

STUDII CLINICE

INFLUENȚA OZONULUI ȘI A BIO-R ASUPRA INDICILOR PEROXIDĂRII LIPIDICE LA BOLNAVII CU ULCER CORNEAN

THE INFLUENCE OF OZONE AND THE DRUG BIO-R ON THE PARAMETERS OF THE LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CORNEAL ULCER

Cornelia CEBAN

IMSP Spitalul Clinic Republican, Clinica oftalmologie nr. 1

Rezumat

Scopul studiului a fost de a studia influența ozonului și a preparatului Bio-R asupra parametrilor peroxidării lipidice și a activității antioxidante totale a serului la pacienții cu ulcer cornean. Studiul a inclus 60 de pacienți (60 de ochi) cu ulcere corneene de diversă etiologie. Pacienții au fost randomizați în 3 loturi: lotul I – 20 de pacienți (20 de ochi) care au administrat colir antibacterian și soluție de Bio-R în sacul conjunctival; lotul II – 20 de pacienți (20 de ochi) care au suplimentat terapia de bază cu infuzii și injecții subconjunctivale cu soluție ozonată; lotul III – 20 de pacienți (20 de ochi) care au primit doar terapia de bază. Studiul a demonstrat că pe fundalul tratamentului administrat, simptomele inflamației, sindromul cornean și dureros a dispărut mai rapid – de 1,7; 1,5 și 1,5 ori, respectiv, în lotul I și de 1,9; 1,6 și 1,5 ori, respectiv, în lotul II versus lotul III, care a administrat doar tratamentul de bază. De asemenea s-a stabilit că atât soluția ozonată, cât și preparatul Bio-R au redus de 3 ori numărul complicațiilor ulcerelor corneene, au diminuat activitatea citokinelor proinflamatorii, au crescut potențialul antioxidant al serului sanguin, mobilizând mai eficient rezervele organismului.

Summary

The aim of the study was to study the influence of ozone and the drug Bio-R on the parameters of the lipid peroxidation and the total antioxidant activity of the serum in patients with corneal ulcers. The study included 60 patients (60 eyes) with corneal ulcers of diverse etiology. The patients were randomized in 3 lots: the 1st – 20 patients (20 eyes) which added solution of Bio-R to the antibiotic eye drops; the 2nd – 20 patients (20 eyes) which added ozonized physiological solution in intravenous infusion and subconjunctival injections to the basic therapy; the 3rd – 20 patients (20 eyes) which took only the basic therapy. The study revealed that on the background of the administered treatment, the disappearance of symptoms of inflammation, corneal and pain syndromes occurred faster 1,7; 1,5 and 1,5 times respectively in group I and 1,9; 1,6 and 1,5 times - in group II compared with group III, which has taken only the basic therapy. It was also established that both ozonized solution and Bio-R reduced the number of complications of the corneal ulcers 3 times, diminished the activity of the pro-inflammatory cytokines and improved the antioxidant activity of the blood serum, increases the effective mobilization of body reserves.

Introducere

În pofida succeselor considerabile în tratamentul patologiilor inflamatorii ale globului ocular, elaborarea metodelor noi de tratament patogenetic este una din direcțiile principale ale oftalmologiei contemporane.

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 % cazuri), sau chiar pierderea ochiului [5, 6]. Frecvența complicațiilor ulcerelor corneene (descemetocel, perforarea, abscedarea corneei, endoftalmită și panoftalmită) variază între 9% și 37,9% în ulcerelor de origine bacteriană, între 19% și 32% – de origine imunologică, perforarea corneei are loc în 21-76% a ulcerelor de origine combustională [5, 6, 7]. 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 antibioticoresistente [4], dezvoltarea reacțiilor alergice [7]. Dificultăți în tratamentul ulcerului cornean apar în mare parte din cauza faptului că aproximativ în 50% 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 sunt o problemă actuală a oftalmologiei contemporane. A fost stabilită că o influență pozitivă enormă o au preparatele cu acțiune citoprotectoare. În ultimii ani, în practica medicală se utilizează preparatul Bio-R, eficiența căruia a fost demonstrată în diverse patologii ale organelor interne. Referitor la acest fapt, în literatura mondială de specialitate sunt date despre eficiența înaltă a preparatului citoprotector Bio-R în diverse patologii. Însă, nu am găsit lucrări care ar descrie eficiența preparatului Bio-R în practica oftalmologică și acest fapt a

servit drept argument pentru efectuarea studiului respectiv. Un component nou al terapiei imunostimulatoare contemporane este administrarea soluției fiziologice ozonate, atât în infuzii sistemice, cât și în injecții locale. În literatura oftalmologică nu sunt publicate date științifice despre utilizarea ozonului în tratamentul ulcerelor corneene, de aceea am studiat această metodă în studiul dat [13].

Scopul studiului

Studierea influenței ozonului și a preparatului Bio-R asupra indicilor peroxidării lipidice și ai activității antioxidante totale în serul sanguin al pacienților cu ulcer cornean.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de bolnavi (60 de ochi) cu ulcer cornean (34 bărbați, 26 femei), cu vârsta medie – $56,4 \pm 2,8$ ani. Ulcerele corneene erau de etiologie diversă: posttraumatică – 65%, neurotrofică – 10%, imună – 5%, postcombustională – 5%, iar în 15% cazuri factorul patogenetic al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.

La majoritatea bolnavilor (45 ochi, 75%) ulcerale erau situate în centrul corneei sau 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 mm.

Bolnavii cu ulcere corneene au format 3 loturi comparabile. Lotul I a inclus 20 de bolnavi (20 de ochi) cu ulcer cornean, la 7 (35%) dintre ei procesul patologic avea evoluție severă, la 13 (65%) – severitate medie. Adicional, 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 dat au administrat în sacul conjunctival colir de antibiotic combinat cu Sol.Bio-R 0,5% de 5-6 ori pe zi pe durata tratamentului, paralel s-au administrat injecții subconjunctivale 0,5 ml timp de 1 săptămână. Bio-R prezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare și regeneratoare, 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 asupra imunității celulare și umorale. Lotul II a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) care, suplimentar la tratamentul de bază, au administrat soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului 2-4 mg/l. Soluția ozonată se administrează intravenos de 2-3 ori pe săptămână și în injecții subconjunctivale 1 ml. Dintre pacienții acestui lot la 10 (50%) procesul patologic avea evoluție moderată și la 10 (50%) – evoluție severă. Lotul III a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) cu ulcer cornean, care au primit doar farmacoterapia tradițională. Dintre aceștia la 8 (40%) procesul patologic avea evoluție severă, la 12 (60%) pacienți – severitate medie. La pacienții din toate trei loturi a fost evaluată concentrația de citokine în serul sanguin folosind metoda imunofluorescentativă cu ajutorul test-sistemelor de diagnostic ale firmelor «Протеиновый контур» și «Цитокин» (Sanct-Peterburg) conform metodologiei descrise de producător [10]. Pentru referință, concentrația de citokine și statutul imunologic au fost examinate la 10 persoane condiționat sănătoase.

Caracterul și evoluția procesului ulceros, cât și eficiența tratamentului aplicat, au fost apreciate conform următoarelor semne clinice: lipsa reacției inflamatorii, termenii de început și

finali ai epitelizării, gradul de opacifiere a corneei, prezența în corneea a neovascularizării, termenii de însănătoșire, numărul și tipul complicațiilor.

Cercetarea indicilor microcirculației s-a efectuat prin metoda neinvazivă fluometria LASER-Doppler cu ajutorul instalației ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Pentru aprecierea cantitativă a gradului de opacifiere a corneei s-a utilizat scala de 5 puncte elaborată de Vovc: 5 – opacifierea severă a corneei cu dezvoltarea rețelei vasculare ramificate; 4 – opacifiere gravă cu acoperirea câmpului de vedere, ocupând de la $\frac{1}{2}$ până la $\frac{1}{4}$ din suprafața corneei și vascularizare accentuată; 3 – opacifiere de intensitate medie, acoperind o parte din câmpul de vedere, ocupând o suprafață nu mai mare de $\frac{1}{4}$ din corneea și neovascularizare la periferie; 2 – opacifiere neînsemnată, semitransparentă, ocupând o parte minoră din câmpul de vedere, cu neovascularizare cu 2-3 mm de la regiunea limbală în 1-2 cadrane; 1 – corneea practic transparentă cu vase singulare în regiunea limbală.

Termenii de adresare din ziua debutului procesului a pacienților din ambele loturi au fost de 5-7 zile. Toți bolnavii au fost examinați fiind efectuate visometria, biomicroscopia segmentului anterior cu determinarea sensibilității corneei, proba cu fluoresceină, Bengal-Roz și fotoînregistrarea, examenul ocular ecobiometric transpalpebral, cercetarea frotiurilor conjunctivale. Severitatea cheratitelor ulcerose s-a determinat conform scalei Parmar [1].

Tabelul 1

Scala Parmar de apreciere a severității cheratitelor ulcerose

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

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

Prelucrarea statistică a fost efectuată prin utilizarea programului Statistica cu aprecierea anterioară a indicelui de disociere și prin utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, era practic identic la toți pacienții din toate trei loturi din studiu, fără diferențe majore, fiind prezente sindromul cornean pronunțat, infiltrat stromal cu ulcer, înconjurat de edem cornean și reacție inflamatorie moderată sau severă în camera anterioară.

Evoluția ulcerului cornean în dependență de terapia administrată este prezentată în Tabelul 2.

Analiza comparativă a rezultatelor (Tabelul 2) arată că tratamentul complex suplimentat cu soluție ozonată și Bio-R la bolnavii cu ulcer cornean este semnificativ mai eficient în comparație cu cel de bază, iar terapia cu ozon, la rândul ei, este mai eficientă decât cea cu Bio-R, deși ne semnificativ. Astfel, perioada de curățire a ulcerului de mase necrotice în lotul I a fost de 2 ori ($p < 0,05$), iar în lotul II – de 2,1 ($p < 0,05$) ori mai mică decât în lotul III, dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei s-a produs la ziua $5,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) în lotul I și la ziua $5,4 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) în lotul II, în timp ce la pacienții din lotul III același indice a fost de $9,2 \pm 0,14$ zile. Epitelizarea completă a defectului cornean a avut loc mai rapid la pacienții din lotul I (ziua $6,3 \pm 0,14$; $p < 0,001$) și la cei din lotul II (ziua $5,9 \pm 0,13$; $p < 0,001$) în comparație cu lotul III (ziua $11,8 \pm 0,17$). Resorbția hipopionului, de asemenea, s-a accelerat de 1,6

și 1,7 ori în loturile I și II, încetând după $3,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) și $3,5 \pm 0,15$ ($p < 0,001$) zile, respectiv, în timp ce în lotul III procesul dat a luat sfârșit peste $6,1 \pm 0,15$ zile. Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației, a sindromului cornean și a sindromului dolo au avut loc mai rapid de 1,7; 1,5 și 1,5 ori, respectiv, în lotul I și de 1,9; 1,6 și de 1,5 ori – în lotul II în comparație cu lotul III, care a administrat terapia de bază.

Includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerelor corneene a permis reducerea semnificativă a complicațiilor în urma patologiei date. Pe parcursul studiului, ulcerul a progresat până în profunzimea corneei, formând descemetocelul doar la 2 (10%) pacienți care primeau tratamentul complex suplimentat cu Bio-R. Alte complicații, ca perforarea corneei, endoftalmită și panoftalmită, nu s-au depistat la acești pacienți.

Administrarea soluției ozonate a permis reducerea complicațiilor în perioada de convalescență la pacienții din lotul II. Astfel, descemetocelul s-a dezvoltat la 1 (5%) pacient, fiind unica complicație înregistrată la pacienții din lotul dat.

În lotul III, perioada postterapeutică s-a complicat cu descemetocelul la 3 (15%) pacienți, iar la alții 2 (10%) pacienți a avut loc perforarea corneei și la 1 (5%) – endoftalmită, care a necesitat intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie).

Astfel, trebuie de menționat că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corne-

Tabelul 2

Indicii eficacității clinice în dependență de terapia administrată la pacienții cu ulcer cornean

Semnul clinic	Lotul de bolnavi		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	$6,3 \pm 0,14^{***}$	$5,9 \pm 0,13^{***}$	$11,8 \pm 0,17$
Resorbția infiltrării, zile:	$5,8 \pm 0,14^{***}$	$5,4 \pm 0,13^{***}$	$9,2 \pm 0,14$
Resorbția hipopionului, zile:	$3,8 \pm 0,14^{***}$	$3,5 \pm 0,15^{***}$	$6,1 \pm 0,15$
Rezolvarea inflamației, zile:	$8,9 \pm 0,15^{***}$	$8,0 \pm 0,16^{***}$	$15,1 \pm 0,14$
Dispariția sindromului cornean, zile:	$8,2 \pm 1,04^{***}$	$7,9 \pm 1,01^{***}$	$12,4 \pm 1,1$
Dispariția sindromului dolo, zile:	$9,1 \pm 1,03^{***}$	$8,7 \pm 1,04^{***}$	$13,2 \pm 1,21$

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor I și II și datele lotului III.

Tabelul 3

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

Indice	Loturile de pacienți		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
IL-1 β , pg/ml			
inițial	$99,4 \pm 6,3$	$98,5 \pm 5,9$	$95,4 \pm 5,8$
după 7 zile	$76,3 \pm 4,1^{***}$	$72,6 \pm 4,2^{***}$	$82,8 \pm 6,1^{***}$
după 14 zile	$21,3 \pm 5,8^{***}$	$18,5 \pm 3,7^{***}$	$49,4 \pm 4,9^{***}$
TNF α , pg/ml			
inițial	$87,1 \pm 4,3$	$87,9 \pm 5,0$	$88,5 \pm 5,6$
după 7 zile	$62,9 \pm 5,4^{***}$	$59,3 \pm 5,1^{***}$	$71,2 \pm 4,8^{***}$
după 14 zile	$18,4 \pm 5,1^{***}$	$15,6 \pm 4,0^{***}$	$31,3 \pm 5,3^{***}$
IL-8, pg/ml			
inițial	$112,3 \pm 5,3$	$110,9 \pm 6,1$	$110,4 \pm 5,3$
după 7 zile	$81,9 \pm 4,9^{***}$	$79,3 \pm 4,8^{***}$	$92,8 \pm 4,7^{***}$
după 14 zile	$45,7 \pm 6,0^{***}$	$40,8 \pm 5,5^{***}$	$70,8 \pm 6,0^{***}$

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

ene a determinat reducerea numărului de complicații grave de 3 ori în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază.

Opacifierea corneei în consecința ulcerului cornean a avut loc semnificativ mai intens în lotul III în comparație cu loturile I și II. Cu atât mai mult, opacifierea depășea limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm la majoritatea pacienților din lotul III (13 persoane, 65%).

Ulcerule corneene au determinat majorarea nivelurilor de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor sub influența diferitelor scheme de tratament este prezentată în Tabelul 3.

Astfel, s-a constatat (Tabelul 3) 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 a7-a zi de tratament, la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu 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 (8,6 \pm 1,5 pg/ml). Simultan cu acest fapt a fost stabilit că pe fundalul tratamentului cu Bio-R a diminuat activarea factorului necrozei tumorale- α (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 de aproximativ 2,6 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 \pm 1,1 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.

În lotul II, care a administrat soluție ozonată, influența terapiei suplimentate a fost mai evidentă comparativ cu loturile I și III: 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 a7-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. Activarea factorului 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 de aproximativ 2,2 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase. La finele tratamentului cu soluție ozonată, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 110,9 \pm 6,1 până la 40,8 \pm 5,5 pg/ml sau de 2,7 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii lotului martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii: IL-1 β a scăzut de la 95,4 \pm 5,8 până la 82,8 \pm 6,1 pg/ml (cu 13,2%, $p < 0,001$) 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. Paralel, s-a înregistrat scăderea nivelului

de activare a TNF α spre ziua a 7-a de la 88,5 \pm 5,6 până la 71,2 \pm 4,8 pg/ml (cu 19,5%, $p < 0,001$) și până la 31,3 \pm 5,3 pg/ml la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 4,4 ori mai majorat comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 \pm 1,1 pg/ml). La finele studiului, la pacienții lotului martor 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.

Valorile indicelui fagocitar (IF), al numărului fagocitar (NF) și al concentrației de imunoglobulinelor la ziua a 5-a de tratament sunt prezentate în Tabelul 4.

În ziua a 5-a de tratament, concentrația IgA a fost cu 17,3% mai mare în lotul I și cu 25,7% mai mare în lotul II decât în lotul III, concentrația IgG – cu 10,9% și 15%, respectiv, iar nivelul IgM era cu 42,8% și cu 66,7%, respectiv, mai mic decât în lotul III. Indicele fagocitar al neutrofilelor a fost semnificativ mai mare în lotul II, pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată – cu 42,3% și mai mare în lotul I (cu 36,4%) decât în lotul III, iar NF – cu 38,7% și 33,8%, respectiv.

Asocierea preparatului Bio-R la tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv asupra acuității vizuale. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților tuturor trei loturi era în medie 0,02 \pm 0,01. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului I a atins media 0,2 \pm 0,01, în lotul II – 0,15 \pm 0,01 pe când în lotul III – doar 0,09 \pm 0,01. În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul I, 55% cazuri (11 persoane) din lotul II și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul III.

Tratamentul administrat a determinat micșorarea perioadei de spitalizare a pacienților din lotul I cu 5,7 \pm 0,2 zile-pat, din lotul II – cu 5,0 \pm 0,1 zile-pat, ceea ce are o importanță majoră în aspect medico-social. Astfel, perioada de spitalizare a pacienților din lotul I a constituit 12,5 \pm 0,5 zile-pat, 10,8 \pm 0,4 zile-pat – din lotul II în comparație cu 18,0 \pm 0,4 zile-pat în lotul III ($p < 0,001$).

Sub influența Bio-R s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației de la 4,29 \pm 0,32 până la 5,23 \pm 0,28 un. perf. ($p < 0,001$), a fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. Soluția ozonată a influențat microcirculația mai semnificativ decât terapia cu Bio-R și tratamentul standard; indicele microcirculației în acest lot a crescut 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 coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. În lotul de bolnavi care au administrat tratamentul de bază indicele microcirculației s-a majorat de la 4,33 \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 erau statistic neveridice.

Tabelul 4

Valorile indicelui fagocitar, al numărului fagocitar și al concentrației imunoglobulinelor sub influența diferitor scheme de tratament la ziua a 5-a de tratament

Indicii	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Ig G, g/l	2,1 \pm 0,12*	2,2 \pm 0,11*	1,87 \pm 0,01
Ig A, g/l	0,52 \pm 0,01*	0,58 \pm 0,01*	0,43 \pm 0,03
Ig M, g/l	0,07 \pm 0,01*	0,06 \pm 0,01*	0,1 \pm 0,015
IF, %	84,1 \pm 0,72*	92,8 \pm 0,81*	53,5 \pm 2,1
NF	8,8 \pm 0,05*	9,5 \pm 0,04*	5,82 \pm 0,06

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

Terapia aplicată a influențat pozitiv starea microcirculației sistemice. Astfel, la 75%, 80% și 20% cazuri din loturile I, II și III respectiv, s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, procentajul dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 70% până la 20% cazuri, de la 75% până la 10% cazuri și de la 70% până la 50% cazuri în loturile I, II și III, respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10% până la 30%, de la 10% până la 45% și de la 15% până la 20% cazuri în loturile I, II și III, respectiv. În pofida remisiunii clinice semnificative a indicelui microcirculației conjunctivale în lotul II, care a administrat soluția ozonată, trebuie menționat că acesta rămânea mai pronunțat decât la persoanele condiționat sănătoase ($15,4 \pm 0,33$ puncte).

În ultimii ani au fost publicate date despre rolul citokinelor în reglarea proceselor inflamatorii și regenerării din țesuturile ochiului. Citokinele formează un sistem unic și integrat de control al stării de homeostază a organismului în cazul pătrunderii agenților patogeni sau dereglarea integrității țesuturilor. Citokinele controlează intensitatea și durata răspunsurilor inflamator și imun, datorită cărui fapt acestea se secretă tranzitoriu și posedă un timp de înjumătățire scurt. Aceste substanțe biologice active au un efect scontat în concentrații foarte mici (circa 10-15 M), interacționând cu receptorii înalt sensibili de pe suprafața celulelor-țintă [12].

Citokinele reglează, mai întâi de toate, desfășurarea reacțiilor locale de apărare din țesuturi, implicând în proces multiple celule sanguine și endoteliale ale țesutului conjunctiv

Distrucția locală a țesuturilor, ca rezultat al leziunii, provoacă procese de proteoliză locală cu formarea metaboliților secundari ai descompunerii proteice; aceștia la rândul lor stimulează migrarea neutrofililor și a mononuclearelor în focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal de sinteză a citokinelor proinflamatorii pentru celulele de tip monocitar-macrofagal: interleukinelor – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF ρ , cât și ρ -interferonului (ρ -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, prostaglandine și leucotriene. Însă, în urma efectului paracrin asupra endotelio-citelor vaselor sanguine, se majorează expresia moleculelor cu adezivitate înaltă pentru neutrofile, monocite și 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 antiinflamatorii, care controlează strict activitatea celulelor-efectoare ale inflamației și împiedică lezarea masivă a celulelor și țesuturilor organismului. Printre aceste citokine cel mai bine sunt studiate IL-4, IL-10 și factorul- ρ de transformare a creșterii. Mecanismele lor de efect antagonist 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 ρ .

În acest fel, datorită prezenței sistemelor de citokine pro- și antiinflamatorii, se produce reglarea atât benefică, cât și malefică a funcțiilor celulelor-efectoare 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 lezional în 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 – componenții complementului, prostaglandinele ș.a. Ca rezultat, are loc activarea mononuclearelor, care multiplică capacitatea bactericidă și potențialul citotoxic al celulelor-efectoare ale inflamației. Putem presupune că administrarea preparatului Bio-R în sacul conjunctival și a soluției ozonate intravenos și parabolbar 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, spre 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 lizomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară [14]. Posibil că, în rezultatul funcționării cooperante a fagocitelor polinucleare migrate în focarul inflamației exudativ-distructivă sub influența Bio-R, se produce accelerarea curățirii de mase necrotice, ceea ce s-a demonstrat prin obținerea rezultatelor cercetării clinice prezentate în Tabelul 2 și transformarea procesului inflamator-distructiv într-un proces regenerativ.

Este necesar de accentuat că procesul fibroplastic, mersul 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 fibroplastice, 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-fibroplastice 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. Însă, 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 colagenazei 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 distrucție 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.

Rezultatele studiului efectuat și datele literaturii indică la faptul că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al ulcerului cornean favorizează convalescența mai rapidă a pacienților și minimalizează complicațiile în comparație cu tratamentul de bază.

Concluzii

1. Includerea ozonului și a preparatului Bio-R în componența farmacoterapiei de bază a ulcerului cornean determină diminuarea duratei și a intensității manifestărilor inflamatorii, ale edemului stromal, disconfortului ocular subiectiv, ceea ce îmbunătățește calitatea vieții pacientului.

2. Administrarea locală în complex a preparatului Bio-R și a soluției ozonate, în cazul ulcerului cornean, accelerează tranziția procesului inflamator în faza de regenerare, astfel contribuind la epitelizarea mai precoce și formarea opacității corneene de o suprafață și intensitate mai mică.

3. Metoda de tratament al ulcerului cornean cu administrarea Bio-R și a soluției ozonate reduce de 3 ori numărul complicațiilor patologiei date și se caracterizează prin lipsa reacțiilor adverse la preparatul respectiv.

4. Includerea ozonului și a preparatului Bio-R în complexul tratamentului standard al ulcerului cornean manifestă efect pozitiv asupra peroxidării lipidice, potențează sistemul antioxidant și mobilizarea mai eficientă a rezervelor organismului.

Bibliografie

1. PEPOSE I.S., FEIGENBAUM S.R. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 1: 39-47.
 2. АВЕТИСОВ С.Э., ПЕТРОВ С.Ю., БУБНОВ И.А., АВЕТИСОВ К.С. Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М. 2007; 240-242.
 3. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей /Под ред. В. В. Новицкого, В. П. Шахова. - Томск, 2004. - С. 165-167.
 4. ДАУТОВА З.А. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Уфа, 2000, 32 стр.
 5. НЕСТЕРОВА И. В., КОЛЕСНИКОВА Н. В. // *Rus. J. Immunol.* - 2004. - Vol. 9. - Suppl. 1. - P. 17.
 6. РАБСОН А., РОИТ А., ДЕЛВЗ П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. - М., 2006.
 7. ТАРАСОВА Л.Н., КУДРЯШЕВА Ю.И. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. - Москва, 2005 - стр. 673-678.
 8. ТРУФАНОВ С.В. Актуальные вопросы офтальмологии: Всероссийская науч. конф. Молодых ученых - Москва, 2006 - стр. 68-70.
 9. ШАИМОВА В.А. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук - Челябинск, 1999 - 148 стр.
 10. ГРУША Я.О., КАСПАРОВ А.А., КИСЕЛЕВА Т.Н. и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии*, 2008. №6 (124). Стр. 57-59.
 11. ЛАЗУК В.А., МАЛШКОНЯН В.Р., ВАРНАКОВ С.И. и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. *РАМН*, 2005 и 2006 гг. стр. 61-63.
 12. КОЗЛОВ В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. В: Цитокины и воспаление. 2002, № 1 (1), с. 5-8.
 13. 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.
 14. СИМБИРЦЕВ А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. В: Цитокины и воспаление. 2004, № 3 (2), с. 16-22.
-