

Programul informatic de apreciere a riscului global la carie este un mijloc util, care permite scurtarea timpului de apreciere a riscului, ușurând munca echipei medic-pacient. El contribuie la o mai bună cunoaștere a factorilor de risc, care trebuie anihilați pentru a preveni apariția unor noi leziuni.

Bibliografie

- Petersen PE. Changing Oral Health Profiles of Children in Central and Eastern Europe <http://www.wholcollab.od.mah.se/exp/cappbasepubl.html>
- Petersen P E. Oral health status among schoolchildren in Romania. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994;22:90-93.
- American Academy of Pediatric Dentistry. Clinical guideline on pediatric restorative dentistry. American Academy of Pediatric Dentistry, ed. Reference Manual 2004-2005. Chicago, 2005.
- Domejean S, Orliquet. La demarche medicale en cariologie. *Clinic.* 2007;28(9):493-501.
- Blique Michel. Prevention de la carie: evaluer les facteurs de resque pour une prise en charge rationnelle. *Clinic.* 2007;6:27-33.
- Roy Veronique. Comment evaluer les facteurs du resque carieux chez l'enfant de 0 à 15 ans pour mieux les controler? *Clinic.* 2007;6:34-42.
- Featherstone JDB. The continuum of dental caries – evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res.* 2004;83:39-42.
- Axelsson P. Diagnosis and risk prevention of dental caries. Chicago: Quintessence Pub co. 2000.
- Cariogram version 2.01 50813 <http://www.db.od.mah.se/car/cariogram/cariograminfo.html> Cariogram.
- Petersen HG, Twetman S, Bratthal D. Evaluation of a computer program for caries risk assessment in schoolchildren. *Caries Res.* 2002;36(5):327-40.
- Boitor Gh. Cornel. Metode și tehnici de profilaxie dentară individualizate: teză de doctorat UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca. 2005.
- Raitio M. Caries Risk Determination and Cost-Effectiveness of Target Prevention in Adolescents. Oulu University Press. 2002.
- Sinika V. Caries-Preventive Treatment Approaches for Children and Youth at two Extremes of Dental Health in Helsinki, Finland, Institute of Dentistry, Department of Oral Public Health, Electronic Version of <http://ethesis.helsinki.fi>
- Miller C, Blique M. Les conseils dietetiques en dentisterie preventive. *Realités cliniques.* 2000;11(1):33-49.

Cornel Boitor
Universitatea „Lucian Blaga”
Sibiu, România
E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Influența ozonului și a Bio-R asupra indicilor peroxidării lipidice la bolnavii cu ulcer cornean

C. Ceban

Catedra Oftalmologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Influence of Ozone and Bio-R on Lipid Peroxidation Indices in Patients with Corneal Ulcer

The aim of the study was to assess the influence of ozone and the drug Bio-R on the indices of lipid peroxidation and total antioxidant activity in blood serum of patients with corneal ulcer. The study included 60 patients (60 eyes) with corneal ulcer. Inclusion of ozone and the drug Bio-R in the basic pharmacotherapy of corneal ulcer diminished the duration and intensity of the inflammatory processes, the stromal edema and subjective discomfort in the eye; improved patient's quality of life; reduced the number of complications of this pathology 3 times; effectively increased the mobilization of body reserves and was characterized by a lack of side effects.

Key words: ozone, Bio-R, lipid peroxidation, corneal ulcer.

Влияние озона и Bio-R на показатели перекисного окисления липидов у больных с язвой роговицы

Цель исследования заключалась в оценке влияния озона и препарата Bio-R на показатели перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности сыворотки крови больных с язвой роговицы. В исследование были включены 60 пациентов (60 глаз) с язвой роговицы. Включение озона и Bio-R в базисный состав фармакотерапии язвы роговицы позволяет уменьшить длительность и интенсивность воспалительных процессов, отек стромы, субъективное ощущение дискомфорта в глазу, что улучшает качество жизни пациентов и позволяет снизить в 3 раза число осложнений данной патологии.

Ключевые слова: озон, Bio-R, перекисное окисление липидов, язва роговицы.

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, perforare, abscedare a corneei, endoftalmită și panoftalmită) variază între 9% și 37,9% în ulcerile de origine bacteriană, între 19% și 32% – de origine imunologică, perforarea corneei are loc în 21-76% dintre ulcerile de ori-

gine 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 antibioticorezistente [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 stabilit, 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. Adițional la terapia conservativă de bază (administrarea sistemică sau/și locală a preparatelor antibacteriene antiinflamatoare și desensibilizante, cât și a preparatelor 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 reprezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare și regeneratoare, care 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 administra intravenos, de 2-3 ori pe săptămână și în injecții subconjunctivale. 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 administrat doar farmacoterapie tradițională. Dintre aceștia, la 8 (40%) pacienți 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 imunofermantativă cu ajutorul test-sistemelor de diagnostic ale firmelor

Tabelul 1

Scala Parmar P. 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
Profundimea 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, catarctă complicată;	1
	- descemetocele, 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

«Протеиновый контур» și «Цитокин» (Sanct-Petersburg) 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 finisare ai epitelizării, gradul de opacifiere a corneei, prezența în cornee a neovascularizării, termenii de însănătoșire, numărul și tipul complicațiilor.

Cercetarea indicilor microcirculației s-a efectuat prin metoda fluometria neinvazivă 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 ½ până la ¼ 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 ¼ din corneea și neovascularizare la periferie; 2 – opacifiere neînsemnată, semitransparentă, ocupând o parte minoră din câmpul de vedere, cu neovascularizare la 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 ulceroase s-a determinat conform scalei Parmar P [1].

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 de studiu, fără diferențe majore, fiind prezent 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 tab. 2.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 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 nesemnificativ. 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 a finisat 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, finisându-se 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 finisat 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 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 descematocele, 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

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.

II. Astfel, descemetocele 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 descemetocele la 3 (15%) pacienți, iar la alții 2 (10%) pacienți a avut loc perforarea corneei și la 1 (5%) – endoftalmită, care au 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 corneene 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%).

Ulcerul corneean a 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 tab. 3.

Tabloul 3

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

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

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

Astfel s-a constatat (tab. 3), că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația interleukinei-1β (IL-1β) în ser s-a micșorat de la 99,4 ± 6,3 până la 76,3 ± 4,1 pg/ml (cu 23,2%, p < 0,001) la a 7-a zi de tratament, la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu de 21,3 ± 5,8 pg/ml (p < 0,001). În pofida micșorării veridice a IL-1β, concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată, în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase (8,6 ± 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 (TNFα) de la 87,1 ± 4,3 până la 62,9 ± 5,4 pg/ml (cu 27,8%, p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 18,4 ± 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 ± 1,1 pg/ml). La finele tratamentului cu Bio-R, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 112,3 ± 5,3 până la 45,7 ± 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-1β (IL-1β) în ser s-a micșorat de la 98,5 ± 5,9 până la 72,6 ± 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 ± 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 (TNFα) de la 87,9 ± 5,0 până la 59,3 ± 5,1 pg/ml (cu 32,5%, p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 15,6 ± 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 ± 6,1 până la 40,8 ± 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-1β a scăzut de la 95,4 ± 5,8 până la 82,8 ± 6,1 pg/ml (cu 13,2%, p < 0,001) la ziua a 7-a de tratament și până la 49,4 ± 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 TNFα spre ziua a 7-a de la 88,5 ± 5,6 până la 71,2 ± 4,8 pg/ml (cu 19,5%, p < 0,001) și până la 31,3 ± 5,3 pg/ml la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 4,4 ori mai mare, comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 ± 1,1 pg/ml). La finele studiului, la pacienții lotului martor IL-8 s-a micșorat de la 112,3 ± 5,3 până la 45,7 ± 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 imunoglobulinelor la ziua a 5-a de tratament sunt prezentate în tab. 4.

Tabloul 4

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

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

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

La 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 în 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 ± 0,01. La finele

tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului I a atins media $0,2 \pm 0,01$, lotului 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.

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 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 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 declanșează efectul lor 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, 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 neutrofilelor și a mononuclearelor în

focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal de sinteză a citokinelor proinflamatorii pentru celulele de tip monocitar-macrofagal: a interleukinelor – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , cât și β -interferonului (β -INF). Totalitatea acestor citokine formează un sistem de protecție nespecifică antibacteriană și antivirală. Ca rezultat al stimulării autochrine, se induce sinteza radicalilor de superoxid și nitroxid, prostaglandine și leucotriene. Însă, în urma efectului paracriner asupra endoteliocitelor 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 antiinflamatoare, 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-p 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 α .

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 multiplilor 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, inducției sintezei și secreției enzimelor lizozomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară [4]. Posibil că, în rezultatul funcționării cooperante a fagocitelor polinucleare, migrează 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 tab.

2 și transformarea procesului inflamator-distructiv într-un proces regenerativ.

Este necesar de accentuat că procesul fibroblastic, 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 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. 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 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.

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 minimizează 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 subiectiv în ochi, 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 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 IS, Feigenbaum SR. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;1:39-47.
2. Аветисов СЭ, Петров СЮ, Бубнов ИА, и др. 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;165-167.
4. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление.* 2004;3(2):16-22.
5. Нестерова ИВ, Колесникова НВ. *Rus. J. Immunol.* 2004;9(Suppl. 1):17.
6. Рабсон А, Роит А, Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М., 2006.
7. Тарасова ЛН, Кудряшева ЮИ. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. Москва, 2005;673-678.
8. Труфанов СВ. Актуальные вопросы офтальмологии: Всероссийская науч. конф. молодых ученых. Москва, 2006;68-70.
9. Шаимова ВА. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук. – Челябинск, 1999;148.
10. Груша ЯО, Каспаров АА, Киселева ТН, и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2008;124(6):57-59.
11. Лазук ВА, Малшконян ВР, Варнаков СИ, и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. *РАМН.* 2006;61-63.
12. Козлов ВА. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление.* 2002;1(1):5-8.
13. Пиксин ИН, Неверова ЕА, Куликова НП, и др. 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.

Cornelia Ceban, doctorand
Catedra Oftalmologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 069267551

Recepționat 16.04.2010