

POSIBILITĂȚI MICROCHIRURGICALE NOI ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI CORNEAN

NEW POSSIBILITIES IN THE MICROSURGICAL TREATMENT OF CORNEAL ULCER

Cornelia CEBAN, Eugen BENDELIC, Vladimir BOIȘTEANU

Catedra „Oftalmologie” a USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul studiului a fost de a aprecia dinamica procesului ulceros și a dimensiunilor defectului ulceros, eficiența clinică în urma tratamentului microchirurgical prin acoperire simplă și acoperire cu membrană amniotică pliată a corneei la bolnavii cu ulcer cornean. A fost stabilit că metoda elaborată de cheratoplastie cu membrană amniotică liofilizată este o metodă chirurgicală eficientă și paliativă și se caracterizează prin eficiență înaltă și număr redus de complicații, diminuează perioada spitalizării pacienților de 2,5 ori, accelerează de 2 ori epitelizarea corneei și resorbția maselor necrotice.

Summary

The purpose of this study was to assess the dynamics of ulcerous process and the defect size, the clinical effectiveness after treatment by microsurgical simple and folded covering of the cornea with amniotic membrane in patients with corneal ulcer. It was established that the developed method of keratoplasty with lyophilized amniotic membrane is an efficient and palliative surgical method and is characterized by high efficiency and low complications rate, reduces hospitalization of patients by 2.5 times, accelerates by 2 times the epithelization of the cornea and the resorbition of necrotic masses.

Introducere

Unul 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 [1,2]. De obicei, astfel de procese au o evoluție trenantă sau recidivantă. Metodele de tratament antibacterian, enzimatic, stimulant al regenerării, nu dau întotdeauna rezultatele dorite. Ineficiența tratamentului conservativ impune elaborarea metodelor noi de tratament microchirurgical al ulcerelor corneene. Dintre toate metodele existente de tratament microchirurgical al ulcerelor corneene acoperirea cu MA poate fi considerată a fi cea mai eficientă metodă, deoarece membrana amniotică are proprietăți deosebite antibacteriene, antivirale, imunosupresive, cheratoprotectoare, antihipoxice [3,4,5].

Este cunoscut faptul că, în dependență de profunzimea procesului inflamator, are loc dereglarea inervației corneei de un grad anumit, iar ca urmare, dereglarea capacității țesuturilor de a se regenera, inclusiv și a țesutului epitelial, fapt care este 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 [6,7].

Scopul studiului

Aprecierea dinamicii procesului ulceros, a dimensiunilor defectului ulceros și a evoluției generale a patologiei; studierea eficienței clinice a tratamentului microchirurgical prin acoperire simplă și pliată cu membrană amniotică a corneei bolnavilor cu ulcer cornean.

Material și metode

În studiu au fost incluși 53 de pacienți (30 bărbați și 23 femei, 53 ochi) cu patologie corneeană asociată cu ulceratie. Vârsta pacienților era cuprinsă între 22 și 70 de ani, vârsta medie fiind de $65,5 \pm 3,8$ ani. Din cauza insuccesului terapiei medicamentoase, bolnavilor li s-a indicat tratamentul microchirurgical 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% 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% cazuri. Sensibilitatea corneei a fost diminuată în 18,6% cazuri. La efectuarea probei cu fluoresceină s-a obținut colorarea de diferită intensitate a corneei în 100% cazuri. Testul Schirmer a depistat diminuarea lăcrimării la 8 pacienți (15,1% cazuri), la restul pacienților – majorarea lăcrimării.

În dependență de metoda microchirurgicală 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 1.

La pacienții incluși în studiu, cea mai frecventă formă nosologică a ulcerului cornean a fost cheratouveita ulceroasă

Tabelul 1

**Divizarea pacienților supuși tratamentului microchirurgical prin acoperire cu MA conform formei nosologice
(% din numărul de pacienți studiați)**

Nosologia	Numărul de bolnavi (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
Cheratită herpetică cu ulcerăție	7	13,2	5	15,2	2	10,0
Cheratită 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

(69,8%), după care urma cheratita herpetică (13,2%). Cheratitele trofice și ulcerile corneene în maladiile de sistem s-au întâlnit cu frecvență relativ asemănătoare: 7,6 și 9,4%, respectiv.

Repartizarea bolnavilor supuși tratamentului microchirurgical cu acoperire cu MA conform factorului etiologic este reprezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor supuși tratamentului microchirurgical 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 microchirurgicale	3	5,7
Neidentificat	5	9,5
Total	53	100,0

Din datele prezentate în tabelul 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 mixte 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. Printre semnele de bază ale acestei afecțiuni au fost: opacifierea straturilor profunde ale corneei cu fenomene ulceroase, plierea membranei Descemet.

Tranziția infiltratelor în ulcere cu defect profund s-a produs în 35,8% 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% 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 microchirurgical, la bolnavii din lotul dat, s-au înregistrat 2 (10,0%) 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 microchirurgicală.

Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator în ulcerul cornean în dependență de metoda microchirurgicală aplicată este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator în ulcerul cornean în dependență de metoda microchirurgicală aplicată

Semnul clinic		Metoda microchirurgicală	
		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 între datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 3) arată că tratamentul microchirurgical prin AMAP a ulcerului cornean este semnificativ mai eficient în comparație cu acoperirea simplă.

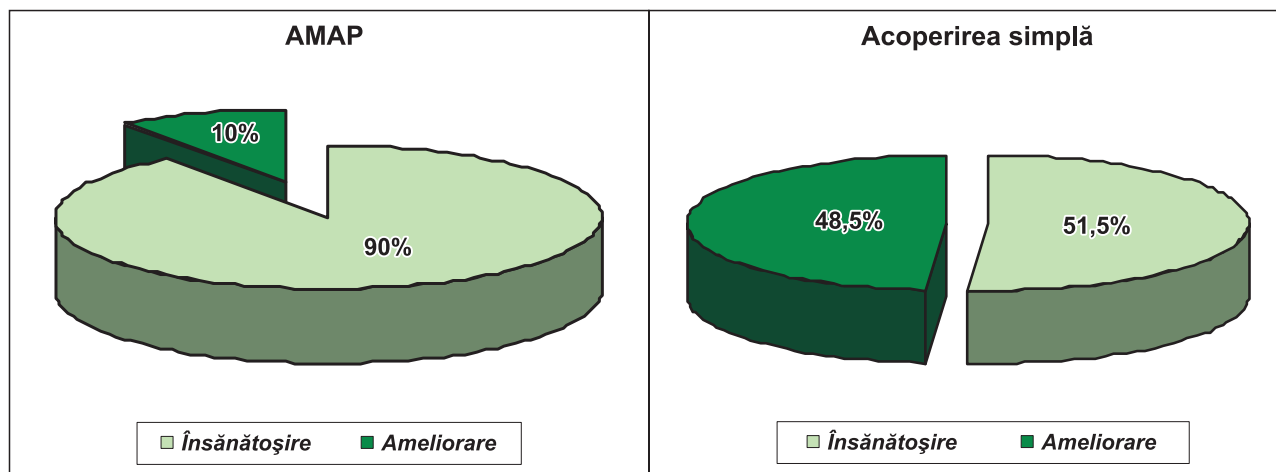


Figura 1. Eficacitatea clinică a diferitelor tipuri de intervenție microchirurgicală

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, ($p < 0,001$), ceea ce, la rândul său, a favorizat 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, fiind finalizată 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 curățire a ulcerului de mase necrotice a fost de 2,1 ori mai scurtă la pacienții care au efectuat AMAP ($p < 0,05$), în comparație cu acoperirea simplă.

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

Procesele ulcerose 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% cazuri).

Rezultatele obținute în urma ambelor metode microchirurgicale 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% 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% cazuri s-a obținut însănătoșire completă, în restul 10% cazuri s-a obținut dinamică pozitivă evidentă (fig. 1).

Metodele microchirurgicale de acoperire a corneei cu membrană amniotică au determinat normalizarea rapidă a marcherilor sistemici ai inflamației, însă rezultatele obținute au depins de metoda aplicată. Astfel, după AMAP nivelul acidului sialic în serul sanguin s-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 s-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 s-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-1 β , TNF α , IL-8) în serul sanguin la pacienții incluși în studiu. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

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

Indice	Loturile de pacienți	
	Acoperirea simplă (n = 33)	AMAP (n = 20)
IL-1 β , pg/ml	inițial	88,4 \pm 4,9
	după 7 zile	61,3 \pm 5,1***
	după 14 zile	38,3 \pm 3,7***
TNFa, pg/ml	inițial	75,4 \pm 4,1
	după 7 zile	68,3 \pm 4,5
	după 14 zile	31,8 \pm 4,3***
IL-8, pg/ml	inițial	96,5 \pm 4,1
	după 7 zile	81,3 \pm 4,3
	după 14 zile	45,7 \pm 3,8***

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

Astfel s-a constatat (tab. 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 TNFa 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 microchirurgicală 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%, $p > 0,1$)

Tabelul 5

Dinamica indicilor stresului oxidativ sub influența diferitor metode de tratament microchirurgical

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

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

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 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.

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.

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

La pacienții care au fost supuși diferitor metode de intervenții microchirurgicale s-a studiat influența acestora asupra imunității generale. Dinamica indicilor imunității celulare este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6

Dinamica indicilor imunității celulare și umorale sub influența diferitor metode de tratament microchirurgical

Indicii		Loturile studiate					
		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 \pm 2,1	52,7 \pm 1,5	58,5 \pm 1,5	41,1 \pm 1,9	51,9 \pm 1,5	60,2 \pm 1,7
	109/l	0,70 \pm 0,10	0,92 \pm 0,06	1,12 \pm 0,04	0,72 \pm 0,08	0,93 \pm 0,06	1,17 \pm 0,07
CD4+	%	29,4 \pm 2,4	31,5 \pm 2,3	33,1 \pm 2,0	29,8 \pm 2,4	31,0 \pm 1,8	34,8 \pm 1,1
	109/l	0,61 \pm 0,04	0,68 \pm 0,02	0,72 \pm 0,02	0,59 \pm 0,04	0,65 \pm 0,03	0,79 \pm 0,03
CD8+	%	18,49 \pm 1,23	19,04 \pm 0,97	20,7 \pm 0,83	18,38 \pm 1,32	20,5 \pm 0,98	22,3 \pm 0,85
	109/l	0,40 \pm 0,05	0,45 \pm 0,04	0,50 \pm 0,02	0,39 \pm 0,05	0,48 \pm 0,03	0,54 \pm 0,02
T-limfocite active	%	27,51 \pm 1,40	28,03 \pm 1,53	28,56 \pm 1,31	27,17 \pm 1,28	28,5 \pm 1,58	29,97 \pm 1,64
	109/l	0,53 \pm 0,06	0,56 \pm 0,05	0,60 \pm 0,03	0,49 \pm 0,05	0,51 \pm 0,05	0,63 \pm 0,03
CD22+	%	19,6 \pm 1,28	21,8 \pm 1,24	22,1 \pm 1,11	19,5 \pm 1,59	21,3 \pm 1,38	24,5 \pm 1,22
	109/l	0,22 \pm 0,05	0,26 \pm 0,04	0,28 \pm 0,02	0,21 \pm 0,03	0,28 \pm 0,04	0,31 \pm 0,02
CD16+	%	17,9 \pm 0,4	18,8 \pm 0,5	20,2 \pm 0,3	17,2 \pm 0,2	19,1 \pm 0,2	21,2 \pm 0,3
	109/l	0,35 \pm 0,04	0,37 \pm 0,02	0,44 \pm 0,04	0,31 \pm 0,03	0,38 \pm 0,04	0,48 \pm 0,03

Tabelul 7

Dinamica indicelui indicelui fagocitar, al numărului fagocitar și al 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.

Metoda microchirurgicală 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 nesemnificative.

În tabelul 7 este prezentată dinamica concentrației imunoglobulinelor serice sub influența schemelor terapeutice aplicate.

La ziua a 14-a de tratament, concentrațiile IgG, IgA și IgM s-au majorat semnificativ sub influența ambelor metode microchirurgicale, 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 2.

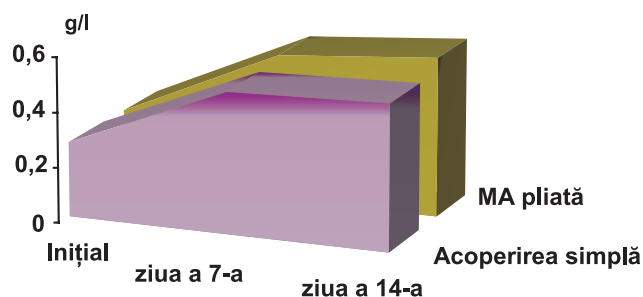


Figura 2. Dinamica IgA în secretul conjunctival la pacienții cu ulcer cornean

Intervenția microchirurgicală 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. 4.2). 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 microchirurgical 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.

Totodată, 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% cazuri din loturile care au suportat ASMA și AMAP s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, ponderea dereglărilor microcirculatorii severe s-a diminuat de la 75% până la 10% cazuri și de la 70% până la 50% 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% 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, vom diviza rezultatele obținute în categoriile „însănătoșire” și „ameliorare”. La categoria „însănătoșire” s-au atribuit cazurile de rezolvare completă a procesului inflamator, diminuare a sindromului dolo, epitelizare completă a defectului ulceros și, ca rezultat, epitelizarea transparentă a corneei sau neînsemnat opacifiată, în cazul ulcerelor profunde – opacitate localizată. În categoria „ameliorare” au fost incluși 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 ulcerose (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. Ameliorarea s-a înregistrat în 5 cazuri (21,7%), caracterizate prin neregularitatea suprafeței corneene, edem minor al irisului și sinechiei posterioare unice.

În cazul cheratitelor herpetice cu ulcerare (5 persoane), însănătoșirea s-a înregistrat în 3 cazuri (60,0%) – s-a obținut rezolvarea sindroamelor inflamator și cornean, cât și epitelizarea completă

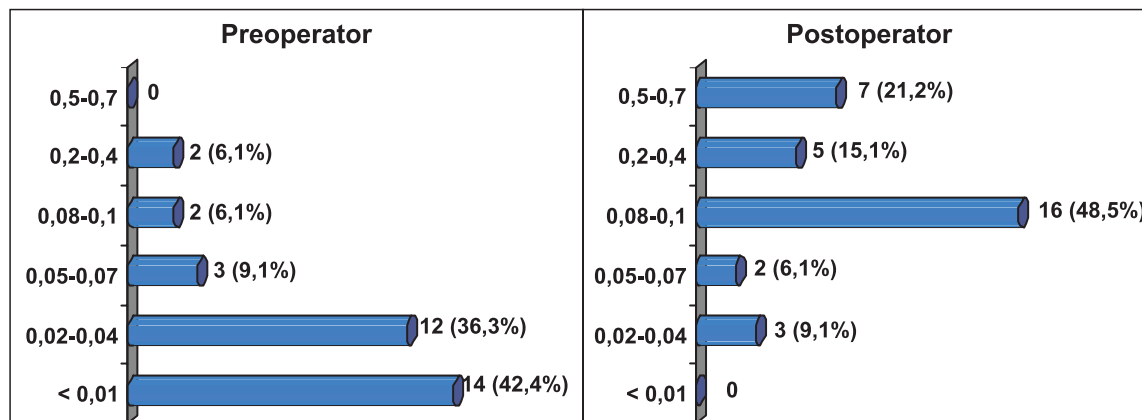


Figura 3. Pondere acuității vizuale după acoperirea simplă cu MA

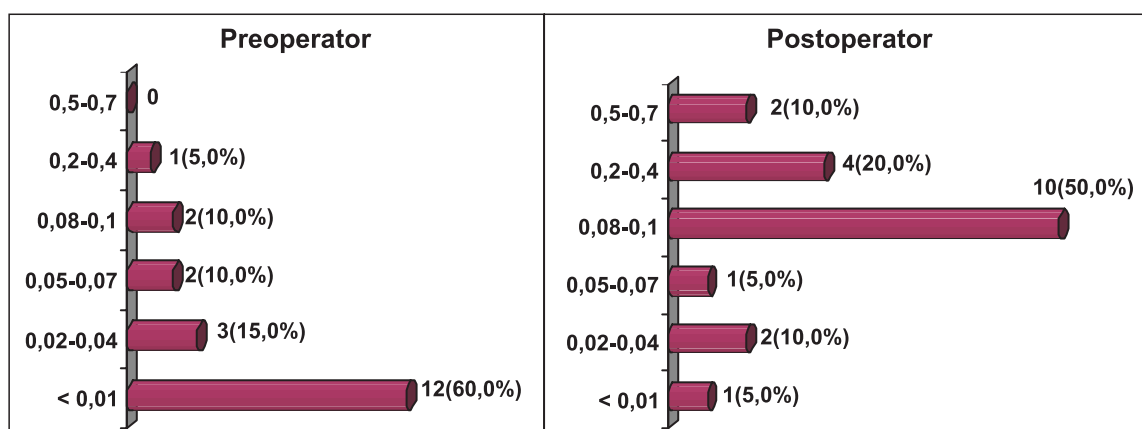


Figura 4. Pondere acuității vizuale după acoperirea cu MA pliată

a defectelor ulcerose cu formarea unei opacități transparente. Ameliorarea a avut loc în 2 cazuri (40,0%) – epitelizarea aproape completă a ulcerului, injectarea moderată a globului ocular cu formarea opacifierilor semitransparente ale corneei.

Evoluția acuității vizuale la pacienții acestui lot este prezentată în figura 3.

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 microchirurgicală a arătat 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 microchirurgicală 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 ulceratie (14 persoane): însănătoșire – 14 cazuri (100,0%), adică s-a obținut epitelizarea completă a defectelor ulcerose 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 doli, lipsa infiltratelor în stromă.

În cheratitele herpetice cu ulceratie (2 persoane) s-au obținut 1 (50,0%) caz însănătoșire (epitelizare completă a defectului ulceros cu formarea unor opacități fine nubeculă) și 1 (50,0%) caz de 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).

În 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 4.

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 a 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 arătat stabilitatea dinamicii pozitive și lipsa semnelor de inflamație.

După 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 – $7,0 \pm 1,5$.

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 duce nemijlocit la pierderea ochiului;
- lipsa de material donor transplantologic (cornee) pentru cheratoplastie.

Concluzii

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 evident mai eficientă 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% cazuri la pacienții care au beneficiat de AMAP și în 12% cazuri dintre pacienții care au efectuat acoperire simplă.

Bibliografie

1. CHEN, WL. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology (fresh preserved tissue). Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 826-833.
 2. NAKAMURA., et. al. Sterilized, Freeze-Dried Amniotic Membrane: A Useful Substrate for Ocular Surface beconstuctions. IOVS 2004 ; 45 : 93-99
 3. RODRÍGUEZ-ARES, MT., TOURIÑO, R., LÓPEZ-VALLADARES, M.J., GUDE, F. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. Cornea. 2004 Aug;23(6):577-83.
 4. СИТНИК, Г.В. Применение амниотической мембраны для реконструкции поверхности роговицы и конъюнктивы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2008, 23 с.
 5. 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.
 6. 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.
 7. ФЕДУНЕНКО, В.В. Язвы роговицы: этиология, диагностика, лечение в условиях стационара. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006, том 6, №1, с. 51-54.
-