare a MA cu fixare în straturile corneei. În acest scop cu cuțitul-destratificator s-a efectuat destratificarea circulară a corneei la limita defectului epitelial-stromal cu lățimea de 1,5–2,0 mm, iar cu ajutorul unei spatule s-a introdus amnionul în corneea destratificată. Fixarea transplantului a avut loc prin compresia straturilor corneene. Este, însă, evident faptul că destratificarea corneei cu spatula este un traumatism sever adițional la corneea deja afectată.

Alți autori au propus o metodă de fixare a amnionului de marginile defectului epitelial-stromal prin aplicarea a 10–12 suturi nodulare cu nailon 10-00. Această metodă, de asemenea, reprezintă un traumatism destul de grav suplimentar pentru corneea și prezintă risc de infiltrare și edem al marginilor plăgii cu necrotizarea lor ulterioară [258].

Unul dintre obiectivele utilizării MA în bolile corneei este inhibarea vascularizării datorită factorilor antihipoxic și antianginoid. Diferiți autori au propus de a plasa lentile de contact terapeutice pe partea superioară a amnionului pentru fixarea acestuia, însă acest fapt poate cauza dezvoltarea hipoxiei locale, care însăși poate iniția vascularizarea corneei. Trebuie remarcat faptul că fixarea lentilelor de contact nu este suficient de fiabilă [254, 258].

În anul 1999 s-a descris o nouă metodă de fixare de corneea a MA: introducerea amnionului sub conjunctiva deja decolată de la limbă cu fixarea ulterioară prin suturi [258]. Cu toate acestea, separarea conjunctivei cauzează tulburări circulatorii în zona limbală care reduce timpul de epitelizare și poate conduce la vascularizarea corneei [32, 140, 258].

Există o metodă de fixare a amnionului prin suturarea primului sau celui de-al doilea strat al MA de conjunctivă [254]. Dezavantajul acestei metode este durata scurtă de contact al MA cu corneea deoarece ambele membrane erup prin suturi deja la ziua a 5–7-a. Acest interval de timp nu este suficient pentru efectul terapeutic al MA pentru tratamentul proceselor ulcerose ale corneei deoarece nu se folosesc toate proprietățile valoroase și specifice ale amnionului.

Unii cercetători au propus tehnica „sandviș triplu” [140]. Pe fundul ulcerului se plasează câteva grefe din MA liofilizată rehidratată identice după dimensiuni cu defectul ulceros până la „umplerea acestuia”, iar ultima grefă se suturează la marginile ulcerului. Apoi corneea se

acoperă integral cu MA, care se suturează de conjunctivă. Autorii presupun că această metodă este cea mai optimă de fixare a MA în diverse procese inflamatorii ale corneei. Au fost raportate rezultate despre eficiența înaltă a acestei metode pentru reducerea vascularizației corneei. S-a observat, de asemenea, recuperarea rapidă a inervației corneene în diverse leziuni ulceroase. Din păcate în lucrarea respectivă nu sunt indicate termenele de contact al MA cu corneea pacientului, iar pentru a maximaliza efectul terapeutic este important de a obține cel mai intim contact dintre MA și corneea, pe când MA este într-atât de subțire încât chiar și un sandwich „triplu” nu poate garanta acest fapt. Trebuie de remarcat că această metodă este, de asemenea, destul de traumatică din cauza leziunilor suplimentare asupra țesutului cornean deja afectat.

Toate cele expuse mai sus argumentează necesitatea elaborării unor tehnici noi și cu impact redus de fixare pe termen lung a membranei amniotice în defecte corneene, în legătură cu care s-a propus de a efectua studiul nostru.

1.5. Concluzii la capitolul 1.

1. La momentul de față, bolile inflamatorii ale corneei reprezintă o problemă actuală a oftalmologiei moderne deoarece sunt atribuite la patologii grave ale ochiului, dificil de tratat și aproape întotdeauna finalizate cu diminuarea, iar deseori chiar pierderea vederii.
2. Creșterea numărului de tulpini de microorganisme rezistente la antibiotice utilizate frecvent, devierile semnificative în epidemiologia ulcerelor corneene, cât și majorarea ulcerelor de origine herpetică argumentează actualitatea problemei studiate.
3. Luând în considerare patomorfologia clinică, importanța majoră în obținerea unui efect pozitiv în urma tratamentului ulcerelor corneene o are atât utilizarea preparatelor etiopatogenetice, care acționează nemijlocit asupra factorului etiologic și asupra verigilor patogenetice, cât și a metodelor cu acțiune generală asupra organismului pentru ameliorarea statutului imun.
4. Tratamentul medicamentos contemporan al bolnavilor cu procese inflamatorii oculare nu este întotdeauna eficient. Ineficiența terapiei conservatoare impune elaborarea și implementarea metodelor chirurgicale noi, în special a celor de acoperire a corneei afectate.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Întru realizarea obiectivelor studiului au fost examinați 153 de pacienți cu ulcere corneene care s-au tratat în secția Oftalmologie IMSP SCR în perioada anilor 2004-2009.

2.1. Criteriile de includere a bolnavilor în studiu.

Criterii generale:

- bărbați și femei în vârstă de 20–70 ani;
- acordul în scris de a participa în studiu după informarea detaliată despre metoda și desfășurarea studiului.

Criterii oftalmologice:

- diagnostic confirmat de ulcer cornean.

2.2. Caracterizarea bolnavilor incluși în studiu.

Studiul a inclus 153 de bolnavi în vârstă de 20–70 ani cu ulcere corneene (vârsta medie – $55,2 \pm 6,5$ ani), dintre care 80 (52,3 %) – bărbați și 73 (47,7 %) – femei. Structura lotului de bolnavi conform vârstei este prezentată în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Structura lotului de bolnavi conform vârstei.

Numărul de bolnavi	Total	Vârsta (ani)				
		20-30	31-40	41-50	51-60	61-70
n	153	4	18	32	46	53
%	100,0	2,6	11,8	20,9	30,1	34,6

Din lotul general al bolnavilor studiați 2,6% dintre pacienți cuprindeau vârsta de 20-30 de ani, 11,8% – de 31-40 de ani. Începând cu vârsta de 41 de ani se observă o tendință spre majorare a numărului de îmbolnăviri de ulcer cornean. Un număr înalt de bolnavi cu ulcer cornean s-a dovedit a fi grupul cu vârsta 61-70 de ani – 34,6% din numărul general. Patologiile inflamatorii ale corneei s-au depistat mai frecvent la persoanele cu o vârstă ce depășea 50 de ani (64,7 %), fapt care poate fi explicat prin scăderea rezistenței generale a organismului la infecții, cât și cu apariția mai frecventă a cheratitelor pe fundalul ochiului afectat (traume, patologii, intervenții chirurgicale).

În tabelul 2.2 este prezentată structura lotului de pacienți incluși în studiu în dependență de durata patologiei corneene.

Tabelul 2.2. Structura lotului de bolnavi în dependență de durata patologiei.

Numărul de bolnavi	Total	Durata patologiei (zile)		
		Până la 5 zile	6-10	11-20
n	153	132	12	9
%	100,0	86,3	7,8	5,9

La majoritatea bolnavilor (132 – 86,3 %) examinați durata bolii s-a extins până la 5 zile, la 12 (7,8 %) - 6-10 zile, la 9 (5,9) – 11-20 de zile (tabelul 2.2), durata medie fiind de $6,5 \pm 1,5$ zile. Perioada de adresare pentru ajutor medical a pacienților de la debutul bolii a constituit 1-20 zile. Astfel se poate trage concluzia că una din posibilele cauze ale ulcerelor persistente, greu tratabile, poate fi adresabilitatea tardivă la medic a bolnavilor. Conform studiului nostru, acest fenomen a avut loc la 21 pacienți, ce a constituit 14,7% din cazuri.

În lucrare am utilizat clasificarea etiologică, patogenetică și semiologică elaborată de Academia Americană de Oftalmologie (2002).

Repartizarea bolnavilor examinați conform factorului etiologic este reprezentată în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Repartizarea bolnavilor examinați conform factorului etiologic.

Factorul etiologic	Numărul de pacienți (numărul de ochi)	
	Absolut (n)	Relativ (%)
Traumatism	49	32,0
Infecția cu virusul herpetic	32	20,9
Intervenții chirurgicale	29	19,0
Lentile de contact	20	13,1
Neidentificat	23	15,0
Total	153	100,0

Datele prezentate în tabelul 2.3 demonstrează că cel mai frecvent factor etiologic al ulcerului cornean a fost factorul traumatic (32,0%), iar infecția herpetică și intervențiile chirurgicale au avut frecvență practic identică (20,9% și 19,0%, respectiv). A fost stabilit, de asemenea, că lentilele de contact au provocat ulcerul cornean în 13,1% din cazuri. Factorul etiologic nu a putut fi stabilit în 15,0% din cazuri, fapt care poate fi explicat prin dificultăți în diagnosticul diferențial în acest grup de patologii și prin polimorfismul manifestărilor clinice ale aceleiași infecții.

În tabelul 2.4 este prezentată structura microflorei depistate în frotiul din sacul conjunctival la pacienții incluși în studiu.

Din datele prezentate în tabelul 2.4 este evident că în 30,7% din cazuri (47 bolnavi) ulcerul cornean a fost cauzat de floră patogenă, de floră condiționat-patogenă – în 45,1% din cazuri (69 bolnavi) și doar în 9,2% (14 bolnavi) – de floră mixtă. Lipsa creșterii a fost înregistrată în 15% cazuri (23 pacienți) dintre 153 de bolnavi examinați.

Tabelul 2.4. Structura microflorei în frotiul sacului conjunctival la bolnavii incluși în studiu.

Microflora	Numărul de bolnavi	
	Absolut (n)	Relativ (%)
Patogenă:	47	30,7
Condiționat-patogenă:	69	45,1
Mixtă:	14	9,2
Lipsa creșterii:	23	15,0
Total	153	100,0

În tabelul 2.5 este prezentată structura pacienților examinați conform formei nosologice a ulcerului cornean.

Tabelul 2.5. Structura pacienților examinați conform formei nosologice a ulcerului cornean.

Forma nosologică	Numărul de pacienți (numărul de ochi)	
	Absolut (n)	Relativ (%)
Cherato-uveită cu ulcer cornean	35	22,9
Cheratitis herpetică ulceroasă	11	7,2
Cheratitis trofică	8	5,2
Ulcer cornean profund	82	53,6
Ulcer cornean în boli de sistem	17	11,1
Total	153	100,0

Din rezultatele obținute în studiu putem concluziona că cea mai frecventă formă nosologică a ulcerului cornean este ulcerul cornean profund (82 cazuri, 53,6 %), urmat de ulcerul în cheratouveită (35 cazuri, 22,9 %). Ulcerele în cheratita herpetică și trofică s-au întâlnit cu o frecvență relativ similară (7,2 % și 5,2 %, respectiv). În bolile de sistem patologia corneei s-a determinat în 11,1 % din cazuri.

2.3. Metodele clinice.

Toți bolnavii au fost examinați conform schemei standard de examinare oftalmologică care include: colectarea minuțioasă a anamnezei, vizometria cu corecție optică și fără, examenul biomicroscopic al segmentului anterior, colorarea cu fluoresceină, determinarea sensibilității corneei, oftalmoscopia, determinarea producției lacrimii prin testul Schirmer, tonometria palpatorie și determinarea frecvenței critice de omogenizare a clipirilor (FCOC). De asemenea, au fost efectuate probe adiționale: colorarea cu Bengal-Roz, fotoînregistrarea, examenul ocular ultrasonografic, cercetarea frotiurilor conjunctivale. Severitatea cheratitelor ulceroase s-a determinat conform scalei Parmar P. [258].

Tabelul 2.6. Scala Parmar P. de apreciere a severității cheratitelor ulceroase.

Indicele	Descrierea	Scorul în puncte
1. Caracterizarea defectului ulceros:		
Localizarea	- periferică - paracentrală - centrală	1 2 3
Dimensiunile	- până la 2 mm - 2,1-5 mm - 5,1-7 mm - mai mult de 7 mm	1 2 3 4
Profunzimea defectului	- până la 1/3 din grosimea corneei - 1/2-2/3 din grosimea corneei - mai mult de 2/3 din grosimea corneei	1 2 3
Prezența complicațiilor	- neovascularizare, hipertensiune oculară, formarea sinechiilor, cataractă complicată; - descemetocel, perforarea corneei - decolarea tunicilor, endoftalmită, panoftalmită	1 2 3
2. Reacția inflamatorie în camera anterioară a ochiului	- 5-10 celule în câmpul de vedere - până la 50 de celule în c/v, opalescență, precipitate - mai mult de 50 de celule în c/v, bride fibrinoase, hipopion	1 2 3
Maxim		16

În dependență de punctajul acumulat conform scalei Parmar la 90 de pacienți (58,8%) s-a stabilit severitate moderată (4-8 puncte) și la 63 de pacienți (41,3 %) – majoră a afecțiunii (9-12 puncte).

Drept criterii ale evoluției pozitive s-au considerat dispariția sindromului cornean, resorbția maselor necrotice și a infiltrării stromei corneene, resorbția hipopionului, epitelizarea corneei, majorarea acuității vizuale.

Colectarea anamnezei s-a efectuat conform protocolului standard, au fost analizate documentele medicale cu privire la tratamentele efectuate de către pacient până la includerea în studiu.

Sensibilitatea corneei s-a determinat prin metoda Radzihovschi cu firul de păr (Radzihovschi B.L., 1961).

Tuturor pacienților a fost efectuată ecografia pentru a aprecia profunzimea camerei anterioare, starea corpului vitros și a tunicilor globului ocular.

Lacrimația a fost evaluată cu ajutorul probei Schirmer care se bazează pe proprietățile absorbitive ale hârtiei de filtru. În studiu am utilizat benzile-test ale firmei Bausch&Lomb. Pacientul a fost rugat să privească în sus, cu degetele unei mâini se trăgea în jos pleoapa inferioară, iar cu a doua mână atent se plasa capătul scurt și încovoiat al benzii în unghiul lateral al fantei palpebrale. Partea scurtă încovoiată a benzii atingea fundul sacului conjunctival, iar curba – marginea pleoapei inferioare. Proba se efectua simultan la ambii ochi. Benzile se extrăgeau după 5 minute și se măsura lungimea părții umectate a acestora de la curbura (norma – umectarea benzii nu mai puțin de 23 mm în 5 minute) [258].

Acuitatea vizuală s-a apreciat în timpul examenului primar, pe parcursul perioadei de observare și în perioada de convalescență. Indicii acuității vizuale, la debutul studiului, variaua la pacienți de la percepția luminii până la 0,4. La majoritatea bolnavilor (134 – 87,5%) acuitatea vizuală nu depășea 0,02.

Studiul acuității vizuale a depistat următoarele (fig. 2.1): majoritatea bolnavilor (78 – 50,9%) aveau acuitatea vizuală în limitele $1/\infty$ p.l.c - 0,01 și 59 de pacienți (36,6%) – în limita 0,02 – 0,04. La 9 (5,9%) aceasta a fost 0,05 - 0,07, la 7 (4,7%) – 0,08 - 0,1 și la 3 (1,9%) – 0,2-0,4.

Indicii acuității vizuale la pacienții incluși în studiu sunt prezentate în figura 2.1.

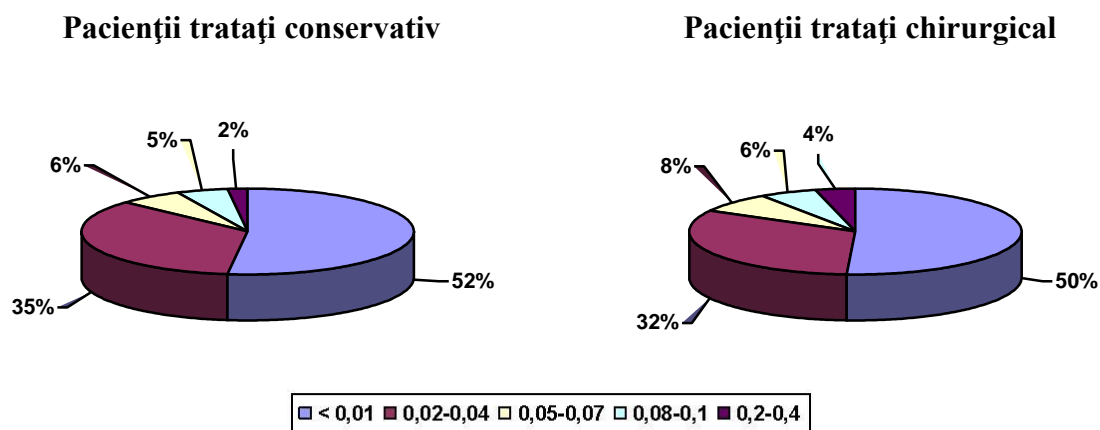


Figura 2.1. Ponderea acuității vizuale la pacienții incluși în studiu în dependență de tratamentul aplicat.

Diagnosticul de ulcer cornean a fost stabilit în baza tabloului clinic caracteristic: sindrom cornean pronunțat, injectare mixtă a globului ocular, necroză cu formarea unui defect tisular cornean cu infiltrație marginală de diferite dimensiuni și profunzime confirmat prin vopsirea cu fluoresceină.

Diagnosticul de cheratoiridociclită s-a stabilit în baza acuzelor pacienților la dureri, lacrimație, fotofobie, diminuarea acuității vizuale și prezenței următoarelor semne clinice: hiperemia și edemul stromei irisului, depuneri de fibrină pe acesta, reacție exsudativă de diferit grad în camera anterioară a ochiului și în corpul vitros, prezența precipitatelor pe cornee și cristalin, a sinechiilor posterioare și defectelor stromale corneene.

Cheratitele herpetice se caracterizau prin lacrimare abundentă, fotofobie, diminuare bruscă a vederii, sensibilitate corneană redusă și fenomene dureroase. Majoritatea cazurilor aveau caracter recidivant. S-a depistat infiltrația straturilor corneene și ulcerare ulterioară.

Indicii microcirculației au fost studiați cu ajutorul metodei LASER dopplero-fluometrice la aparatul LAKK-01 (HIII, «ЛАЗМА», Federația Rusă). Înregistrarea dopplerogramei se efectua pe pielea suprafeței externe a antebrațului stâng în apropierea articulației radiocarpiene (zona Zaharin-Ghed). Prin metode analitice computerizate s-au determinat indicii microcirculației și ai analizei spectrale a parametrilor amplitudei și frecvenței undulațiilor fluxului sanguin bazal.

Pentru aprecierea eficacității clinice a tratamentului administrat am utilizat formula criteriului de eficacitate clinică (2.1).

$$CE = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d} \quad (2.1)$$

unde: CE – criteriul de eficacitate clinică;
a – numărul de bolnavi cu expresivitatea simptomului de 1 punct;
b – numărul de bolnavi cu expresivitatea simptomului de 2 puncte;
c – numărul de bolnavi cu expresivitatea simptomului de 3 puncte;
d – numărul de bolnavi fără manifestări simptomatice.

2.4. Metode de laborator.

Metodele de diagnostic de laborator s-au utilizat cu scop de observare în dinamică și de apreciere obiectivă a intensității simptomelor clinice la bolnavii cu ulcere corneene. Pentru a evalua eficiența preparatelor medicamentoase se efectuau examinările biochimice și clinice generale.

Concentrația proteinei-C reactive a fost determinată prin metoda latex-test aglutinare cu utilizarea slide-cartelelor pentru testarea probelor și a setului de reactive DAC - Spectro Med. S.R.L. Seromucoïdul și acidul sialic au fost apreciate conform metodelor standard.

Pentru a evalua intensitatea peroxidării lipidice (POL) și activitatea sistemului antioxidant (SAO), au fost determinate: activitatea antioxidantă totală (AAT), activitatea catalazei (CAT) și a superoxid-dismutazei (SOD). Intensitatea POL a fost estimată prin conținutul în sânge al dialdehidei malonice (DAM).

Determinarea activității catalazei (CAT) se bazează pe proprietatea enzimei de a cataliza reacția de scindare a moleculei de H_2O_2 în H_2O și O_2 . La adăugarea molibdatului de amoniu în amestecul de reacție acesta formează cu H_2O_2 un compus colorat în galben. În procesul reacției enzimatic pe măsura descompunerii H_2O_2 are loc decolorarea amestecului de reacție. Gradul decolorării într-o anumită perioadă de timp corelează cu activitatea fermentului și poate fi estimat spectrofotometric [60].

Sucesiune operațională:

În microcuvele fotometrice ale analizorului biochimic "FP-901", Finlanda, se măsoară 0,02 ml material de cercetat (ser sanguin diluat de 10 ori, masă eritrocitară diluată de 100 ori), se suplimentează 0,68 ml soluție de 0,03% H_2O_2 . În probele de control în loc de H_2O_2 se adaugă aceeași cantitate de apă distilată. Paralel se pregătește o proba de referință, care conține numai H_2O_2 și apă distilată. Probele se incubează strict 10 min la $37^\circ C$, apoi se adaugă 0,3 ml soluție de 4% molibdat de amoniu, se agită și se măsoară densitatea optică la 410 nm contra controlului. Se calculează diferența între densitatea optică a probei de referință și celei experimentale. Calcularea activității enzimatic se efectuează utilizând curba de calibrare și se exprimă în μmol pe s la 1 g de țesut ($\mu mol/s \cdot g$) sau în μmol pe s la 1 l ser ($\mu mol/s \cdot l$).

Activitatea superoxid-dismutazei (SOD) a fost estimată prin metoda colorimetrică [60].

Principiul metodei constă în inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat (FMS) și $NADH^+$ sub acțiunea SOD. În urma reducerii NBT se formează nitroformazanul de culoare albastră, intensitatea căreia este proporțională cu cantitatea de NBT redus. Gradul de inhibiție a acestui proces depinde de activitatea enzimei.

Sucesiune operațională:

Prelucrarea preliminară a eritrocitelor. Eritrocitele sunt spălate cu soluție fiziologică (0,9% NaCl) prin centrifugări repetate. Apoi, la 0,1 ml eritrocite, anterior hemolizate și diluate de 10 ori cu soluție-tampon Tris-HCl 0,005 M (pH 7,4), se adaugă 0,025 ml etanol și 0,015 ml cloroform (sau 0,04 ml amestec etanol:cloroform 5:3). Se amestecă minuțios și se centrifughează 7 min la 3000 tur/min. Apoi, în microcuvele fotometrice ale analizorului biochimic "FP-901" se măsoară 0,02 ml supernatant incolor și transparent, se suplimentează 0,4 ml mediu de incubație, compus din 0,033 mmol EDTA, 0,41 mmol tetrazolium nitroblue (NBT), 0,01 mmol FMS în soluție-tampon fosfat 0,1 M cu pH 7,8. Se măsoară densitatea optică inițială E_0 la 540 nm. Reacția de reducere a NTB se inițiază prin adăugarea a 0,05 ml soluție 0,8 mmol $NADH_2$. Mediul de reacție

se incubează timp de 5 min la $t=37^{\circ}\text{C}$. După expirarea timpului fixat se înregistrează densitatea optică (E_1). Se determină diferența între valorile densității optice înregistrate la prima și la cea de-a doua măsurare ($\Delta E_{\text{exp}} = E_1 - E_0$). Cu proba martor se operează în mod similar, însă ea nu conține materialul biologic, deci este lipsită de enzimă și aici nu are loc inhibiția procesului de reducere a NTB. Activitatea enzimei se determină în baza curbei de calibrare și se exprimă în nmol pe s la 1 g de Hb (nmol/s·g Hb).

Determinarea produsului final al peroxidării lipidelor - dialdehidei malonice (DAM) se bazează pe proprietatea acesteia de a forma cu acidul tiobarbituric un complex trimetic (CT) colorat, intensitatea căruia este direct proporțională cu concentrația DAM în proba cercetată [60].

Sucesiune operațională:

Într-o eprubetă de centrifugare se introduc succesiv 0,2 ml ser sanguin, 1,0 ml soluție de acid tiobarbituric (ATB) 0,7% și 1,5 ml 1% soluție H_3PO_4 . Conținutul eprubetei se agită, se astupă cu un dop de sticlă și se introduce în baia de apă clocotită pe 60 min. Ulterior proba se răcește sub un jet de apă rece, se adaugă 3 ml butanol pentru extracția CT, se agită riguros și se centrifughează 7 min la 3000 tir/min. Se măsoară absorbția fazei organice la 535 nm la spectrofotometru SF-46. Calculul se efectuează reeșind din coeficientul molar de extincție al DAM - $1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Nivelul ceruloplasminei serice a fost apreciat prin metoda colorimetrică [60].

Principiul metodei se bazează pe faptul, că ceruloplasmina, posedând proprietăți oxidative, catalizează reacția de oxidare a p-fenilendiaminei. În rezultatul reacției se formează compuși de culoare albastră-violetă. Intensitatea colorației corelează cu activitatea enzimei și se estimează spectrofotometric.

Sucesiune operațională:

În microcuvele fotometrice ale analizorului biochimic "FP-901" se măsoară 0,01 ml material de cercetat (ser sanguin), se suplimentează 0,55 ml soluție-tampon acetat, pH 5,5 și 0,1 ml soluție de 0,5% p-fenilendiamină. Probele de control se pregătesc în mod similar, însă la ele înainte de incubare se adaugă 0,2 ml soluție de 3% de NaF. Probele se incubează 60 min la 37°C , apoi în probele experimentale se adaugă 0,2 ml soluție 3% NaF, se agită minuțios și toate probele se incubează 30 min la 4°C . Se măsoară densitatea optică la 530 nm contra controlului. Calcularea cantității de ceruloplasmină se efectuează utilizând curba de calibrare și se exprimă în miligrame la 1 l de ser (mg/l)

Determinarea tripsinei se bazează pe reacția de scindare a substratului sintetic incolor - N- α -benzoil arginină-p-nitroanilidă (BAPNA) cu eliberarea p-nitroanilinei care are o culoare

galbenă. Intensitatea colorației galbene corelează cu activitatea enzimei și se estimează spectrofotometric [125, 263].

Sucesiune operațională:

În microcuvele fotometrice ale analizorului biochimic "FP-901" se măsoară 0,025 ml material de cercetat (ser sanguin), se suplimentează 0,025 ml soluție 0,9% NaCl și 0,4 ml soluție de 0,02% BAPNA. Microcuvele se agită și se incubează 60 min la 37°C. După terminarea incubației pentru stoparea reacției se adaugă 0,05 ml soluție 0,5 M acid clorhidric și se agită. Se înregistrează densitatea optică a mediului de reacție la 410 nm față de proba martor, care este pregătit în mod similar ca și proba de cercetat, acidularea mediului fiind însă produsă până la incubație. Calcularea activității enzimei se efectuează reeșind din curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ai soluției standard de p-nitroanilină și se exprimă în nmol pe s la 1 l ser (nmol/s·l).

Cuantificarea citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-8, TNF α) în sângele venos a fost efectuată prin metoda ELISA [125], folosind sistemele de test-diagnostic ale Companiei „Протеиновый контур” și „Цитокин” (Sankt Petersburg), prin metoda descrisă de producător.

Pentru referință, indicii dați au fost examinați la 10 persoane condiționat sănătoase. Concentrațiile citokinelor la persoanele condiționat sănătoase au fost: IL-1 β – 21,8 \pm 2,4 pg/ml; TNF α – 14,9 \pm 2,7 pg/ml; IL-8 – 72,8 \pm 5,2 pg/ml.

În calitate de material pentru studiul imunității celulare a servit sângele periferic. Componenta celulară a imunității a fost apreciată prin numărul total al T-limfocitelor (CD3+), al subpopulațiilor acestora – T-helperi/inductori (CD4+) și T-supresori/killeri (CD8+), B-limfocitelor (CD22+), celulelor-NK (CD16+), valoarea indicelui imunoreglator (CD4+/CD8+)

Spectrul limfocitar a fost studiat prin metoda luminescent-serologică. Această metodă constă în aprecierea imunoglobulinelor specifice de suprafață. Pentru efectuarea acestei metode este necesar de separat limfocitele din sânge. Suspensia de limfocite vii se amestecă cu conjuganții anticorpilor către imunoglobulinele de suprafață și fluorocrom și se incubează timp de 20-30 de minute, după care se numără celulele fluorescente sub microscop [244].

Componenta umorală a sistemului imun a fost caracterizată prin valorile serice ale imunoglobulinelor (Ig) claselor A, M și G. Indicii imunității totale au fost studiați până și după 7 și 14 zile de tratament [125].

Pentru aprecierea eficacității locale a tratamentului la pacienții examinați s-a studiat numărul celulelor imuno-competente, activitatea fagocitară a neutrofilelor (indicele fagocitar – IF) în lavajele oculare, nivelul imunoglobulinei A (sIgA) secretorii în secretul ulceros. Indicii dați au fost studiați inițial, la a 7-a și la a 14-a zile de tratament conservativ sau postoperator [60, 125].

Pentru aprecierea agentului patogen s-a efectuat examenul bacteriologic cu studierea cantitativă și calitativă a microflorei din frotiul conjunctival la începutul tratamentului.

2.5. Design-ul studiului.

Pentru stabilirea etiologiei, patogenezei și a influenței diferitor scheme de tratament conservativ și chirurgical asupra evoluției patologiei cei 153 de pacienți incluși în studiu au fost repartizați în 3 loturi care au efectuat tratament conservativ și în 2 loturi care au efectuat tratament chirurgical.

Design-ul studiului este prezentat în fig. 2.2.

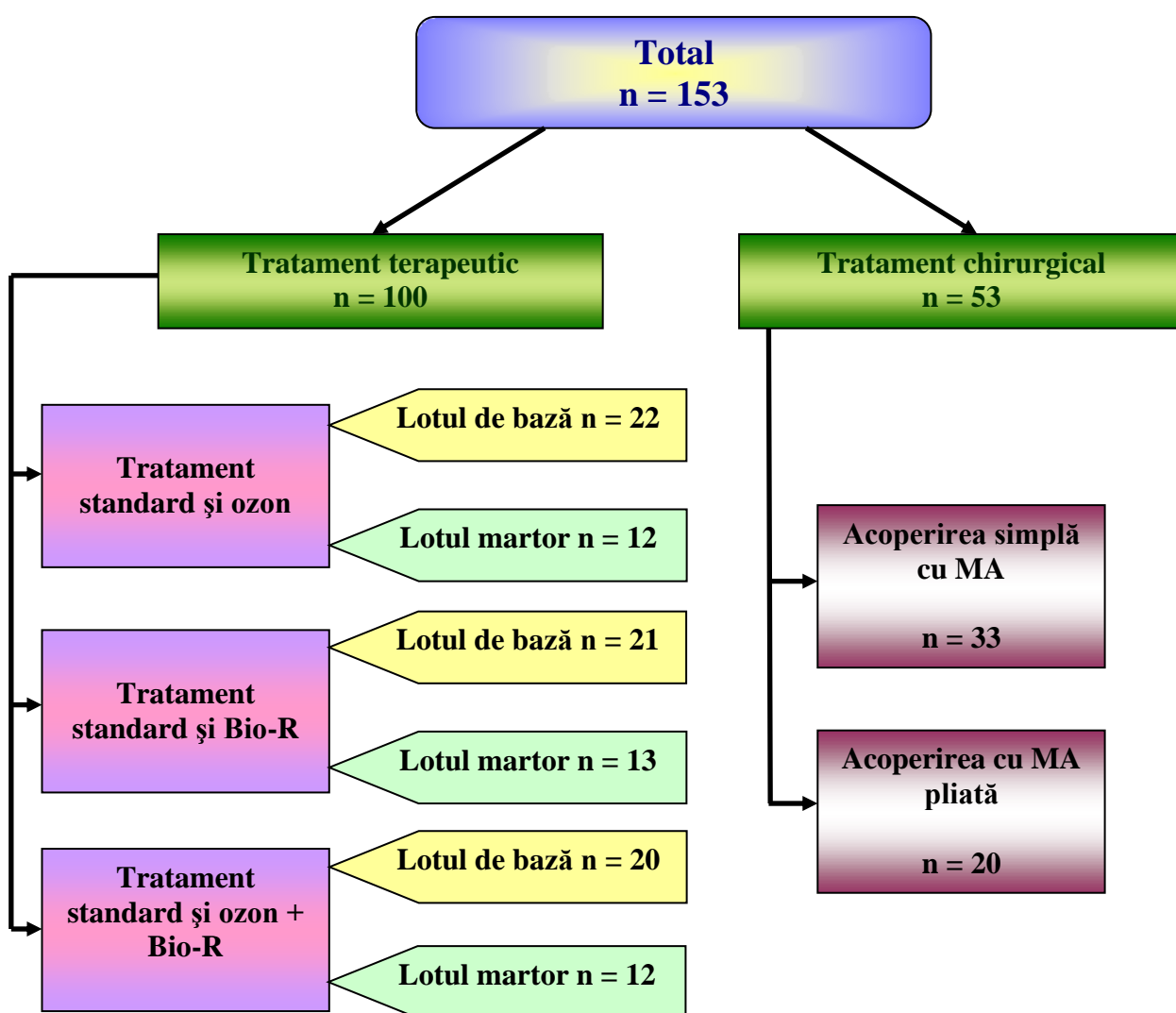


Figura 2.2. Design-ul studiului.

Pacienții care au efectuat tratament conservativ au fost divizați în loturi de bază, care adițional la tratamentul standard administrau soluție ozonată, Bio-R sau combinația soluție ozonată + Bio-R, și în loturi martor care administrau doar tratamentul standard.

Tratamentul standard al ulcerului cornean constituia din administrarea locală și/sau sistemică a preparatelor antibacteriene, antiinflamatoare și desensibilizante, cât și preparate dezintoxicante și regeneratorii.

Ozonul medicinal se administra sub formă de soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului 2-4 mg/l. Soluția ozonată s-a administrat în 7 cure de infuzii intravenoase a câte 500 ml și în injecții subconjunctivale a câte 1 ml o dată în zi pe parcursul perioadei de tratament.

Preparatul Bio-R se obține prin tehnologii originale de sinteză orientată, extragere succesivă, fracționare și purificare a principiilor bioactive din biomasa algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. Bio-R reprezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare, regenerante, ce stabilizează membranele lisosomale și celulare. Aminoacizii, microelementele (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr) și oligopeptidele, care intră în componența sa, stimulează procesele de regenerare ale țesuturilor și influențează pozitiv imunitatea celulară și umorală.

Preparatul Bio-R era administrat sub formă de soluție de 0,5%, combinat cu colir de antibiotic de 5-6 ori pe zi pe durata tratamentului, în paralel s-au administrat injecții subconjunctivale de 1 ml timp de 1 săptămână.

Toți pacienții din loturile martor administrau doar tratamentul de bază.

În dependență de metoda chirurgicală aplicată, bolnavii au fost repartizați în 2 loturi:

- **lotul I** (33 bolnavi – 33 ochi) a inclus pacienți care au efectuat acoperire simplă unistratificată a corneei cu membrană amniotică liofilizată, acoperită ulterior cu lentilă de contact moale;
- **lotul II** (20 bolnavi – 20 ochi) – pacienți care au beneficiat de acoperire cu membrană amniotică liofilizată pliată.

Indicații pentru AMAP a corneei:

- lipsa efectului pozitiv de la terapia conservativă pe parcursul a 3 zile de la debutul tratamentului în staționar;
- progresarea procesului patologic în cornee cu afectarea totală ulterioară a acesteia;
- ulcere persistente care servesc drept poartă de intrare pentru infecția secundară care, la rândul ei, poate fi cauza pierderii ochiului;
- lipsa materialului transplantologic pentru cheratoplastia penetrantă;
- cazuri, când nu este posibilă intervenție chirurgicală majoră;
- transplant cornean transparent cu defect epitelial persistent.

Contraindicație pentru AMAP a corneei: perforația ulcerului cornean.

Tehnica acoperirii simple a corneei cu membrana amniotică.

Din membrana amniotică liofilizată s-a modelat un lambou din MA de mărimea corneei, care s-a aplicat pe defectul cornean cu stratul epitelial în sus și se fixa prin 4 suturi de nailon 10-00 de conjunctivă și episcleră paralimbal, cu acoperire ulterioară cu lentilă de contact moale (fig. 2.4).

Biotransplantul se lasă pe o perioadă de 10 zile, după care se înlătură și se urmărește procesul de recuperare.

Tehnica acoperirii corneei cu membrana amniotică pliată.

Ulcerul cornean se curăță paleativ de mase necrotice și fibrină prin badijonarea cu betadină. Se modelează un lambou de MA după mărimea defectului cornean și se aplică cu partea epitelială în sus cu fixare ulterioară a MA de cornee cu suturi separate 10-00, acestea fiind dispuse la 2 mm distanță (fig. 2.5). Până la aplicarea ultimei suturi în ulcer se introduceau cu ajutorul spatulei un lambou de MA dublu pliată pregătită provizoriu. Se aplică ultima sutură. Deasupra se acoperă cu un lambou de MA, mărimea căruia varia în dependență de starea corneei, care se fixa cu suturi separate sau surjet cu nailon 10-00.

2.6. Metodele de prelucrare statistică.

Toate datele sunt prezentate ca $M \pm m$.

Veridicitatea diferențelor dintre indicii cantitativi omonimi în cadrul lotului a fost determinată folosind criteriile par t-Student și Wilcoxon. Pentru evaluarea diferențelor de performanță în cadrul lotului, a fost folosit testul ANOVA. Diferențele au fost considerate statistic veridice pentru $p < 0,05$. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe „Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.”.

AmbioDry²

Processed Human Amniotic Membrane Allograft
For Human Transplantation

- Contains one (1) sterilized, dehydrated human amniotic membrane tissue graft.
- Single patient use only. Discard unused material.
- DO NOT RESTERILIZE.
- Refer to package insert for detailed instructions for use.
- Store at controlled room temperature of 10° to 29° C (50° to 85° F).
- Processed in the United States.

Caution: Federal law restricts this unit to sale by or on the order of a physician.

For Customer Service or questions regarding this product, please contact

IOP Inc.

3184-B Airway Avenue
Costa Mesa, CA 92626 USA
1-800-535-3545
714-549-1185
Fax: 714-549-0557

AmbioDry and AmbioDry² are trademarks of OXTO Ophtho, Inc. © 2006, OXTO Ophtho, Inc. All rights reserved.

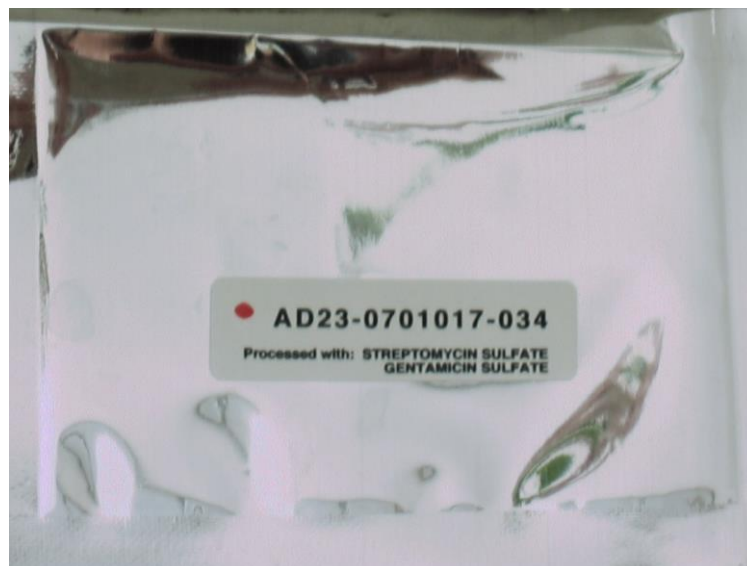
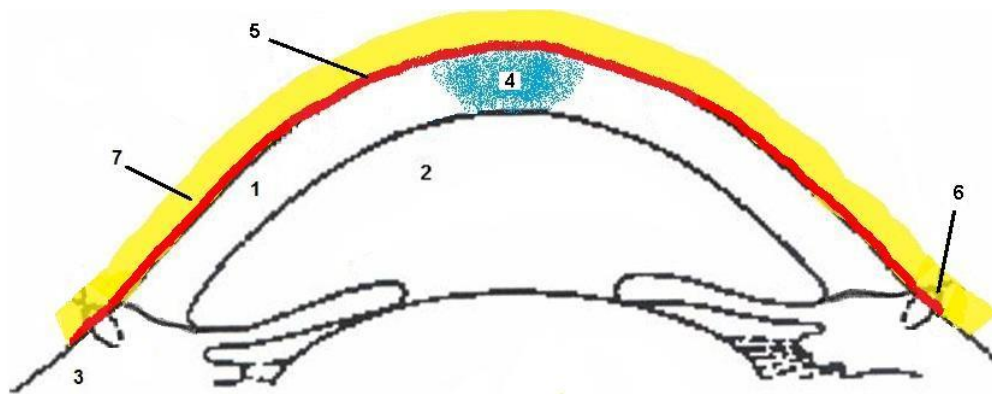
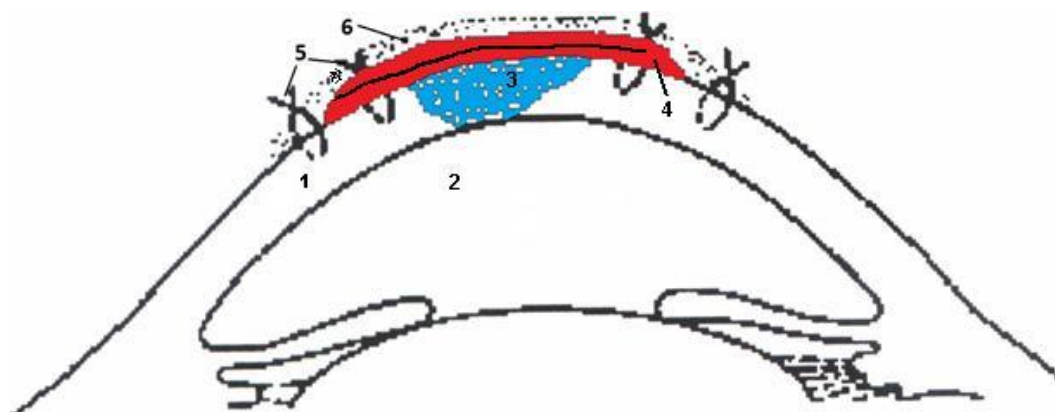


Figura 2.3. Ambalajul membranei amniotice liofilizate.



- | | |
|------------------------|-------------------------|
| 1 – corneea; | 5 – membrană amniotică; |
| 2 – camera anterioară; | 6 – suturile; |
| 3 – sclera; | 7 – lentila de contact. |
| 4 – defectul ulceros; | |

Figura 2.4. Schema acoperirii simple cu membrană amniotică a ulcerului cornean.



- | | |
|------------------------|--|
| 1 – corneea; | 4 – lamboul dublu pliat de membrană amniotică; |
| 2 – camera anterioară; | 5 – suturile; |
| 3 – defectul ulceros; | 6 – lambou din membrană amniotică. |

Figura 2.5. Schema acoperirii MA pliată a ulcerului cornean.

3. EFICACITATEA DIFERITOR SCHEME DE TRATAMENT CONSERVATIV AL PACIENȚILOR CU ULCER CORNEAN

O abordare nouă în tratamentul ulcerelor corneene este tratamentul intensiv cu utilizarea preparatelor antibacteriene, antiinflamatoare, desensibilizante, cât și a preparatelor care ameliorează trofica și regenerarea. Pentru obținerea unui rezultat terapeutic satisfăcător este necesar de a introduce în schema de tratament nu numai preparate cu acțiune etiopatogenetică, care acționează asupra factorului etiologic al bolii și a proceselor inflamatoare corneene, dar și cele care acționează asupra sănătății generale a organismului în scopul menținerii și potențării sistemului imun.

La 100 de bolnavi cu ulcer cornean (bărbați – 50, femei – 50) a fost studiată dinamica procesului inflamator, a dimensiunilor defectului ulceros și a rezultatelor diferitelor scheme terapeutice propuse. Din numărul total de bolnavi, la 60 (60 %) procesul patologic a avut evoluție moderată, iar la 40 (40 %) – evoluție severă. În rezultatul randomizării, cei 100 pacienți au fost repartizați în 3 loturi: I lot (n=34), dintre care 22 pacienți (lotul de bază) administrau soluție fiziologică ozonată suplimentar la tratamentul de bază, lotul martor (n=12) – doar tratament de bază; lotul II (n=34): lotul de bază (n=21) – administra preparatul adaptogen Bio-R suplimentar la tratamentul de bază, lotul martor (n=13) – doar tratament de bază; lotul III (n=32): lotul de bază (n=20) – administra combinația soluției ozonate asociată cu Bio-R suplimentar la tratamentul standard, lotul martor (n=12) – tratament de bază. Loturile de pacienți au fost comparabile conform vârstei și sexului.

3.1. Dinamica simptomelor clinice, a procesului inflamator și a dimensiunilor defectului ulceros sub influența tratamentului suplimentat cu soluție ozonată.

În studiu au fost incluși 34 de bolnavi (34 de ochi) cu ulcer cornean (18 bărbați, 16 femei), cu vârsta medie de $56,4 \pm 2,8$ ani.

Bolnavii cu ulcere corneene au format 2 loturi comparabile. Lotul de bază a inclus 22 de pacienți (22 de ochi) care, suplimentar la tratamentul de bază, au administrat soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului 2-4 mg/l. Soluția ozonată se administra intravenos de 2-3 ori pe săptămână și în injecții subconjunctivale – 1 ml. Dintre pacienții acestui lot, la 12 (54,5%) procesul patologic a avut evoluție moderată și la 10 (45,5%) – evoluție severă. Lotul martor a inclus 12 pacienți (12 ochi) cu ulcer cornean care au primit doar farmacoterapia tradițională. Dintre aceștia, la 7 (58,3%) procesul patologic avea evoluție severă, la 5 (41,7%) pacienți – severitate medie. Ulcerele corneene au avut etiologie diversă: traumatică – 32,4%, herpetică –

20,6%, intervenție chirurgicală – 17,6%, lentile de contact – 14,7%, iar în 14,7% din cazuri factorul patogenetic al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.

Rezultatele examenului bacteriologic al florei din sacul conjunctival al pacienților cu ulcer cornean sunt prezentate în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Caracterul microflorei în sacul conjunctival al bolnavilor cu ulcer cornean.

Microflora		Lotul de pacienți	
		De bază (n = 22)	Martor (n = 12)
Patogenă:	abs.	7	4
	%	31,8	33,3
Condiționat-patogenă:	abs.	9	5
	%	40,9	41,7
Mixtă:	abs.	1	1
	%	4,6	8,3
Lipsa creșterii:	abs.	5	2
	%	22,7	16,7

Datele prezentate în tabelul 3.1 indică faptul că în loturile de bază și de control flora patogenă s-a depistat într-un număr de cazuri practic identic. În structura florei patogene cea mai mare parte o constituiau Staph. aureus – la 50,0% dintre pacienții lotului de bază și la 41,7% dintre pacienții lotului martor, și Str.viridans – la 27,3% și 25,0%, respectiv. În celelalte cazuri flora a fost destul de variată: Corinebacterium – la 9,1%, Cl. Pneumoniae – la 9,1%, E.faecium – la 4,5% dintre pacienții din lotul de bază. În lotul martor s-au depistat: Corinebacterium – la 8,3%, Cl.Pneumoniae – la 16,6%, E.faecium – la 8,3% dintre bolnavi. Dintre microorganismele condiționat-patogene s-au depistat: Staph. epidermidis – în 63,6% din cazuri din lotul de bază și în 66,6% din cazuri din lotul martor, E. coli – în 22,7% și 25% din cazuri, respectiv, Pr. vulgaris – în 9,1% și 8,3% din cazuri, respectiv. Este necesar de accentuat că creșterea florei nu a fost depistată în 22,7% din cazurile din lotul de bază și la 16,7% dintre bolnavii din lotul martor.

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, a fost practic identic la pacienții din ambele loturi incluse în studiu, fără diferențe majore, fiind prezente sindromul cornean pronunțat, infiltratul stromal cu ulcer înconjurat de edem cornean și reacție inflamatorie moderată sau severă în camera anterioară. La majoritatea bolnavilor (26 ochi, 76,4%) ulcerul au fost situate în centrul corneei sau paracentral pe 2/3 din suprafața ei. Marginile ulcerelor erau infiltrate sau edemațiate, dimensiunile zonei infiltrate variau între 2 și 6 mm. Dimensiunea medie a ulcerelor corneene constituia $4,2 \pm 2,1$ mm.

Schemele de tratament utilizate în loturile de bază și martor au avut efect pozitiv asupra sindroamelor clinice, însă intensitatea și durata acestora a fost diferită în dependență de tratamentul efectuat. Incluziunea soluției ozonate în tratamentul complex al bolnavilor de ulcer

cornean a determinat cuparea sindromului cornean la ziua a $5,5 \pm 0,17$ de tratament, pe când tratamentul de bază – ziua a $8,7 \pm 0,16$, diferențele între indici fiind statistic veridice.

Asocierea administrării soluției ozonate la tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv acuitatea vizuală. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților din lotul de bază a fost în medie $0,02 \pm 0,01$, în lotul martor – $0,03 \pm 0,01$. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților din lotul de bază a atins media de $0,25 \pm 0,01$, pe când a celor din lotul martor – doar $0,09 \pm 0,01$ (fig. 3.1). În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,5-0,7 s-a înregistrat în 45,4% din cazuri (10 pacienți) din lotul de bază și numai în 16,7% (2 pacienți) din cazuri din lotul martor.

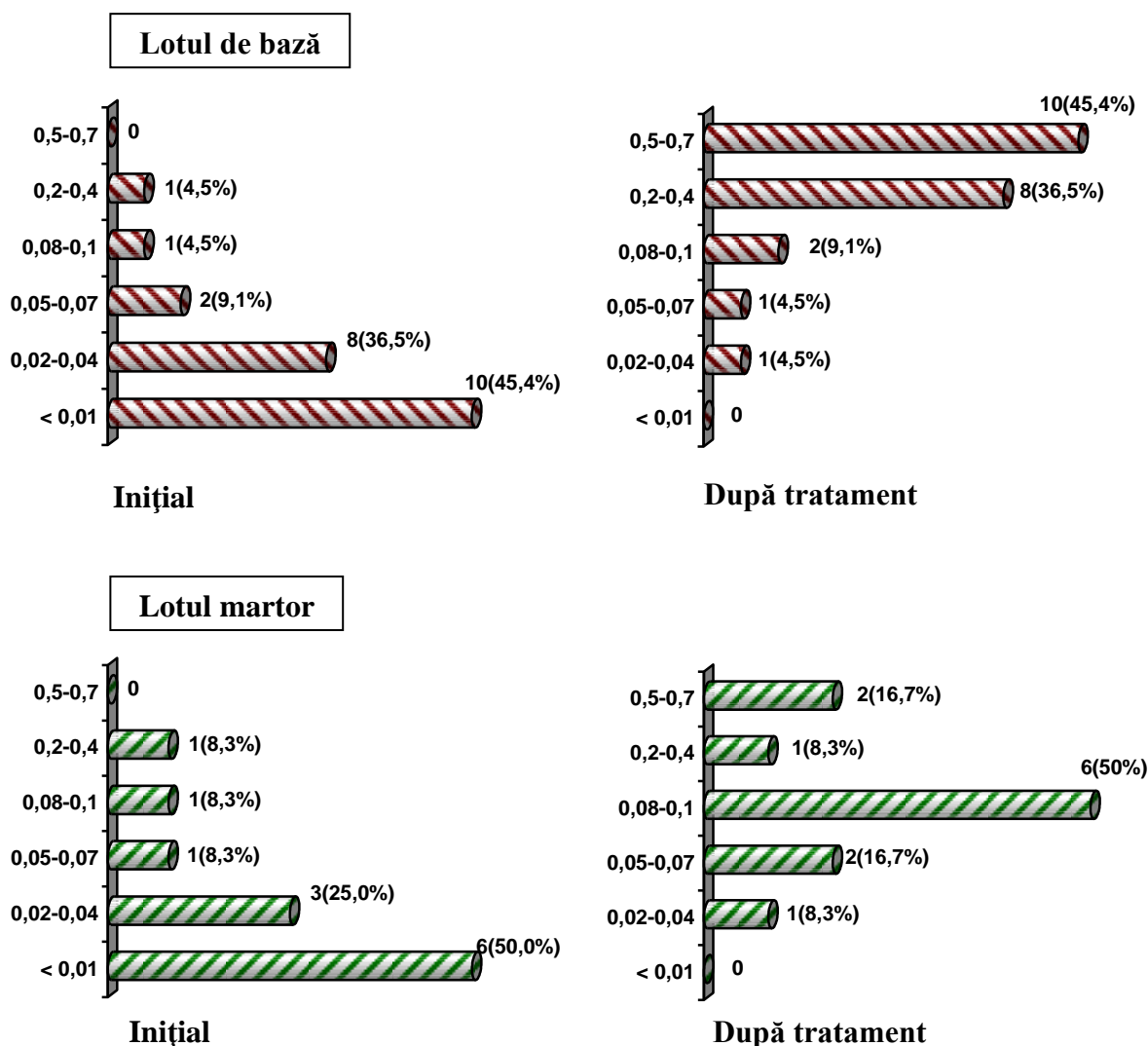


Figura 3.1. Acuitatea vizuală la finele tratamentului.

Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației, a sindromului cornean și a sindromului dolo au avut loc mai rapid de 1,9; 1,6 și 1,5 ori în lotul de bază decât în lotul martor unde s-a administrat doar terapia de bază.

Evoluția semnelor clinice ale ulcerului cornean în dependență de terapia administrată este prezentată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Indicii eficacității clinice pe perioada tratamentului.

Semnul clinic		Lotul de pacienți	
		De bază (n = 22)	Martor (n = 12)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	3,5 ± 0,14***	5,7 ± 0,18
	finisarea	5,9 ± 0,13***	11,8 ± 0,17
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	3,0 ± 0,15***	5,0 ± 0,13
	finisarea	5,4 ± 0,13***	9,2 ± 0,14
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	1,8 ± 0,16***	3,5 ± 0,15
	finisarea	3,5 ± 0,15***	6,1 ± 0,15
Diminuarea inflamației, zile		8,0 ± 0,16***	15,1 ± 0,14

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 3.2) arată că tratamentul complex al bolnavilor cu ulcer cornean suplimentat cu soluție ozonată este semnificativ mai eficient în comparație cu cel de bază. Datele prezentate în tabel arată că dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei s-a produs la ziua 5,4 ± 0,13 ($p < 0,001$) în lotul de bază, în timp ce la pacienții din lotul martor același indice a fost de 9,2 ± 0,14 zile. Epitelizarea completă a defectului cornean a avut loc de 2 ori mai rapid la pacienții din lotul de bază (ziua 5,9 ± 0,13; $p < 0,001$) în comparație cu lotul martor (ziua 11,8 ± 0,17). Resorbția hipopionului de asemenea s-a accelerat de 1,7 ori sub influența ozonului, finisându-se după 3,5 ± 0,15 ($p < 0,001$) zile, pe când în lotul care a administrat terapia de bază procesul dat a finisat peste 6,1 ± 0,15 zile. Perioada de curățare a ulcerului de mase necrotice a fost de 2,1 ($p < 0,05$) ori mai scurtă decât în lotul martor.

Drept consecință a tratamentului aplicat cu includerea soluției ozonate a fost obținut efect clinic pozitiv în 91% din cazuri, iar la 2 (9%) pacienți s-a dezvoltat descemetocel, aceasta fiind unica complicație înregistrată la pacienții din lotul dat. În lotul martor efectul pozitiv s-a obținut în 58,3% din cazuri, iar celelalte cazuri s-au complicat cu descemetocel la 2 (16,7%) pacienți, iar la alții 2 (16,7%) a avut loc perforarea corneei și la 1 (8,3%) – endoftalmită, care au necesitat intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie) (fig. 3.2).

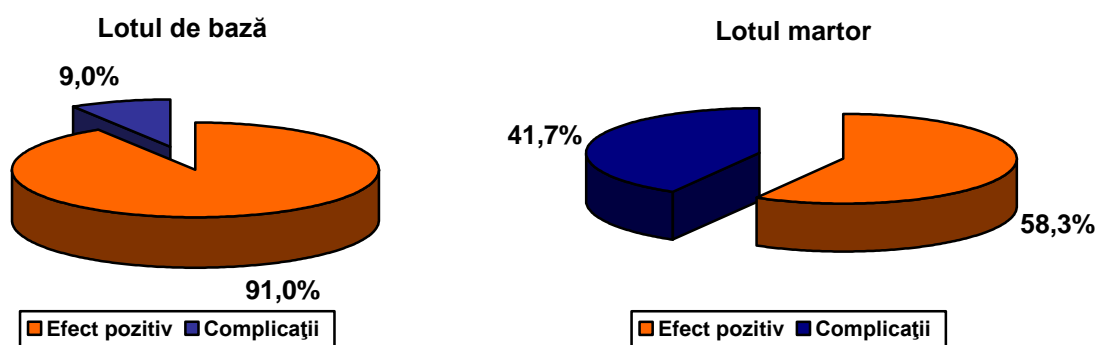


Figura 3.2. Eficacitatea clinică a diferitelor scheme de tratament.

Astfel, trebuie de menționat că includerea soluției ozonate în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corneene a determinat reducerea numărului de complicații grave de 5 ori în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază.

În sechelele ulcerului cornean opacifierea corneei a fost mai intensă în lotul martor în comparație cu lotul de bază. Plus la aceasta, la majoritatea pacienților (13 persoane, 59,1%), care au administrat tratamentul standard, opacifierea depășea limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm.

Adiționarea soluției ozonate la tratamentul de bază al ulcerului cornean a determinat normalizarea mai rapidă a markerilor inflamației. Astfel, la finele tratamentului nivelul acidului sialic în serul sanguin a diminuat de la $264,2 \pm 1,4$ până la $161,8 \pm 2,0$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,367 \pm 0,5$ până la $0,214 \pm 0,5$ u.c. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $8,4 \pm 0,10$ până la $6,3 \pm 0,14$ g/l ($p < 0,001$). Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de la $12,1 \pm 0,3$ până la $8,5 \pm 0,4$ mcg/ml ($p < 0,001$), însă rămânea de 1,4 ori mai mare în comparație cu indicii normei ($5,9 \pm 0,6$ mcg/ml).

La bolnavii lotului martor, nivelul acidului sialic a diminuat de la $248,3 \pm 1,6$ până la $199,3 \pm 1,7$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,361 \pm 0,9$ până la $0,231 \pm 0,6$ u.c. ($p > 0,1$), al fibrinogenului – de la $9,0 \pm 0,20$ până la $8,8 \pm 0,29$ g/l ($p > 0,1$); concentrația proteinei-C reactive a diminuat de la $12,6 \pm 0,4$ până la $11,8 \pm 0,4$ mcg/ml ($p > 0,1$).

Rezultatele studiului efectuat demonstrează că ulcerele corneene au determinat majorarea nivelelor de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor sub influența diferitor scheme de tratament este prezentată în tab. 3.3.

Tabelul 3.3. Dinamica indicilor citokinelor proinflamatorii pe perioada tratamentului.

Indice	Lotul de pacienți	
	De bază (n = 22)	Martor (n = 12)
IL-1 β , pg/ml		
inițial	$99,0 \pm 6,1$	$96,7 \pm 5,9$
după 7 zile	$70,5 \pm 3,8^{***}$	$83,0 \pm 6,2$
după 14 zile	$20,2 \pm 3,6^{***}$	$48,1 \pm 5,2^{***}$
TNF α , pg/ml		
inițial	$87,3 \pm 5,2$	$89,3 \pm 5,5$
după 7 zile	$60,1 \pm 5,3^{***}$	$78,0 \pm 4,5$
după 14 zile	$16,6 \pm 4,2^{***}$	$35,2 \pm 5,0^{***}$
IL-8, pg/ml		
inițial	$113,1 \pm 5,9$	$110,9 \pm 5,0$
după 7 zile	$78,5 \pm 4,7^{***}$	$96,5 \pm 4,5^{***}$
după 14 zile	$34,2 \pm 5,0^{***}$	$65,8 \pm 5,4^{***}$

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Tratamentul efectuat în loturile studiate a manifestat influență pozitivă asupra indicilor citokinelor proinflamatorii, însă rezultatele obținute în ambele loturi se deosebeau vădit. La

bolnavii care au administrat tratamentul cu soluție ozonată deja la ziua a 7-a datele obținute au fost diferite statistic veridice de datele inițiale, fapt care nu s-a înregistrat în lotul martor. S-a constatat (tab. 3.3) că sub influența terapiei suplimentate cu soluție ozonată a avut loc o regresie mai evidentă a citokinelor proinflamatorii comparativ cu lotul martor: concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la 99,0 \pm 6,1 până la 70,5 \pm 3,8 pg/ml (cu 28,7%, p < 0,001) la a 7-a zi de tratament și de 4,9 ori la ziua a 14-a, atingând nivelul mediu de 20,2 \pm 3,6 pg/ml (p < 0,001). Factorul necrozei tumorale- α (TNF α) s-a micșorat de la 87,3 \pm 5,2 până la 60,1 \pm 5,3 pg/ml (cu 31,2%, p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 16,6 \pm 4,2 pg/ml la ziua a 14-a, fiind, însă, mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (14,9 \pm 2,7 pg/ml). La finele tratamentului cu soluție ozonată, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 113,1 \pm 5,9 până la 34,2 \pm 5,0 pg/ml sau de 3,3 ori (p < 0,001) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii din lotul martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii: IL-1 β – de la 96,7 \pm 5,9 până la 83,0 \pm 6,2 pg/ml (cu 14,2%, p > 0,1) la ziua a 7-a de tratament și până la 48,1 \pm 5,2 pg/ml (p < 0,001) la ziua a 14-a, adică de 2 ori. Paralel, s-a înregistrat scăderea nivelului de activare a TNF α la ziua a 7-a de la 89,3 \pm 5,5 până la 78,0 \pm 4,5 pg/ml (cu 12,7%, p > 0, 1) și până la 35,2 \pm 5,0 pg/ml la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 2,4 ori mai majorat comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (14,9 \pm 2,7 pg/ml). La finele tratamentului, la pacienții din lotul martor concentrația IL-8 s-a micșorat de la 110,9 \pm 5,0 până la 65,8 \pm 5,4 pg/ml sau de 1,7 ori (p < 0,001) în comparație cu datele inițiale. Astfel, în lotul martor schimbările indicilor au fost statistic veridice doar la ziua a 14-a de tratament.

Terapia cu diferite scheme de tratament a influențat pozitiv dinamica indicilor peroxidării lipidice (DAM, AAT, SOD, catalaza). Dinamica acestora pe parcursul perioadei de studiu este prezentată în tabelul 3.4.

Conform datelor prezentate în tabelul 3.4 tratamentul complex cu includerea soluției ozonate a determinat ameliorarea indicilor sistemului POL-SAO deja la ziua a 7-a de tratament, pe când în lotul martor în această perioadă s-a observat doar tendință spre ameliorarea acestora, însă diferențe statistic veridice față de datele inițiale nu au fost înregistrate. La ziua a 7-a de tratament la bolnavii din lotul de bază nivelul DAM s-a micșorat de la 6,38 \pm 0,11 până la 5,90 \pm 0,12 nmol/ml (p<0,01), către ziua a 14-a – până la 4,87 \pm 0,09 nmol/ml (p<0,001), însă continua să fie de 1,4 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (3,36 \pm 0,06 nmol/ml). Indicele AAT a crescut de la 46,4 \pm 0,7 până la 49,3 \pm 0,9 % la ziua a 7-a și până la 51,0 \pm 0,8 % (p<0,001) la ziua a 14-a de tratament. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la 0,61 \pm 0,01 până la 0,78 \pm 0,02 mcg/g Hb (p<0,001) la ziua a 7-a și până la 0,97 \pm 0,03 mcg/g Hb (p<0,001) la finele tratamentului. Activitatea catalazei s-a

majorat de la $6,02 \pm 0,14$ până la $6,87 \pm 0,12$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a de tratament și până la $7,01 \pm 0,09$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 14-a.

Tabelul 3.4. Dinamica indicilor stresului oxidativ pe perioada tratamentului.

Indicele	Lotul de pacienți	
	De bază (n = 22)	Martor (n = 12)
DAM, nmol/ml		
inițial	$6,38 \pm 0,11$	$6,41 \pm 0,13$
după 7 zile	$5,90 \pm 0,12^{**}$	$6,12 \pm 0,14$
după 14 zile	$4,87 \pm 0,09^{***}$	$5,91 \pm 0,12^{***}$
AAT, %		
inițial	$46,4 \pm 0,7$	$48,1 \pm 0,8$
după 7 zile	$49,3 \pm 0,9^*$	$49,0 \pm 0,7$
după 14 zile	$51,0 \pm 0,8^{***}$	$50,2 \pm 0,9^*$
SOD, mcg/g Hb		
inițial	$0,61 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$
după 7 zile	$0,78 \pm 0,02^{***}$	$0,70 \pm 0,03$
după 14 zile	$0,97 \pm 0,03^{***}$	$0,77 \pm 0,02^{***}$
Catalaza, mcg/g Hb		
inițial	$6,02 \pm 0,14$	$6,04 \pm 0,12$
după 7 zile	$6,87 \pm 0,12^{***}$	$6,33 \pm 0,13$
după 14 zile	$7,01 \pm 0,09^{***}$	$6,71 \pm 0,10^{**}$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

La bolnavii din lotul martor nivelul DAM s-a redus de la $6,41 \pm 0,13$ până la $6,12 \pm 0,14$ nmol/ml către ziua a 7-a de tratament, iar către ziua a 14-a – până la $5,91 \pm 0,12$ nmol/ml ($p < 0,001$), AAT a crescut de la $48,1 \pm 0,8$ până la $49,0 \pm 0,7$ % la ziua a 7-a și până la $50,2 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$) la ziua a 14-a de tratament. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la $0,63 \pm 0,02$ până la $0,70 \pm 0,03$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a și până la $0,77 \pm 0,02$ mcg/g Hb ($p < 0,01$) la finele perioadei terapeutice. Activitatea catalazei s-a majorat de la $6,04 \pm 0,12$ până la $6,33 \pm 0,13$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a de tratament și până la $6,71 \pm 0,10$ mcg/g Hb ($p < 0,01$) la ziua a 14-a.

A fost studiată influența soluției ozonate și a tratamentului de bază asupra concentrației ceruloplasminei serice. Ambele scheme de tratament au avut efect benefic, însă datele obținute se deosebeau în dependență de tratamentul aplicat. Indicii ceruloplasminei serice inițiali, la a 7-a și a 14-a zi de tratament sunt indicați în figura 3.3.

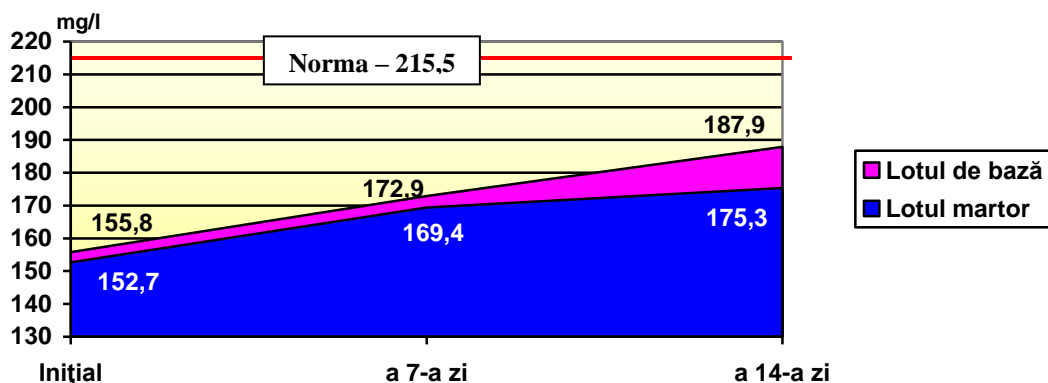


Figura 3.3. Influența soluției ozonate și a tratamentului de bază asupra concentrației ceruloplasminei serice.

Administrarea soluției ozonate a avut impact pozitiv asupra concentrației tripsinei în serul sanguin care a variat în dependență de metoda utilizată. Dinamica concentrației tripsinei serice este reprezentată în figura 3.4.

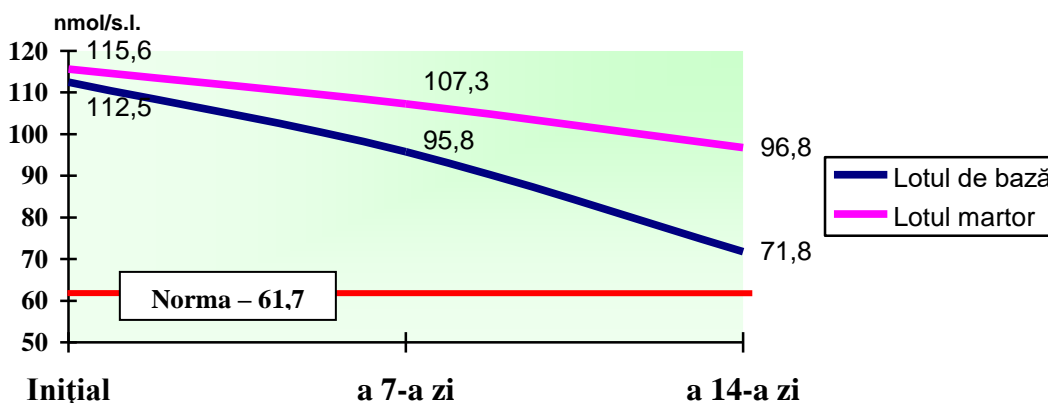


Figura 3.4. Dinamica concentrației tripsinei serice în perioada tratamentului.

Tratamentul cu soluție ozonată a determinat reducerea concentrației tripsinei serice de 1,6 ori în comparație cu datele inițiale, iar în cazul tratamentului de bază – de 1,2 ori.

La examinarea imunității sistemice la bolnavii cu ulcer cornean (tab. 3.5) s-a depistat dereglarea homeostazei acestuia, ce s-a manifestat prin T-limfocitopenie (micșorarea numărului de celule CD3+ de 1,4 ori), micșorarea numărului subpopulațiilor cu activitate supresivă (CD8+) de 1,3 ori ($p < 0,05$), a subpopulațiilor CD16+, CD22+ și a indicelui CD4+/CD8+.

Dinamica indicilor imunității celulare sub influența diferitor scheme de tratament este prezentată în tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Dinamica indicilor imunității celulare și umorale sub influența soluției ozonate și a tratamentului de bază.

Indicii		Lotul de pacienți					
		De bază (n=22)			Martor (n=12)		
		inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
CD3+	%	43,9 ± 2,4	51,7 ± 1,8**	58,3 ± 1,9***	42,5 ± 2,3	47,4 ± 1,8	51,8 ± 1,7**
	10 ⁹ /l	0,78 ± 0,07	0,92 ± 0,05**	1,13 ± 0,06***	0,80 ± 0,09	0,95 ± 0,05	1,01 ± 0,05*
CD4+	%	33,0 ± 2,5	33,1 ± 2,4	33,2 ± 2,2	32,4 ± 2,6	32,9 ± 2,0	33,1 ± 1,2
	10 ⁹ /l	0,68 ± 0,05	0,72 ± 0,06	0,79 ± 0,04	0,66 ± 0,04	0,68 ± 0,03	0,69 ± 0,03
CD8+	%	18,05 ± 1,24	19,92 ± 0,76	21,1 ± 0,93*	18,26 ± 1,13	19,2 ± 0,94	20,0 ± 0,88
	10 ⁹ /l	0,43 ± 0,04	0,47 ± 0,03	0,50 ± 0,02*	0,45 ± 0,05	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,02
T-limfocite active	%	28,35 ± 1,43	28,44 ± 1,62	28,51 ± 1,75	27,44 ± 1,29	27,45 ± 1,53	27,46 ± 1,67
	10 ⁹ /l	0,52 ± 0,06	0,55 ± 0,04	0,58 ± 0,03	0,56 ± 0,07	0,57 ± 0,05	0,58 ± 0,03
CD22+	%	19,1 ± 1,43	21,3 ± 1,38	22,6 ± 1,12	17,9 ± 1,38	18,9 ± 1,27	20,2 ± 1,12
	10 ⁹ /l	0,23 ± 0,05	0,26 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,62 ± 0,06	0,54 ± 0,05	0,48 ± 0,02
CD16+	%	16,8 ± 0,3	17,4 ± 0,2	17,9 ± 0,2	17,1 ± 0,5	17,3 ± 0,4	17,4 ± 0,3
	10 ⁹ /l	0,34 ± 0,03	0,37 ± 0,04	0,44 ± 0,02	0,37 ± 0,04	0,38 ± 0,04	0,39 ± 0,03

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Tratamentul efectuat cu includerea soluției ozonate a determinat majorarea, practic, a tuturor indicilor imunității celulare și umorale, fapt care a fost urmat de normalizarea indicelui imuno-reglator. Astfel, cantitatea de celule CD3+ a crescut cu 44,8 %, CD4+ – cu 16,2 %, CD8+ – cu 16,3 %, CD 22+ – cu 26,1 % și CD16+ – cu 29,4 %. Nivelul activității subpopulației T-limfocitelor și a celulelor CD22+ a fost superior aceluiași indice la persoanele sănătoase, fapt care, posibil, a fost determinat de activarea lor „mai rapidă” sub influența soluției fiziologice ozonate. Rezultatele obținute în lotul martor au fost și ele pozitive, însă diferențele dintre indicii inițiali și cei finali au fost nesemnificative.

Înainte de începerea tratamentului s-au depistat schimbări în structura sistemului imun umoral care s-au manifestat prin scăderea concentrațiilor imunoglobulinelor serice: IgG – de 1,7 ori, IgA – de 1,6 ori, IgM – de 1,7 ori, ceea ce mărturisește despre dezvoltarea insuficienței imune secundare la acești pacienți.

Valorile concentrației inițiale de imunoglobuline, la ziua a 7-a și a 14-a de tratament sunt prezentate în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Dinamica concentrațiilor imunoglobulinelor sub influența soluției ozonate și a tratamentului de bază.

Indicii	Lotul de bază (n = 22)			Lotul martor (n = 12)		
	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
Ig G, g/l	10,7 ± 0,09	11,99 ± 0,11*	13,8 ± 0,12	10,4 ± 0,10	10,83 ± 0,12*	11,8 ± 0,13
Ig A, g/l	1,12 ± 0,18	1,87 ± 0,14*	2,42 ± 0,15	1,10 ± 0,16	1,59 ± 0,15*	2,12 ± 0,14
Ig M, g/l	0,42 ± 0,12	0,95 ± 0,10*	1,38 ± 0,09	0,44 ± 0,13	0,78 ± 0,11*	1,04 ± 0,10

Notă: * p < 0,05 – diferența statistică între datele loturilor de bază și celui martor.

La ziua a 7-a de tratament, concentrația IgA a fost cu 14,9 % mai mare în lotul care suplimenta soluție ozonată la terapia de bază a ulcerelor corneene în comparație cu lotul martor, concentrația IgG – cu 9,7 %, iar nivelul IgM a fost cu 17,9 % mai mare decât în lotul martor.

Tratamentul efectuat a avut efect pozitiv asupra imunității umorale locale, însă terapia suplimentată cu soluție ozonată a avut impact favorabil mai pronunțat asupra dinamicii concentrației IgA secretorii (sIgA) în eliminările din defectul ulceros. Datele înregistrate sunt prezentate în figura 3.5.

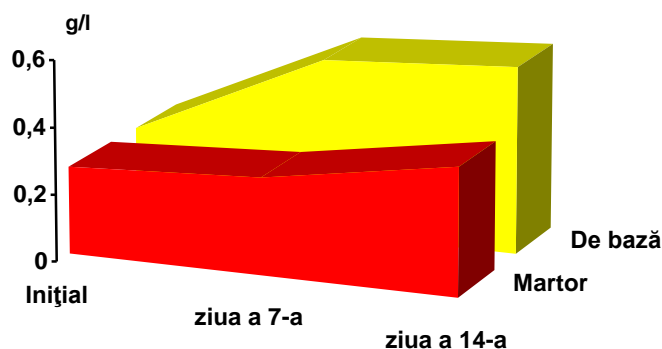


Figura 3.5. Dinamica sIgA în perioada tratamentului.

Tratamentul standard completat cu soluție ozonată a determinat majorarea concentrației sIgA în eliminările ochiului afectat de la $0,259 \pm 0,002$ până la $0,523 \pm 0,003$ ($p < 0,001$) la ziua a 7-a a bolii și până la $0,559 \pm 0,002$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a (fig. 3.5). În lotul de bolnavi care administra doar tratamentul de bază acest indice a crescut până la ziua a 7-a de la $0,261 \pm 0,003$ până la $0,291 \pm 0,005$ ($p < 0,001$) și până la $0,384 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a a bolii.

Utilizarea acestei metode de tratament, de asemenea, a avut un efect imunologic pozitiv asupra dinamicii indicelui fagocitar (de la $8,33 \pm 0,52$ până la $9,02 \pm 0,41$ %, $p < 0,001$) și a numărului fagocitar (de la $70,46 \pm 1,21$ până la $81,32 \pm 1,14$ %, $p < 0,001$) unde s-a observat nu numai multiplicarea numărului de neutrofile care fagocitau particulele antigenice, dar și intensificarea proprietăților digerative ale acestora. Paralel a avut loc intensificarea metabolizării de către organism a complexelor imune circulante cu diminuarea ulterioară a concentrației serice a acestora (de la $79,8 \pm 0,84$ până la $65,4 \pm 0,62$ u.c., $p < 0,001$).

Sub influența soluției ozonate s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației: de la $4,28 \pm 0,30$ până la $5,41 \pm 0,31$ un. perf. ($p < 0,001$), cu păstrarea tendinței de majorare a acestuia, cât și a coeficientului de variabilitate. În lotul de bolnavi care au administrat tratamentul de bază indicele microcirculației s-a majorat de la $4,33 \pm 0,38$ până la $4,51 \pm 0,29$ un. perf. ($p > 0,1$) și a fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației, însă datele au fost statistic neveridice.

Terapia aplicată a influențat pozitiv starea microcirculației sistemice. Astfel, la 80,0% și 20,0% din cazuri din loturile de bază și martor, respectiv, s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, procentajul dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 75,0% până la 10,0% din cazuri și de la 70,0% până la 50,0% din cazuri în loturile de bază și martor, respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10,0% până la 45,0% în lotul de bază și de la 15,0% până la 20,0% din cazuri în lotul martor. În pofida ameliorării semnificative a indicelui microcirculației conjunctivale în lotul care a administrat soluția ozonată, de menționat că acesta rămânea mai pronunțat în raport cu persoanele condiționat sănătoase ($15,4 \pm 0,33$ puncte).

Tratamentul administrat a determinat micșorarea perioadei de spitalizare a pacienților din lotul de bază cu $5,3 \pm 0,25$ zile-pat, fapt de o importanță medico-socială majoră. Astfel, perioada de spitalizare a pacienților din lotul respectiv a constituit $9,8 \pm 0,2$ zile-pat în comparație cu $15,1 \pm 0,3$ zile-pat în lotul martor ($p < 0,001$).

3.2. Dinamica simptomelor clinice, a procesului inflamator și a dimensiunilor defectului ulceros sub influența tratamentului suplimentat cu preparatul Bio-R.

Cercetările clinice s-au efectuat la 34 de bolnavi cu ulcer al corneei (bărbați – 17, femei – 17) cu vârsta medie de $57,3 \pm 3,0$ ani, care au format 2 loturi randomizate. Lotul de bază a inclus 21 de bolnavi (21 ochi) cu ulcer cornean, la 8 (38,1%) dintre care procesul patologic avea evoluție severă, la 13 (61,9%) – severitate medie. Adițional la terapia conservativă de bază (administrarea sistemică sau/și locală a preparatelor antibacteriene antiinflamatoare și desensibilizante, cât și preparate dezintoxicante și de stimulare a regenerării) pacienții lotului studiat au administrat colir de antibiotic combinat cu sol. Bio-R 0,5% în sacul conjunctival de 5-6 ori pe zi pe durata tratamentului. Lotul martor a inclus 13 pacienți (13 ochi) cu ulcer cornean, care au administrat doar farmacoterapia tradițională. Dintre aceștia, la 5 pacienți (38,5%) procesul patologic a avut evoluție severă, la 8 (61,5%) pacienți – evoluție de severitate medie. Ulcerele corneene au avut etiologie diversă: traumatică – 35,3%, herpetică – 20,6%, intervenție chirurgicală – 14,7%, lentile de contact – 11,8%, iar în 17,6% din cazuri factorul patogenetic al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.

Rezultatele cercetării microbiologice a frotiului conjunctival al pacienților din ambele loturi sunt prezentate în tab. 3.7.

Tabelul 3.7. Caracterul microflorei în sacul conjunctival al bolnavilor cu ulcer cornean.

Microflora	Lotul de pacienți		
	De bază (n = 21)	Martor (n = 13)	
Patogenă:	abs.	6	4
	%	28,6	30,7
Condițional-patogenă:	abs.	9	6
	%	42,8	46,2
Mixtă:	abs.	2	1
	%	9,5	7,7
Lipsa creșterii:	abs.	4	2
	%	19,1	15,4

Datele prezentate în tabel pun în evidență faptul că floră patogenă s-a depistat în 28,6% din cazuri din lotul de bază și în 30,7% din lotul martor, flora condiționat-patogenă s-a depistat practic în același număr de cazuri în ambele loturi: 42,8 și 46,2%, respectiv. Floră mixtă s-a observat în 9,5% și 7,7% din cazuri, respectiv. Este necesar de accentuat că creșterea florei nu a fost depistată în 20,0% din cazurile din lotul de bază și în 15,0% din lotul martor.

În structura florei patogene dominau: Staph. aureus – la 47,6% dintre pacienții din lotul de bază și la 46,2% din lotul martor, și Str.viridans – la 19,1% și 30,7%, respectiv. În celelalte cazuri flora a fost destul de variată: Corinebacterium – în 9,5%, Cl. Pneumoniae – în 9,5% din cazuri din lotul de bază; Corinebacterium – în 8,1%, Cl.Pneumoniae – în 7,7% în lotul martor. Dintre microorganismele condiționat-patogene s-au depistat: Staph. epidermidis – în 38,1% din cazuri în lotul de bază și în 30,7% din cazuri în lotul martor, E. coli – aproximativ în 20,0% din cazuri din ambele loturi.

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, a fost fără diferențe majore la pacienții din ambele loturi incluse în studiu, fiind prezente sindromul cornean pronunțat, infiltratul stromal cu ulcer, înconjurat de edem cornean și reacția inflamatorie moderată sau severă în camera anterioară a globului ocular.

Tratamentul efectuat a influențat benefic evoluția sindroamelor clinice la pacienții din loturile de bază și martor, intensitatea și durata lor fiind diferite în loturile studiate. Astfel, terapia de bază asociată cu preparatul Bio-R a determinat dispariția manifestărilor ulcerului cornean: sindromul cornean a dispărut la ziua a $6,0 \pm 0,19$ de tratament, iar sub influența doar a tratamentului de bază – la ziua a $8,9 \pm 0,4$. Diferențele dintre indicii ambelor loturi au fost statistic veridice.

Includerea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv starea vederii. Astfel, până la inițierea studiului, acuitatea vizuală a pacienților din ambele loturi constituia în medie $0,03 \pm 0,01$. La finele tratamentului acuitatea vizuală a

pacienților din lotul de bază a atins media $0,4 \pm 0,01$, pe când în lotul martor – doar $0,08 \pm 0,01$ (fig. 3.6). În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,5 - 0,7 s-a înregistrat în 42,8% din cazuri (9 persoane) din lotul de bază și în 7,7% (1 persoană) din cazurile din lotul martor.

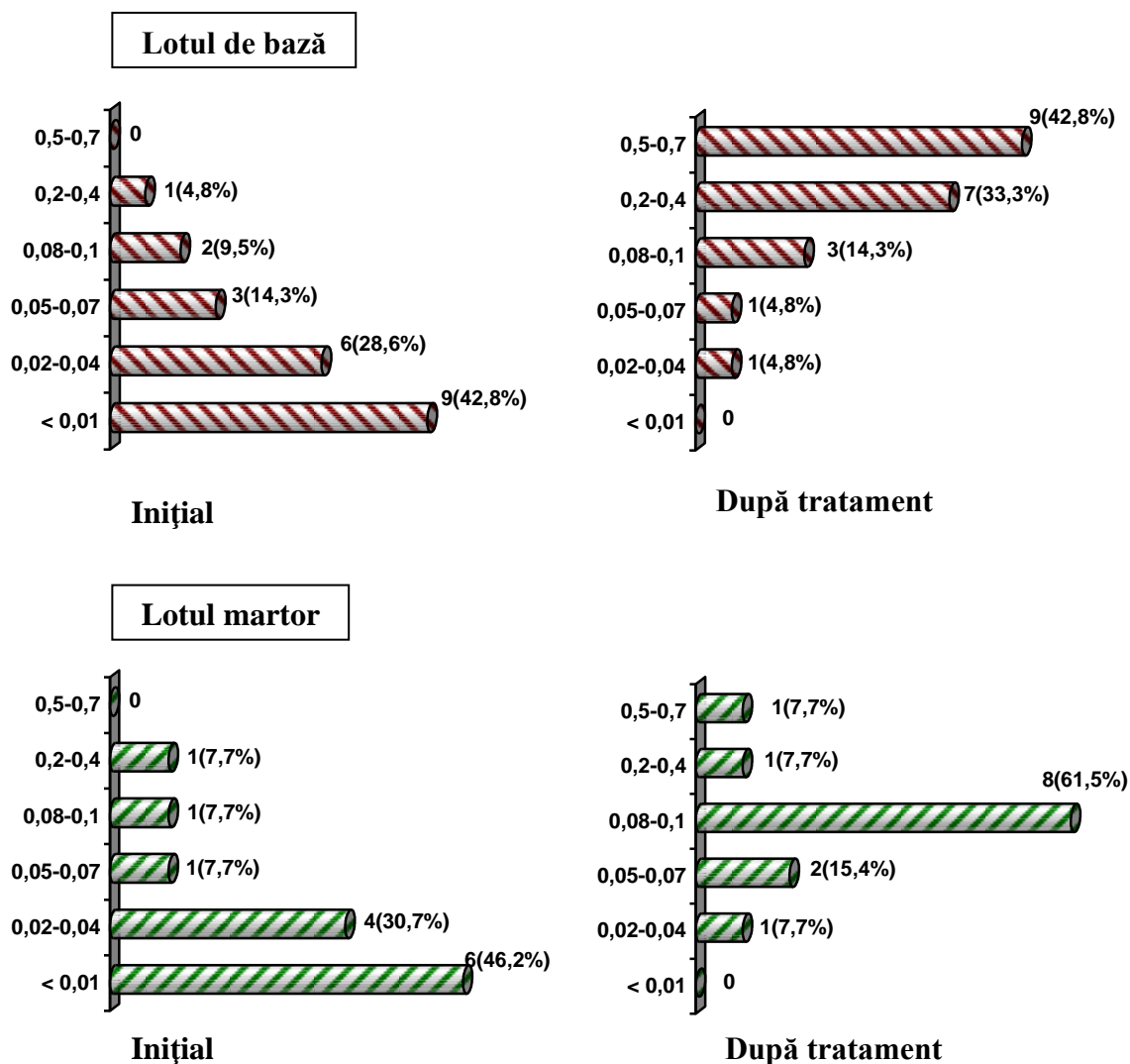


Figura 3.6. Acuitatea vizuală la finele tratamentului.

Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator în ulcerul cornean de etiologie bacteriană în dependență de terapia administrată este prezentată în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Indicii eficacității clinice în perioada tratamentului.

Semnul clinic		Lotul de pacienți	
		De bază (n = 21)	Martor (n = 13)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	$3,7 \pm 0,15^{***}$	$5,6 \pm 0,16$
	finisarea	$6,2 \pm 0,17^{***}$	$11,0 \pm 0,16$
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	$2,9 \pm 0,16^{***}$	$5,1 \pm 0,17$
	finisarea	$5,2 \pm 0,15^{***}$	$8,5 \pm 0,16$
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	$1,9 \pm 0,17^{***}$	$3,8 \pm 0,17$
	finisarea	$3,7 \pm 0,17^{***}$	$5,5 \pm 0,16$
Rezolvarea inflamației, zile		$8,2 \pm 0,17^{***}$	$14,5 \pm 0,16$

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 3.8) arată că tratamentul complex la bolnavii cu ulcer cornean suplimentat cu Bio-R este semnificativ mai eficient în comparație cu cel al pacienților din lotul martor. Astfel, perioada de curățare a ulcerului de mase necrotice a durat de 2 ori mai puțin la pacienții care au administrat tratamentul complex cu Bio-R ($p < 0,05$), edemul perifocal și infiltrația stromei au dispărut în ziua a $5,2 \pm 0,15$ la acești bolnavi, pe când la pacienții din lotul martor același indice s-a egalat cu $8,5 \pm 0,16$ zile, ($p < 0,001$), fapt ce, la rândul său, a favorizat epitelizarea completă mai rapidă a defectului cornean la pacienții din lotul de bază în comparație cu lotul martor (a $6,2 \pm 0,17$ zi versus a $11,0 \pm 0,16$ zi, $p < 0,01$). Resorbția hipopionului, de asemenea, s-a accelerat de 1,5 ori, finisând după $3,7 \pm 0,17$ zile, în timp ce în lotul martor procesul respectiv a finisat peste $5,5 \pm 0,16$ zile ($p < 0,001$). Pe fundalul tratamentului administrat, diminuarea simptomelor inflamației a avut loc de 1,7 ori mai rapid la pacienții din lotul de bază în comparație cu pacienții din lotul de control ($p < 0,05$).

În rezultatul tratamentului aplicat cu includerea preparatului Bio-R a fost obținut efect clinic pozitiv în 90,5% din cazuri, iar în 9,5% (2 pacienți) ulcerul a progresat până în profunzimea corneei formând descemetocel. Alte complicații, ca perforarea corneei, endoftalmită sau panoftalmită nu s-au depistat la acești pacienți. În lotul martor efectul pozitiv s-a obținut în 61,5% din cazuri și complicații în 38,5% (descemetocel la 2 (15,4%) pacienți, 2 (15,4%) – perforarea corneei și 1 (7,7%) – endoftalmită) situații care au necesitat intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie) (fig. 3.7).

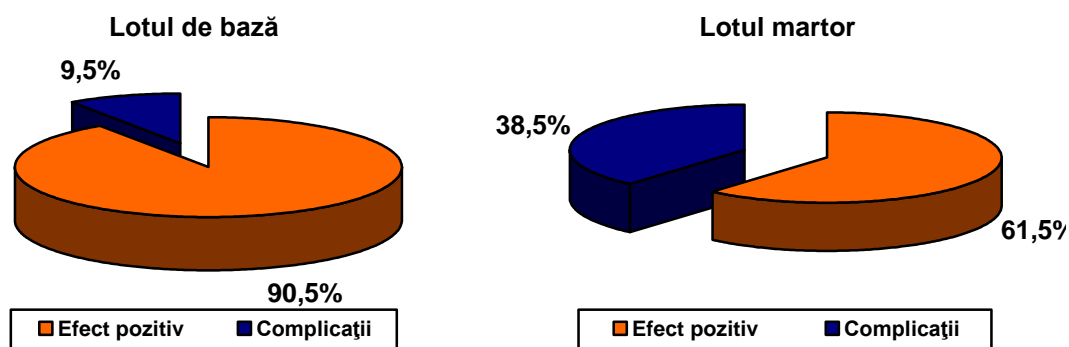


Figura 3.7. Eficacitatea clinică a diferitelor scheme de tratament.

Astfel, de menționat că, în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază, includerea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corneene a determinat reducerea de 2,5 ori a numărului de complicații grave.

Ulcerul cornean a provocat opacifierea mai intensă a corneei în lotul de control decât în lotul de bază. În afară de aceasta, la majoritatea pacienților (10 persoane, 76,9%) din lotul de control opacifierea corneei a depășit limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm, pe când în lotul de bază acest fenomen nu s-a înregistrat.

Adiționarea preparatului Bio-R la tratamentul de bază al ulcerului cornean a determinat normalizarea mai rapidă a markerilor sistemici ai inflamației. Astfel, la finele tratamentului nivelul acidului sialic în serul sanguin a diminuat de la $278,2 \pm 1,5$ până la $183,2 \pm 1,8$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,371 \pm 0,3$ până la $0,218 \pm 0,3$ u.c. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $8,1 \pm 0,13$ până la $6,1 \pm 0,21$ g/l ($p < 0,001$). Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de la $12,7 \pm 0,2$ până la $8,1 \pm 0,3$ mcg/ml ($p < 0,001$), însă rămânea de 1,4 ori mai mare decât indicii normei ($5,9 \pm 0,6$ mcg/ml).

La bolnavii din lotul martor, nivelul acidului sialic a diminuat de la $277,1 \pm 1,3$ până la $191,3 \pm 1,8$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,377 \pm 0,5$ până la $0,231 \pm 0,7$ u.c. ($p > 0,1$), al fibrinogenului – de la $8,8 \pm 0,21$ până la $8,6 \pm 0,24$ g/l ($p > 0,1$); concentrația proteinei-C reactive a diminuat de la $13,1 \pm 0,4$ până la $11,5 \pm 0,6$ mcg/ml ($p > 0,1$).

Procesul inflamator în ulcerele corneene s-a manifestat la nivel sistemic prin majorarea concentrațiilor de citokine proinflamatorii (IL-1 β , TNF α , IL-8) în serul sanguin. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor este prezentată în tab. 3.9.

Tabelul 3.9. Indicii concentrației citokinelor în dependență de terapia administrată.

Indice	Lotul de pacienți	
	De bază (n = 21)	Martor (n = 13)
IL-1 β , pg/ml		
inițial	99,4 \pm 6,3	95,4 \pm 5,8
după 7 zile	76,3 \pm 4,1***	82,8 \pm 6,1
după 14 zile	21,3 \pm 5,8***	49,4 \pm 4,9***
TNF α , pg/ml		
inițial	87,1 \pm 4,3	88,5 \pm 5,6
după 7 zile	62,9 \pm 5,4***	75,2 \pm 4,8
după 14 zile	18,4 \pm 5,1***	31,3 \pm 5,3***
IL-8, pg/ml		
inițial	112,3 \pm 5,3	110,4 \pm 5,3
după 7 zile	81,9 \pm 4,9***	96,8 \pm 4,7
după 14 zile	45,7 \pm 6,0***	70,8 \pm 6,0***

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel s-a constatat (tab. 3.9) că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la $99,4 \pm 6,3$ până la $76,3 \pm 4,1$ pg/ml (cu 23,2%, $p < 0,001$) la a 7-a zi de tratament, iar la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu pe lot de $21,3 \pm 5,8$ pg/ml ($p < 0,001$). În pofida micșorării veridice a IL-1 β , concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase ($21,8 \pm 2,4$ pg/ml). Simultan cu acest fapt s-a stabilit că pe fundalul tratamentului cu Bio-R a diminuat concentrația TNF α de la $87,1 \pm 4,3$ până la $62,9 \pm 5,4$ pg/ml (cu 27,8%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $18,4 \pm 5,1$ pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă mai mare în comparație cu indicii acestuia la persoanele condiționat sănătoase ($14,9 \pm 2,7$ pg/ml). La finele tratamentului cu Bio-R

nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la $112,3 \pm 5,3$ până la $45,7 \pm 6,0$ pg/ml sau de 2,5 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii din lotul martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea, s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii, însă mai puțin evident: IL-1 β a scăzut de la $95,4 \pm 5,8$ până la $82,8 \pm 6,1$ pg/ml (cu 13,2%, $p > 0,1$) la ziua a 7-a de tratament și până la $49,4 \pm 4,9$ pg/ml ($p < 0,001$) la ziua a 14-a, adică de 1,9 ori. Concomitent, s-a înregistrat scăderea nivelului concentrației TNF α spre ziua a 7-a de la $88,5 \pm 5,6$ până la $75,2 \pm 4,8$ pg/ml (cu 19,5%, $p > 0,1$) și până la $31,3 \pm 5,3$ pg/ml ($p < 0,001$) la ziua a 14-a de tratament. La finele studiului, la pacienții din lotul de control IL-8 s-a micșorat de la $110,4 \pm 5,3$ până la $70,8 \pm 6,0$ pg/ml sau de 1,5 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

Terapia de bază și cea suplimentată cu preparatul Bio-R au influențat pozitiv dinamica indicilor peroxidării lipidice (DAM, AAT, SOD, catalaza). Dinamica acestora pe parcursul perioadei de studiu este prezentată în tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. Dinamica indicilor stresului oxidativ pe parcursul tratamentului.

Indicele	Lotul de pacienți	
	De bază (n = 21)	Martor (n = 13)
DAM, nmol/ml		
inițial	$6,43 \pm 0,12$	$6,41 \pm 0,12$
după 7 zile	$5,95 \pm 0,11^{**}$	$6,13 \pm 0,11$
după 14 zile	$4,93 \pm 0,09^{***}$	$5,01 \pm 0,12^{***}$
AAT, %		
inițial	$45,5 \pm 0,6$	$48,1 \pm 0,8$
după 7 zile	$50,3 \pm 0,8^*$	$49,0 \pm 0,7$
după 14 zile	$52,8 \pm 0,7^{***}$	$50,2 \pm 0,9$
SOD, mcg/g Hb		
inițial	$0,58 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$
după 7 zile	$0,89 \pm 0,02^{***}$	$0,70 \pm 0,04$
după 14 zile	$0,95 \pm 0,02^{***}$	$0,77 \pm 0,02^{***}$
Catalaza, mcg/g Hb		
inițial	$5,98 \pm 0,14$	$6,08 \pm 0,12$
după 7 zile	$6,71 \pm 0,12^{***}$	$6,39 \pm 0,11$
după 14 zile	$7,15 \pm 0,09^{***}$	$6,71 \pm 0,10^{**}$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Datele prezentate în tabelul 3.10 indică faptul că tratamentul complex cu includerea preparatului Bio-R a influențat pozitiv indicii sistemului POL-SAO care s-a manifestat prin ameliorarea statistic veridică a acestora. Astfel, la ziua a 7-a de tratament la bolnavii din lotul de bază nivelul DAM s-a micșorat de la $6,43 \pm 0,12$ până la $5,95 \pm 0,11$ nmol/ml ($p < 0,01$), către ziua a 14-a – până la $4,93 \pm 0,09$ nmol/ml ($p < 0,001$), AAT a crescut de la $45,5 \pm 0,6$ până la $50,3 \pm 0,8$ % la ziua a 7-a și până la $52,8 \pm 0,7$ % ($p < 0,001$) la ziua a 14-a de tratament. Activitatea catalazei s-a majorat de la $5,98 \pm 0,14$ până la $6,71 \pm 0,12$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a de tratament și până

la $7,15 \pm 0,09$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 14-a. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la $0,58 \pm 0,01$ până la $0,89 \pm 0,02$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $0,95 \pm 0,02$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la finele tratamentului.

La bolnavii din lotul martor nivelul DAM s-a micșorat de la $6,41 \pm 0,12$ până la $6,13 \pm 0,11$ ($p > 0,1$) nmol/ml către ziua a 7-a de tratament, iar către ziua a 14-a – până la $5,01 \pm 0,12$ nmol/ml ($p < 0,001$), AAT a crescut de la $48,1 \pm 0,8$ până la $49,0 \pm 0,7$ % la ziua a 7-a și până la $50,2 \pm 0,9$ % ($p < 0,001$) la ziua a 14-a de tratament. Activitatea catalazei s-a majorat de la $6,08 \pm 0,12$ până la $6,39 \pm 0,11$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a de tratament și până la $6,71 \pm 0,10$ mcg/g Hb ($p < 0,01$) la ziua a 14-a. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la $0,63 \pm 0,02$ până la $0,70 \pm 0,04$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a și până la $0,77 \pm 0,02$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la finele perioadei terapeutice.

Preparatul Bio-R și tratamentul de bază au avut impact favorabil asupra concentrației ceruloplasminei serice, însă datele obținute se deosebeau esențial în dependență de tratamentul aplicat. Datele inițiale și cele de după aplicarea tratamentului sunt prezentate în figura 3.8.

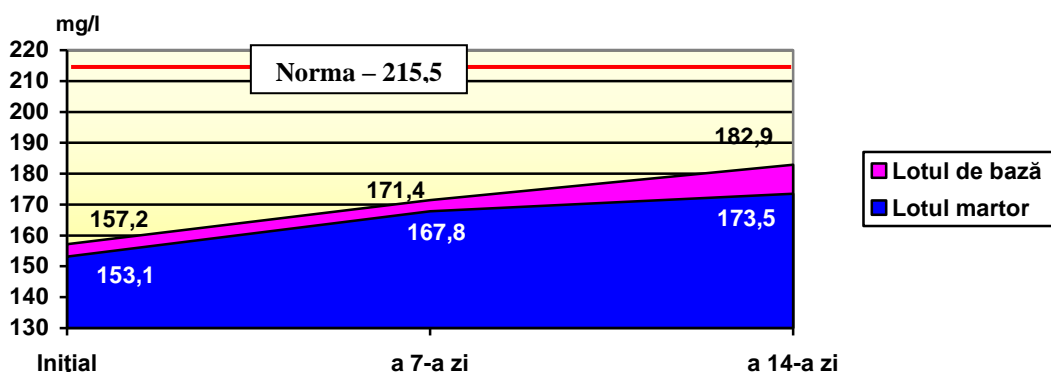


Figura 3.8. Dinamica concentrației ceruloplasminei serice pe parcursul tratamentului.

Tratamentele aplicate în ambele loturi au influențat pozitiv concentrația tripsinei în serul sanguin care, însă, a variat în dependență de schema utilizată. Dinamica concentrației tripsinei serice este prezentată în figura 3.9.

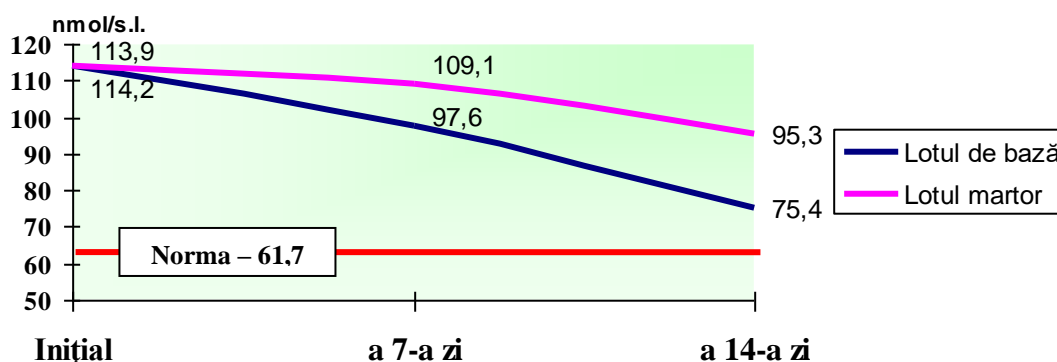


Figura 3.9. Dinamica concentrației tripsinei serice pe parcursul tratamentului.

Preparatul Bio-R, adiționat la terapia de bază, a determinat scăderea concentrației tripsinei serice de 1,5 ori, iar tratamentul de bază – de 1,2 ori în comparație cu datele inițiale.

Dinamica indicilor imunității celulare și umorale sub influența tratamentului complex este prezentată în tabelul 3.11.

Tratamentul de bază suplimentat cu Bio-R a determinat majorarea, practic, a tuturor indicilor imunității celulare și umorale, fapt care a fost urmat de normalizarea indicelui imuno-reglator. Astfel, cantitatea de celule CD3+ a crescut cu 49,3%, CD4+ – cu 10,4%, CD8+ – cu 14,3%, CD 22+ – cu 22,7% și CD16+ – cu 20%.

Tabelul 3.11. Dinamica indicilor imunității celulare pe parcursul tratamentului.

Indicii		Lotul de pacienți					
		De bază (n=21)			Martor (n=13)		
		inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
CD3+	%	41,7 ± 2,3	50,8 ± 1,7**	56,1 ± 2,1***	42,2 ± 2,1	46,6 ± 1,9	50,2 ± 1,6**
	10 ⁹ /l	0,76 ± 0,06	0,90 ± 0,06**	1,09 ± 0,05***	0,82 ± 0,07	0,91 ± 0,05	0,98 ± 0,06**
CD4+	%	33,0 ± 2,3	33,1 ± 2,5	33,1 ± 2,1	32,2 ± 2,2	32,5 ± 1,9	32,7 ± 1,1
	10 ⁹ /l	0,67 ± 0,06	0,71 ± 0,07	0,74 ± 0,06	0,66 ± 0,05	0,67 ± 0,04	0,68 ± 0,02
CD8+	%	17,06 ± 1,20	18,74 ± 0,62	20,61 ± 0,82**	17,34 ± 1,15	18,2 ± 0,94	19,7 ± 0,72
	10 ⁹ /l	0,42 ± 0,03	0,45 ± 0,04	0,48 ± 0,01**	0,46 ± 0,04	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,01
T-limfocite active	%	27,89 ± 1,35	28,44 ± 1,65	28,47 ± 1,54	27,43 ± 1,41	27,43 ± 1,53	27,44 ± 1,52
	10 ⁹ /l	0,51 ± 0,05	0,53 ± 0,05	0,56 ± 0,02	0,50 ± 0,08	0,54 ± 0,05	0,57 ± 0,03
CD22+	%	19,3 ± 1,34	20,4 ± 1,27	21,9 ± 1,08	18,8 ± 1,42	19,5 ± 1,27	19,8 ± 1,17
	10 ⁹ /l	0,22 ± 0,07	0,24 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,23 ± 0,05	0,24 ± 0,05	0,25 ± 0,03
CD16+	%	16,9 ± 0,4	17,2 ± 0,3	17,4 ± 0,2	16,5 ± 0,4	16,7 ± 0,4	16,8 ± 0,4
	10 ⁹ /l	0,35 ± 0,03	0,38 ± 0,05	0,42 ± 0,03	0,34 ± 0,05	0,36 ± 0,04	0,37 ± 0,03

Notă: **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Nivelul activității subpopulației T-limfocitelor și a celulelor CD22+ a fost superior aceluiași indice la persoanele condiționat sănătoase deja la ziua a 14-a de tratament, fapt care, posibil, a fost determinat de „activarea lor mai rapidă” sub influența preparatului Bio-R.

Concomitent cu majorarea numărului de celule CD22+ a crescut și capacitatea lor funcțională: cantitatea IgG serice s-a mărit de 1,2 ori, a IgA – de 2,1 și a IgM – de 2,9 ori în comparație cu datele inițiale (tab. 3.12).

Tabelul 3.12. Dinamica indicilor imunității umorale pe parcursul tratamentului.

Indicii	Lotul de bază (n = 21)			Lotul martor (n = 13)		
	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
Ig G, g/l	9,91 ± 0,10	11,12 ± 0,12*	12,0 ± 0,14**	9,84 ± 0,11	10,58 ± 0,11*	11,4 ± 0,12*
Ig A, g/l	1,08 ± 0,17	1,94 ± 0,11*	2,32 ± 0,14***	1,05 ± 0,15	1,60 ± 0,15*	2,09 ± 0,14*
Ig M, g/l	0,44 ± 0,15	0,92 ± 0,12*	1,31 ± 0,08***	0,46 ± 0,14	0,63 ± 0,12*	1,07 ± 0,11**

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Tratamentul efectuat a avut efect pozitiv asupra imunității umorale locale, însă terapia suplimentată cu preparatul Bio-R a avut impact favorabil mai pronunțat asupra dinamicii concentrației IgA secretorii în eliminările din defectul ulceros. Datele înregistrate sunt prezentate în figura 3.10.

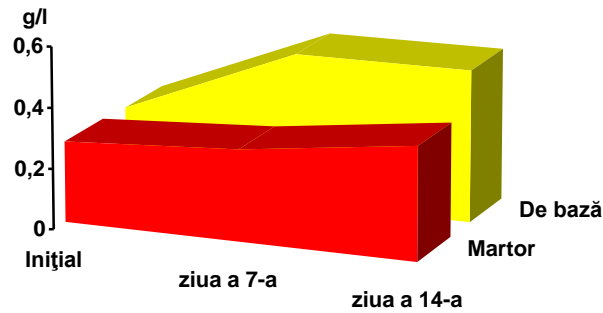


Figura 3.10. Dinamica sIgA pe parcursul tratamentului.

Tratamentul standard completat cu preparatul Bio-R a determinat majorarea concentrației sIgA în eliminările ochiului afectat de la $0,261 \pm 0,003$ până la $0,498 \pm 0,002$ ($p < 0,001$) la ziua a 7-a a bolii și până la $0,502 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a (fig. 3.10). În lotul de bolnavi care administra doar tratamentul de bază acest indice a crescut spre ziua a 7-a de la $0,267 \pm 0,004$ până la $0,302 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) și până la $0,375 \pm 0,005$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a a bolii.

Preparatul Bio-R, suplimentat la tratamentul de bază, a manifestat un efect imunomodulator evident, care s-a exprimat prin majorarea numărului de neutrofile ce fagocitau particule antigenice (numărul fagocitar – NF; de la $67,32 \pm 1,18$ până la $80,02 \pm 1,20$ %, $p < 0,001$) și a activității neutrofilelor (indicele fagocitar – IF; de la $7,95 \pm 0,43$ până la $8,74 \pm 0,29$ %, $p < 0,001$). Concomitent fenomenelor anterior expuse avea loc majorarea capacității organismului de a metaboliza CIC, care s-a exprimat prin reducerea concentrației serice a acestora (de la $85,7 \pm 0,76$ până la $67,9 \pm 0,58$ u.c., $p < 0,001$). În lotul martor acești indici, de asemenea, au avut dinamică pozitivă, însă diferențele între indicii inițiali și cei de la finele curei de tratament erau statistic neveridice.

Sub influența preparatului Bio-R s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației: de la $4,31 \pm 0,32$ până la $5,37 \pm 0,29$ un. perf. ($p < 0,001$), cu păstrarea tendinței de majorare a acestuia, cât și a coeficientului de variabilitate. În lotul de bolnavi care au administrat tratamentul de bază indicele microcirculației s-a majorat de la $4,30 \pm 0,35$ până la $4,49 \pm 0,27$ un. perf. ($p > 0,1$). A fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației, însă datele au fost statistic neveridice.

Schemele de tratament administrate au avut impact benefic asupra microcirculației sistemice. Astfel, la 80,9% și 23,1% din cazuri din loturile de bază și martor, respectiv, s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, ponderea dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 76,2% până la 9,5% din cazuri și de la 69,2% până la 53,8% din cazuri în loturile de bază și martor, respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 9,5% până la 42,8% în lotul de bază și de la 15,4% până la 23,1% din cazuri în lotul martor. Conform datelor prezentate anterior, indicele microcirculației

conjunctivale a urmărit o remisiune clinică semnificativă în lotul care a administrat preparatul Bio-R, însă rămânea mai pronunțat decât la persoanele condiționat sănătoase ($15,4 \pm 0,33$ puncte).

Perioada de spitalizare a pacienților lotului de bază a constituit $10,3 \pm 0,2$ zile-pat în comparație cu $15,5 \pm 0,3$ zile-pat în lotul martor ($p < 0,001$), adică de 1,5 ori mai mică în comparație cu tratamentul de bază.

3.3. Dinamica simptomelor clinice, a procesului inflamator și a dimensiunilor defectului ulceros sub influența tratamentului suplimentat cu soluție ozonată și preparatul Bio-R.

Studiul a inclus 32 de bolnavi (32 de ochi) cu ulcer cornean (15 bărbați, 17 femei), cu vârsta medie – $55,2 \pm 2,5$ ani. Ulcerele corneene au avut etiologie diversă: traumatică – 35,3%, herpetică – 20,6%, intervenție chirurgicală – 14,7%, lentile de contact – 11,8%, iar în 17,6% din cazuri factorul patogenetic al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.

La majoritatea bolnavilor (26 ochi, 81,2%) ulcerele au fost situate pe 2/3 din suprafața corneei sau mai mult. Ulcerele au avut marginile infiltrate sau edemațiate, iar dimensiunile zonei infiltrate variau între 0,5 și 2 mm. Dimensiunea medie a ulcerelor corneene constituia $4,5 \pm 2,0$ mm.

Bolnavii studiați au fost divizați în 2 loturi comparabile. Lotul de bază a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) care, suplimentar la tratamentul de bază, au administrat colir de antibiotic combinat cu soluție de Bio-R 0,5% în sacul conjunctival de 5-6 ori pe zi și soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului 2-4 mg/l câte 1 ml subconjunctival o dată pe zi și 6 ședințe a câte 500 ml intravenos. Dintre pacienții acestui lot, la 12 (60%) procesul patologic a fost de gravitate medie și la 8 (40%) – de gravitate severă. Lotul martor a cuprins 12 pacienți (12 ochi) cu ulcer cornean, dintre aceștia, la 8 (66,7%) procesul patologic avea evoluție severă, la 4 (33,3%) pacienți – evoluție de severitate medie.

Rezultatele cercetării microbiologice a frotiului conjunctival al pacienților din ambele loturi sunt prezentate în tab. 3.13.

Tabelul 3.13. Caracterul microflorei în sacul conjunctival al bolnavilor cu ulcer cornean.

Microflora	Lotul de pacienți		
	De bază (n = 20)	Martor (n = 12)	
Patogenă:	abs.	6	4
	%	30,0	33,3
Condițional-patogenă:	abs.	9	5
	%	45,0	41,7
Mixtă:	abs.	2	1
	%	10,0	8,3
Lipsa creșterii:	abs.	3	2
	%	15,0	16,7

Datele din tabel demonstrează că floră patogenă s-a depistat în 30% și 33,3% din cazuri în lotul de bază cât și cel martor, respectiv.

În structura florei patogene dominau: Staph. aureus – la 45% dintre pacienții din lotul de bază și la 40% dintre pacienții din lotul martor, și Str.viridans – la 30% și 20%, respectiv. În celelalte cazuri flora a fost destul de variată: Corinebacterium – în 10%, Cl.Pneumoniae – în 10%, E.faecium – în 5% în lotul de bază; Corinebacterium – în 10%, Cl.Pneumoniae – în 20%, E.faecium – în 10% în lotul martor. Dintre microorganismele condiționat-patogene s-au depistat: Staph. epidermidis – în 70% din cazuri în lotul de bază și în 65% din cazuri în lotul martor, E. coli – în 20% în ambele loturi, Pr. vulgaris – în 10% și 15% din cazuri respectiv. Este necesar de accentuat că creșterea florei nu a fost depistată în 20% din cazurile din lotul de bază și în 15% – în lotul martor.

Tabloul clinic al ulcerului cornean la debutul studiului a fost practic identic la toți pacienții din ambele loturi, fără diferențe majore, incluziv sindromul cornean pronunțat, infiltrarea stromei, ulcerul înconjurat de edem cornean și reacția inflamatorie moderată sau severă în camera anterioară. Administrarea tratamentului în ulcerul cornean a determinat stoparea procesului inflamator și reducerea sindroamelor clinice. Intensitatea și durata sindroamelor, însă, a variat în dependență de tratamentul administrat. Includerea combinației dintre preparatul Bio-R și soluția ozonată în componența terapiei de bază în ulcerul cornean a determinat dispariția sindromului cornean la ziua a 5,1 ± 0,16 de tratament, pe când tratamentul de bază a determinat reducerea acestuia la ziua a 8,8 ± 0,3 (p<0,001).

Tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean cu includerea preparatului Bio-R și a soluției ozonate a influențat benefic acuitatea vizuală (fig. 3.11).

Acuitatea vizuală inițială a pacienților din lotul de bază a fost în medie 0,03 ± 0,01, iar în lotul martor – 0,02 ± 0,01. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților din lotul de bază a atins media de 0,4 ± 0,01, pe când a celor din lotul martor – doar 0,09 ± 0,01. În același

timp, creșterea acuității vizuale până la 0,5-0,7 s-a înregistrat în 50% din cazuri (10 persoane) din lotul de bază și numai în 16,7% (2 persoane) din cazuri din lotul martor.

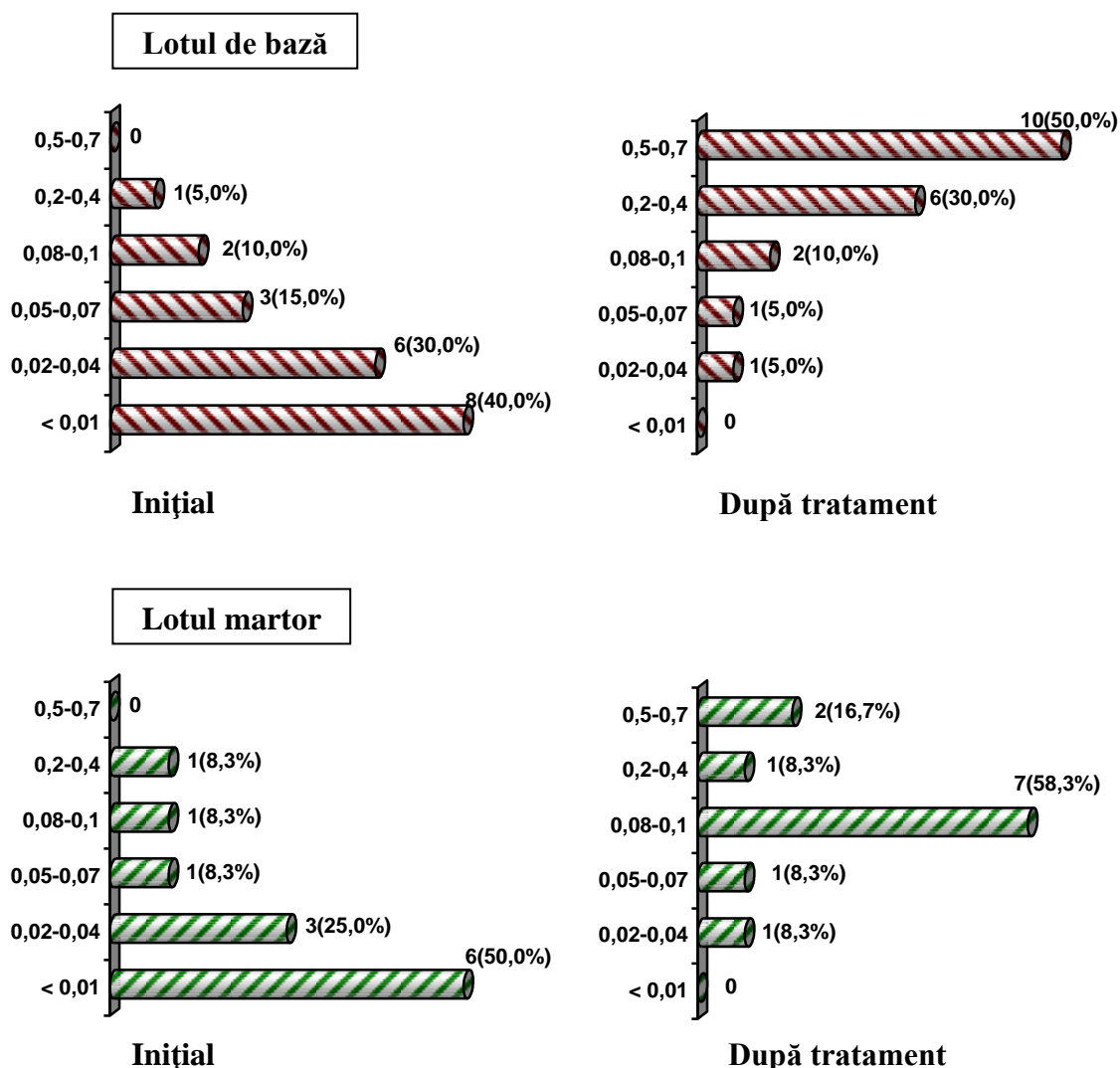


Figura 3.11. Acuitatea vizuală la finele tratamentului.

Evoluția ulcerului cornean în dependență de terapia administrată este prezentată în tabelul 3.14.

Tabelul 3.14. Indicii eficacității clinice pe parcursul tratamentului.

Semnul clinic		Lotul de pacienți	
		De bază (n = 20)	Martor (n = 12)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	$3,8 \pm 0,14^{***}$	$5,8 \pm 0,13$
	finisarea	$5,5 \pm 0,16^{***}$	$11,4 \pm 0,15$
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	$3,1 \pm 0,15^{***}$	$5,2 \pm 0,14$
	finisarea	$5,1 \pm 0,16^{***}$	$8,8 \pm 0,18$
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	$2,1 \pm 0,18^{***}$	$3,9 \pm 0,15$
	finisarea	$3,2 \pm 0,14^{***}$	$5,7 \pm 0,18$
Rezolvarea inflamației, zile		$7,8 \pm 0,15^{***}$	$14,9 \pm 0,17$

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor de bază și martor.

În baza datelor prezentate în tabelul 3.14 concluzionăm că tratamentul complex suplimentat cu Bio-R și soluție ozonată la bolnavii cu ulcer cornean a fost semnificativ mai eficient în comparație cu cel de bază. La pacienții din lotul de bază epitelizarea completă a defectului cornean s-a produs mai rapid (ziua $5,5 \pm 0,16$; $p < 0,001$) în comparație cu lotul martor (ziua $11,4 \pm 0,15$). Hipopionul s-a resorbit de 1,8 ori mai rapid sub influența terapiei combinate între Bio-R și soluție ozonată, resorbția completă a acestuia finisând după $3,2 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) zile, în timp ce în lotul care a administrat doar terapia de bază procesul dat a finisat peste $5,7 \pm 0,18$ zile. Pe fundalul tratamentului administrat dispariția simptomelor inflamației, a sindromului cornean și a sindromului doloar au avut loc mai rapid de 1,9; 1,6 și 1,5 ori în lotul de bază în comparație cu lotul martor. În lotul de bază curățarea de mase necrotice a ulcerului a durat de 1,8 ($p < 0,05$) ori mai puțin decât în lotul martor, edemul perifocal și infiltrarea stromei au dispărut la ziua $5,1 \pm 0,16$ ($p < 0,001$) în lotul de bază, în timp ce la pacienții din lotul martor același indice a fost de $8,8 \pm 0,18$ zile.

Tratamentul administrat cu utilizarea soluției ozonate și a preparatului Bio-R a produs ameliorarea clinică fără complicații în 95% din cazuri, pe când în lotul martor aceasta a avut loc în 58,3% din cazuri (fig. 3.12). La pacienții din lotul martor, perioada post-terapeutică s-a complicat cu descemetocel în 16,7% (2 pacienți) din cazuri, în 8,3% (1 pacient) din cazuri a avut loc perforarea corneei, iar în 8,3% (1 pacient) – endoftalmită. Pacienții au necesitat intervenții chirurgicale de urgență – conjunctivoplastie, blefarorafie, injecții intravitriene, respectiv.

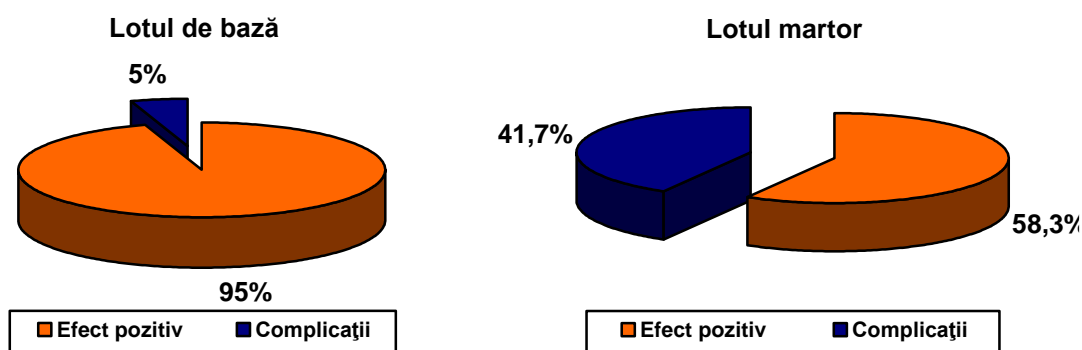


Figura 3.12. Eficacitatea clinică a tratamentului.

Astfel, putem trage concluzia că includerea preparatului Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corneene a redus de 8 ori numărul și gravitatea complicațiilor în perioada de convalescență în comparație cu tratamentul de bază.

Unul dintre consecințele ulcerului cornean este leucomul. În cazul tratamentului standard limitele lui depășeau defectul cornean cu 1,5-2 mm la majoritatea pacienților care au administrat tratamentul de bază (13 persoane, 65%) având și o intensitate mai pronunțată.

Adiționarea preparatului Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul de bază al ulcerului cornean a determinat normalizarea mai rapidă a marcherilor sistemici ai inflamației. Astfel, la

finele tratamentului nivelul acidului sialic în serul sanguin a diminuat de la $259,4 \pm 1,5$ până la $158,7 \pm 1,8$ u.c. ($p < 0,001$), seromucoidului – de la $0,357 \pm 0,3$ până la $0,208 \pm 0,5$ u.c. ($p < 0,001$), fibrinogenului – de la $9,1 \pm 0,13$ până la $6,7 \pm 0,1$ g/l ($p < 0,001$). Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de la $11,7 \pm 0,2$ până la $7,7 \pm 0,3$ mcg/ml ($p < 0,001$), însă rămânea majorată în comparație cu indicii normei ($5,9 \pm 0,6$ mcg/ml) de 1,3 ori.

La bolnavii din lotul martor, nivelul acidului sialic a diminuat de la $257,1 \pm 1,6$ până la $193,3 \pm 1,9$ u.c. ($p < 0,001$), al seromucoidului – de la $0,351 \pm 0,4$ până la $0,273 \pm 0,5$ u.c. ($p > 0,1$), al fibrinogenului – de la $9,1 \pm 0,18$ până la $7,9 \pm 0,23$ g/l ($p > 0,1$); concentrația proteinei-C reactive a diminuat de la $13,5 \pm 0,21$ până la $10,7 \pm 0,43$ mcg/ml ($p > 0,1$).

Procesul inflamator a determinat majorarea concentrațiilor de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor cu ulcer cornean. Dinamica concentrației citokinelor pe parcursul tratamentului este prezentată în tab. 3.15.

Tabelul 3.15. Dinamica concentrației citokinelor pe parcursul tratamentului.

Indici	Lotul de pacienți	
	De bază (n = 20)	Martor (n = 12)
IL-1 β , pg/ml		
inițial	$98,5 \pm 5,9$	$97,3 \pm 5,1$
după 7 zile	$72,6 \pm 4,2^{***}$	$80,9 \pm 6,2$
după 14 zile	$18,5 \pm 3,7^{***}$	$50,1 \pm 4,5^{***}$
TNF α , pg/ml		
inițial	$87,9 \pm 5,0$	$89,2 \pm 5,3$
după 7 zile	$59,3 \pm 5,1^{***}$	$77,2 \pm 4,9$
după 14 zile	$15,6 \pm 4,0^{***}$	$33,7 \pm 5,0^{***}$
IL-8, pg/ml		
inițial	$110,9 \pm 6,1$	$112,8 \pm 5,3$
după 7 zile	$79,3 \pm 4,8^{***}$	$94,2 \pm 4,7$
după 14 zile	$40,8 \pm 5,5^{***}$	$66,7 \pm 5,7^{***}$

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel, datele prezentate în tab. 3.15 demonstrează că terapia standard a ulcerului cornean completată cu soluție ozonată și Bio-R a determinat o regresie mai evidentă a concentrației serice a citokinelor proinflamatorii comparativ cu lotul martor: concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la $98,5 \pm 5,9$ până la $72,6 \pm 4,2$ pg/ml (cu 26,2%, $p < 0,001$) la a 7-a zi de tratament și de 5,3 ori la ziua a 14-a, atingând nivelul mediu de $18,5 \pm 3,7$ pg/ml ($p < 0,001$), însă concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase. Factorul necrozei tumorale- α (TNF α) de la $87,9 \pm 5,0$ până la $59,3 \pm 5,1$ pg/ml (cu 32,5%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $15,6 \pm 4,0$ pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă mai mare decât indicii persoanelor condiționat sănătoase. La finele tratamentului cu soluție ozonată și Bio-R, nivelul interleukinei-8 (IL-8) a diminuat de la $110,9 \pm 6,1$ până la $40,8 \pm 5,5$ pg/ml ($p < 0,001$) sau de 2,7 ori în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii care administrau doar terapia de bază (lotul martor), de asemenea, s-a obținut micșorarea concentrațiilor serice ale tuturor citokinelor proinflamatorii, însă mai puțin evidentă în comparație cu lotul de bază: IL-1 β a scăzut de la 97,3 \pm 5,1 până la 80,9 \pm 6,2 pg/ml (cu 16,8%, p < 0,001) la ziua a 7-a de tratament și până la 50,1 \pm 4,5 pg/ml (p < 0,001) la ziua a 14-a, adică de 1,9 ori. Concomitent cu aceste modificări, s-a obținut scăderea concentrației TNF α la ziua a 7-a de tratament: de la 89,2 \pm 5,3 până la 77,2 \pm 4,9 pg/ml (cu 13,4%, p > 0,1) și până la 33,7 \pm 5,0 pg/ml la ziua a 14-a de tratament, aceasta rămânând mai majorată comparativ cu nivelul său în serul persoanelor condiționat sănătoase. La finele curei de tratament la pacienții din lotul martor IL-8 s-a micșorat de la 112,8 \pm 5,3 până la 66,7 \pm 5,7 pg/ml sau de 1,7 ori (p < 0,001) în comparație cu datele inițiale.

Administrarea tratamentului de bază și a celui suplimentat cu preparatul Bio-R și soluție ozonată au influențat benefic dinamica indicilor peroxidării lipidice (DAM, AAT, SOD, catalaza), iar datele obținute sunt prezentate în tabelul 3.16.

Tabelul 3.16. Dinamica indicilor stresului oxidativ sub influența diferitor scheme de tratament.

Indicele	Lotul de pacienți	
	De bază (n=20)	Martor (n=12)
DAM, nmol/ml		
inițial	6,40 \pm 0,10	6,39 \pm 0,11
după 7 zile	5,89 \pm 0,11**	6,12 \pm 0,10**
după 14 zile	4,90 \pm 0,08***	5,99 \pm 0,10***
AAT,%		
inițial	47,3 \pm 0,6	46,2 \pm 0,9
după 7 zile	50,3 \pm 0,8*	48,9 \pm 0,8*
după 14 zile	52,0 \pm 0,7***	51,0 \pm 0,6***
SOD, mcg/g Hb		
inițial	0,63 \pm 0,01	0,65 \pm 0,03
după 7 zile	0,93 \pm 0,04***	0,66 \pm 0,08**
după 14 zile	0,99 \pm 0,03***	0,68 \pm 0,06***
Catalaza, mcg/g Hb		
inițial	6,12 \pm 0,14	6,08 \pm 0,11
după 7 zile	7,87 \pm 0,10***	6,14 \pm 0,15
după 14 zile	9,81 \pm 0,09***	6,24 \pm 0,28

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Terapia complexă cu suplimentarea combinației dintre soluția ozonată și Bio-R a avut impact pozitiv și statistic veridic asupra indicilor POL-SAO (tab. 3.16). La ziua a 7-a de tratament nivelul DAM la bolnavii din lotul de bază s-a micșorat de la 6,40 \pm 0,10 până la 5,89 \pm 0,11 nmol/ml (p<0,01), către ziua a 14-a – până la 4,90 \pm 0,08 nmol/ml (p<0,001), AAT a crescut de la 47,3 \pm 0,6 până la 50,3 \pm 0,8 % (p < 0,05) la ziua a 7-a și până la 52,0 \pm 0,7 % (p<0,001) la ziua a 14-a de tratament. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica

SOD, care a crescut de la $0,63 \pm 0,01$ până la $0,93 \pm 0,04$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $0,99 \pm 0,03$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la finele tratamentului. Activitatea catalazei s-a majorat de la $6,12 \pm 0,14$ până la $7,87 \pm 0,10$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a de tratament și până la $9,81 \pm 0,09$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 14-a.

În lotul martor nivelul DAM s-a micșorat de la $6,39 \pm 0,11$ până la $6,12 \pm 0,10$ ($p > 0,1$) nmol/ml către ziua a 7-a de tratament, iar către ziua a 14-a – până la $5,99 \pm 0,10$ nmol/ml ($p < 0,001$), AAT a crescut de la $46,2 \pm 0,9$ până la $48,9 \pm 0,8$ % ($p > 0,1$) la ziua a 7-a și până la $51,0 \pm 0,6$ % ($p > 0,1$) la ziua a 14-a de tratament. Activitatea catalazei s-a majorat de la $6,08 \pm 0,11$ până la $6,14 \pm 0,15$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a de tratament și până la $6,24 \pm 0,28$ mcg/g Hb ($p < 0,01$) la ziua a 14-a. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la $0,65 \pm 0,03$ până la $0,66 \pm 0,08$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a și până la $0,68 \pm 0,06$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la finele perioadei terapeutice.

Asocierea preparatului Bio-R și a soluției ozonate și administrarea lor în complex cu tratamentul de bază a determinat revenirea concentrației ceruloplasminei serice practic până la limita normei. Datele inițiale și cele de după aplicarea diferitor scheme de tratament sunt prezentate în figura 3.13.

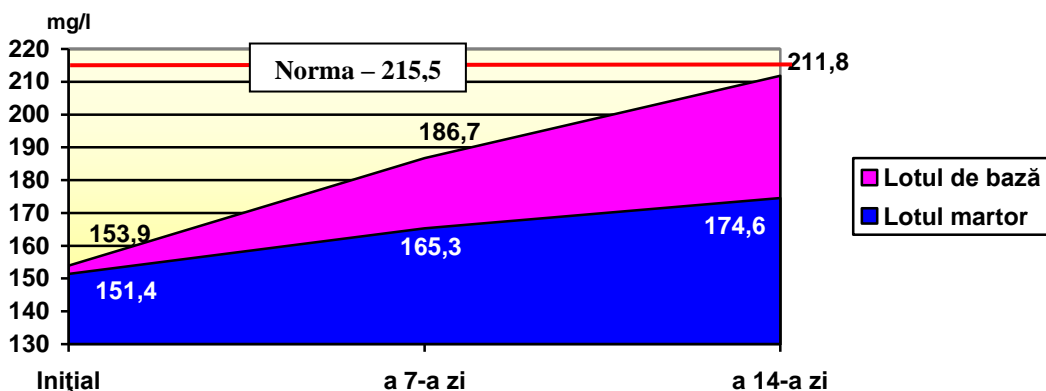


Figura 3.13. Dinamica concentrației ceruloplasminei serice pe parcursul tratamentului.

A fost studiată influența asocierii soluției ozonate și a preparatului Bio-R asupra concentrației tripsinei în serul sanguin comparativ cu tratamentul de bază. Dinamica concentrației tripsinei serice este reprezentată în figura 3.14.

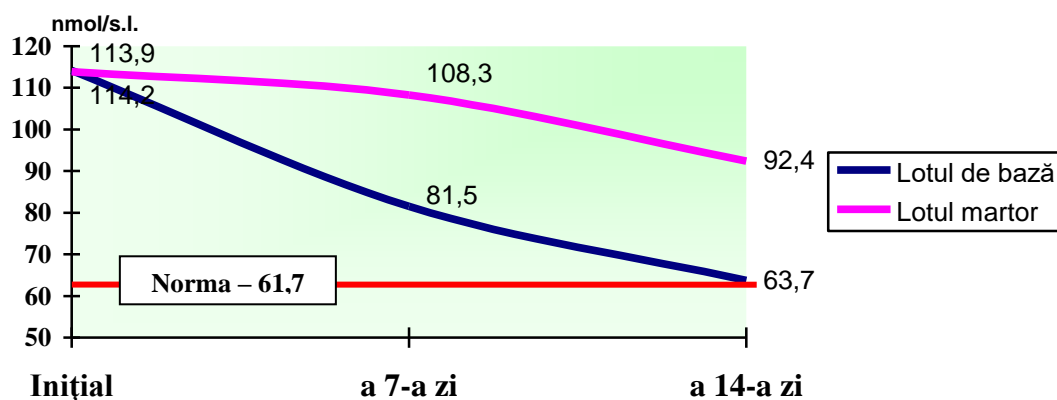


Figura 3.14. Dinamica concentrației tripsinei serice pe parcursul tratamentului.

Administrarea adițională a preparatului Bio-R și a soluției ozonate a determinat revenirea concentrației tripsinei serice practic până la nivelul superior al normei, iar tratamentul de bază – a determinat scăderea concentrației acesteia de 1,2 ori în comparație cu datele inițiale.

Dinamica indicilor imunității celulare pe parcursul tratamentului este prezentată în tabelul 3.17.

Tabelul 3.17. Dinamica indicilor imunității celulare și umorale pe parcursul tratamentului.

Indicii		Lotul de pacienți					
		De bază (n = 20)			Martor (n = 12)		
		Inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
CD3+	%	42,4 ± 2,4	52,5 ± 2,0**	59,1 ± 1,8***	42,0 ± 2,2	46,3 ± 2,0	51,0 ± 1,9**
	10 ⁹ /l	0,73 ± 0,05	0,94 ± 0,05**	1,16 ± 0,05***	0,74 ± 0,06	0,88 ± 0,05	0,96 ± 0,07**
CD4+	%	31,8 ± 2,4	32,7 ± 1,7	33,3 ± 1,1	32,1 ± 2,3	33,0 ± 2,3	32,9 ± 2,0
	10 ⁹ /l	0,65 ± 0,05	0,73 ± 0,06	0,81 ± 0,03	0,66 ± 0,06	0,67 ± 0,05	0,69 ± 0,02
CD8+	%	17,01 ± 1,22	18,93 ± 0,54	21,6 ± 0,82*	17,08 ± 1,21	18,5 ± 0,86	19,6 ± 0,64*
	10 ⁹ /l	0,44 ± 0,02	0,47 ± 0,03	0,52 ± 0,02*	0,45 ± 0,04	0,47 ± 0,04	0,48 ± 0,03
T-limfocite active	%	27,72 ± 1,28	28,50 ± 1,41	28,74 ± 1,29	27,65 ± 1,35	27,59 ± 1,53	27,52 ± 1,41
	10 ⁹ /l	0,53 ± 0,06	0,56 ± 0,04	0,60 ± 0,02	0,52 ± 0,07	0,54 ± 0,06	0,56 ± 0,03
CD22+	%	19,4 ± 1,31	21,4 ± 1,14	23,5 ± 1,03**	19,2 ± 1,39	19,4 ± 1,31	19,7 ± 1,20
	10 ⁹ /l	0,23 ± 0,05	0,27 ± 0,04	0,31 ± 0,01*	0,22 ± 0,05	0,23 ± 0,04	0,25 ± 0,05
CD16+	%	16,8 ± 0,4	17,4 ± 0,4**	18,1 ± 0,2***	16,7 ± 0,3	16,7 ± 0,3	16,8 ± 0,3
	10 ⁹ /l	0,33 ± 0,04	0,40 ± 0,04***	0,46 ± 0,02***	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,03	0,37 ± 0,04

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Tratamentul efectuat a determinat majorarea, practic, a tuturor indicilor imunității celulare și umorale, fapt care a fost urmat de normalizarea indicelui imuno-reglator. Astfel, cantitatea de celule CD3+ a crescut cu 58,9%, CD4+ – cu 24,6%, CD8+ - cu 18%, CD 22+ - cu 34,8% și CD16+ - cu 39,4%.

Nivelul activității subpopulației T-limfocitelor și a celulelor CD22+ era superior aceluiași indice la persoanele condiționat sănătoase deja la ziua a 14-a de tratament, fapt care, posibil, a fost determinat de activarea lor „mai rapidă” sub influența asocierii soluției fiziologice ozonate și a preparatului Bio-R.

În tabelul 3.18 este prezentată dinamica concentrației imunoglobulinelor serice sub influența schemelor terapeutice aplicate.

Tabelul 3.18. Dinamica concentrației imunoglobulinelor pe parcursul tratamentului.

Indicii	Lotul de bază (n = 20)			Lotul martor (n = 20)		
	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
Ig G, g/l	9,95 ± 0,11	11,15 ± 0,13*	12,4 ± 0,12	9,88 ± 0,12	10,64 ± 0,11*	11,5 ± 0,10
Ig A, g/l	1,09 ± 0,13	1,96 ± 0,12*	2,44 ± 0,11	1,07 ± 0,14	1,69 ± 0,14*	2,12 ± 0,13
Ig M, g/l	0,50 ± 0,12	0,93 ± 0,11*	1,37 ± 0,07	0,48 ± 0,15	0,66 ± 0,13*	1,10 ± 0,10

Notă: * $p < 0,05$ – diferența statistică între datele loturilor de bază și celui martor.

La ziua a 14-a de tratament s-a înregistrat majorarea concentrației IgA de 2,2 ori în lotul care suplimenta preparatul Bio-R și soluție ozonată la terapia de bază a ulcerelor corneene comparativ cu lotul martor, a concentrației IgG – de 1,3 ori, iar nivelul IgM a diminuat de 2,7 ori în comparație cu datele inițiale.

Tratamentul efectuat a influențat pozitiv imunitatea umorală locală, însă terapia suplimentată cu soluție ozonată a avut impact favorabil mai pronunțat asupra dinamicii concentrației IgA secretorii în eliminările conjunctivale. Datele înregistrate sunt prezentate în figura 3.15.

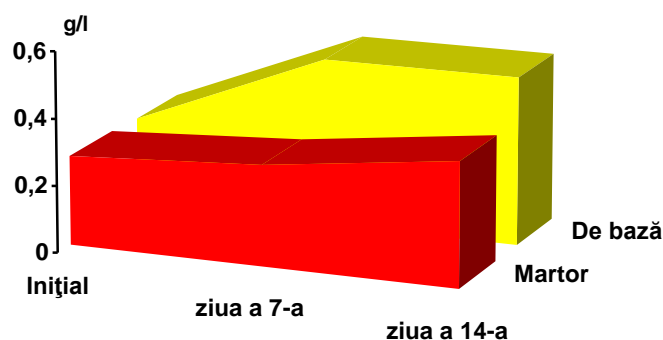


Figura 3.15. Dinamica sIgA pe parcursul tratamentului.

Tratamentul standard completat cu soluției ozonate și Bio-R a determinat majorarea concentrației sIgA în eliminările ochiului afectat de la $0,243 \pm 0,004$ până la $0,535 \pm 0,003$ ($p < 0,001$) la ziua a 7-a a bolii și până la $0,572 \pm 0,005$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a (fig. 3.15). În lotul de bolnavi care administra doar tratamentul de bază acest indice a crescut până la ziua a 7-a de la $0,271 \pm 0,003$ până la $0,315 \pm 0,005$ ($p < 0,001$) și până la $0,392 \pm 0,007$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a a bolii.

Suplimentarea preparatului Bio-R și a soluției ozonate la tratamentul de bază a condus la un efect imunomodulator evident care s-a exprimat prin majorarea NF de la $65,47 \pm 1,22$ până la $89,12 \pm 1,15$ % ($p < 0,001$) și a IF – de la $8,05 \pm 0,37$ până la $9,12 \pm 0,31$ % ($p < 0,001$). Concomitent fenomenelor anterior expuse avea loc majorarea capacității organismului de a metaboliza CIC, care s-a exprimat prin reducerea concentrației serice a acestora (de la $88,5 \pm 0,29$ până la $64,4 \pm 0,27$ u.c., $p < 0,001$). În lotul martor acești indici, de asemenea, au avut dinamică pozitivă,

însă diferențele între indicii inițiali și cei de la finele curei de tratament au fost statistic neveridice.

Indicele microcirculației s-a majorat veridic sub influența preparatului Bio-R și a soluției ozonate de la $4,42 \pm 0,26$ până la $5,68 \pm 0,30$ un. perf. ($p < 0,001$), cu păstrarea tendinței de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. În lotul de bolnavi care au administrat tratamentul de bază indicele microcirculației s-a majorat de la $4,25 \pm 0,32$ până la $4,59 \pm 0,24$ un. perf. ($p > 0,1$) cu înregistrarea tendinței de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației, însă datele au fost statistic neveridice.

Microcirculația sistemică, de asemenea, a suferit schimbări pozitive în perioada de tratament cu soluție ozonată și Bio-R. Astfel, în 85% și 25% din cazuri din loturile de bază și martor, respectiv, s-a înregistrat normalizarea completă a indicilor microcirculației, partea dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 80% până la 5% din cazuri și de la 75% până la 50% din cazuri în loturile de bază și martor, respectiv, iar ponderea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10% până la 55% și de la 16,6% până la 25% din cazuri, respectiv. E necesar de menționat că, în pofida remisiunii clinice semnificative a indicelui microcirculației conjunctivale în lotul care a administrat soluția ozonată și Bio-R, acesta rămânea mai pronunțat decât la persoanele condiționat sănătoase ($15,4 \pm 0,33$ puncte).

Administrarea tratamentului complex a determinat micșorarea perioadei de spitalizare a pacienților, fapt care are o importanță majoră în aspect medico-social. Deci, perioada de spitalizare a pacienților din lotul studiat a constituit $8,8 \pm 0,2$ zile-pat în comparație cu $14,9 \pm 0,4$ zile-pat în lotul martor ($p < 0,001$), adică de 1,7 ori mai mică.

3.4. Concluzii la capitolul 3.

1. Utilizarea soluției fiziologice ozonate, a preparatului adaptogen Bio-R și a combinației lor pe fundalul tratamentului de bază al ulcerului cornean diminuează durata și intensitatea manifestărilor clinice ale inflamației și contribuie la epitelizarea mai precoce a corneei și formarea unei opacități de o suprafață mai mică în comparație cu loturile martor.
2. Administrarea soluției fiziologice ozonate, a preparatului adaptogen Bio-R și a combinației lor pe fundalul tratamentului de bază al ulcerului cornean determină ameliorarea indicilor sistemici și locali ai inflamației și normalizează indicii sistemului citokinic mai exprimat în comparație cu tratamentul standard.
3. Includerea soluției fiziologice ozonate, a preparatului adaptogen Bio-R și a combinației lor în schema terapeutică a ulcerului cornean determină îmbunătățirea indicilor sistemului antioxidant, reduc peroxidarea lipidică și fortifică activitatea antioxidantă totală a serului

sanguin. Pe fundalul tratamentului de bază aceste schimbări au avut loc într-o măsură mai puțin exprimată, iar în unele cazuri neveridic.

4. Asocierea soluției fiziologice ozonate, a preparatului autohton adaptogen Bio-R sau a combinației acestora la tratamentul ulcerului cornean reduce numărul complicațiilor patologiei date și se caracterizează prin lipsa reacțiilor adverse. Pe fundalul tratamentului de bază complicațiile și reacțiile adverse au fost mai frecvente și mai severe.

4. APRECIEREA COMPARATIVĂ A EFICACITĂȚII CLINICE A DIFERITOR SCHEME TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI CORNEAN

La momentul de față, suportul de bază în tratamentul ulcerelor corneene este terapia antibacteriană și antiinflamatoare adecvată, care diminuează intensitatea simptomelor bolii, micșorează frecvența și gravitatea complicațiilor și îmbunătățește calității vieții. Tratamentul standard, însă, adesea este insuficient pentru prevenirea și diminuarea activității procesului inflamator în cornee. Pornind de la aceste considerente, elaborarea diferitor abordări ale tratamentului antiinflamator, capabile să inhibe inflamația, care este veriga patogenetică de bază în patologia dată, este unul dintre obiectivele de bază ale oftalmologiei moderne. Întru acest scop la 100 de pacienți cu ulcer cornean, cu ajutorul metodelor clinice, biochimice și funcționale s-a evaluat eficacitatea clinică a diferitor scheme terapeutice cu utilizarea tratamentului standard, a soluției ozonate, a preparatului Bio-R și a combinației acestora.

4.1. Analiza comparativă a rezultatelor obținute la aplicarea diferitor scheme terapeutice în tratamentul ulcerului cornean.

Rezultatele obținute în urma studiului tratamentului terapeutic al pacienților cu ulcer cornean cu utilizarea soluției ozonate, preparatului adaptogen Bio-R sau a asocierii lor sunt comparate între sine și lotul martor, care reprezintă media datelor obținute în subploturile martor reprezentate în subcapitolele 3.1, 3.2 și 3.3.

Schemele de tratament terapeutic al ulcerului cornean utilizate cu includerea soluției ozonate, preparatului adaptogen Bio-R și asocierii lor au influențat pozitiv dinamica simptomelor clinice ale bolii. Datele privind influența acestora asupra sindromului cornean sunt prezentate în figura 4.1.

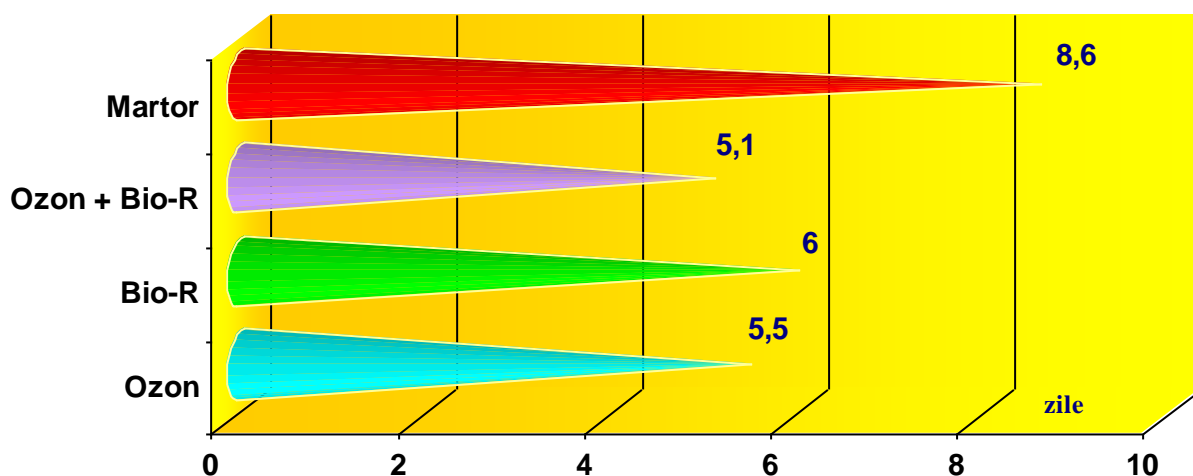


Figura 4.1. Perioada de cupare a sindromului cornean.

Datele ilustrate în figura 4.1 demonstrează că cel mai pronunțat efect terapeutic asupra intensității și duratei sindromului cornean l-a avut tratamentul asociat cu Bio-R și soluție ozonată. La bolnavii din acest lot, sindromul cornean a dispărut complet la ziua $5,1 \pm 0,16$, la cei care au administrat doar soluție ozonată – $5,5 \pm 0,17$. Tratamentul cu utilizarea preparatului Bio-R a determinat dispariția sindromului cornean la ziua a $6,0 \pm 0,19$ de tratament. Sub influența tratamentului de bază, sindromul cornean a dispărut de 1,7 ori mai târziu decât în cazul tratamentului cu Bio-R în combinație cu soluție ozonată, de 1,6 ori – decât tratamentul cu soluție ozonată și de 1,4 – decât în tratamentul cu Bio-R.

Influența diferitor scheme terapeutice asupra epitelizării corneei este prezentată în figura 4.2.

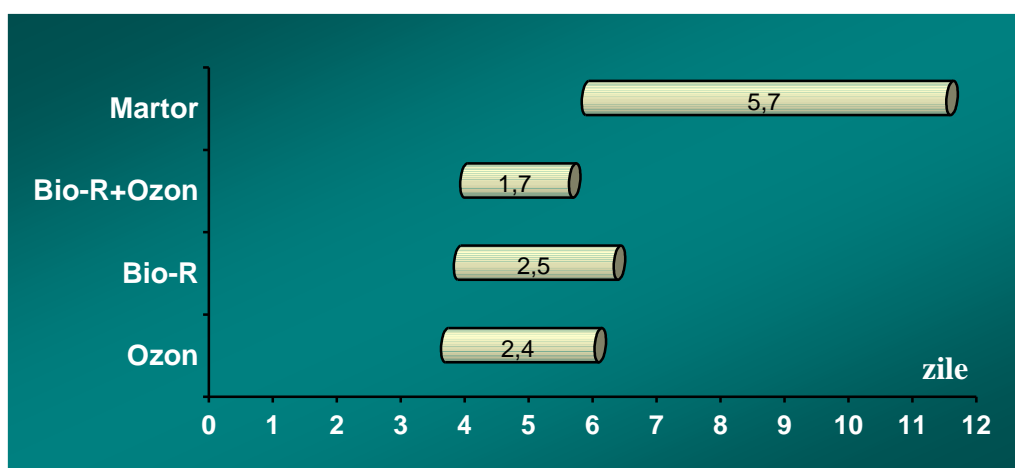


Figura 4.2. Durata perioadei de epitelizare a corneei (zile) în dependență de terapia administrată la pacienții cu ulcer cornean.

Utilizarea diferitor scheme de tratament al ulcerului cornean a accelerat epitelizarea corneei, însă evoluția procesului a variat în dependență de schema aplicată. Astfel, la bolnavii care administrau soluția ozonată și preparatul Bio-R adițional la tratamentul de bază valoarea medie a perioadei de epitelizare s-a egalat cu $1,7 \pm 0,15$ zile (de la $3,8 \pm 0,14$ până la $5,5 \pm 0,16$; $p < 0,001$). În cazul bolnavilor care administrau soluția ozonată sau Bio-R, perioada medie de epitelizare a defectului cornean a constituit $2,4 \pm 0,13$ și $2,5 \pm 0,13$ zile, respectiv, (de la $3,5 \pm 0,14$ până la $5,9 \pm 0,13$, $p < 0,001$ și de la $3,7 \pm 0,15$ până la $6,2 \pm 0,17$, $p < 0,001$, respectiv). În loturile care administrau doar tratamentul de bază perioada de epitelizare a constituit în medie $5,7 \pm 0,16$ zile (de la $5,7 \pm 0,18$ până la $11,8 \pm 0,17$ zi). E necesar de menționat faptul că, pe fundalul tratamentului de bază, finisarea perioadei de epitelizare a defectului ulceros a avut loc de aproximativ 2,5 ori mai târziu decât la pacienții care au administrat soluția ozonată sau Bio-R și de 3,6 ori – în cazul combinării ultimelor două.

Date, practic, similare s-au obținut la analiza perioadelor de resorbție a infiltratului și a hipopionului, care sunt prezentate în figurile 4.3 și 4.4.

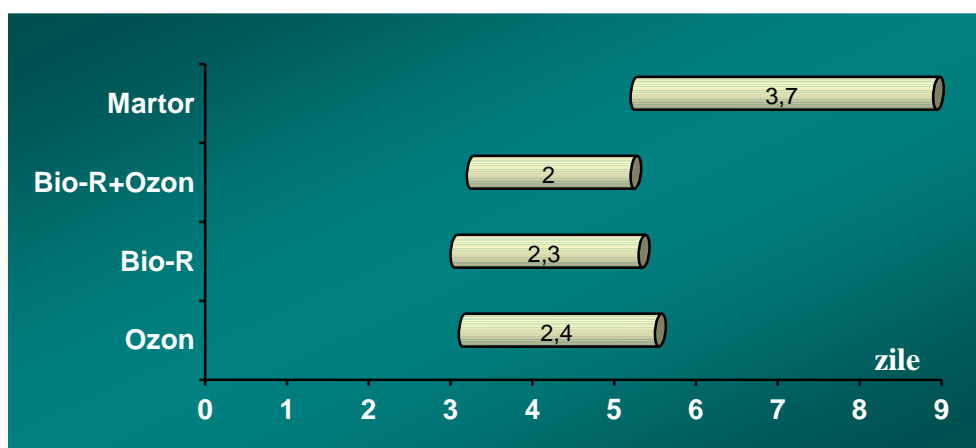


Figura 4.3. Durata perioadei de resorbție a infiltratului cornean (zile) în dependență de terapia administrată la pacienții cu ulcer cornean.

În figura 4.3 sunt prezentate toate trei scheme de tratament. Este evident că acestea au influențat pozitiv parametrii studiați, însă datele obținute au fost diferite în fiecare lot. Resorbția infiltratului a început de 1,7; 1,7 și 1,6 ori mai rapid, iar perioada resorbției a durat de 1,9; 1,6 și 1,5 ori mai puțin în loturile care au administrat Bio-R+soluție ozonată, Bio-R și soluție ozonată, respectiv, în comparație cu media pe loturile care au administrat doar tratamentul de bază.

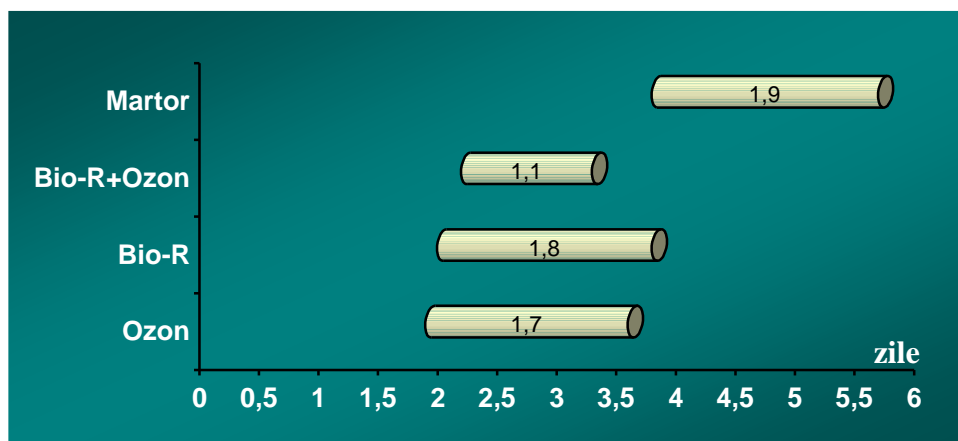


Figura 4.4. Durata perioadei de resorbție a hipopionului (zile) în dependență de terapia administrată la pacienții cu ulcer cornean.

Cifrele prezentate în figura 4.4 mărturisesc despre faptul că atât începutul, cât și finisarea perioadei de resorbție a hipopionului au început și au finisat mai rapid în loturile care au administrat Bio-R+soluție ozonată, Bio-R sau soluție ozonată în comparație cu media pe loturile care au administrat doar tratamentul de bază, iar durata acestui proces a fost mai scurtă în aceleași loturi în comparație cu media pe loturile martor, cea mai evidentă diferență fiind obținută în cazul lotului Bio-R+soluție ozonată (de 1,7 ori). De asemenea s-a demonstrat că

asocierea preparatului Bio-R cu soluția ozonată are o eficiență mai sporită în comparație cu utilizarea separată a preparatului Bio-R sau a soluției ozonate (de 1,6 și 1,5 ori, respectiv).

Termenul rezolvării complete a inflamației sub influența diferitor scheme de tratament este prezentată în figura 4.5.

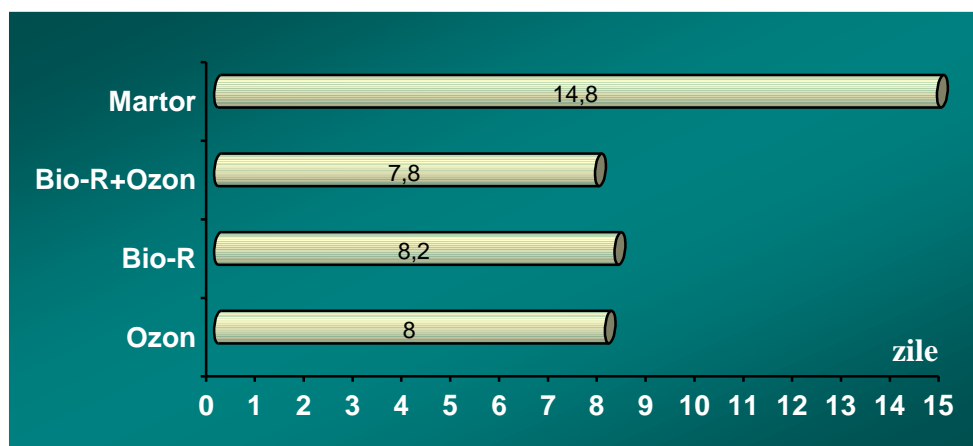


Figura 4.5. Termenul (zile) rezolvării complete a inflamației sub influența diferitor scheme de tratament medicamentos la pacienții cu ulcer cornean.

Administrarea preparatului Bio-R, a soluției ozonate și a combinației acestora în complex cu tratamentul de bază al ulcerului cornean a sporit perioada de rezolvare a inflamației, însă în termene diferite. Astfel, dispariția semnelor inflamatorii a avut loc mai rapid de aproximativ 1,85 ori în loturile care au administrat Bio-R+soluție ozonată, Bio-R sau soluție ozonată în comparație cu media pe loturile martor, însă cel mai rapid inflamația a dispărut în lotul Bio-R+soluție ozonată (după 7,8 zile de la inițierea tratamentului).

Schemele de tratament al ulcerului cornean utilizate în studiu au avut influență pozitivă nu numai asupra manifestărilor clinice ale inflamației oculare, dar și asupra indicilor inflamației sistemice care sunt o componentă în patogeneza maladiei. Rezultatele obținute în studiu sunt reflectate în figura 4.6.

Analizând influența diverselor scheme de tratament medicamentos asupra dinamicii nivelurilor de citokine proinflamatorii pe parcursul tratamentului ulcerelor corneene, s-a stabilit că toate cele 3 scheme de tratament au avut un efect pozitiv asupra dinamicii tuturor citokinelor proinflamatorii. Astfel, pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată în combinație cu preparatul Bio-R s-a observat cea mai semnificativă normalizare a citokinelor, nivelul de IL-1 β a scăzut semnificativ după 14 zile de tratament, comparativ cu datele inițiale, dar continua să fie majorat de 2,2 ori, TNF α – de 2,2 ori și IL-8 – de 3,5 ori, comparativ cu persoanele sănătoase. La pacienții care au administrat tratament cu preparatul Bio-R, după 14 zile de tratament a fost semnalată o scădere veridic semnificativă a tuturor indicilor analizați. Cu toate acestea, în pofida unui declin semnificativ, la sfârșitul curei de tratament nivelul IL-1 β era de 2,5 ori mai mare

decât la persoanele sănătoase, TNF α – de 2,5 ori, IL-8 – de 3,4 ori. La încheierea tratamentului cu soluție ozonată, nivelul IL-1 β , TNF α și IL-8 rămânea înalt – de 2,4; 2,3 și 2,5 ori, respectiv, pe când în lotul martor acești indici erau de 5,7; 4,6 și 5,0 ori mai mari în comparație cu persoanele condiționat sănătoase.

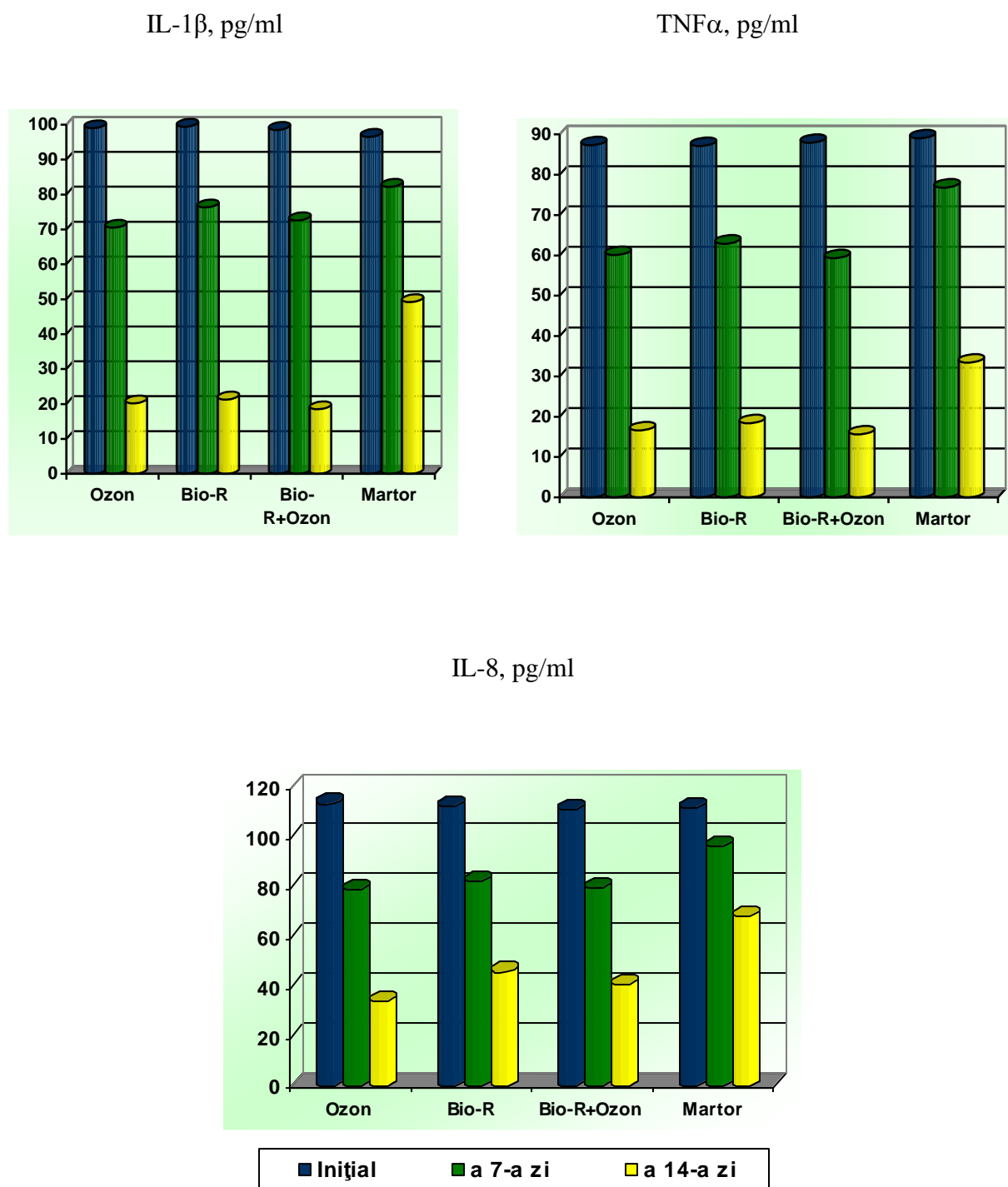


Figura 4.6. Dinamica indicilor citokinilor proinflamatorii sub influența diferitor scheme de tratament medicamentos la pacienții cu ulcer cornean.

În figura 4.7 este prezentată dinamica concentrației proteinei-C reactive sub influența diferitor scheme de tratament.

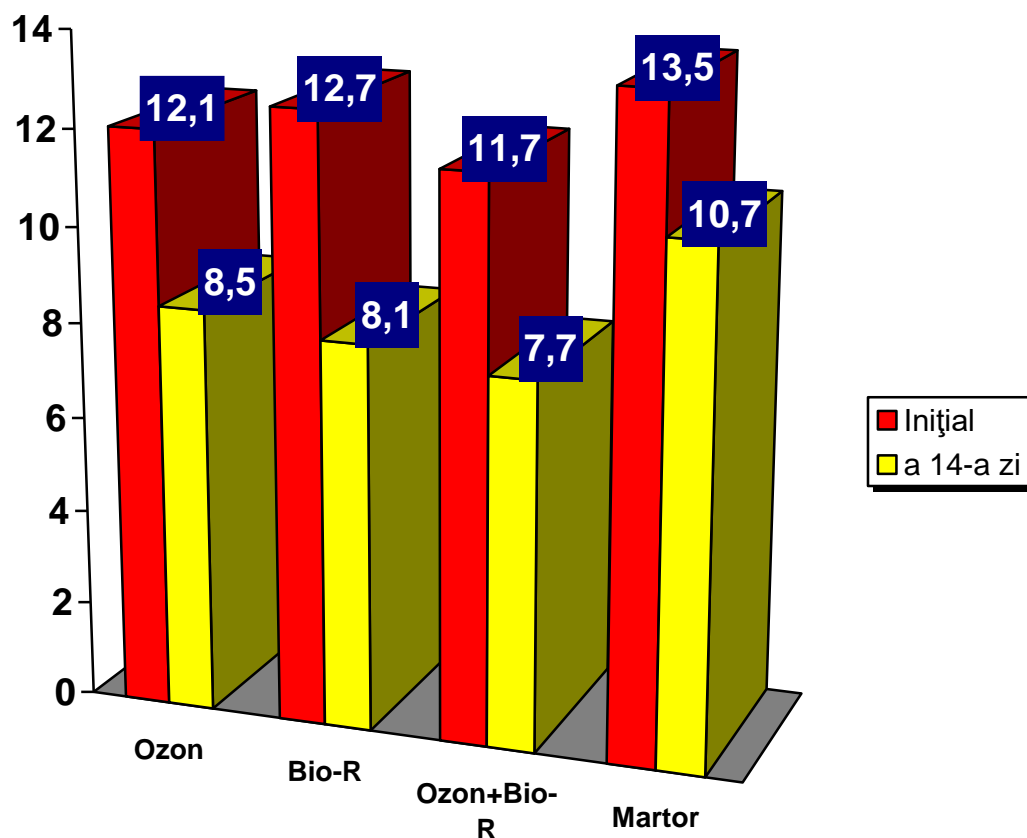


Figura 4.7. Dinamica concentrației proteinei-C reactive sub influența diferitor scheme de tratament medicamentos al pacienților cu ulcer cornean.

Analiza dinamicii proteinei-C reactive pe parcursul diferitor scheme de tratament a demonstrat că la bolnavii care administrau soluție ozonată în combinație cu Bio-R, la ziua a 14-a concentrația PCR a diminuat de la $11,7 \pm 0,3$ până la $7,7 \pm 0,2$ mcg/ml, sau de 1,5 ori în comparație cu datele inițiale. Tratamentul complex cu includerea în acesta a soluției ozonate a favorizat diminuarea concentrației PCR de la $12,1 \pm 0,3$ până la $8,5 \pm 0,4$ mcg/ml la ziua a 14-a – de 1,4 ori în comparație cu datele inițiale. Utilizarea Bio-R în tratamentul ulcerului cornean a diminuat concentrația PCR de la $12,7 \pm 0,2$ până la $8,1 \pm 0,3$ mcg/ml la ziua a 14-a și era de 1,6 ori mică mare decât datele inițiale.

În figura 4.8 este prezentată dinamica indicilor stresului oxidativ (DAM, SOD, AAT și catalaza) sub influența diferitor scheme de tratament.

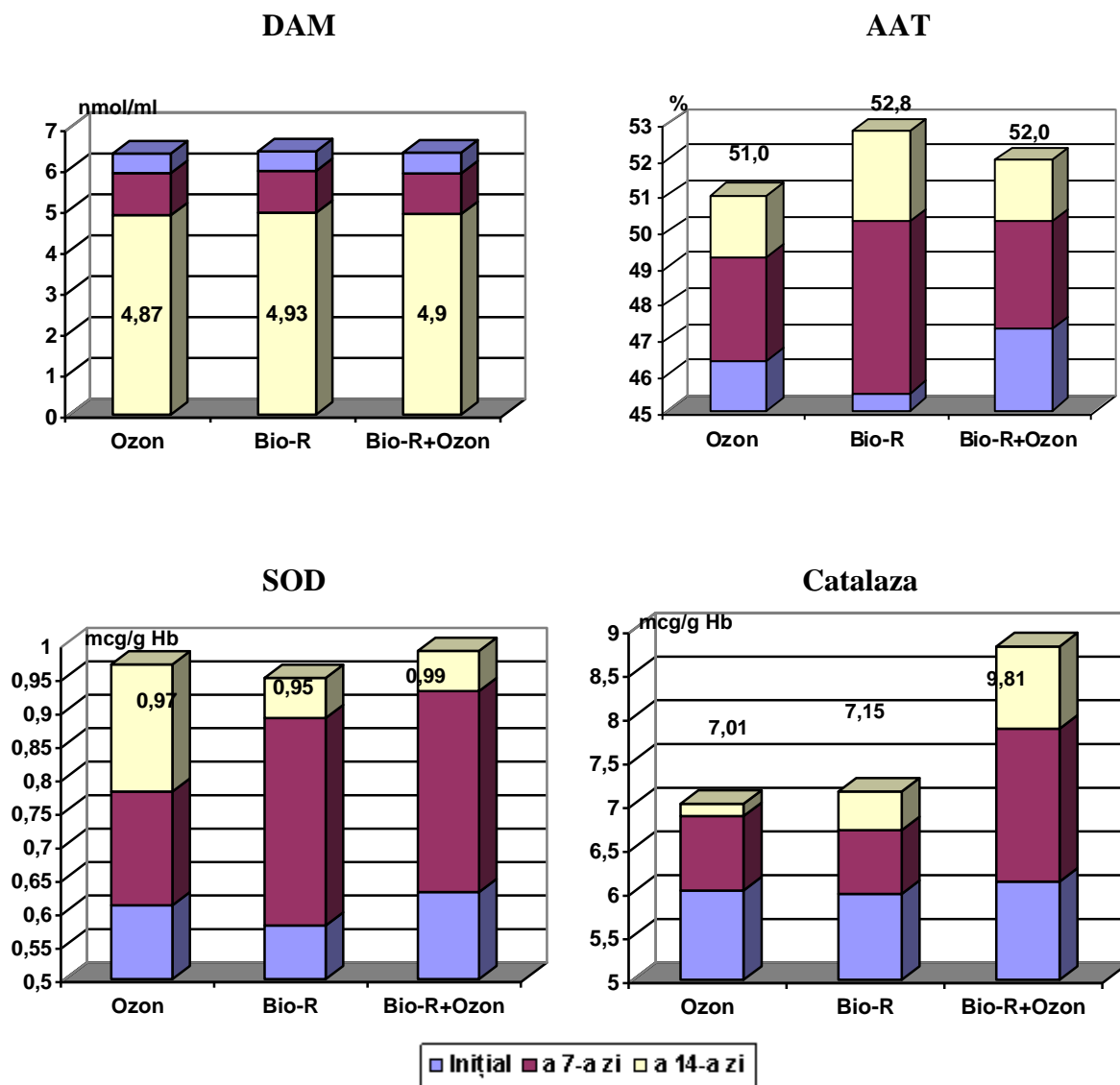


Figura 4.8. Dinamica indicilor stresului oxidativ sub influența diferitor scheme de tratament medicamentos al pacienților cu ulcer cornean.

În cadrul analizei influenței diverselor scheme de tratament medicamentos asupra proceselor de lipoperoxidare au fost marcate modificări pozitive ale POL-SAO la pacienții din toate cele 3 loturi, după 7 și 14 zile de tratament, însă rezultatele au fost neveridice. Pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată, DAM s-a micșorat după 7 și 14 zile de tratament – cu 7,5% și 23,7% respectiv; cu preparatul Bio-R – cu 7,5% și 23,3% respectiv; cu asocierea soluției ozonate și Bio-R – cu 7,9% și 23,4% respectiv. Nivelul catalazei în eritrocite, pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată, la a 7-a zi de tratament a crescut cu 14,1% și în ziua a 14-a – cu 16,4%.

Tratamentul ce includea Bio-R a condus la creșterea nivelului catalazei în eritrocite cu 9,4% și 11,1%, pe fundalul tratamentului cu asocierea lor – cu 6,7% și 7,7% respectiv.

Influența diferitor scheme terapeutice asupra indicelui acuității vizuale este prezentată în figura 4.9.

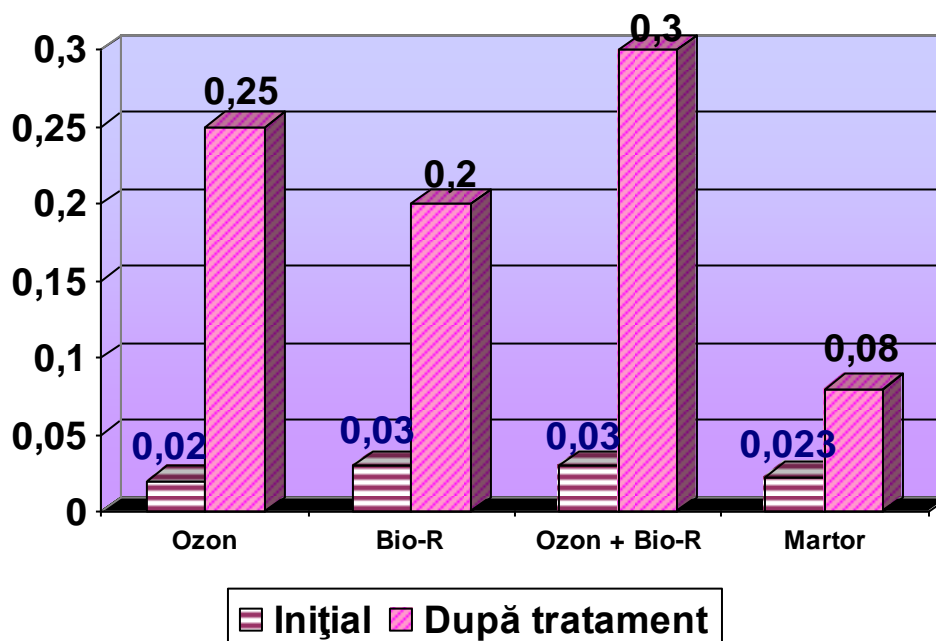


Figura 4.9. Influența diferitor scheme terapeutice asupra indicelui acuității vizuale (în medie) la pacienții cu ulcer cornean.

Tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean cu includerea preparatului Bio-R și a soluției ozonate a influențat benefic acuitatea vizuală. Astfel, la finele tratamentului, media acuității vizuale a pacienților din lotul studiat s-a majorat de la 0,03 până la 0,3, tratamentul cu soluție ozonată – de la 0,02 până la 0,25, iar în terapia cu Bio-R – de la 0,03 până la 0,2. Tratamentul de bază a determinat majorarea acuității vizuale, însă rezultatele au fost mai puțin satisfăcătoare în comparație cu schemele care includeau soluție ozonată și Bio-R.

Eficacitatea clinică și complicațiile după aplicarea diferitor scheme terapeutice în tratamentul ulcerelor corneene este prezentată în figura 4.10.

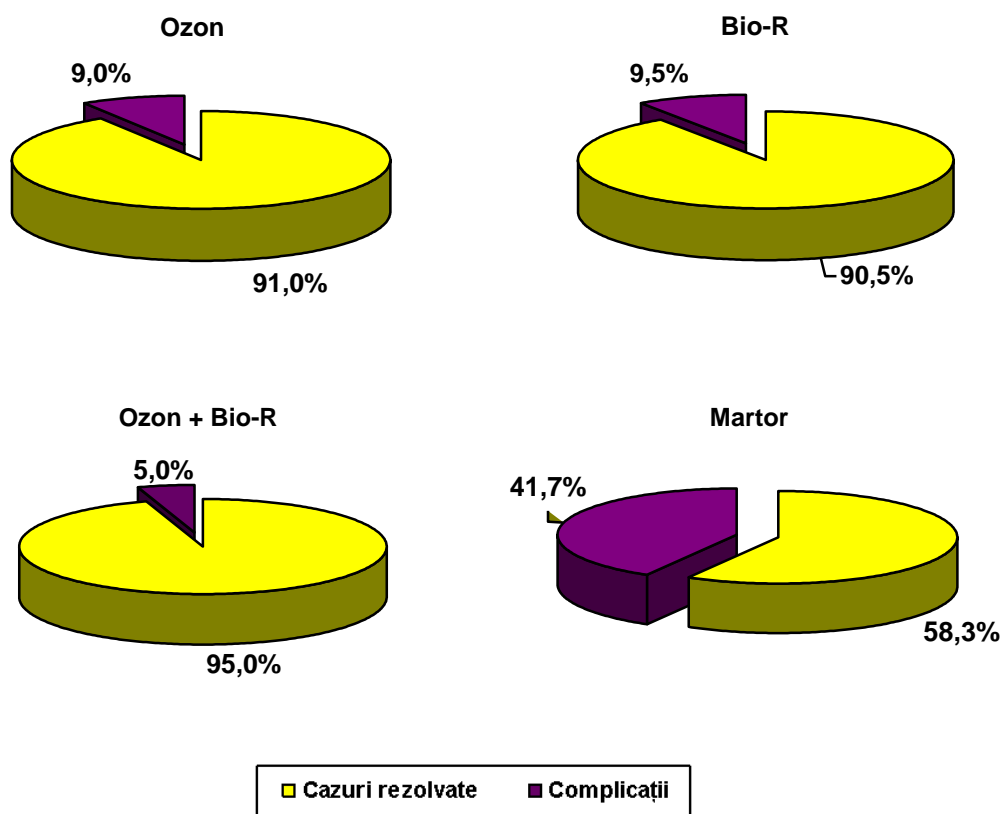


Figura 4.10. Eficacitatea clinică a diferitor scheme terapeutice în tratamentul ulcerelor corneene.

Rezultatele studiului (fig. 4.10) demonstrează că includerea soluției ozonate și a preparatului Bio-R în tratamentul complex al bolnavilor cu ulcere corneene a determinat obținerea efectului pozitiv în 90% din cazuri, efect obținut în mai puține cazuri în lotul care administra Bio-R (90,5%) și în mai multe cazuri în lotul care administra soluție ozonată (95,5%).

Caracterizarea comparativă a perioadei de spitalizare a pacienților cu ulcer cornean în dependență de tratamentul aplicat este prezentată în figura 4.11.

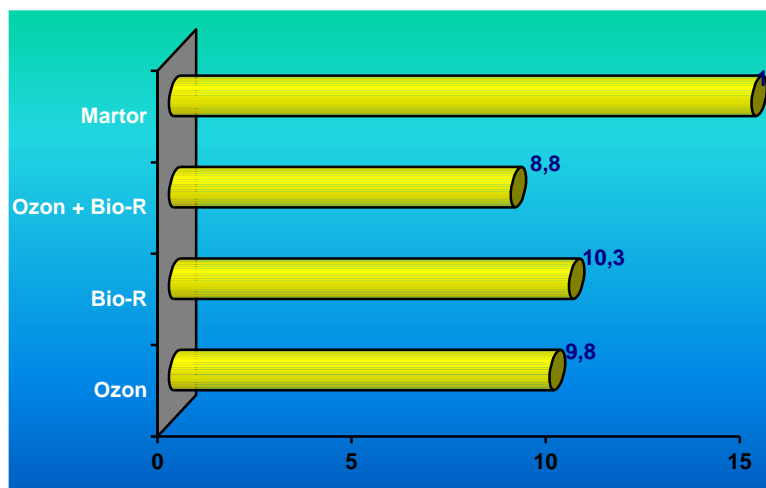


Figura 4.11. Caracterizarea comparativă a perioadei de spitalizare a pacienților cu ulcer cornean în dependență de tratamentul aplicat.

Din datele prezentate e evident că la bolnavii care au administrat tratamentul completat cu combinația soluție ozonată+Bio-R, perioada medie de spitalizare a constituit $8,8 \pm 0,2$ zile, cu 1 zi mai mult la pacienții care primeau soluție ozonată – $9,8 \pm 0,2$ zile și cu 1,5 zile mai mult la pacienții care administrau Bio-R ($10,3 \pm 0,2$). În lotul de bolnavi care administrau tratamentul de bază, perioada de spitalizare era de $15,0 \pm 0,3$ zile și era de 1,7 ori mai îndelungată în comparație cu lotul de bolnavi care administrau soluție ozonată în complex cu Bio-R.

4.2. Concluzii la capitolul 4.

- 1.** Administrarea soluției ozonate, a preparatului Bio-R sau a combinației acestora în componența tratamentului complex al unlerelor corneene a determinat o dinamică mai favorabilă a epitelizării corneei, resorbției infiltratului stromal și a hipopionului ceea ce s-a manifestat prin scurtarea perioadei de rezolvare a inflamației aproximativ de 2 ori în comparație cu tratamentul standard.
- 2.** Includerea soluției fiziologice ozonate în tratamentul de bază al bolnavilor cu ulcer cornean a contribuit la obținerea efectului pozitiv în 91% din cazuri, a preparatului Bio-R – în 90,5% din cazuri și a combinației lor – în 95% din cazuri, în timp ce tratamentul de bază – doar în 58,3% din cazuri.
- 3.** Tratamentul completat cu combinația soluție ozonată+Bio-R a determinat reducerea perioadei medii de spitalizare până la 8,8 zile, cu soluție ozonată sau Bio-R – aproximativ până la 10 zile. În lotul de bolnavi care administrau tratamentul de bază, perioada de spitalizare era de 15 zile și era de 1,7 ori mai îndelungată în comparație cu lotul de bolnavi care administrau soluție ozonată în complex cu Bio-R.

5. EFICIENȚA UTILIZĂRII METODEI CHIRURGICALE DE ACOPERIRE A CORNEEI CU MEMBRANĂ AMNIOTICĂ LIOFILIZATĂ

Una dintre cele mai actuale și complicate aspecte ale oftalmologiei moderne este tratamentul bolnavilor cu patologii inflamatorii ale corneei asociate cu compromiterea integrității epitelului și stromei corneene. De obicei, astfel de procese posedă o evoluție trenantă sau recidivantă. Metodele de tratament antibacterian, enzimatic, stimulent al regenerării nu conduc întotdeauna la rezultate dorite. Ineficiența tratamentului conservativ impune elaborarea metodelor noi de tratament chirurgical al ulcerelor corneene. Dintre toate metodele existente de tratament chirurgical al ulcerelor corneene acoperirea cu MA poate fi considerată ca cea mai eficientă metodă deoarece membrana amniotică posedă proprietăți deosebite antibacteriene, antivirale, imunosupresive, cheratoprotectoare, antihipoxice.

Este cunoscut faptul că, în dependență de profunzimea procesului inflamator, se dereglează inervația corneei de un grad anumit, iar, ca urmare, și capacitatea țesuturilor de a regenera, inclusiv a țesutului epitelial, fapt foarte important pentru corneea – tunică avasculară. Diminuarea capacității de regenerare, la rândul său, influențează restabilirea transparenței corneei. Acest fapt, de asemenea, impune utilizarea unui transplant cornean, în cazul nostru membrana amniotică, care ar stimula regenerarea locală.

5.1. Metodologia aplicării membranei amniotice liofilizate în tratamentul microchirurgical al ulcerului cornean și analiza comparativă a rezultatelor obținute.

În studiu au fost incluși 53 de pacienți (30 bărbați și 23 femei, 53 ochi) cu patologie corneeană asociată cu ulcerăție. Au fost examinați pacienți cu vârsta cuprinsă între 22 și 70 de ani, vârsta medie fiind $65,5 \pm 3,8$ ani.

Din cauza insuccesului terapiei medicamentoase, bolnavilor li s-a indicat tratamentul chirurgical al corneei afectate prin metoda de acoperire biologică cu membrană amniotică.

La examinarea biomicroscopică a pacienților din studiu s-au depistat hiperemia și edemul conjunctivei în 78,5%, injectarea pericorneală sau mixtă a globului ocular – în 100% din cazuri. Au fost depistate infiltrate corneene de diferită formă, culoare, profunzime și localizare în 68,6%, edemul stromei irisului – în 18,6% și hipopion – în 18,4% din cazuri. Sensibilitatea corneei a fost diminuată în 18,6% din cazuri. La efectuarea probei cu fluoresceină s-a obținut colorarea de diferită intensitate a corneei în 100% din cazuri. Testul Schirmer a depistat diminuarea lacrimării la 8 pacienți (15,1% din cazuri), la restul pacienților – majorarea lacrimării.

În dependență de metoda chirurgicală aplicată, bolnavii au fost repartizați în 2 loturi:

- **lotul I** (33 bolnavi – 33 ochi) – pacienți care au beneficiat de acoperirea simplă unistratificată a corneei cu membrană amniotică liofilizată;
- **lotul II** (20 bolnavi – 20 ochi) – a inclus pacienți care au suportat acoperire cu membrană amniotică liofilizată pliată.

Divizarea pacienților conform formelor nosologice este prezentată în tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Divizarea pacienților supuși tratamentului chirurgical prin acoperire cu MA conform formei nosologice (% din numărul de pacienți studiați).

Nosologia	Numărul de pacienți (numărul de ochi)					
	Total (n=53)		Lotul I (n=33)		Lotul II (n=20)	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Cheratouveită cu ulcer cornean	37	69,8	23	69,7	14	70,0
Cheratitis herpetică cu ulcerare	7	13,2	5	15,2	2	10,0
Cheratitis trofică	4	7,6	3	9,1	1	5,0
Ulcer cornean în maladii de sistem	5	9,4	2	6,0	3	15,0

La pacienții incluși în studiu, cea mai frecventă formă nosologică a ulcerului cornean a fost cheratouveita ulceroasă (69,8%), după care urma cheratita herpetică (13,2%). Cheratitele trofice și ulcerurile corneene în maladiile de sistem s-au întâlnit cu frecvență relativ asemănătoare: 7,6 și 9,4%, respectiv.

Repartizarea bolnavilor supuși tratamentului chirurgical cu acoperire cu MA conform factorului etiologic este reprezentată în tabelul 5.2.

Tabelul 5.2. Repartizarea bolnavilor supuși tratamentului chirurgical cu acoperire cu MA.

Factorul etiologic	Numărul de pacienți (numărul de ochi)	
	Absolut (n)	Relativ (%)
Traumatism	37	69,7
Infecția cu virusul herpetic	8	15,1
Intervenții chirurgicale	3	5,7
Neidentificat	5	9,5
Total	53	100,0

Din datele prezentate în tabelul 5.2 se observă că cel mai frecvent factor etiologic al ulcerelor corneene este traumatismul ocular (69,7%) și infecția cu virusul herpetic (15,1%).

Numărul cazurilor de etiologie neidentificată a fost destul de impunător și a constituit 9,5%, fapt care poate fi explicat prin dificultăți de diagnosticare a acestui grup de patologii și prin polimorfismul semnelor clinice ale aceleiași patologii.

Cele mai frecvente acuze prezentate de pacienții din ambele loturi au fost: durerea (96,2%), diminuarea acuității vizuale (100%), fotofobia (90,6%), lacrimația (98,1%), hiperemia ochiului afectat (100%), edemul palpebral (86,8%). Frecvența și intensitatea acuzelor respective depindea de forma și gravitatea patologiei corneene.

Diagnosticul de cheratouveită (37 cazuri) a fost stabilit în baza prezenței:

- sindromului cornean;
- injecției mixtă a globului ocular;
- durerii ciliare;
- infiltratelor inflamatorii corneene;
- hiperemiei și edemului stromei iriene și depunerilor fibrinice pe aceasta;
- miozei;
- sinechiilor anterioare și posterioare;
- reacției celulare a umorii apoase a camerei anterioare;
- hipopionului.

Cheratitele herpetice în majoritatea cazurilor (57,1%) aveau caracter recidivant. Dintre semnele de bază ale acestei afecțiuni s-au înregistrat: opacifierea straturilor profunde ale corneei cu fenomene ulceroase, plierea membranei Descemet.

Tranziția infiltratelor în ulcere cu defect profund s-a produs în 35,8% din cazuri. Ulcerele corneene se caracterizau prin următoarele simptome: sindrom cornean exprimat, injecție mixtă a globului ocular, neovascularizarea corneei, edemul endoteliului. Defectul ulceros profund la acești pacienți avea dimensiunea de 4-6 mm cu infiltrare purulentă a fundului și a marginilor ulcerului, cu necroza epiteliului sau a diferitor straturi corneene și cu edem perifocal pronunțat. Ulcerul a fost situat central și paracentral în 94,3% și paralimbal în 5,7% din cazuri.

După efectuarea acoperirii biologice cu membrană amniotică, procesul patologic s-a rezolvat la toți pacienții, de asemenea au dispărut manifestările sindromului cornean. După 7-8 luni de la tratamentul chirurgical, la bolnavii din lotul dat s-au înregistrat 2 (10,0%) din cazuri de recidivare a procesului inflamator. În ambele cazuri recidivarea a avut loc din cauza infecției herpetice. Efectul tratamentului în lotul de bolnavi care au efectuat AMAP a corneei a fost stabil pe parcursul întregii perioade de observație (36 luni) după intervenția chirurgicală.

Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator în ulcerul cornean în dependență de metoda chirurgicală aplicată este prezentată în tabelul 5.3.

Tabelul 5.3. Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator ulcerului cornean în dependență de metoda chirurgicală aplicată.

Semnul clinic		Metoda chirurgicală	
		Acoperirea simplă (n = 33)	Acoperirea pliată (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	5,2 ± 0,11	3,4 ± 0,13***
	finisarea	9,3 ± 0,10	5,9 ± 0,14***
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	5,1 ± 0,12	3,0 ± 0,12***
	finisarea	8,3 ± 0,13	5,1 ± 0,13***
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	3,8 ± 0,12	2,0 ± 0,15***
	finisarea	5,6 ± 0,14	3,5 ± 0,13***
Rezolvarea inflamației, zile		11,3 ± 0,15	7,2 ± 0,12***

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică dintre datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 5.3.) arată că tratamentul chirurgical prin AMAP a ulcerului cornean este semnificativ mai eficient în comparație cu acoperirea simplă. Astfel, edemul perifocal și infiltrarea stromei au dispărut în ziua $5,1 \pm 0,13$ la acești bolnavi, în timp ce după acoperirea simplă același indice a fost de $8,3 \pm 0,13$ zile, ($p < 0,001$), favorizând la rândul său epitelizarea completă mai rapidă a defectului cornean la pacienții din primul lot în comparație cu cel de-al doilea (a $5,9 \pm 0,14$ zi versus a $9,3 \pm 0,10$ zi, $p < 0,001$). Resorbția hipopionului a fost de 1,6 ori mai rapidă în lotul I decât în lotul II, finisându-se după $3,5 \pm 0,13$ și $5,6 \pm 0,14$ zile ($p < 0,001$), respectiv. Pe fundalul intervențiilor efectuate, dispariția simptomelor inflamației a avut loc de 1,6 ori mai rapid la pacienții din lotul care a efectuat AMAP în comparație cu pacienții din lotul care au efectuat acoperirea simplă a corneei ($p < 0,001$). Perioada de curățare a ulcerului de mase necrotice a fost de 2,1 ori mai mică la pacienții care au efectuat AMAP ($p < 0,05$) în comparație cu acoperirea simplă.

Epitelizarea transparentă a corneei a avut loc în 50% din cazuri după AMAP, pe când la bolnavii care au efectuat acoperirea simplă – în 15,2% din cazuri.

Procesele ulceroase profunde au fost tratate în ambele loturi și în rezultat a avut loc formarea unei opacifieri de intensitate variată independent de metoda aplicată, însă la bolnavii care au efectuat AMAP opacifierea intensă a avut loc la 3 pacienți (15%), iar în lotul de bolnavi după acoperirea simplă cu MA – la 13 (39,4% din cazuri).

Rezultatele obținute în urma ambelor metode chirurgicale se deosebeau evident în loturile studiate. Astfel, la bolnavii cărora li s-a efectuat acoperirea biologică simplă cu ajutorul membranei amniotice s-a obținut însănătoșirea în 51,5% din cazuri, iar în restul 48,5% a avut loc o ameliorare evidentă cu dinamică pozitivă în continuare. După efectuarea acoperirii duble cu amnion, în 90% din cazuri s-a obținut însănătoșire completă, în restul 10% din cazuri s-a obținut dinamică pozitivă evidentă (fig. 5.1).

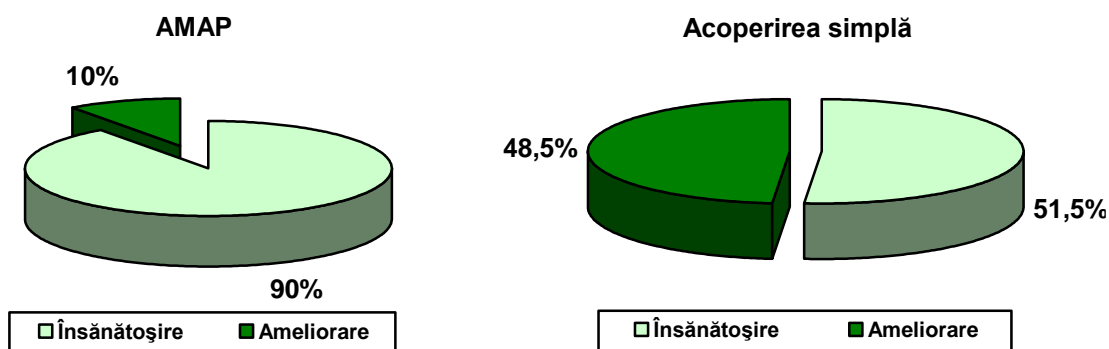


Figura 5.1. Eficacitatea clinică a diferitelor tipuri de intervenție chirurgicală.

Metodele chirurgicale de acoperire a corneei cu membrană amniotică au determinat normalizarea rapidă a markerilor sistemici ai inflamației, însă rezultatele obținute au depins de metoda aplicată. Astfel, după AMAP nivelul acidului sialic în serul sanguin a diminuat de la $251,3 \pm 1,5$ până la $184,3 \pm 1,7$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,385 \pm 0,4$ până la $0,243 \pm 0,6$ u.c. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $9,1 \pm 0,12$ până la $6,1 \pm 0,14$ g/l ($p < 0,001$). Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de la $9,8 \pm 0,2$ până la $4,7 \pm 0,4$ mcg/ml ($p < 0,001$).

La bolnavii care au aplicat acoperirea simplă, nivelul acidului sialic a diminuat de la $258,7 \pm 1,7$ până la $197,5 \pm 1,6$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,381 \pm 0,8$ până la $0,263 \pm 0,5$ u.c. ($p > 0,1$), al fibrinogenului – de la $9,3 \pm 0,18$ până la $7,9 \pm 0,21$ g/l ($p > 0,1$); concentrația proteinei-C reactive a diminuat de la $10,1 \pm 0,3$ până la $6,8 \pm 0,2$ mcg/ml ($p > 0,1$).

Ulcerule corneene au determinat majorarea concentrațiilor de citokine proinflamatorii (IL- 1β , TNF α , IL-8) în serul sanguin la pacienții incluși în studiu. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor este prezentată în tab. 5.4.

Tabelul 5.4. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor pe parcursul studiului ($M \pm m$).

Indice	Metoda chirurgicală	
	Acoperirea simplă (n = 33)	AMAP (n = 20)
IL- 1β , pg/ml		
inițial	$88,4 \pm 4,9$	$87,3 \pm 5,2$
după 7 zile	$61,3 \pm 5,1^{***}$	$57,1 \pm 4,8^{***}$
după 14 zile	$38,3 \pm 3,7^{***}$	$22,4 \pm 3,7^{***}$
TNF α , pg/ml		
inițial	$75,4 \pm 4,1$	$73,7 \pm 4,1$
după 7 zile	$68,3 \pm 4,5$	$54,8 \pm 3,9^{***}$
după 14 zile	$31,8 \pm 4,3^{***}$	$20,4 \pm 3,7^{***}$
IL-8, pg/ml		
inițial	$96,5 \pm 4,1$	$99,7 \pm 4,5$
după 7 zile	$81,3 \pm 4,3$	$75,4 \pm 3,8^{***}$
după 14 zile	$45,7 \pm 3,8^{***}$	$38,3 \pm 3,1^{***}$

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel s-a constatat (tab. 5.4) că după efectuarea acoperirii duble a corneei cu MA concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la 87,3 \pm 5,2 până la 57,1 \pm 4,8 pg/ml (cu 34,6%, p < 0,001) la a 7-a zi de tratament, iar la a 14-a zi – cu 74,3%, atingând nivelul mediu pe lot de 22,4 \pm 3,7 pg/ml (p < 0,001). În pofida micșorării veridice a IL-1 β , concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase (21,3 \pm 5,8 pg/ml). În paralel cu acest fapt a fost înregistrată diminuarea concentrației TNF α de la 73,7 \pm 4,1 până la 54,8 \pm 3,9 pg/ml (cu 25,6%, p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 20,4 \pm 3,7 pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă mai mare în comparație cu indicii acestuia la persoanele condiționat sănătoase (14,9 \pm 2,7 pg/ml). La finele perioadei de observare după intervenția chirurgicală nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 99,7 \pm 4,5 până la 38,3 \pm 3,1 pg/ml sau de 2,6 ori (p < 0,001) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii din lotul care au efectuat acoperirea simplă, de asemenea, s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii, însă mai puțin evident: IL-1 β a scăzut de la 88,4 \pm 4,9 până la 61,3 \pm 5,1 pg/ml (cu 30,6%, p < 0,001) la ziua a 7-a de tratament și până la 38,3 \pm 3,7 pg/ml (p < 0,001) la ziua a 14-a, adică cu 56,7%. Concomitent, s-a înregistrat scăderea nivelului concentrației TNF α spre ziua a 7-a de la 75,4 \pm 4,1 până la 68,3 \pm 4,5 pg/ml (cu 9,4%, p > 0,1) și până la 31,8 \pm 4,3 pg/ml (cu 59,4%, p < 0,001) la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind mai majorat comparativ cu nivelul acestuia la persoanele condiționat sănătoase. La finele studiului, la pacienții din acest lot IL-8 s-a micșorat de la 96,5 \pm 4,1 până la 45,7 \pm 3,8 pg/ml sau de 2,1 ori (p < 0,001) în comparație cu datele inițiale.

Tehnologiile elaborate de acoperire a corneei cu membrană amniotică au influențat pozitiv dinamica indicilor peroxidării lipidice (DAM, AAT, SOD, catalaza). Dinamica acestora pe parcursul perioadei postoperatorii este prezentată în tabelul 5.5.

La ziua a 7-a de tratament la bolnavii din lotul care a efectuat AMAP nivelul DAM s-a micșorat de la 6,71 \pm 0,10 până la 5,12 \pm 0,12 nmol/ml (p<0,01), către ziua a 14-a – până la 4,72 \pm 0,08 nmol/ml (p<0,001), AAT a crescut de la 45,7 \pm 0,6 până la 50,1 \pm 0,7 % (p<0,01) la ziua a 7-a și până la 56,8 \pm 0,9 % (p<0,001) la ziua a 14-a de la intervenție. Metoda aplicată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la 0,53 \pm 0,01 până la 0,73 \pm 0,04 mcg/g Hb (p<0,001) la ziua a 7-a și până la 0,95 \pm 0,02 mcg/g Hb (p<0,001) la ziua a 14-a. Activitatea catalazei s-a majorat de la 6,37 \pm 0,13 până la 6,99 \pm 0,10 mcg/g Hb (p<0,001) la ziua a 7-a după intervenție și până la 7,56 \pm 0,15 mcg/g Hb (p<0,001) la ziua a 14-a.

Tabelul 5.5. Dinamica indicilor stresului oxidativ sub influența diferitor metode de tratament chirurgical.

Indicele	Metoda chirurgicală	
	Acoperirea simplă (n = 33)	AMAP (n = 20)
DAM, nmol/ml		
inițial	6,69±0,11	6,71±0,10
după 7 zile	6,35±0,11**	5,12±0,12**
după 14 zile	5,99±0,10***	4,72±0,08***
AAT, %		
inițial	44,9±0,9	45,7±0,6
după 7 zile	45,1±0,8	50,1±0,7*
după 14 zile	49,8±0,9***	56,8±0,9***
SOD, mcg/g Hb		
inițial	0,51±0,02	0,53±0,01
după 7 zile	0,63±0,02***	0,73±0,04***
după 14 zile	0,82±0,04***	0,95±0,02***
Catalaza, mcg/g Hb		
inițial	6,42±0,10	6,37±0,13
după 7 zile	6,59±0,11	6,99±0,10***
după 14 zile	6,81±0,12**	7,56±0,15***

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

La bolnavii din lotul care a efectuat acoperirea simplă nivelul DAM s-a micșorat de la 6,69±0,11 până la 6,35±0,11 nmol/ml (p<0,01) către ziua a 7-a de la intervenție, iar către ziua a 14-a – până la 5,99±0,10 nmol/ml (p<0,001), AAT a crescut de la 44,9±0,9 până la 45,1±0,8 % la ziua a 7-a și până la 49,8±0,9 % (p<0,001) la ziua a 14-a a perioadei postoperatorii. Metoda efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la 0,51±0,02 până la 0,63±0,02 mcg/g Hb (p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 0,82±0,04 mcg/g Hb (p<0,01) la finele perioadei de observație. Activitatea catalazei s-a majorat de la 6,42±0,10 până la 6,59±0,11 mcg/g Hb (p>0,1) la ziua a 7-a și până la 6,81±0,12 mcg/g Hb (p<0,01) la ziua a 14-a a perioadei postoperatorii.

La pacienții care au efectuat diferite metode de intervenții chirurgicale s-a studiat influența acestora asupra imunității generale. Dinamica indicilor imunității celulare este prezentată în tabelul 5.6.

Metoda chirurgicală de tratament prin AMAP a corneei cu membrană amniotică a determinat majorarea tuturor indicilor imunității celulare și umorale, fapt care a fost urmat de normalizarea indicelui imuno-reglator. Astfel, cantitatea de celule CD3+ a crescut cu 62,5 %, CD4+ – cu 33,9 %, CD8+ – cu 38,5 %, CD 22+ – cu 47,6 % și CD16+ – cu 54,8 %. Nivelul activității subpopulației T-limfocitelor și a celulelor CD22+ era superior aceluiași indice la

persoanele condiționat sănătoase. Rezultatele obținute în lotul unde s-a aplicat acoperirea simplă au fost pozitive, însă diferențele dintre indicii inițiali și cei finali au fost ne semnificative.

Tabelul 5.6. Dinamica indicilor imunității celulare și umorale sub influența diferitor metode de tratament chirurgical.

Indicii		Metoda chirurgicală					
		Acoperirea simplă (n=33)			AMAP (n=20)		
		inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
CD3+	%	41,9 ± 2,1	52,7 ± 1,5**	58,5 ± 1,5***	41,1 ± 1,9	51,9 ± 1,5**	60,2 ± 1,7***
	10 ⁹ /l	0,70 ± 0,10	0,92 ± 0,06**	1,12 ± 0,04***	0,72 ± 0,08	0,93 ± 0,06**	1,17 ± 0,07**
CD4+	%	29,4 ± 2,4	31,5 ± 2,3	33,1 ± 2,0*	29,8 ± 2,4	31,0 ± 1,8	34,8 ± 1,1*
	10 ⁹ /l	0,61 ± 0,04	0,68 ± 0,02	0,72 ± 0,02*	0,59 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,79 ± 0,03*
CD8+	%	18,49 ± 1,23	19,04 ± 0,97	20,7 ± 0,83	18,38 ± 1,32	20,5 ± 0,98	22,3 ± 0,85*
	10 ⁹ /l	0,40 ± 0,05	0,45 ± 0,04	0,50 ± 0,02	0,39 ± 0,05	0,48 ± 0,03	0,54 ± 0,02*
T-limfocite active	%	27,51 ± 1,40	28,03 ± 1,53	28,56 ± 1,31	27,17 ± 1,28	28,5 ± 1,58	29,97 ± 1,64
	10 ⁹ /l	0,53 ± 0,06	0,56 ± 0,05	0,60 ± 0,03	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,05	0,63 ± 0,03
CD22+	%	19,6 ± 1,28	21,8 ± 1,24	22,1 ± 1,11	19,5 ± 1,59	21,3 ± 1,38	24,5 ± 1,22
	10 ⁹ /l	0,22 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,28 ± 0,04	0,31 ± 0,02
CD16+	%	17,9 ± 0,4	18,8 ± 0,5	20,2 ± 0,3	17,2 ± 0,2	19,1 ± 0,2	21,2 ± 0,3***
	10 ⁹ /l	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,02	0,44 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,38 ± 0,04	0,48 ± 0,03***

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

În tabelul 5.7 este prezentată dinamica concentrației imunoglobulinelor serice sub influența schemelor terapeutice aplicate.

Tabelul 5.7. Dinamica indicilor indicelui fagocitar, ale numărului fagocitar și ale concentrațiilor imunoglobulinelor sub influența diferitor scheme de tratament.

Indicii	Acoperirea simplă (n=33)			AMAP (n=20)		
	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
Ig G, g/l	10,5 ± 0,07	10,77 ± 0,12***	11,2 ± 0,12***	10,7 ± 0,11	11,89 ± 0,10***	12,5 ± 0,14***
Ig A, g/l	1,10 ± 0,16	1,63 ± 0,13***	2,16 ± 0,10***	1,09 ± 0,14	1,90 ± 0,14***	2,59 ± 0,11***
Ig M, g/l	0,45 ± 0,14	0,81 ± 0,11***	1,12 ± 0,06***	0,47 ± 0,12	0,94 ± 0,11***	1,41 ± 0,07***

Notă: *** p < 0,001 – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

La ziua a 14-a de tratament, concentrațiile IgG, IgA și IgM s-au majorat semnificativ sub influența ambelor metode chirurgicale, dar dinamică mai evidentă s-a înregistrat la pacienții care au suportat AMAP a corneei: nivelul IgG era cu 11,6%, al IgA – cu 19,9%, iar al IgM – cu 25,9% superior nivelelor din lotul de bolnavi care au efectuat acoperirea simplă.

Tratamentul aplicat a avut efect pozitiv asupra imunității umorale locale, pe când AMAP a corneei a avut impact favorabil mai pronunțat asupra dinamicii concentrației IgA secretorii în eliminările conjunctivale. Datele înregistrate sunt prezentate în figura 5.2.

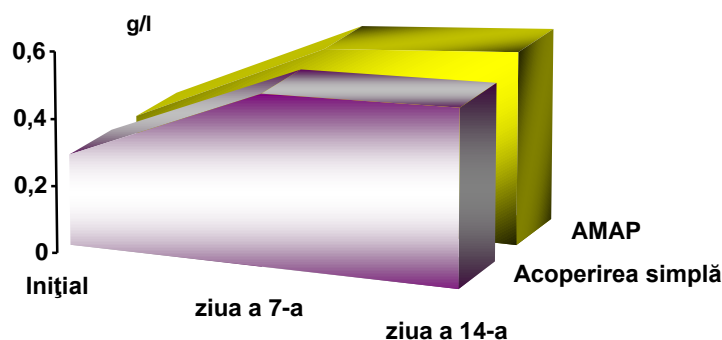


Figura 5.2. Dinamica sIgA în secretul conjunctival la pacienții cu ulcer cornean.

Intervenția chirurgicală prin AMAP a determinat majorarea concentrației IgA în eliminările ochiului afectat de la $0,269 \pm 0,002$ până la $0,531 \pm 0,003$ ($p < 0,001$) la ziua a 7-a a bolii și până la $0,578 \pm 0,002$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a (fig. 5.2). În lotul de bolnavi care au efectuat acoperirea simplă acest indice a crescut până la ziua a 7-a de la $0,272 \pm 0,003$ până la $0,512 \pm 0,005$ ($p < 0,001$) și până la $0,530 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a a bolii.

Aplicarea tratamentului chirurgical a avut un efect pozitiv asupra dinamicii indicelui fagocitar și a numărului fagocitar. După intervenția AMAP indicele fagocitar s-a majorat către ziua a 14-a de la $8,26 \pm 0,48$ până la $9,08 \pm 0,40$ %, $p < 0,001$, numărul fagocitar – de la $71,24 \pm 1,19$ până la $84,13 \pm 1,17$ %, $p < 0,001$. La bolnavii care au suportat ASMA indicele fagocitar a crescut de la $8,34 \pm 0,42$ până la $9,01 \pm 0,41$ %, $p < 0,001$, numărul fagocitar – de la $70,26 \pm 1,17$ până la $81,10 \pm 1,10$ %, $p < 0,001$. Datele prezentate reflectă ameliorarea mai evidentă a indicilor respectivi după operația AMAP.

Concomitent a avut loc intensificarea eliminării de către organism a CIC cu diminuarea ulterioară a concentrației serice a acestora (de la $79,8 \pm 0,84$ până la $65,4 \pm 0,62$ u.c., $p < 0,001$).

Sub influența intervențiilor cu acoperire cu MA s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației la ziua a 14-a după operație: în cazul ASMA – de la $4,25 \pm 0,28$ până la $5,32 \pm 0,30$ un. perf. ($p < 0,001$), în cazul AMAP – de la $4,30 \pm 0,31$ până la $5,44 \pm 0,32$ un. perf. ($p < 0,001$).

Terapia aplicată a influențat pozitiv starea microcirculației sistemice. Astfel, la 80% și 20% din cazuri din loturile care au suportat ASMA și AMAP s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, ponderea dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 75% până la 10% din cazuri și de la 70% până la 50% din cazuri în loturile I și II, respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10% până la 45% în lotul I și de la 15% până la 20% din cazuri în lotul II.

Au fost analizate rezultatele clinice obținute în fiecare lot în dependență de fiecare formă nosologică a ulcerului cornean.

Pentru expunerea mai concisă a rezultatelor, noi vom diviza rezultatele obținute în categoriile „însănătoșire” și „ameliorare”. La categoria „însănătoșire” s-au atribuit cazurile de rezolvare completă a procesului inflamator, de diminuare a sindromului dolo, de epitelizare completă a defectului ulceros și, ca urmare, de epitelizare transparentă sau neînsemnat opacifiată a corneei, în cazul ulcerelor profunde – opacitate localizată. În categoria „ameliorare” au fost incluși pacienți cu urme ale procesului inflamator, dar cu prezența infiltratului rezidual.

Rezultatele acoperirii simple a corneei cu membrană amniotică în dependență de forma nozologică.

Membrana amniotică a fost în contact cu corneea timp de 7-10 zile.

În cheratouveitele ulceroase (23 persoane) – s-a obținut însănătoșire în 18 cazuri (78,3%) ce s-au caracterizat prin cuparea completă a procesului inflamator, epitelizarea corneei cu formarea unor opacități minore semitransparente. Ameliorare s-a înregistrat în 5 cazuri (21,7%), caracterizate prin neregularitatea suprafeței corneene, edem minor al irisului și sinechii posterioare unice.

În cazul cheratitelor herpetice cu ulcerăție (5 persoane), însănătoșire s-a înregistrat în 3 cazuri (60,0%) – s-a obținut rezolvarea sindroamelor inflamator și cornean, cât și epitelizarea completă a defectelor ulceroase cu formarea unei opacități transparente. Ameliorare a avut loc în 2 cazuri (40,0%) – epitelizarea aproape completă a ulcerului, injectare moderată a globului ocular cu formarea opacifierilor semitransparente ale corneei.

Evoluția acuității vizuale la pacienții acestui lot este prezentată în figura 5.3.

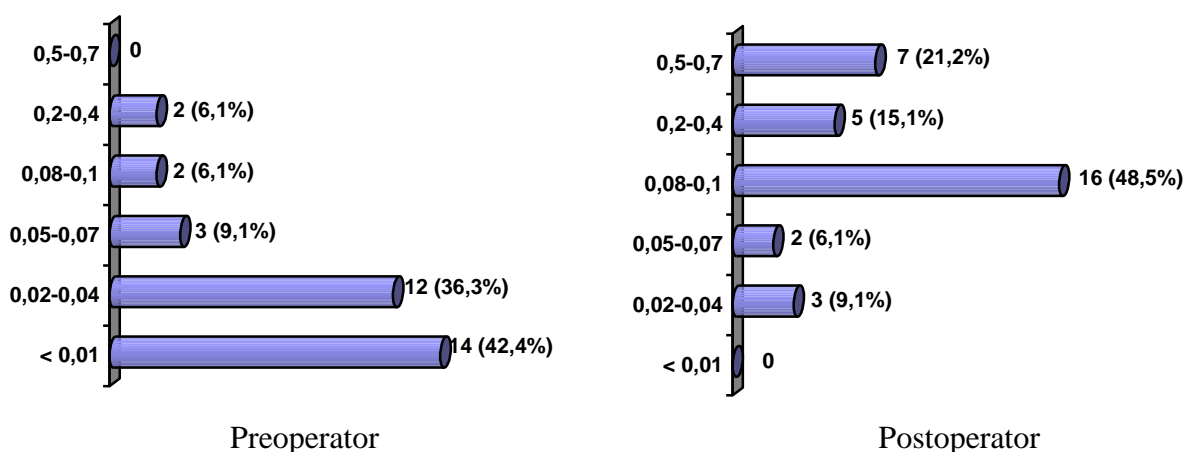


Figura 5.3. Ponderea acuității vizuale după acoperirea simplă cu MA.

Sindromul cornean a dispărut în primele două zile, procesul inflamator – în zilele 11-20 postoperator.

După 6-7 luni de la intervenție a avut loc recidivarea cheratitelor herpetice în 2 cazuri.

În 51,5% (17 cazuri) epitelizarea a fost însoțită de neovascularizare pronunțată a corneei care nu a cedat pe parcursul perioadei postoperatorii de supraveghere.

Examinarea bolnavilor la 3, 6, 12, 18 și 24 luni după intervenția chirurgicală a constatat stabilitatea dinamicii pozitive și lipsa semnelor de inflamație, în 7 cazuri (21,2 %), pe fundalul formării unei opacități corneene intense, s-a recomandat cheratoplastia penetrantă în perioada 3-7 luni după intervenția chirurgicală de acoperire cu membrană amniotică.

Rezultatele acoperirii duble a corneei cu membrană amniotică în dependență de forma nozologică.

În acest lot s-a efectuat AMAP a corneei cu membrană amniotică, care a fost în contact cu corneea timp de 15-18 zile.

Cheratouveitele cu ulcerăție (14 persoane): însănătoșire – 14 cazuri (100,0%), adică s-a obținut epitelizarea completă a defectelor ulceroase cu formarea opacității transparente în 10 (71,4%) cazuri și a opacității corneene sub formă de nubeculă în 4 cazuri (28,6%), dispariția sindromului inflamator, a celor cornean și dolor, lipsa infiltratelor în stromă.

În cheratitele herpetice cu ulcerăție (2 persoane) s-au obținut 1 (50,0%) însănătoșire (epitelizare completă a defectului ulceros cu formarea unor opacități fine nubecula) și 1 (50,0%) ameliorare (caz de ulcer herpetic profund; după înlăturarea membranei amniotice s-a observat dispariția incompletă a procesului inflamator, epitelizarea aproape completă a defectului ulceros și infiltrat moderat al stromei corneene, neovascularizare).

La momentul înlăturării acoperirii biologice acuitatea vizuală a fost cu $0,6 \pm 0,06$ mai mare decât inițial.

Examinarea după 6 și 12 luni a înregistrat creșterea acuității vizuale cu încă 0,1-0,2 unități la 2 pacienți care au suferit cheratouveită ulcerativă.

Evoluția acuității vizuale la pacienții acestui lot este prezentată în figura 5.4.

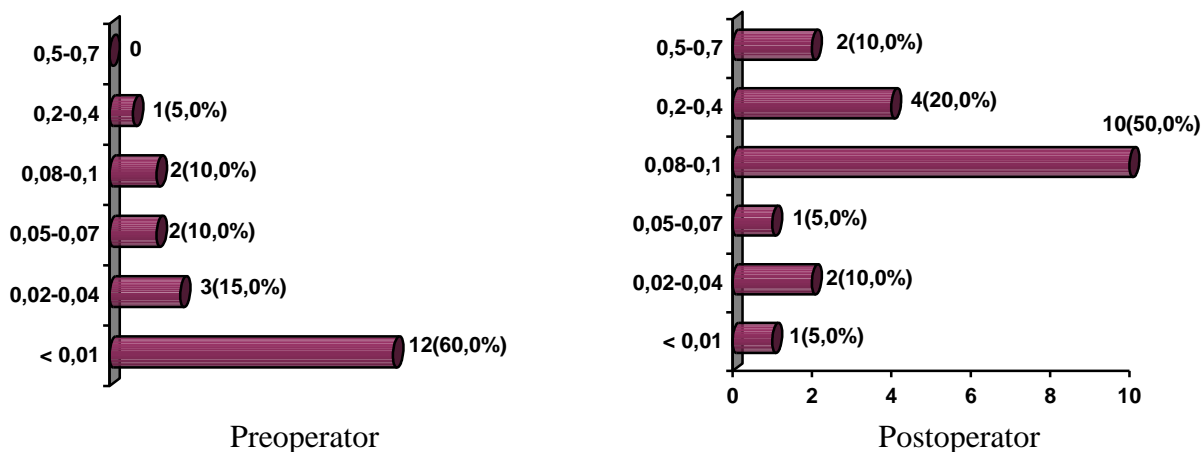


Figura 5.4. Ponderea acuității vizuale după acoperirea cu MA pliată.

Acuitatea vizuală mai mică de 0,04 (3 pacienți, 15,0%) s-a înregistrat, în principal, la persoanele vârstnice și a fost cauzată de opacitate reziduală a corneei, prezența cataractei, patologiei retiniene și ale nervului optic, schimbări distructive în corpul vitros.

În 7 cazuri (15,5%), pe fundalul unei cicatrizări complete, a fost indicată transplantarea corneei cu scop optic. Rezultatul tratamentului în aceste cazuri a fost apreciat ca „însănătoșire”.

Este necesar de menționat faptul că deja în prima zi după operație a dispărut sindromul cornean, disconfortul și durerile ciliare care erau permanente înainte de tratament.

Procesul infecțios a fost cupat pe parcursul a 5-7 zile, ce s-a manifestat prin dispariția congestiei globului ocular, prin membrana amniotică se vedea micșorarea evidentă a defectului ulceros în cazul ulcerelor profunde și epitelizarea completă a acestuia în cazul proceselor mai superficiale.

Examinarea bolnavilor la 3, 6, 12, 18 și 24 luni după intervenție a constatat stabilitatea dinamicii pozitive și lipsa semnelor de inflamație.

Ulterior înlăturarea acoperirii duble cu membrană amniotică s-a observat diminuarea considerabilă a neovascularizării corneei, cu micșorarea progresivă a acestui proces.

În loturile studiate reacții alergice sau toxice a ochiului la membrana amniotică nu s-au depistat.

Media de spitalizare a pacienților cu acoperire simplă a fost de $16,5 \pm 2,4$, a celor cu AMAP – $7,0 \pm 1,5$.

Caz clinic:

Bolnava B., în vârstă de 71 de ani, a fost internată în clinica oftalmologică cu diagnosticul: Cheratită bacteriană ulceroasă, cataractă senilă incipientă a ochiului stâng, cataractă senilă incipientă și miopie ușoară a ochiului drept.

La internare: acuitatea vizuală a ochiului stâng – 0,1, necorijabilă, a ochiului drept – 0,2 (-) 3,0 D = 0,7. Pe ochiul stâng – injectare pericorneală moderată, în jumătatea de jos a corneei – defect stromal superficial cu diametrul 2,5-4 mm, care se colorează cu fluoresceină, camera anterioară – de mărime medie, în cristalin – opacități difuze, reflexul fundului de ochi este diminuat, componentele fundului de ochi se vizualizează cu greu.

La data de 16.01.06 a fost efectuată acoperirea biologică a corneei ochiului stâng conform metodologiei elaborate de noi. După anestezia epibulbară cu soluție de tetracaină 1% s-a efectuat badijonarea suprafeței ulceroase a corneei ochiului stâng cu soluție betadină 2%. Se modelează un lambou de MA după mărimea defectului cornean și se aplică cu partea epitelială în sus cu fixare ulterioară a MA de cornee cu suturi separate 10-00, acestea fiind dispuse la 2 mm distanță (fig. 2.5). Până la aplicarea ultimei suturi în ulcer se introduceau cu ajutorul spatulei un lambou de MA dublu pliată pregătită provizoriu. Se aplică ultima sutură. Deasupra se acoperă cu un lambou de MA, mărimea căruia varia în dependență de starea corneei, care se fixa cu suturi separate sau surjet cu nailon 10-00. În ochi a fost picurată soluție de moxicină 0,5% și aplicat Oftagel. Ochiul a fost acoperit cu pansament aseptice. În perioada postoperatorie a fost continuată terapia antiinflamatorie, acoperirea biologică s-a înlăturat la ziua a 17-a. S-a constatat epitelizarea completă a defectului ulceros, ochiul practic și-a revenit complet. În ziua următoare pacienta a fost externată din staționar. Pacienta a fost urmărită timp de 11 luni pe parcursul cărora s-a înregistrat stabilitatea efectului clinic, acuitatea vizuală s-a ameliorat până la 0,3.

În baza cercetărilor efectuate au fost stabilite următoarele indicații către AMAP:

- lipsa dinamicii pozitive al tratamentului conservativ pe parcursul a 3 zile de la inițierea tratamentului în staționar;
- progresarea procesului patologic în cornee, cu subțierea ulterioară a corneei;
- ulcere persistente, care prezintă riscul de „poartă de intrare” pentru infecțiile secundare, care pot conduce nemijlocit la pierderea ochiului;
- lipsa de material donor transplantologic (cornee) pentru cheratoplastie.

5.2. Concluzii la capitolul 5.

1. Metoda elaborată de cheratoplastie cu membrană amniotică liofilizată este o metodă chirurgicală eficientă și paleativă de tratament al ulcerului cornean și se caracterizează prin eficiență înaltă și număr redus de complicații. Această metodă permite reducerea perioadei de spitalizare a bolnavilor cu ulcer cornean în medie cu 8 zile-pat.
2. Metoda chirurgicală de AMAP a corneei cu membrană amniotică liofilizată este inofensivă, minim traumatizantă, dar și manifestă eficacitate mai evidentă în comparație cu metoda chirurgicală de acoperire simplă. Perioada spitalizării la pacienții care au efectuat AMAP a fost în medie de 2,5 ori mai scurtă decât la pacienții cu acoperire simplă a corneei.
3. Acoperirea cu membrană amniotică pliată a corneei a accelerat de 2 ori epitelizarea corneei și resorbția maselor necrotice, reducerea mai rapidă a procesului inflamator în comparație cu acoperirea simplă. Epitelizarea transparentă a defectului ulceros a avut loc în 50% din cazuri la pacienții care au beneficiat de AMAP și în 12% din cazuri dintre pacienții care au efectuat acoperire simplă.

6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Ulcerul cornean rămâne să fie una dintre problemele actuale ale oftalmologiei contemporane datorită frecvenței sale și evoluției severe, ce cauzează scăderea dramatică a acuității vizuale (în 6,3-23,2% din cazuri), sau chiar pierderea ochiului [8, 15, 69, 147, 151, 200]. Frecvența complicațiilor ulcerelor corneene (descemetocel, perforarea, abscedarea corneei, endoftalmită și panoftalmită) variază între 9% și 37,9% în ulcerele de origine bacteriană, între 19% și 32% – în cele de origine imunologică, perforarea corneei are loc în 21-76% a ulcerelor de origine combustională [10, 50, 122, 131, 205]. În prezent sunt certe nu doar efectele pozitive, dar și cele negative ale antibioticoterapiei tradiționale: dezvoltarea disbacteriozei și asocierea infecției micotice, majorarea numărului tulpinilor de microorganisme antibioticorezistente [74, 84, 86, 139, 157, 166], dezvoltarea reacțiilor alergice [171]. Dificultăți în tratamentul ulcerului cornean apar în mare parte din cauza faptului că aproximativ în 50% din cazuri nu se poate determina agentul patogen și se aplică terapia empirică adaptată la tabloul clinic al bolii. Descoperirea și elaborarea metodelor terapeutice patogenetice noi ale ulcerului cornean constituie o problemă actuală a oftalmologiei contemporane.

Printre obiectivele oftalmologiei moderne este elaborarea preparatelor medicamentoase noi cu acțiune patogenetică asupra patologieilor oculare, ulcerul cornean fiind considerat drept una dintre cele mai grave și actuale probleme datorită creșterii incidenței și a evoluției severe a acestei patologii care se poate solda cu diminuarea acută a acuității vizuale, iar deseori cu pierderea globului ocular. Actualmente, sunt cunoscute efectele negative ale terapiei antibacteriene tradiționale a ulcerului cornean: dezvoltarea disbacteriozei și asocierea infecției micotice, creșterea numărului de culturi de microorganisme antibioticorezistente, dezvoltarea reacțiilor alergice [171]. Dificultățile tratamentului ulcerului cornean mai sunt favorizate și de faptul că în 44,8-52,7% nu este posibil de a determina factorul etiologic și tratamentul, în acest caz, se efectuează empiric și simptomatic.

La momentul actual veriga de bază a tratamentului ulcerului cornean îl reprezintă tratamentul antibacterian și antiinflamator adecvat care permite diminuarea intensității simptomelor clinice ale bolii, a numărului și gravității complicațiilor și ameliorarea indicilor calității vieții. Cu toate acestea, tratamentul standard deseori este inefficient pentru prevenirea și diminuarea procesului infecțios în cornee. Pornind de la acest fapt, unul dintre scopurile de bază ale studiilor în oftalmologie este elaborarea schemelor eficiente de tratament antiinflamator care ar fi în stare să rezolve procesul inflamator ce stă la baza patologiei [152, 173, 217].

Actualmente, un rol important în tratamentul bolilor oculare îl au fluorchinolonele, levofloxacină în particular (Oftraquix, picături oftalmice 0,5%). Caracteristicile pozitive de bază

ale preparatului respectiv sunt: efectul bactericid asupra bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, formarea concentrației mărite în lichidul lacrimal care persistă nu mai puțin de 6 ore, coeficient înalt de dizolvare în lacrimi (de 400 de ori mai mare decât ciprofloxacina și de 11 ori decât ofloxacina), penetrabilitate înaltă prin cornee. Conform datelor literaturii, în urma includerii picăturilor oftalmice Oftaquix în tratamentul complex al bolnavilor cu boli inflamatorii oculare, în 1 și a 2-a zi de tratament majoritatea bolnavilor studiați semnalau ameliorarea semnificativă a stării generale, dispariția sau diminuarea semnificativă a eliminărilor din sacul conjunctival se obținea la ziua a 3,2 ± 0,5 de tratament, dispariția edemului – ziua 4,2 ± 0,6, rezolvarea procesului inflamator cu formarea opacității persistente corneene s-a obținut la ziua a 6,1 ± 1,0 de tratament, epitelizarea completă s-a înregistrat în ziua 5,2 ± 1,0 [167, 195, 211]. Eficiența înaltă a flurcinolonelor este descrisă și de alți cercetători [198]. Datele noastre coincid cu datele literaturii: la pacienții care au administrat Oftaquix în tratamentul complex al ulcerelor corneene, deja la ziua a 2-3-a au diminuat durerile oculare, s-au micșorat sau au dispărut eliminările sero-purulente, edemul cornean, s-a cupat sindromul cornean, s-a obținut epitelizarea defectului ulceros în aceleași perioade de timp descrise în literatura de specialitate.

De menționat că toleranța la picăturile Oftaquix a fost bună; în 27,5% din cazuri după administrare pacienții acuzau senzații neînsemnate de arsură timp de 5-10 secunde. Manifestări alergice nu au fost semnalate. Datele noastre privind tolerabilitatea la preparat coincid cu datele literaturii [167, 195, 211].

În scopul obținerii rezultatului pozitiv al tratamentului bolilor oculare, pe lângă preparatele patogenetice care acționează nemijlocit asupra factorului cauzal și a manifestărilor procesului inflamator, este necesar de a indica metode sanogene generale cu scopul îmbunătățirii funcționării sistemului imun [232]. Efectul de ameliorare a stării generale a organismului și de normalizare a sistemului T-imun este descris de către autori la utilizarea soluției ozonate. Autorii menționează că utilizarea soluției ozonate în uveitele alergice tuberculoase conduce la eficiență terapeutică înaltă (76,4% din cazuri). Pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată a avut loc majorarea populației de T-limfocite cu 81,2%, în tratamentul de bază – cu 40,9% [253].

Analiza comparativă a datelor literaturii și a celor obținute în studiu demonstrează că includerea soluției ozonate în tratamentul complex al bolnavilor cu ulcer cornean a determinat cuparea sindromului cornean la ziua a 5,5 ± 0,17 de tratament, pe când tratamentul de bază – la ziua a 8,7 ± 0,16, diferențele între indici fiind statistic veridice. Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației, a sindromului cornean și a sindromului dolor a avut loc mai rapid de 1,9; 1,6 și 1,5 ori în lotul de bază decât în lotul martor, care a administrat doar terapia de bază. Tratamentul complex al bolnavilor cu ulcer cornean suplimentat cu soluție ozonată este semnificativ mai eficient în comparație cu cel de bază: perioada de curățare a

ulcerului de mase necrotice a fost de 2,1 ori mai scurtă decât în lotul martor, dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei s-a produs la ziua $5,4 \pm 0,13$ în lotul de bază, în timp ce la pacienții din lotul martor același indice a fost de $9,2 \pm 0,14$ zile. Epitelizarea completă a defectului cornean a avut loc de 2 ori mai rapid la pacienții din lotul de bază (ziua $5,9 \pm 0,13$) în comparație cu lotul martor (ziua $11,8 \pm 0,17$). Resorbția hipopionului de asemenea s-a accelerat de 1,7 ori sub influența soluției ozonate, finisându-se după $3,5 \pm 0,15$ zile, în timp ce în lotul care a administrat terapia de bază procesul dat a finisat peste $6,1 \pm 0,15$ zile. În rezultatul tratamentului aplicat cu includerea în el a soluției ozonate a fost obținut efect clinic pozitiv în 95,5% din cazuri.

Efectul antiinflamator al soluției ozonate a fost descris într-un număr redus de studii clinice, care se asociază cu efectul dezintoxicant, datorită accelerării filtrării renale, oxidării produselor toxice ale metabolismului, exo- și endotoxinelor [214, 215]. Însă, în literatură nu sunt date despre acțiunea ozonului asupra indicilor inflamației sistemice. Rezultatele studiului nostru demonstrează că includerea soluției ozonate în tratamentul de bază al ulcerului cornean a determinat normalizarea mai rapidă a marcherilor inflamației: nivelul acidului sialic în serul sanguin a diminuat de 1,6 ori, al seromucoidului – de 1,7 ori, al fibrinogenului – de 1,3 ori. Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de 1,4.

Tratamentul efectuat în loturile studiate a influențat pozitiv indicii citokinelor proinflamatorii. Soluția ozonată a determinat regresia mai evidentă a citokinelor proinflamatorii comparativ cu lotul martor: concentrația IL-1 β în ser s-a micșorat de 4,9 ori la ziua a 14-a, nivelul IL-8 – de 3,3 ori, iar activarea TNF α s-a micșorat de 5,2 ori în comparație cu datele inițiale. Datele obținute în studiu în legătură cu influența ozonului asupra citokinelor proinflamatorii nu au putut fi comparate deoarece în literatura de specialitate nu există.

În pofida rezultatelor pozitive imense în tratamentul bolilor inflamatorii oculare, căutarea metodelor patogenetice de tratament este una dintre problemele de bază ale oftalmologiei moderne. În literatura din ultimii ani sunt aprobate date despre influența soluției ozonate nu numai asupra evoluției patologiei, dar și asupra peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant al serului sanguin [214]. Rezultatele obținute de către autor demonstrează că infuzionarea și injectarea parabolbară a soluției ozonate determină diminuarea veridică a POL de la $8,2 \pm 0,44$ până la $5,47 \pm 0,59$ imp./sec. Pe fundalul tratamentului efectuat a avut loc activarea mai intensă a sistemului antioxidant seric, fapt confirmat de datele AAT în serul sanguin: de la $4,18 \pm 0,22$ până la $6,56 \pm 0,54$ 1/ml; $p < 0,05$.

Rezultatele obținute în studiul nostru coincid cu datele literaturii și arată că pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată, la ziua a 7-a de tratament nivelul DAM s-a micșorat de la 1,2

ori, către ziua a 14-a – de 1,8 ori, AAT a crescut cu 2,9 % la ziua a 7-a și cu 5,6 % la ziua a 14-a de tratament. Terapia efectuată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care s-a majorat de 1,6 ori la finele tratamentului, activitatea catalazei – de 1,2 ori.

Rezultatele studiului efectuat și datele literaturii de specialitate confirmă teoriile contemporane despre faptul că dereglarea echilibrului dintre POL și AAT la bolnavii cu boli oculare inflamatorii este o verigă importantă în lanțul patogenetic. Analiza dinamicii indicilor studiați pe parcursul cercetării demonstrează eficiența nesatisfăcătoare a metodelor tradiționale de tratament asupra parametrilor sistemului antioxidant.

Datele literaturii denotă că includerea soluției ozonate în tratamentul ulcerelor corneene determină îmbunătățirea imunității umorale și celulare până la nivelele persoanelor condiționat sănătoase. Un astfel de răspuns imun denotă că soluția ozonată determină stimularea mecanismelor imunologice de apărare a organismului atât la nivel local, cât și la nivel sistemic [172, 207]. Conform datelor noastre, includerea soluției ozonate în tratamentul complex al ulcerului cornean a determinat majorarea, practic, a tuturor indicilor imunității celulare și umorale, fapt care a fost urmat de normalizarea indicelui imuno-reglator. Tratamentul standard completat cu soluție ozonată a determinat majorarea concentrației IgA secretorii de 2,2 ori la ziua a 14-a. Utilizarea acestei metode de tratament, de asemenea, a avut un efect imunologic pozitiv asupra dinamicii indicelui fagocitar și a numărului fagocitar unde s-a observat nu numai multiplicarea numărului de neutrofile care fagocitau particulele antigenice, dar și intensificarea proprietăților digerative ale acestora. Paralel a avut loc intensificarea eliminării de către organism a CIC cu diminuarea ulterioară a concentrației serice a acestora (de 1,2 ori).

În ultimii ani, au fost publicate date despre participarea citokinelor în reglarea proceselor inflamatorii și regeneratorii din țesuturile ochiului. Citokinele formează un sistem unic și integrat de control al stării de homeostază a organismului în cazul pătrunderii agenților patogeni sau dereglării integrității țesuturilor. Citokinele controlează intensitatea și durata răspunsului inflamator și imun, datorită cărui fapt acestea se secretă tranzitoriu și având un timp de înjumătățire scurt. Aceste substanțe biologice active declanșează efectul său în concentrații foarte mici (circa 10^{-15} M), interacționând cu receptorii înalt sensibili de pe suprafața celulelor-țintă [11, 207, 208]. Citokinele reglează, mai întâi de toate desfășurarea reacțiilor de apărare locale, din țesuturi, implicând în proces multiple celule sanguine, endoteliale, ale țesutului conjunctiv.

Destrucția locală a țesuturilor, ca rezultat al leziunii, provoacă procese de proteoliză locală cu formarea metaboliților secundari ai descompunerii proteice, acestea la rândul lor stimulează migrarea neutrofilelor și, ulterior, a mononuclearelor în focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal pentru celulele de tip monocitar-macrofagal de sinteză a citokinelor proinflamatorii: interleukinelor – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , cât și α -interferonul (α -

INF). Totalitatea acestor citokine formează un sistem de protecție nespecifică antibacteriană și antivirală. Ca rezultat al stimulării autocrine, se induce sinteza radicalilor de superoxid și nitroxid, prostaglandinelor și leucotrienelor. În urma, însă, a efectului paracrin asupra endoteliocitelor vaselor sanguine, are loc majorarea expresiei moleculelor cu adezivitate înaltă pentru neutrofile, monocite, limfocite, care permit migrarea transendotelială a acestor celule și mobilizarea lor în focarul de leziune. Totodată, aceleași citokine activează în focarul inflamator proprietățile leucocitelor polimorfonucleare (PML): fagocitoza, explozia oxigenică și degranularea.

Paralel cu sinteza și secreția citokinelor proinflamatoare, ca răspuns la inducerea excitantului de către lipopolizaharid, mononuclearele produc și citokine antiinflamatoare, care controlează strict activitatea celulelor-efectori ale inflamației și împiedică lezarea masivă a celulelor și țesuturilor organismului. Printre aceste citokine cele mai bine studiate sunt IL-4, IL-10 și factorul de transformare a creșterii-p. Mecanismele acțiunii lor antagoniste sunt diferite: inhibarea expresiei genelor citokinelor proinflamatorii, inducția prin alegere a sintezei citokinelor IL-4, IL-10 sau reglarea expresiei receptorilor celulari ai IL-1 β și TNF α .

Datorită prezenței sistemelor de citokine pro- și antiinflamatorii, se produce reglarea atât benefică, cât și malefică a funcțiilor celulelor-efectori ale inflamației din focarul patologic. Sensul fiziologic al reglării de acest tip este legat în primul rând de necesitatea de tranziție a infiltrării neutrofile a focarului lezionat la infiltrarea monocitar-macrofagală pe parcursul evoluției bolii, cât și de evitarea hiperactivării neutrofilelor cu istovirea posibilităților lor funcționale și dezvoltarea stărilor imunopatologice.

Nimerind în focarul inflamator, mononuclearele sunt supuse influenței a multipli factori locali, printre care se află atât agentul cauzal al inflamației (de exemplu microorganismul), cât și flogogenii endogeni – componentii complementului, prostaglandinele ș.a. Ca rezultat, are loc activarea mononuclearelor, care multiplică capacitatea bactericidă și potențialul citotoxic al celulelor-efectori ale inflamației. Putem presupune că administrarea preparatului Bio-R în sacul conjunctival în ulcerele corneene conduce la crearea în focarul inflamator a unei concentrații ridicate de celule din populația dată, accelerând procesul exudativ-distructiv, și influențând procesul patofiziologic la diferite etape.

Astfel, de exemplu, datorită acțiunii citokinelor proinflamatorii are loc recrutarea adițională a PML în focarul inflamator cu dezvoltarea ulterioară a exploziei respiratorii, stimulării degranulării, inducerii sintezei și secreției enzimelor lizozomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară. Posibil că, în rezultatul funcționării cooperante a fagocitelor polinucleare migrate în focarul inflamației exudativ-distructive sub influența Bio-R,

se produce accelerarea curățirii de mase necrotice și transformarea procesului inflamator-distructiv într-un proces regenerativ.

Procesul fibroplastic, evoluția căruia este controlat de multiple mecanisme, apare în profunzimea infiltratului celular din focarul inflamator și depinde atât de caracteristicile morfo-funcționale ale fibroblaștilor, cât și de cascadele complexe de interacțiuni intercelulare care apar în acest proces. Printre acestea, un rol important îl are activitatea tandemului celular „macrofag-fibroblast” și triada „limfocit-macrofag-fibroblast”.

Datorită sintezei factorilor stimulatori ai funcției fibroblastice, mononuclearele mediază unul dintre principalele mecanisme de includere a fibroblaștilor în procesele reparative și reprezintă veriga de legătură dintre fibrogeneză și homeostază. În plan morfologic, interacțiunile macrofago-fibroblastice conduc la migrarea și accelerarea proliferării fibroblaștilor, diferențierea lor și producerea componentelor matricei extracelulare, ceea ce determină închiderea defectului ulceros cu țesut conjunctiv și formarea opacității mai mult sau mai puțin accentuate în sechelele maladiei.

În dependență de alternarea stărilor pe parcursul procesului inflamator, din contul enzimelor colagenice și a altor hidrolaze, mononuclearele pot de asemenea să participe la resorbția substanței interstițiale, să secrete factori care stimulează producerea collagenazei în fibroblaști și a factorilor care accelerează fagocitoza fibrelor de către fibroblaști. Probabil, migrarea adițională a celulelor mononucleare în focarul inflamator determină includerea mecanismelor de inhibare a producerii excesive de țesut conjunctiv, conturând limita dintre procesele de destrucție și regenerare. O mare parte dintre fibroblaști diferențiază în fibrociții puțin activi sub influența stimulilor umorali și a factorilor microambianței. Concomitent are loc accelerarea procesului de fibroclazie, care determină remodelarea și involuția țesutului fibros nou-format. Toate aceste particularități condiționează formarea opacităților corneene cu o suprafață mai mică.

Studiile biomedicale pun în evidență influența benefică a preparatului Bio-R asupra imunității locale și generale a organismului în bolile inflamatorii cu orice localizare [166]. Includerea preparatului Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean a determinat dispariția manifestărilor bolii: sindromul cornean a dispărut la ziua a $6,0 \pm 0,19$ de tratament, perioada de curățare a ulcerului de mase necrotice a fost de 2 ori mai mică, edemul perifocal și infiltrarea stromei au dispărut în ziua $5,2 \pm 0,15$ la acești bolnavi. Aceste fenomene au favorizat epitelizarea completă a defectului cornean de 1,8 ori mai rapid în comparație cu pacienții care au administrat doar tratamentul de bază. Resorbția hipopionului, de asemenea, s-a accelerat de 1,5 ori, dispariția simptomelor inflamației – de 1,7 ori. În rezultatul tratamentului aplicat s-a obținut efect clinic pozitiv în 95,5% din cazuri. Analiza comparativă a rezultatelor noastre cu

datele literaturii nu a fost posibilă deoarece în literatura de specialitate nu există astfel de informații.

Rezultatele obținute în urma studiului efectuat demonstrează că adiționarea preparatului Bio-R la tratamentul de bază al ulcerului cornean influențează benefic marcerii sistemici ai inflamației. Astfel, la finele tratamentului nivelul acidului sialic în serul sanguin a diminuat de 1,5 ori, al seromuroidului – de 1,7 ori, al fibrinogenului – de 1,3 ori. Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de 1,6 ori.

Rezultatele obținute demonstrează că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația IL-1 β în ser s-a micșorat de 4,7 ori, nivelul IL-8 – de 2,5 ori, concentrația TNF α – de 4,7 ori comparativ cu datele inițiale.

S-a stabilit, de asemenea, că preparatul Bio-R acționează pozitiv asupra sistemelor POL și AAT, fapt care s-a manifestat prin micșorarea DAM de 1,7 ori și majorarea nivelului SOD de 1,6 ori, a activității catalazei – de 1,2 ori și a AAT cu 7,3% la finele tratamentului.

Actualmente, unei dezvoltări tot mai ample sunt supuse cercetările destinate elaborării și implementării preparatelor care ar normaliza starea sistemului imun celular și umoral. Studii efectuate în baza preparatului Bio-R au demonstrat că acesta posedă proprietăți imunomodulatoare evidente, fapt care ne-a determinat să studiem influența acestuia asupra imunității bolnavilor de ulcer cornean. Rezultatele studiului nostru arată că suplimentarea Bio-R la tratamentul de bază a determinat majorarea, practic, a tuturor indicilor imunității celulare și umorale, apoi a urmat normalizarea indicelui imuno-reglator. Nivelul activității subpopulației T-limfocitelor și a celulelor CD22+ a fost superior aceluiași indice la persoanele sănătoase deja la ziua a 14-a de tratament.

Tratamentul standard completat cu preparatul Bio-R a determinat majorarea de 1,9 ori a concentrației IgA în eliminările ochiului afectat, majorarea numărului de neutrofile care fagocitau particule antigenice și a activității neutrofilelor. Concomitent fenomenelor anterior expuse a avut loc majorarea capacității organismului de a metaboliza CIC (de 1,3 ori).

Rezultatele studiului efectuat demonstrează că utilizarea preparatului Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean sporește calitatea efectului terapeutic în comparație cu tratamentul de bază.

Analiza comparativă a arătat că în patologii corneene cu ulcerare, efect pozitiv mai accentuat se obține în cazul aplicării acoperirii duble a defectului ulceros cu membrană amniotică. În lotul care a suportat AMAP s-a obținut epitelizarea mai fină, iar în cazurile care s-au soldat cu opacifierea corneei, opacitatea era de dimensiuni mai mici sau absentă în comparație cu acoperirea simplă. Eficacitatea înaltă a membranei amniotice la epitelizarea defectelor corneene se explică prin acțiunea diferitor factori de creștere care se conțin în MA, endotelinelor

care accelerează proliferarea și migrarea celulelor-stem epiteliale, cât și a substanțelor care inhibă fibroza.

La pacienții care au efectuat doar acoperirea simplă, epitelizarea s-a produs mai ineficient, cauza principală fiind, probabil, durata mai redusă a contactului MA cu corneea afectată. Atât în lucrarea noastră, cât și în datele literaturii de specialitate este demonstrat că MA se menține pe suprafața corneei nu mai mult de 7 zile, iar acest interval de timp este pe departe suficient pentru a obține efectul terapeutic maxim de care este capabilă membrana amniotică. Aplicarea a mai multe straturi foarte subțiri de membrană amniotică nu asigură un contact suficient de intim și îndelungat. Sutura, aplicată chiar și prin câteva straturi de MA, cedează foarte ușor. Doar în cazul acoperirii duble s-a obținut durata contactului acesteia cu corneea timp de 15-18 zile și, în consecință, un efect terapeutic evident.

Păstrarea transparenței corneei epitelizate este în mare parte determinată de durata perioadei de epitelizare. De obicei, defectele cu ulcerare îndelungată (de mai mult de 3 săptămâni) au margini aspre formate din epiteliu nou-format, care are o nuanță cenușie. Astfel de fenomene pot apărea și în urma epitelizării ineficiente a defectului ulceros, formând multiple opacifieri atât pe marginile defectului, cât și pe întreaga arie a acestuia. Persistarea acestor zone de epitelizare inadecvată timp de 1 lună și mai mult, fără răspuns la tratamentul terapeutic, impune efectuarea intervenției chirurgicale cât mai rapid deoarece ezitarea poate duce la edematierea și opacifierea întregii cornee.

Studiul nostru a demonstrat că AMAP este net superioară acoperirii simple în cazul ulcerelor corneene recidivante sau complicate. De asemenea s-au înregistrat diferențe în fenomenul de neovascularizare corneeană. În lotul pacienții cărui au efectuat acoperire simplă neovascularizarea corneei a avut loc în 100% din cazuri, dintre care la 51,5% neovascularizarea a fost pronunțată, inhibiția posoperatorie a acesteia nu s-a obținut în nici un caz. La pacienții care au suportat AMAP, neovascularizarea corneei a fost mai puțin evidentă, cu micșorarea progresivă a acestui proces.

Influență asupra neovascularizării, după cum s-a menționat în reviu literaturii, o are factorul antianginoid, component al membranei amniotice, care posedă efect hemolitic și antihipoxic general. După părerea noastră, pentru a obține inhibiția adecvată a neovascularizării corneei este necesar de creat condiții pentru un contact cât mai îndelungat și mai intim al MA cu corneea afectată, nu mai scurt de 14 zile, fapt care a avut loc la pacienții care au efectuat AMAP.

6.1. Concluzii la capitolul 6.

1. Datele literaturii de specialitate arată că pentru obținerea rezultatului pozitiv maximal al tratamentului ulcerelor corneene, pe lângă preparatele patogenetice care acționează

nemijlocit asupra factorului cauzal și a manifestărilor procesului inflamator, este necesar de a indica metode sanogene generale cu scopul îmbunătățirii funcționării sistemului imun și preparate cu efect antioxidant.

2. Includerea soluției ozonate și a preparatului autohton Bio-R în schema de tratament al ulcerelor corneene favorizează normalizarea mai rapidă a markerilor inflamației sistemice și a manifestărilor clinice ale ulcerului cornean cu reducerea perioadei de spitalizare a pacienților.
3. Acoperirea chirurgicală cu membrană amniotică liofilizată a corneei este inofensivă, minim traumatizantă și maximal eficientă ceea ce este confirmat de datele literaturii contemporane de specialitate.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultate pozitive la examenul bacteriologic al frotiului cornean au fost obținute în 78,3% din cazuri, dintre care flora patogenă constituie 30,7%, condiționat patogenă – 45,1%, mixtă – 9,2%; lipsa creșterii s-a înregistrat la 15%. Factorii patogenetici de bază în dezvoltarea ulcerului cornean sunt: procesele posttraumatice – 22,2 %, intervenții chirurgicale – 18,3%, infecția herpetică – 17,6%, lentilele de contact – 10,5%. În 15 % din cazuri factorul patogen al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.
2. La bolnavii cu procese infecțioase corneene se depistează majorarea de aproximativ 2 ori a concentrației markerilor inflamației sistemice. Statutul imun celular se caracterizează prin micșorarea numărului general de limfocite-T – CD3+, celulelor-T supresoare/citotoxice – CD8+, al T-helperilor/inductoare – CD4+, limfocitelor-B CD22+/T-helperi CD4+. Statutul imun umoral s-a remarcat prin hiperreactivitate imună cu creșterea imunoglobulinelor A și G, cu scăderea valorii IgG. Aceste modificări au fost mai exprimate la pacienții cu forme grave de ulcer cornean.
3. Includerea soluției fiziologice ozonate, a preparatului adaptogen de origine vegetală Bio-R sau a asocierii lor în tratamentul de bază majorează evident eficiența terapiei de bază ce se manifestă prin diminuarea de mai mult de 1,5 ori a termenelor de regresivitate a simptomelor principale în baza efectului lor antiinflamator accentuat, care reduce de mai mult de 2 ori nivelul concentrației markerilor inflamației sistemice și a citokinelor proinflamatorii.
4. Metoda elaborată de cheratoplastie cu membrană amniotică liofilizată este o metodă chirurgicală de tratament al ulcerului cornean eficientă și paleativă și se caracterizează prin eficiență înaltă și număr redus de complicații. Această metodă permite reducerea perioadei de spitalizare a bolnavilor cu ulcer cornean de gravitate moderată în medie cu 8 zile-pat.
5. Metoda chirurgicală de AMAP a corneei cu membrană amniotică liofilizată este inofensivă, minim traumatizantă, dar și manifestă eficacitate mai evidentă decât metoda chirurgicală de acoperire simplă. Perioada spitalizării la pacienții care au efectuat AMAP a fost în medie de 2,5 ori mai scurtă decât la pacienții cu acoperire simplă a corneei.
6. Acoperirea cu membrană amniotică pliată a corneei a accelerat de 2 ori epitelizarea corneei și resorbția maselor necrotice, reducerea mai rapidă a procesului inflamator în comparație cu acoperirea simplă. Epitelizarea transparentă a defectului ulceros a avut loc în 50% din cazuri la pacienții care au beneficiat de AMAP și în 12% din cazuri dintre pacienții care au efectuat acoperire simplă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Majorarea indicilor inflamației sistemice și a concentrației citokinelor proinflamatorii serice și dereglarea echilibrului dintre sistemele de peroxidare lipidică și antioxidant, care se manifestă prin majorarea DAM și diminuarea SOD, sunt recomandări pentru includerea a soluției fiziologice ozonate în tratamentul de bază.
2. Dereglarea statutului imunologic celular și umoral în patologiile oculare este o stare care necesită asocierea preparatului adaptogen de origine vegetală Bio-R la tratamentul standard.
3. Lipsa efectului pozitiv la tratamentul conservativ pe parcursul a 3 zile de la debutul tratamentului în staționar servește drept indicații pentru AMAP a corneei.
4. Metoda chirurgicală de acoperire cu MA a ulcerului cornean poate fi aplicată în centrele microchirurgicale principale.
5. În evoluția trenantă a ulcerului cornean se recomandă tratamentul chirurgical prin acoperire cu MA pliată.

BIBLIOGRAFIE

1. Adhikary AK, et. al. Serological and genetic characterisation of a unique strain of adenovirus involved in an outbreak of epidemic keratoconjunctivitis. *J Clin Pathol*, April 2004, no. 57(4), p. 411-416.
2. Adrean SD, et. al. Infectious keratitis after astigmatic keratotomy in penetrating keratoplasty: review of three cases. *Cornea*, July 2005, 24(5), p. 626-628.
3. Al-Assiri A, et. al. Late-onset donor-to-host transmission of *Candida glabrata* following corneal transplantation. *Cornea*, January 2006, no. 25(1), p. 123-125.
4. Agrawal V. First aid for complications of infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol*, May-June 2008, no. 56(3), p. 221-222.
5. Al-Shehri A, Jastaneiah S, Wagoner MD. Changing trends in the clinical course and outcome of bacterial keratitis at King Khaled Eye Specialist Hospital. *Int Ophthalmol*, June 2009, no. 29(3), p. 143-152.
6. Alfonso JF, et. al. *Acremonium* fungal infection in 4 patients after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, January 2004, no. 30(1), p. 262-267.
7. Alfonso EC, et. al. Insurgence of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear. *Arch Ophthalmol*, July 2006, no. 124(7), p. 941-947.
8. Ali NA, Reddy SC. Bilateral simultaneous infectious keratitis secondary to contact lens wear: an unusual case report with rare organisms. *Eye Contact Lens*, November 2007, no. 33(6 Pt 1), p. 338-340.
9. Andreoli CM, et. al. Primary meningococcal conjunctivitis in an adult. *Cornea*, October 2004, no. 23(7), p. 738-739.
10. Arcieri ES, et. al. Subepithelial infiltrates associated to viral keratoconjunctivitis following photorefractive keratectomy. *Eye (Lond)*, October 2004, no. 18(10), p. 1010-1012.
11. Arcieri ES, et. al. Infectious keratitis secondary to *Histoplasma capsulatum*: the first case reports in humans. *Braz J Infect Dis*, December 2007, no. 11(6), p. 595-597.
12. Austin BA, et. al. Critical role for the oligoadenylate synthetase/RNase L pathway in response to IFN-beta during acute ocular herpes simplex virus type 1 infection. *J Immunol*, 15 July 2005, no. 175(2):1100-1106.
13. Aydemir O, et. al. Leptin in corneas from keratoconus and infectious keratitis patients. *J Ocul Pharmacol Ther*, October 2005, no. 21(5):382-7.
14. Bărăscu D, et. al. General and local risk factors in infectious keratitis. *Oftalmologia*, 2005, no. 49(4), p.51-57.
15. Bildfell RJ, Dearing P, Cornish TE. Ocular plague (*Yersinia pestis*) in mule deer (*Odocoileus hemionus*) from Wyoming and Oregon. *J Wildl Dis*, October 2008, no. 44(4), p. 983-987.
16. Bhattacharjee PS, et. al. Effective treatment of ocular HSK with a human apolipoprotein E mimetic peptide in a mouse eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, October 2008, no. 49(10), p. 4263-4268.
17. Bhattacharjee PS, et. al. Effect of human apolipoprotein E genotype on the pathogenesis of experimental ocular HSV-1. *Exp Eye Res*, August 2008, no. 87(2), 122-130.
18. Bhattacharjee PS, et. al. Apolipoprotein E modulates establishment of HSV-1 latency and survival in a mouse ocular model. *Curr Eye Res*, September 2006, no. 31(9), p. 703-708.
19. Bialasiewicz A, et. al. Microbial keratitis: a 4 year study of risk factors and traditional/complementary medicine in Oman. *Ophthalmologie*, August 2006, no. 103(8), p. 682-687.
20. Bigham M, et. al. Diffuse lamellar keratitis complicating laser in situ keratomileusis: post-marketing surveillance of an emerging disease in British Columbia, Canada, 2000-2002. *J Cataract Refract Surg*, December 2005, no. 31(12), p. 2340-2344.
21. Böhringer D, Birnbaum F, Reinhard T. Cyclosporin A eyedrops for keratitis nummularis after adenovirus keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie*, June 2008, no. 105(6), p. 592-594.

22. Böhringer D, Sundmacher R, Reinhard T. HLA B27 seems to promote graft failure following penetrating keratoplasties for herpetic corneal scars. *Ophthalmologie*, August 2007, no. 104(8), p. 705-708.
23. Bonatti JA, et. al. A fibrin-related line of research and theoretical possibilities for the use of fibrin glue as a temporary basal membrane in non-perforated corneal ulcers and in photorefractive keratectomy (PRK)-operated corneas. *Arq Bras Oftalmol*, September-October 2007, no. 70(5), p. 884-889.
24. Boujemaa C, Souissi et. al. Urgent penetrating keratoplasty in perforated infectious corneal ulcers. *J Fr Ophtalmol*, March 2005, no. 28(3), p. 267-272.
25. Carr DJ, Campbell IL. Herpes simplex virus type 1 induction of chemokine production is unrelated to viral load in the cornea but not in the nervous system. *Viral Immunol*, Winter 2006, no. 19(4), p. 741-746.
26. De Castro LE, et. al. Cryptococcus albidus keratitis after corneal transplantation. *Cornea*, October 2005, no. 24(7), p. 882-883.
27. Carr DJ, Tomanek L. Herpes simplex virus and the chemokines that mediate the inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006, no. 303, p. 47-65.
28. Ceban C. Eficiența picăturilor oftalmice Oftaquix în tratamentul ulcerului cornean. *Curierul medical*. Chișinău, 2010; 1:44-6.
29. Chawla B, et. al. Purse-string suture for management of late-onset infectious keratitis with scar dehiscence after radial keratotomy. *Clin Experiment Ophthalmol*, August 2009, no. 37(6), p. 630-631.
30. Chee EW, Li L, Tan D. Orthokeratology-related infectious keratitis: a case series. *Eye Contact Lens*, September 2007, no. 33(5), p. 261-263.
31. Chen WL. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology (fresh preserved tissue). *Br. J. Ophthalmol*, 2000, no. 84, p. 826-833.
32. Chen WL, et. al. Unilateral Candida parapsilosis interface keratitis after laser in situ keratomileusis: case report and review of the literature. *Cornea*, January 2009, no. 28(1), p. 105-107.
33. Chung PC, et. al. Paecilomyces lilacinus scleritis with secondary keratitis. *Cornea*, February 2007, no. 26(2), p. 232-234.
34. Chung SH, et. al. Mycobacterium abscessus keratitis after LASIK with IntraLase femtosecond laser. *Ophthalmologica*, 2006, no. 220(4), p. 277-280.
35. David AT, et. al. The herpes simplex virus type 1 (HSV-1) glycoprotein K(gK) is essential for viral corneal spread and neuroinvasiveness. *Curr Eye Res*, May 2008, no. 33(5), p. 455-467.
36. Dediulescu L. Clinical and epidemiological study about herpetic keratitis. *Oftalmologia*, 2005, no. 49(3), p. 54-59.
37. Deshpande S, et. al. Herpetic eye disease: immunopathogenesis and therapeutic measures. *Expert Rev Mol Med*, 30 March 2004, no. 6(8), p. 1-14.
38. Domínguez-Berjón MF, et. al. Adenovirus transmission in a nursing home: analysis of an epidemic outbreak of keratoconjunctivitis. *Gerontology*, 2007, no. 53(5), p. 250-254.
39. Donnenfeld ED, et. al. ASCRS White Paper: Management of infectious keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. October 2005, no. 31(10), p. 2008-2011.
40. Ebihara N, et. al. A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. August 2009, no. 25(4), p. 365-372.
41. Edmunds DR, et. al. Recurrent corneal erosions causing bacterial keratitis. *Optometry*, September 2008, no. 79(9), p. 505-511.
42. Evans DJ, Mcnamara NA, Fleiszig SM. Life at the front: dissecting bacterial-host interactions at the ocular surface. *Ocul Surf*, July 2007, no. 5(3), p. 213-227.

43. Ezra DG, et. al. Microbial keratitis in ITU staff: an occupational hazard? *Anaesthesia*, December 2004, no. 59(12), 1221-1223.
44. Fleiszig SM. THE Glenn A. Fry award lecture 2005. The pathogenesis of contact lens-related keratitis. *Optom Vis Sci*, December 2006, no. 83(12), p. 866-873.
45. Feudner EM, Rohrbach J. Herpes keratitis after corneal trauma--a possible occupational disease? *Klin Monbl Augenheilkd*, June 2008, no. 225(6), p. 588-590.
46. Fierz A. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: three more questions for "conjunctivitis" may be important. *BMJ*, 11 September 2004, no. 329(7466), p. 625; author reply 625.
47. Galal A, et. al. Interface corneal edema secondary to steroid-induced elevation of intraocular pressure simulating diffuse lamellar keratitis. *J Refract Surg*, May 2006, no. 22(5), p. 441-447.
48. Galor A, et. al. Rapid species determination of *Nocardia* keratitis using pyrosequencing technology. *Am J Ophthalmol*, January 2007, no. 143(1), p. 182-183.
49. Galor A, THORNE JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*, November 2007, no. 33(4), p. 835-854.
50. Galvis V, et. al. Late bacterial keratitis after intracorneal ring segments (Ferrara ring) insertion for keratoconus. *Cornea*, December 2007, no. 26(10), p. 1282-1284.
51. Garcia-Valenzuela E, Song CD. Intracorneal injection of amphotericin B for recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*, December 2005, no. 123(12), p. 1721-1723.
52. Garg P. Investigative modalities in infectious keratitis. Comment on: *Indian J Ophthalmol*, May-June 2008, no. 56(3), p. 209-213. *Indian J Ophthalmol*, March-April 2009, no. 57(2), p. 159.
53. Gebhardt BM, Varnell ED, Kaufman HE. Inhibition of cyclooxygenase 2 synthesis suppresses Herpes simplex virus type 1 reactivation. *J Ocul Pharmacol Ther*, April 2005, no. 21(2), p. 114-120.
54. Geffen N., et. al. Chlorhexidine gluconate 0.02% as adjunct to primary treatment for corneal bacterial ulcers. *Isr Med Assoc J*, November 2009, no. 11(11), p. 664-668.
55. Geria RC, et. al. Infectious keratitis in the corneal graft: treatment with partial conjunctival flaps. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, July-August 2005, no. 36(4), p. 298-302.
56. Gheorghe O. Lagophthalmic keratopathy. *Oftalmologia*, 2007, no. 51(2), p. 3-12.
57. Gebhardt BM, Kaufman HE, Hill JM. Effect of acyclovir on thermal stress-induced herpesvirus reactivation. *Curr Eye Res*, August-September 2004, no. 29(2-3), p. 137-144.
58. Gebhardt BM, Varnell ED, Kaufman HE. Acetylsalicylic acid reduces viral shedding induced by thermal stress. *Curr Eye Res*, August-September 2004, no. 29(2-3), p. 119-125.
59. Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol*, May-June 2008, no. 56(3), p. 215-220.
60. Gudumac V., et. al. Metode de dozare a activității enzimatică. *Elaborare metodică*, Ch.: Tipografia Centrală, 2006, 46 p.
61. Hamada N, et. al. Nosocomial outbreak of epidemic keratoconjunctivitis accompanying environmental contamination with adenoviruses. *J Hosp Infect*, March 2008, no. 68(3), p. 262-268.
62. Hamam RN, et. al. Recalcitrant post-LASIK *Mycobacterium chelonae* keratitis eradicated after the use of fourth-generation fluoroquinolone. *Ophthalmology*, June 2006, no. 113(6), p. 950-954.
63. Han S.B., et. al. Current characteristics of infectious keratitis at a tertiary referral center in South Korea. *Jpn J Ophthalmol*, September 2009, no. 53(5), p. 549-551.
64. Hasan SA, Stewart MW. Cystoid macular edema following photorefractive keratectomy complicated by presumptive infectious keratitis. *J Cataract Refract Surg*, February 2007, no. 33(2), p. 348-349.

65. Hashemi H, et. al. Microbial keratitis after INTACS implantation with loose suture. *J Refract Surg*, May 2008, no. 24(5), p. 551-552.
66. Hayashi K, et. al. HSV immune complex (HSV-IgG: IC) and HSV-DNA elicit the production of angiogenic factor VEGF and MMP-9. *Arch Virol*, 2009, no. 154(2), p. 219-226.
67. Higaki S, et. al. Cyclooxygenase (COX)-inhibiting drug reduces HSV-1 reactivation in the mouse eye model. *Curr Eye Res*, March 2009, no. 34(3), p. 171-176.
68. Hill JM, Bhattacharjee PS, Neumann DM. Apolipoprotein E alleles can contribute to the pathogenesis of numerous clinical conditions including HSV-1 corneal disease. *Exp Eye Res*, May 2007, no. 84(5), p. 801-811.
69. Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, October 2007, no. 7(5), p. 424-428.
70. Hofling-Lima AL, et. al. Corneal infections after implantation of intracorneal ring segments. *Cornea*, August 2004, no. 23(6), p. 547-549.
71. Höfling-Lima AL, et. al. Laboratory study of the mycotic infectious eye diseases and factors associated with keratitis. *Arq Bras Oftalmol*, January-February 2005, no. 68(1), p. 21-27.
72. Höfling-Lima AL, et. al. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* causing infectious keratitis after LASIK in Brazil. *Cornea*, August 2005, no. 24(6), p. 730-734.
73. Holden B, Sweeney D. Corneal infection guidelines. Comment on: *Clin Exp Optom*. 2007 Nov;90(6):434-44. *Clin Exp Optom*, November 2007, no. 90(6), p. 404-405.
74. Hollander DA, Clay EL, Sidikaro Y. Infectious crystalline keratopathy associated with intravitreal and posterior sub-Tenon triamcinolone acetate injections. *Br J Ophthalmol*, May 2006, no. 90(5), 656 p.
75. Hondur A, et. al. Microbiologic study of soft contact lenses after laser subepithelial keratectomy for myopia. *Eye Contact Lens*, January 2008, no. 34(1), p. 24-27.
76. Hsiao CH, et. al. *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulcer related to overnight orthokeratology. *Chang Gung Med J*, March 2004, no. 27(3), p. 182-187.
77. Hsiao CH, et. al. Pediatric microbial keratitis in Taiwanese children: a review of hospital cases. *Arch Ophthalmol*, May 2007, no. 125(5), p. 603-609.
78. Ibrahim MM, et. al. Epidemiologic aspects and clinical outcome of fungal keratitis in southeastern Brazil. *Eur J Ophthalmol*, May-June 2009, no. 19(3), p. 355-361.
79. Imai T., Sagou K., Arie J., Kawaguchi Y. Effects of phosphorylation of herpes simplex virus 1 envelope glycoprotein B by Us3 kinase in vivo and in vitro. *J Virol*, January 2010, no. 84(1), p. 153-162.
80. Inoue H, et. al. Long-term time series analysis of epidemic keratoconjunctivitis in Okinawa Prefecture, Japan. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, September 2007, no. 111(9), p. 711-715.
81. Iseli HP, et. al. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*, June 2008, no. 27(5), p. 590-594.
82. Iyer SA, Tuli SS, Wagoner RC. Fungal keratitis: emerging trends and treatment outcomes. *Eye Contact Lens*, December 2006, no. 32(6), p. 267-271.
83. Jhanji V, et. al. Infectious keratitis in keratoconus with corneal hydrops without contact lens wear: a case report. *Eye Contact Lens*, March 2008, no. 34(2), p. 122-123.
84. Jhanji V., et. al. *Scedosporium* scleritis or keratitis or both: case series. *Eye Contact Lens*, November 2009, no. 35(6), p. 312-315.
85. Jin X., Lin Z., Xie X. The delayed response of Toll-like receptors may relate to *Pseudomonas aeruginosa* keratitis exacerbating rapidly at the early stages of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, February 2010, no. 29(2), p. 231-238. Epub 13 December 2009.
86. Johnson KS, Levin F, Chu DS. Persistent corneal epithelial defect associated with erlotinib treatment. *Cornea*, July 2009, no. 28(6), p. 706-707.

87. Joseph J, et. al. Clinical and microbiological profile of microsporidial keratoconjunctivitis in southern India. *Ophthalmology*, April 2006, no. 113(4), p. 531-537.
88. Joseph J, Vemuganti GK, Sharma S. Microsporidia: emerging ocular pathogens. *Indian J Med Microbiol*, April 2005, no. 23(2), p. 80-91.
89. Jung HW, et. al. Herpesvirus infection of ICAM-1-deficient mice. *Curr Eye Res*, August-September 2004, no. 29(2-3), p. 201-208.
90. Jung SW, et. al. J Epidermophyton fungal keratitis following laser-assisted subepithelial keratectomy. *Cataract Refract Surg*, December 2009, no. 35(12), p. 2157-2160.
91. Karimian F, et. al. Bilateral bacterial keratitis in three patients following photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*, March 2007, no. 23(3), p. 312-315.
92. Kaufmann C, et. al. Contact lens-associated fusarium keratitis in Switzerland. *Klin Monbl Augenheilkd*, May 2008, no. 225(5), p. 418-421.
93. Kawakita T, Kawashima M, Shimazaki J. Management of *Candida albicans* donor-to-host transmission following penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*, March-April 2008, no. 52(2), p. 133-134.
94. Keay L, et. al. Grading contact lens-related microbial keratitis: relevance to disease burden. *Optom Vis Sci*, July 2008, no. 85(7), p. 531-537.
95. Keyhani K, et. al. The incidence of fungal keratitis and endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Cornea*, April 2005, no. 24(3), p. 288-291.
96. Khan AM, et. al. Microbial cultures of the microkeratome blade immediately after flap construction in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, May 2008, no. 34(5), p. 842-845.
97. Kiernan DF, et. al. Multiple drug-resistant *Alcaligenes xylosoxidans* keratitis in a sanitation worker. *Eye Contact Lens*, July 2009, no. 35(4), p. 212-214.
98. Kim JH, et. al. Infectious keratitis caused by *Stenotrophomonas maltophilia* and yeast simultaneously. *Cornea*, December 2006, no. 25(10), p. 1234-1236.
99. Kim JH, et. al. Novel technique of corneal biopsy by using a femtosecond laser in infectious ulcers. *Cornea*, April 2008, no. 27(3), p. 363-365.
100. Kitzmann AS, et. al. Donor-related *Candida* keratitis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, August 2009, no. 28(7), p. 825-828.
101. Koenig SB, et. al. *Candida* keratitis after descemet stripping and automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, May 2009, no. 28(4), 471-473.
102. Kratz A, et. al. Broth cultures yield vs traditional approach in the workup of infectious keratitis. *Eye (Lond)*, February 2006, no. 20(2), p. 215-220.
103. Kredics L, et. al. Infectious keratitis caused by *Aspergillus tubingensis*. *Cornea*, September 2009, no. 28(8), p. 951-954.
104. Labbe A, et. al. Bilateral infectious ulcers associated with atopic keratoconjunctivitis. *Cornea*, February 2006, no. 25(2), p. 248-250.
105. Lalitha P, et. al. Antimicrobial susceptibility of *Fusarium*, *Aspergillus*, and other filamentous fungi isolated from keratitis. *Arch Ophthalmol*, June 2007, no. 125(6), p. 789-793.
106. Lang J, Rah MJ. Adverse corneal events associated with corneal reshaping: a case series. *Eye Contact Lens*, October 2004, no. 30(4), p. 231-233.
107. Laspina F, et. al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, March 2004, no. 242(3), p. 204-209. Epub 4 February 2004.
108. Leal F, et. al. Laboratory analysis of infectious keratitis in patients following refractive surgery. *Arq Bras Oftalmol*, May-June 2005, no. 68(3), p. 353-356.
109. Lee SB, et. al. Fourth-generation fluoroquinolones in the treatment of mycobacterial infectious keratitis after laser-assisted in situ keratomileusis surgery. *Can J Ophthalmol*, December 2005, no. 40(6), p. 750-753.

110. Lee JE, et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sclerokeratitis after pterygium excision. *Cornea*, July 2007, no. 26(6), p. 744-746.
111. Leibovitch I, et. al. Infectious keratitis in South Australia: emerging resistance to cephazolin. *Eur J Ophthalmol*, January-February 2005, no. 15(1), p. 23-26.
112. Lepisto AJ, et. al. CD8 T cells mediate transient herpes stromal keratitis in CD4-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, August 2006, no. 47(8), p. 3400-3409.
113. Li W, et. al. Development of prophylactic recombinant HPV58-attenuated *Shigella* live vector vaccine and evaluation of its protective efficacy and immunogenicity in the guinea pig keratoconjunctivitis model. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, February 2009, no. 41(2), p. 137-145.
114. Lifshitz T, et. al. Peripheral sterile corneal infiltrates after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*, July 2005, no. 31(7), p. 1392-1395.
115. Limaiem R, et. al. Severe infectious keratitis in renal transplant patient: a case report. *Nephrol Ther*, July 2009, no. 5(4), p. 299-301. Epub 3 April 2009.
116. Lin HC, et. al. Clinical experience in managing *Fusarium solani* keratitis. *Int J Clin Pract*, May 2005, no. 59(5), p. 549-554.
117. Van Lint AL, Torres-Lopez E, Knipe DM. Immunization with a replication-defective herpes simplex virus 2 mutant reduces herpes simplex virus 1 infection and prevents ocular disease. *Virology*, 25 November 2007, no. 368(2), p. 227-231.
118. Llovet F., et. al. Infectious keratitis in 204 586 LASIK procedures. *Ophthalmology*, February 2010, no. 117(2), p. 232-238.
119. Maidana E, et. al. Infectious keratitis in children: an epidemiological and microbiological study in a university hospital in Asunción-Paraguay. *Arq Bras Oftalmol*, November-December 2005, no. 68(6), p. 828-832.
120. Malecha MA. Fungal keratitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis* treated successfully with natamycin. *Cornea*, March 2004, no. 23(2), p. 201-203.
121. Mancino P, et. al. Acute urinary retention due to HSV-1: a case report. *Infez Med*, March 2009, no. 17(1), p. 38-40.
122. Mandell KJ, Colby KA. Penetrating keratoplasty for invasive fungal keratitis resulting from a thorn injury involving *Phomopsis* species. *Cornea*, December 2009, no. 28(10), p. 1167-1169.
123. Maverick KJ, Connors MS. *Aureobasidium pullulans* fungal keratitis following LASEK. *J Refract Surg*, September 2007, no. 23(7), p. 727-729.
124. Mazlumzadeh M, Matteson EL. Cogan's syndrome: an audiovestibular, ocular, and systemic autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am*, November 2007, no. 33(4), p. 855-874.
125. Mcleod SD, et. al. Reliability of transport medium in the laboratory evaluation of corneal ulcers. *Am J Ophthalmol*, December 2005, no. 140(6), p. 1027-1031.
126. Meallet MA. Subpalpebral lavage antibiotic treatment for severe infectious scleritis and keratitis. *Cornea*, February 2006, no. 25(2), p. 159-163.
127. Mendrinos E, et. al. Bacterial keratitis after nonpenetrating glaucoma surgery. *J Cataract Refract Surg*, April 2008, no. 34(4), p. 707-709.
128. Mela E.K., et. al. Ocular surface bacterial colonisation in sedated intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care*, January 2010, no. 38(1), p. 190-193.
129. Meléndez E, Fuentes J, Rodríguez G. Conjugal leprosy. *Rev Salud Publica (Bogota)*, May 2006, no. 8, Suppl 1, p. 24-32.
130. De Melo GB, et. al. Pulsed-field gel electrophoresis in the identification of the origin of bacterial keratitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, July 2007, no. 245(7), p. 1053-1054.
131. Meyer P, Messerli J. Inflammation of the conjunctiva. *Ther Umsch*, March 2009, no. 66(3), p. 153-161.

132. Mielke J, et. al. Epidemic keratoconjunctivitis. Detecting adenoviruses. *Ophthalmologie*, October 2005, no. 102(10), p. 968-970.
133. Mitani A., et. al. In vivo and in vitro investigations of fungal keratitis caused by *Colletotrichum gloeosporioides*. *J Ocul Pharmacol Ther*, December 2009, no. 25(6), p. 563-565.
134. Moon SW, et. al. Bilateral peripheral infiltrative keratitis after LASIK. *Korean J Ophthalmol*, September 2007, no. 21(3), p. 172-174.
135. Moshirfar M, et. al. Infectious and noninfectious keratitis after laser in situ keratomileusis. Occurrence, management, and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg*, March 2007, no. 33(3), p. 474-483.
136. Munir WM, et. al. Clinical response of contact lens-associated fungal keratitis to topical fluoroquinolone therapy. *Cornea*, June 2007, no. 26(5), p. 621-624.
137. Munneke R, Lash SC, Prendiville C. A case of a pseudomonas corneal ulcer in an occasional use daily disposable contact lens wearer. *Eye Contact Lens*, March 2006, no. 32(2), p. 94-95.
138. Muytjens HL, et. al. Keratitis due to *Shigella flexneri*. *J Clin Microbiol*, June 2006, no. 44(6), p. 2291-2294.
139. Muñoz G, et. al. Ulcerative keratitis caused by *Serratia marcescens* after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, February 2004, no. 30(2), p. 507-512.
140. Nakamura ET AL. Sterilized, Freeze-Dried Amniotic Membrane: A Useful Substrate for Ocular Surface beconstuctions, *IOVS*, 2004, no. 45, p. 93-99.
141. Nayak N, et. al. Ultrastructural analysis of slime positive & slime negative *Staphylococcus epidermidis* isolates in infectious keratitis. *Indian J Med Res*, June 2007, no. 125(6), p. 767-771.
142. Nguyen DQ, Sidebottom R, Bates AK. Microbial keratitis in keratoglobus-associated vernal keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Eye Contact Lens*, March 2007, no. 33(2), p. 109-110.
143. Nicola F. Investigating infectious keratitis. *J Clin Microbiol*, May 2004, no. 42(5), p. 2355; author reply 2355-2356.
144. Nolte KW, et. al. Perineurial cells filled with collagen in 'atypical' Cogan's syndrome. *Acta Neuropathol*, May 2008, no. 115(5), p. 589-596.
145. Nomi N, et. al. Two cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis after Epi-LASIK. *Jpn J Ophthalmol*, November-December 2008, no. 52(6), p. 440-443.
146. De Oliveira FC, et. al. Long-term follow-up of a case series of therapeutic corneal transplant. *Arq Bras Oftalmol*, July-August 2007, no. 70(4), p. 625-631.
147. De Oliveira GC, et. al. Corneal infiltrates after excimer laser photorefractive keratectomy and LASIK. *J Refract Surg*, February 2006, no. 22(2), p. 159-165.
148. Ooi KG, Joshua F, Broadfoot A. Recurrent multi-organism keratoconjunctivitis manifesting as a first presentation of common variable immune deficiency (CVID). *Ocul Immunol Inflamm*, September-October 2007, no. 15(5), p. 403-405.
149. Ovodenko B, et. al. The prevalence and pathogenicity of *Propionibacterium acnes* keratitis. *Cornea*, January 2009, no. 28(1), p. 36-39.
150. Ozawa S, et. al. The herpes simplex virus type 1 BgKL variant, unlike the BgOL variant, shows a higher association with orolabial infection than with infections at other sites, supporting the variant-dispersion-replacement hypothesis. *J Clin Microbiol*, July 2007, no. 45(7), p. 2183-2190.
151. Ozbek Z, et. al. Voriconazole in the management of *Alternaria* keratitis. *Cornea*, February 2006, no. 25(2), p. 242-244.
152. Park HJ, et. al. *Shewanella putrefaciens* keratitis in the lamellar bed 6 years after LASIK. *J Refract Surg*, October 2007, no. 23(8), p. 830-832.
153. Parthasarathy A, et. al. Infectious keratitis after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg*, October 2007, no. 23(8), p. 832-835.

154. Patwardhan A, Khan M. Topical ciprofloxacin can delay recovery from viral ocular surface infection. *J R Soc Med*, June 2005, no. 98(6), p. 274-275.
155. Pop R. *Oftalmologie*. Red. şt. R. POP. Cluj-Napoca: Casa cărţii de ştiinţă, 1995, 247 p. ISBN 973-9204-13-9.
156. Polcicova K, et. al. Herpes keratitis in the absence of anterograde transport of virus from sensory ganglia to the cornea. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 9 August 2005, no. 102(32), p. 11462-11467.
157. Priel A, Grinbaum A, Barequet IS. Severe *Pseudomonas aeruginosa* keratitis shortly after initiation of corneal refractive therapy. *Eye Contact Lens*, January 2006, no. 32(1), p. 1-2.
158. Rajaiya J, Chodosh J. New paradigms in infectious eye disease: adenoviral keratoconjunctivitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol*, September 2006, no. 81(9), p. 493-498.
159. Ramos-Esteban JC, et. al. *Bacillus megaterium* delayed onset lamellar keratitis after LASIK. *J Refract Surg*, March 2006, no. 22(3), p. 309-312.
160. Reddy SC, Tajunisah I. Contact lens-related infectious keratitis in Malaysia. *Ann Ophthalmol (Skokie)*, Spring 2008, no. 40(1), p. 39-44.
161. Rezende RA, et. al. Efficacy of oral antiviral prophylaxis in preventing ocular herpes simplex virus recurrences in patients with and without self-reported atopy. *Am J Ophthalmol*, October 2006, no. 142(4), p. 563-567.
162. Rezende RA, et. al. Comparative study of ocular herpes simplex virus in patients with and without self-reported atopy. *Am J Ophthalmol*, June 2006, no. 141(6), p. 1120-1125.
163. Reuter G, et. al. Molecular detection of adenovirus type-8 epidemic keratoconjunctivitis in Hungary. *Orv Hetil*, 15 July 2007, no. 148(28), p. 1311-1315.
164. Rodríguez-Ares MT, et. al. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. *Cornea*, August 2004, no. 23(6), p. 577-583.
165. Romanowski EG, et. al. Topical cyclosporine A inhibits subepithelial immune infiltrates but also promotes viral shedding in experimental adenovirus models. *Cornea*, January 2005, no. 24(1), p. 86-91.
166. Rudic V. *Bio-R: studii biomedicale și clinice*. Chişinău, 2007, 376 p.
167. Rymgayło-Jankowska B, et. al. Fungal infections of the cornea--diagnostics and management. *Klin Oczna*, 2007, no. 109(10-12), p. 475-478.
168. Saha R, Das S. Mycological profile of infectious Keratitis from Delhi. *Indian J Med Res*, February 2006, no. 123(2), p. 159-164.
169. Sampaio JL, et. al. An outbreak of keratitis caused by *Mycobacterium immunogenum*. *J Clin Microbiol*, September 2006, no. 44(9), p. 3201-3207.
170. Sharma N, et. al. *Pseudomonas* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, March 2006, no. 32(3), p. 519-521.
171. Sehrawat S, et. al. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *J Immunol*, 1 March 2009, no. 182(5), p. 3191-3201.
172. Semoun O, et. al. Early bacterial keratitis after presbyopic LASIK. *Cornea*, January 2008, no. 27(1), p. 114-116.
173. Sendra-Gutiérrez JM, et. al. An outbreak of adenovirus type 8 keratoconjunctivitis in a nursing home in Madrid. *Euro Surveill*, March 2004, no. 9(3), p. 27-30.
174. Servat JJ, et. al. *Mycobacterium chelonae*-*Mycobacterium abscessus* complex clear corneal wound infection with recurrent hypopyon and perforation after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*, July 2005, no. 31(7), p. 1448-1451.
175. Sharma N, et. al. Microbial keratitis following lamellar keratoplasty. *Cornea*, July 2004, no. 23(5), p. 472-478.
176. Shehadeh-Masha'our R, et. al. Orthokeratology associated microbial keratitis. *Eur J Ophthalmol*, January-February 2009, no. 19(1), p. 133-136.
177. Shimomura Y. Present status of infectious keratitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, December 2006, no. 110(12), p. 941-942.

178. Singh G, et. al. Multivariate analysis of childhood microbial keratitis in South India. *Ann Acad Med Singapore*, March 2006, no. 35(3), p. 185-189.
179. Smith R. Принципы лечения поверхностной патологии глаз.// Doheny Eye Institute, LA, California. XI Офтальмологический Конгресс “Белые ночи”, 2005, 195 с.
180. Smith TC, Lee GA. Conservative management of Pseudomonal infectious sclerokeratitis. *Clin Exp Optom*, May 2008, no. 91(3), p. 319-321.
181. Snow M. Keeping an eye on infectious keratitis. *Nursing*, November 2007, no. 37(11), p. 60-61.
182. Solomon R, et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infectious keratitis following refractive surgery. *Am J Ophthalmol*, April 2007, no. 143(4), p. 629-634.
183. Stanojlovic S, Schlickeiser S, Pleyer U. Keratoplasty in HSV keratitis: prevention and therapy for immunological complications. *Klin Monbl Augenheilkd*, January 2008, no. 225(1), p. 22-29.
184. Stefan C, Nenciu A. Post-traumatic bacterial keratitis--a microbiological prospective clinical study. *Oftalmologia*, 2006, no. 50(3), p. 118-122.
185. Stuart PM, et. al. CD8(+) T cells control corneal disease following ocular infection with herpes simplex virus type 1. *J Gen Virol*, July 2004, no. 85(Pt 7), p. 2055-2063.
186. Sugioka K, et. al. Susceptibility of human corneal endothelial cells to HSV-1 infection. *Curr Eye Res*, October 2005, no. 30(10), p. 863-869.
187. Sukhija J, Jain AK. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in infectious keratitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, July-August 2005, no. 36(4), p. 303-309.
188. Sunada A, et. al. Comparison of minimum inhibitory concentration and postantibiotic effect of eyedrops on isolates in National Surveillance of Infectious Keratitis in Japan. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, December 2006, no. 110(12), p. 973-983.
189. Suwan-Apichon O, et. al. Topical corticosteroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*, October 2007.
190. Tan H.Y., et. al. Multiphoton fluorescence and second harmonic generation microscopy for imaging infectious keratitis. *J Biomed Opt*, March-April 2007, no. 12(2).
191. Thiel MA, et. al. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother*, January 2007, no. 51(1), p. 239-244.
192. Thomas PA, Leck AK, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol*, December 2005, no. 89(12), p. 1554-1558.
193. Tehrani M, et. al. Microbial keratitis following laser in situ keratomileusis. Prevention, differential diagnosis, and therapy. *Ophthalmologie*, May 2005, no. 102(5), p. 514-519.
194. Ti SE, et. al. Therapeutic keratoplasty for advanced suppurative keratitis. *Am J Ophthalmol*, May 2007, no. 143(5), p. 755-762.
195. Tuli SS, Schultz GS, Downer DM. Science and strategy for preventing and managing corneal ulceration. *Ocul Surf*, January 2007, no. 5(1), p. 23-39.
196. Umapathy T, et. al. Non-tuberculous mycobacteria related infectious crystalline keratopathy. *Br J Ophthalmol*, October 2005, no. 89(10), p. 1374-1375.
197. Uno T. Ocular mycosis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 2008, no. 49(3), p. 175-179.
198. Vajpayee RB, et. al. Infectious keratitis following keratoplasty. *Surv Ophthalmol*, January-February 2007, no. 52(1), p. 1-12.
199. Van Der Beek MT, Bernards AT, Lapid-Gortzak R. *Mycobacterium chelonae* keratitis in a patient with Sjögren's syndrome. *Eur J Ophthalmol*, March-April 2008, no. 18(2), p. 294-296.
200. Van Der Meulen IJ, et. al. Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea*, June 2008, no. 27(5), p. 539-544.

201. Verma K, et. al. Post-LASIK infectious crystalline keratopathy caused by *Alternaria*. *Cornea*, November 2005, no. 24(8), p. 1018-1020.
202. Vieira AC, Pereira T, De Freitas D. Late-onset infections after LASIK. *J Refract Surg*, April 2008, no. 24(4), p. 411-413.
203. Viney KA, Petsoglou C, Doyle BK. Bug Breakfast in the Bulletin: epidemic keratoconjunctivitis: an outbreak in New South Wales. *N S W Public Health Bull*, November-December 2006, no. 17(11-12), p. 180.
204. Vital MC, et. al. Classifying the severity of corneal ulcers by using the "1, 2, 3" rule. *Cornea*, January 2007, no. 26(1), p. 16-20.
205. Victor G, Alves MR, Nosé W. In vivo confocal microscopy in the diagnosis of fungal keratitis: case report. *Arq Bras Oftalmol*, May-June 2006, no. 69(3), p. 399-402.
206. Waggoner-Fountain LA, Grossman LB. Herpes simplex virus. *Pediatr Rev*, March 2004, no. 25(3), p. 86-93.
207. Wasmuth S, et. al. Topical antisense-oligonucleotides targeting IFN-gamma mRNA improve incidence and severity of herpetic stromal keratitis by cytokine specific and sequence unspecific effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, March 2008, no. 246(3), p. 443-451.
208. Weber RW. *Curvularia*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, November 2006, no. 97(5), A4.
209. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, June 2009, no. 7(5), p. 559-568.
210. Woo PC, et. al. First report of *Tsukamurella* keratitis: association between *T. tyrosinosolvens* and *T. pulmonis* and ophthalmologic infections. *J Clin Microbiol*, June 2009, no. 47(6), p. 1953-1956.
211. Wroblewski KJ, et. al. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy in the United States army and navy. *Ophthalmology*, April 2006, no. 113(4), p. 520-525.
212. Xie L, et. al. Primary diseases of corneal perforation in Shandong Province, China: a 10-year retrospective study. *Am J Ophthalmol*, April 2008, no. 145(4), p. 662-666.
213. Xie LX, Wang FH, Shi WY. Analysis of causes for penetrating keratoplasty at Shandong Eye Institute from 1997 to 2002. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, August 2006, no. 42(8), p. 704-708.
214. Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. *Am J Ophthalmol*, December 2006, no. 142(6), p. 1066-1068.
215. Yilmaz S, Ozturk I, Maden A. Microbial keratitis in West Anatolia, Turkey: a retrospective review. *Int Ophthalmol*, August 2007, no. 27(4), p. 261-268.
216. Ying-Cheng L, et. al. Daytime orthokeratology associated with infectious keratitis by multiple gram-negative bacilli: *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas putida*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Eye Contact Lens*, January 2006, no. 32(1), p. 19-20.
217. Zhong WX, et. al. Spectrum of infection of fungal keratitis: analysis of 654 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 27 January 2006, no. 86(24), p. 1681-1685.
218. Zaidi T, Mowrey-Mckee M, Pier GB. Hypoxia increases corneal cell expression of CFTR leading to increased *Pseudomonas aeruginosa* binding, internalization, and initiation of inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, November 2004, no. 45(11), p. 4066-4074.
219. Азнабаев М.Т. Роль природных биостимуляторов в регенерации роговицы. // Проблемы офтальмологии, 2004, № 2, с. 11-15.
220. Анджелова Д. В. Гипербарическая оксигенация в реабилитации пациентов с гемофтальмом. Материалы Всероссийского научного форума по восстановительной медицине, Москва, 27 - 29 февраля 2008, с. 8.
221. Астахов Ю.С., Потемкин В.В. Толщина и биомеханические свойства роговицы: как их применить и какие факторы на них влияют. Офтальмологические ведомости, 2009, том 1, №4, с. 36-44.
222. Бровкина А.Ф., Мослехи Ш.Х. Синдром сухого глаза у больных эндокринной офтальмопатией. Офтальмологические ведомости, 2008, том 1, №4, с. 29-36.

223. Бенделик Е., Алсалием Сулайман. "Regesan" в лечении травматического кератита, характеризующегося поверхностными дефектами роговицы. In: Info-Med, 2005, Nr. 2, p. 41-43.
224. Бойко Э.В., et. al. О применении лазеров среднего инфракрасного диапазона в комплексном лечении гнойных язв роговицы. Российский офтальмологический журнал, 2009, том 2, № 2, с. 25-29.
225. Бржеский В.В., et. al. Основные направления комплексного лечения синдрома «сухого глаза», осложненного язвой роговицы. Офтальмологические ведомости, 2008, том 2, № 1, с. 13-17.
226. Волкович Т.К. Защитные факторы слезной жидкости и их значение в диагностике заболеваний глаз. Вестник Витебского государственного медицинского университета, 2008, том 7, № 3, с. 104-109.
227. Гайдамака Т.Б., Драгомирецкая Е.И. Прогнозирование оптического результата кератопластики у больных герпетическим кератитом в стадии ремиссии. Офтальмологический журнал, 2008, № 5, с. 57-62.
228. Груша Я.О., et. al. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы при эндокринной офтальмопатии. Вестник офтальмологии, 2008, № 6, с. 57-60.
229. Гусев Ю.А. Клинико-морфологическое обоснование эффективного применения гиалуроната натрия при склеропластических операциях. Офтальмология, 2008, том 5, № 3, с. 41-50.
230. Диденко Е.В., Батманов Ю.Е., Лещенко И.А. Применение силикон-гидрогелевых контактных линз в лечении язвенных кератитов. Вестник Российского государственного медицинского университета, 2008, № 6, с. 70-73.
231. Диденко, Е. В. Применение силикон-гидрогелевых контактных линз в лечении язвенных кератитов: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, Москва, 2009, 24 с.
232. Джамбинова Н.С., et. al. Цитокинотерапия в регуляции репаративных процессов роговицы (экспериментально-клиническое исследование). Вестник офтальмологии, 2009, № 6, с. 18-21.
233. Дрожжина Г.И., Каменская Е.В. Влияние факовита и тауфона на особенности клинического течения поверхностного герпетического кератита. Офтальмологический журнал, 2008, № 2, с. 44-48.
234. Егоров В.В., et. al. Поиски возможностей повышения эффективности лечения тяжелых индуцированных дистрофий роговицы методом эксимерлазерной хирургии. Офтальмология, 2008, том 5, № 3, с. 34-41.
235. Еременко А.И., et. al. Способ лечения язв роговицы бактериальной этиологии. Современные наукоемкие технологии, 2009, № 1, с. 1.
236. Каменских Т.Г., et. al. Применение глазных капель 0,5% левофлоксацина (Офтаквикс, Сантен, Финляндия) в лечении инфекционных заболеваний конъюнктивы и роговицы. Офтальмологические ведомости, 2008, том 1, № 2, 49-54.
237. Каспаров А.А., Полуниин Г.С., Полунина Е.Г. Возможности профилактики и лечения транзиторного синдрома сухого глаза после послойной и сквозной кератопластики. Офтальмология, Декабрь 2005, том 2, № 4, с. 31-39.
238. Каспарова, Е. А. Лечение рецидивирующей эрозии роговицы Management of recurrent corneal erosion : обзор : review. Вестник офтальмологии, 2009, том 125, № 2, с. 54-57.
239. Каспарова Е.А., Пур А., Ниаз А.М. Лечение рецидивирующей эрозии роговицы. Вестник офтальмологии, 2009, № 2, с. 54-57.
240. Кваша О.И. Травматическая патология роговицы у пораженных в чрезвычайных ситуациях. Медицина катастроф, 2007, № 2, с. 23-26.
241. Кернт Н. Возможные осложнения при дневном ношении контактных линз. Современная оптометрия, 2009, № 8, с. 19-21.

242. Ким А.Э. Передняя послойная инвертная кератопластика при рецидивирующих деструктивных процессах роговицы : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, Москва, 2009, 25 с.
243. Кремкова Е.В., Джалилов Х.Х. Иммуномодулин в коррекции герпетического кератита у лиц пожилого возраста. Клиническая геронтология, 2008, том 14, № 7, с. 42-43.
244. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. Выявление и лечение, 2003, с. 134-135.
245. Маложен С.А., Полунина Е.Г. Терапевтическая эффективность глазных капель Нормакс в лечении заболеваний роговицы. Офтальмология, Сентябрь 2005, том 2, № 3, с. 101-107.
246. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз. Русский офтальмологический журнал, 2000, № 1, с. 13-17.
247. Майчук Ю.Ф. Основные тенденции в эпидемиологии и терапии глазных инфекций. // Тез. докл. VIII съезда офтальмологов России, Москва, 2005, с. 92-93.
248. Майчук Ю.Ф. Ципрофлоксацин - первый фторхинолоновый антибиотик, вошедший в офтальмологическую практику в России. Обзор литературы и собственные наблюдения Рефракционная хирургия и офтальмология, 2007, том 7, № 4, с. 1-10.
249. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. Российский офтальмологический журнал, 2008, том 1, № 3, с. 18-25.
250. Мурзабекова Ф.А. Двойное кератоамниопокрытие в системе хирургического лечения язвенных процессов роговицы: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, Москва, 2006, 25 с.
251. Околов И.Н., Вохмяков А.В., Гурченко П.А. Мониторинг резистентности основных возбудителей воспалительных заболеваний глаз к антибактериальным препаратам, применяемым в офтальмологии // Сб. мат. XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2008, с. 249-250.
252. Околов И.Н., Гурченко П.А. Резистентность к антибиотикам нормальной микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед офтальмохирургическими операциями. Оф. вед, 2008, том 1, №4, с. 59-63.
253. Пиксин И.Н., et. al. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных первичными и рецидивирующими увеитами на фоне введения медицинского озона в комплексном лечении. Вестник физиотерапии и курортологии, 2006, №5, с. 9-10.
254. Полунин Г.С., Каспарова Е.А., Полунина Е.Г. Антибактериальная терапия блефароконъюнктивитов и состояний после микродиатермокоагуляции или послойной миникератопластики, выполненных по поводу гнойных инфильтратов Рефракционная хирургия и офтальмология, 2007, том 7, № 2, с. 46-49.
255. Полянская Н.К., Щербаков С.Я. Клиническая эффективность бесшовного лечебного покрытия роговицы амнионом при заболеваниях и травмах роговицы. Вестник офтальмологии, 2007, № 5, с. 21-22.
256. Попова, Л. И., Подыниногина В. В. Особенности клинического течения паренхиматозных кератитов в зависимости от этиологии. In: Пробл. туберкулеза и болезней легких, 2008, № 2, с. 23-25.
257. Саркисян К.А., Вохмяков А.В. Профилактика инфекционных и воспалительных осложнений после ЛАЗИК. Офтальмологические ведомости, 2009, том 2, № 3, с. 17-22.
258. Ситник Г.В. Применение амниотической мембраны для реконструкции поверхности роговицы и конъюнктивы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Москва, 2008, 23 с.
259. Сомов Е.Е. О синдромах «красного» и «сухого» глаза. // Материалы Международ. научн. конф., посвященная 100-летию Н.А. Пучковской, Одесса, 2008, с. 52.

260. Соколов В.О., Борисов Д.А., Ботова Н.В. Применение силикон-гидрогелевых контактных линз для лечения травм и рецидивирующих эрозий роговицы. Современная оптометрия, 2009, № 8, с. 32-34.
261. Степанов В.К., Масауд Ю., Иванова О.В. Результаты применения биопокрытия с помощью амниотической оболочки. Сообщение 2. Биопокрытие для лечения кератитов. Вестник офтальмологии, 2008, № 6, с. 15-17.
262. Сулайман А. Новые терапевтические аспекты заболеваний роговицы, характеризующиеся поверхностными дефектами: автореф. дисс. ученой степ. канд. мед. наук.
263. Терехина Н.А., Реук С.Э., Петрович Ю.А. Использование ферментного анализа слезной жидкости для прогнозирования рецидивов герпетического кератита у детей. Вестник офтальмологии, 2007, № 4, с. 23-24.
264. Федуненко В.В. Язвы роговицы: этиология, диагностика, лечение в условиях стационара. Рефракционная хирургия и офтальмология, 2006, том 6, №1, с. 51-54.
265. Шаимова В.А. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. канд. мед. наук, Москва, 2000, 24 с.
266. Южаков А.М. Основные направления в ликвидации устранимой слепоты в Российской Федерации. Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ: Материалы российского международного симпозиума, Москва, 2003, с. 27-31.

„APROB”



Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”
 Profesor universitar, Academician, Ion Ababii

ACT DE IMPLEMENTARE

În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la catedra
 Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
 Cornelia Ceban

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Optimizarea tratamentului ulcerelor corneene prin utilizarea preparatului Levofloxacin 0,5% (Oftraquix, Santen).
2. *Autorul ofertei:* doctorandul catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Даутова З. А. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Уфа, 2000, 32 стр.
 - b. Тарасова Л.Н., Кудряшева Ю.И. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. – Москва, 2005 – стр. 673-678.
 - c. Груша Я.О., Каспаров А.А., Киселева Т.Н. и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. Вестник офтальмологии, 2008. №6 (124). Стр. 57-59.
 - d. Сомов Е.Е. О синдромах «красного» и «сухого» глаза. // Материалы Международ. научн. конф., посвященная 100-летию Н.А. Пучковской. Одесса, 2008, с. 52.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la tema „Aspecte etiopatogenetice și de tratament ale ulcerelor corneene”.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența șefului catedrei Oftalmologie, d.h.m., profesor universitar Eugen Bendelic; d.m., conferențiarului universitar Vladimir Boișteanu; d.m., conferențiar universitar Ala Paduca confirmă datele clinice despre efectele antibacteriale ale preparatului Oftraquix în tratamentul complex al ulcerelor corneene.
6. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Oftalmologie,
 d. h.m., profesor universitar

Eugen Bendelic

D.m., conferențiar universitar

Vladimir Boișteanu

D.m., conferențiar universitar

Ala Paduca

„APROB”



Rectori USMF „Nicolae Testemițanu”
 Profesor universitar, Academician, Ion Ababii

ACT DE IMPLEMENTARE

În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la catedra
 Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
 Cornelia Ceban

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Optimizarea tratamentului ulcerelor corneene prin utilizarea preparatului Bio-R.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Даутова З. А. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Уфа, 2000, 32 стр.
 - b. Тарасова Л.Н., Кудряшева Ю.И. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. – Москва, 2005 – стр. 673-678.
 - c. Груша Я.О., Каспаров А.А., Киселева Т.Н. и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. Вестник офтальмологии, 2008. №6 (124). Стр. 57-59.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la tema „Aspecte etiopatogenetice și de tratament ale ulcerelor corneene”.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența șefului catedrei Oftalmologie, d.h.m., profesor universitar Eugen Bendelic; d.m., conferențiarului universitar Vladimir Boișteanu; d.m., conferențiar universitar Ala Paduca confirmă datele clinice despre efectele antiinflamatorii și regeneratoare ale Bio-R în tratamentul complex al ulcerelor corneene.
6. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Oftalmologie,
 d. h.m., profesor universitar

Eugen Bendelic

D.m., conferențiar universitar

Vladimir Boișteanu

D.m., conferențiar universitar

Ala Paduca

„APROB”



ACT DE IMPLEMENTARE

În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la catedra
Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
Cornelia Ceban

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Optimizarea tratamentului ulcerelor corneene prin utilizarea ozonului.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Даутова З. А. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Уфа, 2000, 32 стр.
 - b. Тарасова Л.Н., Кудряшева Ю.И. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. – Москва, 2005 – стр. 673-678.
 - c. Груша Я.О., Каспаров А.А., Киселева Т.Н. и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. Вестник офтальмологии, 2008. №6 (124). Стр. 57-59.
 - d. Пиксин И.Н., Неверова Е.А., Куликова Н.П., Аксенова С.В. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных первичными и рецидивирующими увеитами на фоне введения медицинского озона в комплексном лечении. Вестник физиотерапии и курортологии 2006; 5: 9-10.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la tema „Aspecte etiopatogenetice și de tratament ale ulcerelor corneene”.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența șefului catedrei Oftalmologie, d.h.m., profesor universitar Eugen Bendelic; d.m., conferențiarului universitar Vladimir Boișteanu; d.m., conferențiar universitar Ala Paduca confirmă datele clinice despre efectele antiinflamator și regenerativ ale ozonului în tratamentul ulcerelor corneene.
6. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Oftalmologie,
d. h.m., profesor universitar

Eugen Bendelic

D.m., conferențiar universitar

Vladimir Boișteanu

D.m., conferențiar universitar

Ala Paduca



„APROB”

Directorul general al EMSP SCR,
doctor în medicină Andrei Usatii

22.03.2010

ACT DE IMPLEMENTARE

În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la catedra
Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
Cornelia Ceban

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Metodă eficace a tratamentului ulcerului cornean.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Каспаров А.А. VIII съезд офтальмологов России: Тезисы докладов. – М., 2005. – С. 450-451.
 - b. Полянская Н.К. Клин. офтальм. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 14-16.
 - c. Труфанов С.В. Актуальные проблемы современной офтальмологии: Всероссийская научная конференция молодых ученых. – М., 2006. – С. 68-70.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la tema „Aspecte etiopatogenetice și curative ale ulcerului cornean”.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența , Șefei secției oftalmologie, dr. în medicină, conf. universitar Vera Lupașco; dr. în medicină Vera Chiriac; dr. în medicină Angela Garaba confirmă datele clinice despre efectele antiinflamator și regenerativ al amnionului în tratamentul ulcerelor corneene.

Obiecții și propuneri: nu sunt.

Șefa secției oftalmologie,
dr. În medicina, conf. univ.

Vera Lupașco

Dr. În medicină

Vera Chiriac

Dr. În medicină

Angela Garaba



„APROB”

Medicul șef al Spitalului Clinic
 Central, Stația Chișinău, filiala
 S. Calea Ferată din Moldova”

d-nul Cumurciuc Mihai

„01” noiembrie 2010

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetărilor științifice în procesul curativ a doctorandului la catedra
 Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
 Cornelia Ceban

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Abordare contemporană a tratamentului cheratitelor și ulcerelor corneene.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Труфанов С.В. Актуальные проблемы современной офтальмологии: Всероссийская научная конференция молодых ученых. – М., 2006. – С. 68-70.
 - b. Rudic V. Bio-R: studii biomedicale și clinice. Chișinău, 2007, 376 p.
 - c. Попова, Л. И., В. В. Подыниногина. Особенности клинического течения паренхиматозных кератитов в зависимости от этиологии. In: Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2008. - Nr. 2. - P. 23-25.
4. *Locul și timpul implementării:* secția Oftalmologie a IMSP Spitalul Clinic Central Feroviar în tratamentul cheratitelor pe parcursul anilor 2007-2010.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența, Șefului secției Oftalmologie, dr. habilitat în medicină, prof. universitar Valeriu Cușnir; dr. Iulia Lipina; dr. Vitalie Cușnir confirmă datele clinice despre efectele regenerator și antiinflamator ale preparatului Bio-R în tratamentul cheratitelor și ulcerelor corneene.

Obiecții și propuneri: nu sunt.

Șeful secției oftalmologie,
 dr. hab. în medicină, prof. universitar

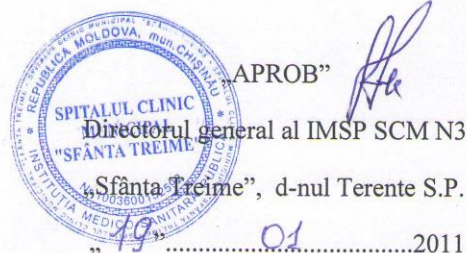
Valeriu Cușnir

Doctor de categorie superioară

Iulia Lipina

Doctor de categorie superioară

Vitalie Cușnir



ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetărilor științifice în procesul curativ a doctorandului la catedra
Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
Cornelia Ceban

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Rolul Bio-R în tratamentul ulcerelor corneene.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Труфанов С.В. Актуальные проблемы современной офтальмологии: Всероссийская научная конференция молодых ученых. – М., 2006. – С. 68-70.
 - b. Rudic V. Bio-R: studii biomedicale și clinice. Chișinău, 2007, 376 p.
 - c. Попова, Л.И., Подыниногина В.В.. Особенности клинического течения паренхиматозных кератитов в зависимости от этиологии. In: Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2008. - Nr. 2. - P. 23-25.
4. *Locul și timpul implementării:* secția Oftalmologie a IMSP SCM N3 „Sfânta Treime” în tratamentul ulcerelor corneene pe parcursul anilor 2009-2010.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența, Șefei secției Oftalmologie, dr. în medicină, Valentina Lupan; dr. Svetlana Colța; dr. Ludmila Surățel confirmă datele clinice despre efectele regenerator și antiinflamator ale preparatului Bio-R în tratamentul ulcerelor corneene.

Obiecții și propuneri: nu sunt.

Șefa secției oftalmologie,

Doctor de categorie superioară,

dr. în medicina

Valentina Lupan

Doctor de categorie superioară

Svetlana Colța

Doctor de categorie superioară

Ludmila Surățel














 Republica Moldova
 Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4839

Pentru inovația cu titlul

BioR – oportunitate eficientă de îmbunătățire
a tratamentului ulcerului cornean

Inovația a fost înregistrată pe data de 02.02.2010
 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
 "Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CEBAN CORNELIA,
NECULA GHEORGHE**

Data eliberării 15.02.2010



 (Semnătura autorizată)












Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4844

Pentru inovația cu titlul
**Acoperirea dublă a corneei- metodă
eficientă de tratament al ulcerului cornean**

10.03.2010

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
CEBAN CORNELIA

24.03.2010

Data liberării


(Semnătura autorizată)





DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspunderea personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Ceban Cornelia

Semnătura

Data

CV AL AUTORULUI

Ceban Cornelia

Data și locul nașterii: 14 martie 1969,
or. Bălți, Republica Moldova.

Studii: 1976-1986 – școala medie nr. 1, or. Bălți;
1986-1993 – USMF “Nicolae Testemițanu”,
facultatea “Medicină generală”.



Activitatea profesională: 1993-1995 – rezidențiatul la specialitatea Oftalmologie.
din 1995 – medic oftalmolog în secția Oftalmologie a IMSP SCR.

Domeniile de activitate științifică: Doctorat în oftalmologie anii 2004-2008.

Participări la foruri științifice internaționale:

Conferințe științifico-practice, simpozioane, seminare, ședințe de AOM din Chișinău (2002-2010), Iași (2003,2005,2006), Tîrgu Mureș (2008), participarea la Congresul anual al AOA în New Orlean, SUA (2007).

Lucrări științifice publicate: 8 lucrări științifice (oftalmologie), dintre care 6 publicații de singur autor și 2 cu coautori; autor al 1 indicații metodice pentru medicii oftalmologi.

MD 2025 str. Nicolae Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova
Tel.: 403557 , 069267551.