

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ІМ. В. П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АЛЬБІН АМЖАД

УДК 617.7-001.17-06:617.764.1-008.811.4]-08

ДИСЕРТАЦІЯ

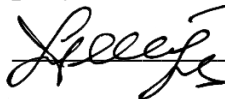
**Оптимізація лікування хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та
рогівки з синдромом сухого ока після важких опіків очей**

14.01.18 – офтальмологія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Альбін Амжад

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Якименко С. А.

Одеса – 2024

АНОТАЦІЯ

Альбін Амжад. Оптимізація лікування хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки з синдромом сухого ока після важких опіків очей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія». – ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, 2024.

Дисертація присвячена актуальній задачі - оптимізації лікування хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей з синдромом сухого ока (ССО) шляхом вивчення особливостей його патогенезу – стану сльозової продукції, основних компонентів і ферментів сльози, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту сльози.

Клінічні дослідження були проведені на 95 очах (55 пацієнтів) із рубцевими наслідками важких опіків та з синдромом сухого ока. Біохімічні дослідження сльози проведено у 26 пацієнтів з важкими наслідками опіку очей та з синдромом сухого ока.

Гістоморфологічні дослідження біоптатів рубцевої кон'юнктиви або пересадженої на очне яблуко слизової губи проведені у 15 хворих.

Були використані наступні методи досліджень:

клінічні – визначення кількості сльози за результатами теста Ширмера 1 і 2; біохімічні – визначення в сльозі загального білка, ліпідів, муцина, активності основних ферментів, рівня продуктів перекисного окислення і антиоксидантного захисту сльози; гістоморфологічні дослідження біоптатів рубцевої кон'юнктиви і пересадженої на очне яблуко слизової губи; статистичні.

При біохімічних дослідженнях в сльозі вимірювали вміст основних компонентів сльози (муцину, ліпідів і білків), рівень тканинних ферментів (кислої фосфатази, сукцинатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), перекисного окислення ліпідів (малонового

діальдегіда, дієнових кон'юнгатів) і антиоксидантного захисту (супероксидисмутази, каталази і глутатіонпероксидази).

При гістоморфологічних дослідженнях біоптатів рубцевої кон'юнктиви і пересадженої слизової губи вивчали наявність та стан в біоптатах залоз Бехера і наявність запальних явищ.

Статистичний аналіз результатів: програма Statistica 7.0, Statsoft.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після тяжких опіків очей, ускладнених ССО, середні показники сумарної сльозової продукції (проба Ширмера–1) склали 5,01 мм, (при нормі в 15 мм), а основної сльозової продукції (проба Ширмера–2) – 4,79 мм, що свідчить про тяжкий ступінь ССО.

Встановлено, що показники сумарної сльозової продукції у хворих з післяопіковими змінами кон'юнктиви та ССО залежали від площі сформованого симблефарону: 9,51 мм – при частковому симблефароні, який займав 1/4-1/2 площі кон'юнктиви та 6,11 мм – при обширному чи повному симблефароні, тобто який займав всю чи майже всю кон'юнктиву – 3/4-4/4 її площі, а також – від площі слизової губи, пересадженої на очне яблуко при усуненні симблефарона: 8,61 мм – при 1/4-2/4 площі заміщеної кон'юнктиви і 4,30 мм – при площі 3/4-4/4 заміщеної кон'юнктиви.

Проведеними нами вперше біохімічними дослідженнями основних компонентів сльози та її тканинних ферментів виявлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після тяжких опіків очей з ССО спостерігається як кількісне їх зменшення, так і розбалансованість нормального співвідношення між ними, що свідчить не тільки про низьку продукцію основних компонентів сльози, а і про зміну її якості у цих хворих:

- в досліджуваній сльозі виявлено суттєве підвищення білків (на $38,2 \pm 2,56$ %, $p < 0,01$), зниження тіолових з'єднань (на $21,8 \pm 5,47$ %, $p < 0,05$) і накопичення дисульфідних груп (на $25,2 \pm 1,73$ %, $p < 0,01$), що свідчить про зміни структурно-функціональних властивостей білків;

- виявлено зниження муцина (на $31,3 \pm 0,27$ %, $p < 0,01$), що свідчить про

порушення його продукції клітинами Бехера;

- ліпідів в сльозі не було виявлено, що свідчить про їх відсутність або про дуже низький вміст через суттєве зниження функції мейбомієвих залоз і високий рівень процесів пероксидації в сльозі;

- виявлено суттєве підвищення концентрації кислої фосфатази (на 47 %), сукцинатдегідрогенази (на 29 %), лактатдегідрогенази (на 38 %), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (на 33 %), що свідчить про значне порушення клітинних і субклітинних мембранних структур в тканинах рогівки і кон'юнктиви;

- виявлено збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду – на 54 %, дієнових кон'югатів – на 36,5 %) і зниження активності показників антиоксидантної системи (супероксиддисмутази – на 18,5 %, каталази – на 27 %), глутатіонпероксидази – на 33,5 %), що свідчить про значне порушення процесів перекисного окислення ліпідів та детоксикації продуктів пероксидації у цих хворих.

Гістоморфологічними дослідженнями біоптатів рубцевої кон'юнктиви і пересадженої на очне яблуко, при усуненні симблефарона, слизової губи у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після тяжких опіків очей з ССО вперше об'єктивно доведено, що причиною ССО у таких хворих є рубцювання і загибель сльозопродукуючих келихоподібних залоз Бехера, наявність запалення і фібротизації кон'юнктивальної стріми.

Всі проведені вище дослідження свідчать про тяжкий ступінь ССО у цих хворих, тобто про кон'юнктивально-рогівковий ксероз.

Проведене комплексне лікування хворих з кон'юнктивально-рогівковим рубцевим ксерозом очей¹ з включенням речовин, що замінюють сльозу (гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою); проведення протизапальної,

¹ тут і далі по тексту дисертації під застарілим терміном «ксероз» ока слід розуміти «синдром сухого ока» важкого ступеня. Теж саме відноситься до наших публікацій за темою дисертаційної роботи.

дестрофічної, кераптопротекторної і антиоксидантної терапії, що направлена на зменшення запального процесу, нормалізацію основних компонентів сльози і всіх видів метаболізму в тканинах ока дозволила підвищити сльозову продукцію, зменшити сухість ока і кількість суб'єктивних скарг, підвищити гостроту зору у хворих з кон'юнктивально-рогівковим ксерозом очей.

Вперше встановлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей, ускладнених ССО, відзначається значне зменшення сльозової продукції. Середні показники сумарної сльозової продукції склали $(5,01 \pm 3,3)$ мм, а основної – $(4,79 \pm 3,73)$ мм, що свідчить про важкий ступінь ССО.

Вперше встановлено, що ступінь тяжкості ССО у хворих з рубцевими наслідками важких опіків залежить від площі утвореного симблефарона або площі пересадженої слизової губи після його усунення – чим більші розміри симблефарона або площа пересадженої слизової, тим більша ступінь сухості ока. Так, при частковому симблефароні, що займає 1/4-2/4 площі кон'юнктиви, показники сльозової продукції були 9,51 мм, а при обширному або повному симблефароні, що займає 3/4-4/4 площі кон'юнктиви – 6,11 мм; при площі пересадженої слизової губи (заміщеної рубцевої кон'юнктиви) 1/4-2/4 - 8,61 мм, а при 3/4-4/4 площі заміщеної кон'юнктиви – 4,3 мм.

У хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей, ускладнених ССО вперше виявлено не тільки зниження сльозової продукції, але і якісні зміни складу основних компонентів сльози (загального білка, ліпідів і муцину), та активність тканинних ферментів сльози, підвищення перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту сльози, що свідчить про глибокі патологічні порушення складу сльози та її якості:

- підвищення загального білка (в середньому на 30 %), суттєве зниження рівня тіолових сполук (в середньому на 21,8 %), та накопичення дисульфідних груп (в середньому на 25 %) свідчить про суттєве порушення їх

кількісних співвідношень та зміни структурно-функціональних властивостей білків у сльозі;

- зниження рівня муцину в сльозовій рідині (на 31 %) свідчить про порушення його продукції келихоподібними клітинами Бехера;

- відсутність ліпідів в сльозі свідчить про порушення функції мейбомієвих залоз;

- істотне підвищення активності кислій фосфатази на 47 %, сукцинатдегідрогенази на 29 %, лактадегідрогенази на 38 %, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази на 33 % свідчить про значне порушення цілісності клітинних і субклітинних мембранних структур у тканинах рогівки і кон'юнктиви при ССО;

- збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду – на 54 %, дієнових кон'югатів – на 36,5 %) та зниження активності показників антиоксидантної системи (супероксиддисмутази – на 18,5 %, каталази – на 27 %, глутатіонпероксидази – на 33,5 %), що свідчить про значне порушення процесів перекисного окислення ліпідів і детоксикації продуктів пероксидації у цих хворих.

Вперше гістологічно доведено, що на очах з рубцевими наслідками важких опіків є зменшення продукції сльози внаслідок загибелі келихоподібних клітин Бехера, а також наявність хронічного запалення і фібротизації кон'юнктиви, які є причиною ССО.

Запропоновано методи комплексного лікування хворих з рубцевими наслідками тяжких опіків очей з ССО шляхом проведення комплексного лікування:

- а) постійне застосування замінювачів сльози та стимулюючих препаратів, спрямованих на компенсацію нестачі сльози та її основних компонентів;

- б) проведення протизапальної та антиоксидантної терапії, спрямованої на зменшення запального процесу і підвищення відновлювальних та репаративних процесів в тканинах ока, а також нормалізацію основних

компонентів сльози і порушень метаболізму в тканинах ока.

Застосування комплексного лікування хворих з рубцевими наслідками опіків очей з ССО дозволило підвищити сльозову продукцію в середньому з 5,0 до 6,1 мм і гостроту зору з 0,14 до 0,19, що дозволяє рекомендувати таке лікування з врахуванням важкості ССО і індивідуальних особливостей хворих 2-3 рази на рік.

Ключові слова: синдром сухого ока, ксероз ока, наслідки тяжких опіків очей, симблефарон, компоненти сльози (білок, муцин, ліпіди), тканинні ферменти сльози, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний стан.

SUMMARY

Amjad Albin. Optimization treatment for patients with dry eye syndrome and conjunctival and corneal scarring after severe eye burns. – Qualification scientific work. Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by speciality 14.01.18 – ophthalmology. – SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine», Odesa, 2024.

The dissertation is devoted to optimizing treatment for patients with dry eye syndrome (DES) and conjunctival and corneal scarring after severe eye burns by studying the features of its pathogenesis - the state of tear production, its main components and enzymes, lipid peroxidation and antioxidant protection of the tear.

Clinical examinations were performed in 95 eyes (55 patients) with scars after severe eye burns (symblepharon, leukoma) and dry eye syndrome.

Clinical biochemistry test was performed in 26 patients with severe eye burns and dry eye syndrome.

Histomorphological investigations as biopsy of scarred conjunctiva or transplanted mucous membrane was performed in 15 patients (condition of the cornea, conjunctival and lacrimal ducts), visual acuity and visual field examinations, Schirmer-1 and Schirmer-2 tests (condition of tear production before

and after treatment). Lacrimal system (mucin, lipids and proteins), the level of tissue enzymes (acid phosphatases, succinate dehydrogenases, lactate dehydrogenases, glucose-6-phosphate dehydrogenase), lipid peroxidation (malon dialdehyde, dienoconjugates) and antioxidant protection (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase) were investigated during clinical biochemistry tests.

The condition of Becher's gland and inflammation occurrence were examined during biopsy of conjunctival scarring and transplanted mucous lip.

Statistical analysis of the results: Statistica 7.0 program, Statsoft.

The performed study shown occurrence of severe DES signs in patients with conjunctival scars after severe eye burn in accordance with average indicators of total tear production (Schirmer's test 1) were more than 5.01 mm, (in case of the norm of 15 mm), and the main tear production (Schirmer's test 2) – 4.79 mm.

Established that the indicators of total tear production in patients with conjunctival scars after severe eye burn depended on the formed symblepharon's area : 9.51 mm – in case of partial abnormal adhesion, covered 1/4-1/2 of the conjunctiva ; and 6.11 mm – in case of complete adhesion, as well as from the area of the mucous membrane graft after symblepharon removal: 8.61 mm – with 1/4-2/4 of the area of the replaced conjunctiva and 4.30 mm – with the area of 3/4-4/4 of the replaced conjunctiva. Clinical biochemistry test of the main components of tear and lacrimal enzymes have shown their quantitative decrease and the imbalance of the normal ratio between them as well as the change in its quality in patients with conjunctival scarring and dry eye syndrome after severe eye burns:

- significant increase proteins ($38.2 \pm 2.56\%$, $p < 0.01$), thiol containing compounds reduce (by $21.8 \pm 5.47\%$, $p < 0.05$) and disulfide groups accumulation ($25.2 \pm 1.73\%$, $p < 0.01$), changes in the structural and functional properties of proteins;

- mucin decrease was detected (by $31.3 \pm 0.27\%$, $p < 0.01$), that confirmed insufficient mucin production by Becher cells;

- lipids were not observed in the tears, or there was very low lipid content due to significant decrease in the meibomian glands function and high level of peroxidation in the tear;

- a significant increased concentration of acid phosphatase (by 47%), succinate dehydrogenase (by 29%), lactate dehydrogenase (by 38%), glucose-6-phosphate dehydrogenase (by 33%) have confirmed a significant damage of cellular and subcellular membrane structures in tissues of the cornea and conjunctiva;

- increased level of lipid peroxidation products (malondialdehyde - by 54%, diene conjugates - by 36.5%) was observed and antioxidant activity decrease (superoxide dismutase - by 18.5%, catalase - by 27%), glutathione peroxidase - 33.5%), that indicated a significant lipid metabolism disorders and detoxification of peroxidation products in these patients.

Histomorphological investigations of conjunctival scars and transplanted mucous lip during symblepharon removal in patients with conjunctival scars after severe eye burn proved that the occurred inflammation and fibrotization of the conjunctival stroma and necrocytosis of Becher's cells have caused dry eye syndrom. All the above examinations have shown the severe DES (conjunctival-corneal xerosis).

There was proved that the cause of DES in patients with conjunctival scars after severe eye burns was scarring and the death of tear-producing cells Becher's goblet glands death, inflammation and conjunctival stroma fibrosis in accordance with performed biopsy.

All performed examinations have shown severe degree dry eye syndrome in all patients. Comprehensive treatment of patients with conjunctival-corneal cicatricial xerosis of the eyes with the inclusion of substances that replace tear (carbomer gel and dextran with hypromellose); as well as anti-inflammatory, keratoprotective and antioxidant therapy, aimed to reduce the inflammatory process and normalize the main components of tears and all types of metabolism in eye tissues, as a result made it possible to increase tear production, reduce

dryness in the eye the number of subjective complaints, and improve visual acuity in patients with conjunctival-corneal xerosis of the eye.

For the first time, it was observed significant decrease conjunctival fluid secretion in all patients with conjunctival and corneal scars after severe eye burn, complicated by DES. The sum indicators of the tear volume were (5.01 ± 3.3) mm, and the main (4.79 ± 3.73) mm, that confirmed diagnosis severe dry eye.

For the first time was established that the degree of severe DES in patients with scarring effects of severe burns was depended on the adhesion area or the area of the transplanted mucous lip after symblepharon removal - the larger size of the symblepharon or the area of the transplanted lip mucosa, the greater is degree of dry eye was observed. Thus, tear volume was 9.51 mm in case of partial symblepharon (adhesion of 1/4-2/4 the conjunctiva) and 6.11 mm in case of complete symblepharon (adhesion 3/4-4/4 of the conjunctiva) 8.61 mm in case of the area of the transplanted mucous lip (replaced cicatricial conjunctiva) 1/4-2/4; 4.3 mm in case of total symblepharon (3/4-4/4 of the area replaced conjunctiva).

Deep pathology of tear composition and lacrimal quality were observed; also qualitative changes of the main components of tear (total protein, lipids and mucin), tissue enzymes activity, increase of peroxide oxidation of lipids and decrease of lacrimal antioxidant protection in patients with corneal scarring after severe eye burns, complicated by DES:

- an increase total protein (average by 30%), a significant decrease in the level of thiol compounds (average by 21.8%), and the accumulation of disulfide groups (on average by 25%) indicates a significant violation of their quantitative ratios and changes in structural and functional properties of proteins in tear;

- decreased mucin in the lacrimal fluid (by 31%) indicated to reduced levels of the goblet cell-specific mucin;

- lipid's absence indicates to disorders of meibomian gland functions;

- a significant increase in the activity of acid phosphatase by 47%, succinate dehydrogenase by 29%, lactate dehydrogenase by 38%, glucose-6-phosphate dehydrogenase by 33% indicates a significant disorders of the integrity

of cellular and subcellular membrane structures in corneal and conjunctival tissues in case of DES;

- increased level of lipid peroxidation products (malondialdehyde - by 54%, diene conjugates - by 36.5%) was observed and antioxidant activity decrease (superoxide dismutase - by 18.5%, catalase - by 27%), glutathioneperoxidase - 33.5%), that indicated a significant lipid metabolism disorders and detoxification of peroxidation products in these patients.

Histomorphological investigations of conjunctival scars and transplanted mucous lip during symblepharon removal in patients with conjunctival scars after severe eye burn proved that the occurred inflammation and fibrotization of the conjunctival stroma and necrocytosis of Becher's cells have caused dry eye syndrome.

All the above examinations have shown the severe DES (conjunctival-corneal xerosis).

There were proposed methods of complex treatment of patients with scarring with DES after severe eye burns by following methods:

a) constant use of tear substitutes and stimulating drugs aimed to compensate decreased conjunctival fluid secretion;

b) to perform anti-inflammatory and antioxidant therapy aimed to reduce the inflammatory process and increase restorative and reparative processes in eye tissues, as well as normalization of the main tear components and metabolic disorders in eye tissues.

The use of complex treatment of patients with DES after severe eye burn scars have increased tear production from 5.0 to 6.1 mm on average and to increased visual acuity from 0.14 up to 0.19, allowed recommend the above method of treatment for patients with individual characteristics and patients with severe DES 2-3 times per year.

Key-words: dry eye syndrome, eye xerosis, consequence after severe eye burns, symblepharon; lacrimal components (protein, mucin, lipids), tissue enzymes, lipid peroxidation, antioxidant activity.

**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Якименко С. А. Активность ферментов в слезной жидкости у больных с тяжелыми последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 2. – С. 22-26 (автором особисто було проведено збір матеріалу, оцінку та статистичну обробку отриманих даних та написання статті).

2. Якименко С. А. Определение уровня защитных компонентов слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями ожогов глаз и явлениями синдрома сухого глаза / С. А. Якименко, Амжад Альбин, С. Г. Коломийчук // Офтальмол. журн. – 2014. – № 3. – С. 19-23 (автором особисто було проведено збір матеріалу, його аналіз, статистичну обробку одержаних результатів та написання статті).

3. Якименко С. А. Исследование продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 4. – С. 14-18 (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень, зборі первинного матеріалу, аналізі матеріалу, статистичній обробці одержаних результатів та формулюванні висновків).

4. Якименко С. А. Исследование антиоксидантного потенциала слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз, осложненных синдромом сухого глаза, и возможности его коррекции / С. А. Якименко, С. Г. Коломийчук, Амжад Альбин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (22). – С. 107-115 (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень та лікуванні хворих, статистичній обробці та аналізі матеріалу, формулюванні висновків)

5. Якименко С. А. Состояние слезопродукции у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз и

изучение возможности лечения синдрома сухого глаза у этих больных / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2015. – № 1. – С. 5-8 (автором особисто проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу, написано статтю).

6. Якименко С. А. Морфологическая характеристика конъюнктивы и слизистой оболочки губы у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз после реконструктивно-пластических операций / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Амжад Альбин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (24). – С. 30-36 (автор брав участь в зборі первинного матеріалу, клінічному обстеженні хворих, аналізі матеріалу та узагальненні висновків).

7. Якименко С. А. Оптимизация лечения синдрома сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2021. – № 2. – С. 36-39. (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень та лікуванні пацієнтів, зборі матеріалу та його статистичній обробці, формулюванні висновків).

8. Якименко С. А. Особенности ферментативных свойств слезной жидкости у больных с последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 року : матеріали. – Одеса, 2014. – С.135.

9. Якименко С. А. Клинико-морфологическая оценка синдрома сухого глаза после реконструктивно-пластических операций у больных с последствиями тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Амжад Альбин // Філатовські читання – 2015 : науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова : матеріали. – Одеса, 2015. – С.88-89.

10. Якименко С. А. Синдром сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Філатовські читання – 2015 : науково-практ.

конф. з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова : матеріали. – Одеса, 2015. – С.90.

11. Альбін Амжад. Стан ліпідного обміну в слъзовій рідині при лікуванні хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока / Амжад Альбін, С. А. Якименко // Лютневі зустрічі з офтальмології : наук.-практ. конф., 3–4 лютого 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 3–4.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СИНДРОМ СУХОГО ОКА ПРИ НАСЛІДКАХ ВАЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1. Причина виникнення та прояву синдрому сухих очей. Класифікація синдрому сухого ока	26
1.2. Методи діагностики та лікування синдрому сухого ока	38
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1. Клінічні групи хворих	43
2.2. Розподіл хворих по підгрупах	44
2.3. Дослідження сльозопродукції	45
2.4. Біохімічні дослідження	45
2.5. Гістоморфологічні дослідження	53
2.6. Методи лікування хворих	54
2.7. Методи статистичної обробки	54
РОЗДІЛ 3. СТАН СЛЬОЗОВОЇ ПРОДУКЦІЇ У ХВОРИХ З РУБЦЕВИМИ ЗМІНАМИ КОНЬ'ЮНКТИВИ І РОГІВКИ ПІСЛЯ ВАЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА У ЦИХ ХВОРИХ	56
3.1. Стан сльозової продукції у хворих з рубцевими наслідками опіків очей залежно від площі симблефарона або пересадженої слизової губи до і після лікування	59
3.2. Ефективність застосування деяких сльозових замінювачів при ССО у хворих з рубцевими наслідками опіків очей і ксерозом очей	67
РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ, ТКАНИННИХ ФЕРМЕНТІВ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЛЬОЗИ У ХВОРИХ З	

РУБЦЕВИМИ ЗМІНАМИ КОНЬ'ЮНКТИВИ ПІСЛЯ ТЯЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ.....	73
4.1. Вміст тілових і дисульфідних груп білків в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	74
4.2. Вміст муцину і загального білка в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	76
4.3. Активність кислої фосфатази і сукцинатдегідрогенази в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	79
4.4. Активність лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	81
4.5. Дослідження продуктів перекисного окислення ліпідів в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	83
4.6. Активність антиоксидантних ферментів в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	85
4.7. Кореляційна залежність між активністю антиоксидантних ферментів і показниками процесів ПОЛ в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока	88
РОЗДІЛ 5. ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОНЬ'ЮНКТИВИ І ПЕРЕСАДЖЕНОЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГУБИ У ХВОРИХ З РУБЦЕВИМИ НАСЛІДКАМИ ТЯЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ.....	93
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	104
ВИСНОВКИ.....	120
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	123
Додаток 1.....	138
Додаток 2.....	141
Додаток 3.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ССО – синдром сухого ока

СО – сухе око

КО – ксероз ока

КРКО – кон'юнктивально-рогівковий ксероз очей

КГ – контрольна група (хворі)

ДГ – досліджувана група (хворі)

КФ – кисла фосфатаза

СДГГ – сукцинатдегідрогеназа

ЛДГГ – лактатдегідрогеназа

Г-6-ФДГГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

АОФ – антиоксидантні ферменти

СОД – супероксиддисмутаза

ГП – глутатіонпероксидаза

ДК – дієнові кон'югати

МДА – малоновий діальдегід

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

В останні роки вивченню різних аспектів синдрому сухого ока присвячено значну кількість досліджень як за кордоном, так і в нашій країні [6, 18, 19, 21, 27, 80, 86, 100, 104, 128].

Сльозова рідина, яка знаходиться в кон'юнктивальній порожнині і зволожує очне яблуко, в нормі виробляється постійно в достатній кількості і має багатоконпонентний біохімічний склад. Вона включає в себе секрет ряду залоз. Основну роль в продукції сльози відіграють різні сльозові залози, які представлені головною сльозовою залозою та додатковими сльозовими залозами Краузе і Вольфрінга. Крім того, у формуванні сльози беруть участь мейбомієві залози, келихоподібні клітини Бехера, залози Цейса, Молля і Манца, Крипти Генле. Майже всі додаткові сльозові залози знаходяться в кон'юнктиві, а мейбомієві залози, Молля і Цейса – в товщі краю повік [6, 7, 11, 23].

Головна сльозова залоза продукує в основному рідкі водно-білкові фракції сльози і забезпечує лише рефлекторну сльозотечу. Додаткові сльозові залози, одночасно зі сльозою, продукують ще і муцин, який формує 0,5 % товщі сльозової плівки. Найбільше значення в секретії ліпідів сльози мають мейбомієві залози, сальні залози Цейса і видозмінені потові залози Молля, які відкриваються в міжреберний простір повік. Ці компоненти сльози забезпечують ряд її специфічних функцій, структуру і функцію сльозової плівки на поверхні ока. Порушення складу, структури і функції сльозової плівки призводить до розвитку так званого синдрому сухого ока.

Біохімічний склад сльози дуже складний і ще до кінця не вивчений. Основними компонентами сльози є: ліпідний – це зовнішній шар сльозової плівки, що формується за рахунок секрету мейбомієвих залоз, він оберігає око від висихання (випаровування) рідкої частини сльози, в його формуванні беруть участь також залози Цейса і Молля; водно-білковий – це середній шар

сльозової плівки, що формується за рахунок секрету сльозових залоз (головної і додаткових), він зволожує поверхню ока. Внутрішній шар – муциновий, який формується в основному додатковими сльозовими залозами Краузе, Волфрінга та келихоподібними клітинами Бехера. Основна його функція – надання епітелію гідрофільних властивостей, завдяки чому сльозова плівка міцно утримується на поверхні епітелію рогівки і кон'юнктиви повік [6, 7, 11].

Ці біохімічні субстанції забезпечують цілий ряд специфічних функцій сльози. В цілому сльоза виконує ряд найважливіших фізіологічних функцій. Всі вони реалізуються тоді, коли не порушений взаємозв'язок між її шарами, складом сльози та її кількістю. Порушення взаємозв'язку цих компонентів призводить до важких уражень поверхні ока, які можуть стати причиною погіршення зору і сліпоти, або ускладнюють перебіг інших патологічних процесів в оці, або призводять до розвитку «кон'юнктивально-рогівкового ксерозу» ока [5, 6, 8, 13].

Часто синдром сухого ока спостерігається у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей, однак у літературі, крім констатації даного факту, ми не знайшли робіт як з вивчення причин, клініки та патогенезу захворювання, так і про можливості його лікування.

В основному це роботи, присвячені вивченню ефективності різних препаратів, що замінюють сльозу при ССО [5, 9, 17, 19].

Тому вивчення патогенезу ССО при рубцевих наслідках важких опіків очей і розробка більш ефективних методів лікування таких хворих є важливим завданням клінічної офтальмології.

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки після важких опіків очей з синдромом сухого ока шляхом вивчення особливостей його патогенезу – стану сльозової продукції, основних компонентів і ферментів сльози, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту сльози та гістоморфологічних досліджень кон'юнктиви.

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан сльозової продукції у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей та синдромом сухого ока до і після усунення рубцевих змін кон'юнктиви (симблефарона) з пересадкою аутослизової губи.

2. У хворих з рубцевими наслідками опіків очей і ССО вивчити вміст основних компонентів сльози (загального білка, ліпідів, муцину), продуктів перекисного окислення ліпідів, активність ферментів і стану антиоксидантної системи сльози та їх роль в патогенезі синдрому сухого ока.

3. Гістоморфологічно дослідити стан келихоподібних клітин Бехера в рубцевій кон'юнктиві та слизовій губи.

4. Вивчити ефективність застосування сльозозамінюючих препаратів гідроксіпропілметилцелюлози і очного гелю карбомеру в лікуванні ССО у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей.

Об'єкт досліджень: синдром сухого ока при рубцевих змінах кон'юнктиви та рогівки після важких опіків очей.

Предмет дослідження: стан сльозової продукції, біохімічний склад сльози і гістоморфологічний стан рубцевої кон'юнктиви та слизової губи, раніше пересадженої на очне яблуко, у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та ССО після важких опіків очей.

Методи досліджень:

1. Клінічні – визначення кількості сльози за результатами теста Ширмера 1 і 2.

2. Біохімічні – визначення в сльозі загального білка, ліпідів, муцина, активності основних ферментів, рівня продуктів перекисного окислення і антиоксидантного захисту сльози.

3. Гістоморфологічні дослідження біоптатів рубцевої кон'юнктиви і пересадженої на очне яблуко слизової губи.

4. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 7 (StatSoft). Для оцінки кількісних показників розраховували середні значення величин (M) та їх стандартні відхилення

(SD). Для оцінки відмінностей у двох групах було використано t-критерій Стьюдента (в разі аналізу даних до і після лікування – t-критерій для пов'язаних вибірок) з попередньою оцінкою нормального розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. При оцінці кількісних показників більше, ніж в двох групах було використано критерій Крускала-Уолліса, а також непараметричний критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Кореляційний аналіз було проведено з використанням критерію Спірмена і χ^2 . У всіх випадках достовірним вважали рівень значення $p < 0,05$.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей, ускладнених ССО, відзначається значне зменшення сльозової продукції. Середні показники сумарної сльозової продукції (проба Ширмера-1) склали $(5,01 \pm 3,3)$ мм, а основної (проба Ширмера-2) – $(4,79 \pm 3,73)$ мм, що свідчить про важкий ступінь ССО.

Вперше встановлено, що ступінь тяжкості ССО у хворих з рубцевими наслідками важких опіків залежить від площі утвореного симблефарона або площі пересадженої слизової губи після його усунення – чим більші розміри симблефарона або площа пересадженої слизової, тим більший ступінь сухості ока. Так, при частковому симблефароні, що займає 1/4-2/4 площі кон'юнктиви, показники сльозової продукції були 9,51 мм, а при обширному або повному симблефароні, що займає 3/4-4/4 площі кон'юнктиви – 6,11 мм; при площі пересадженої слизової губи (заміщеної рубцевої кон'юнктиви) 1/4-2/4 – 8,61 мм, а при 3/4-4/4 площі заміщеної кон'юнктиви – 4,3 мм.

Вперше у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей, ускладнених ССО, виявлено не тільки зниження сльозової продукції, але й якісні зміни складу основних компонентів сльози (загального білка, ліпідів і муцину) та активність тканинних ферментів сльози, підвищення перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту сльози, що свідчить про глибокі патологічні порушення складу сльози та її якості:

- підвищення загального білка (в середньому на 38,2 %), зниження рівня тіолових сполук (в середньому на 21,8 %) та накопичення дисульфідних груп (в середньому на 25,2 %) свідчать про значне порушення їх кількісних співвідношень та зміни структурно-функціональних властивостей білків у сльозі;

- зниження рівня муцину в сльозовій рідині (на 31 %) свідчить про порушення його продукції келихоподібними клітинами Бехера;

- відсутність ліпідів в сльозі свідчить про порушення функції мейбомієвих залоз;

- істотне підвищення активності кислій фосфатази на 47 %, сукцинатдегідрогенази на 29 %, лактадегідрогенази на 38 %, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази на 33 % свідчить про значне порушення цілісності клітинних і субклітинних мембранних структур у тканинах рогівки і кон'юнктиви при ССО;

- збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду на 54 %, дієнових кон'югатів на 36,5 %) та зниження активності показників антиоксидантної системи (супероксиддисмутази – на 18,5 %, каталази – на 27 %, глутатіонпероксидази – на 33,5 %) свідчать про значне порушення процесів перекисного окислення ліпідів і детоксикації продуктів пероксидації у цих хворих.

За даними гістологічних досліджень вперше встановлено, що на очах з рубцевими наслідками важких опіків відбувається загибель келихоподібних клітин Бехера, що призводить до зменшення продукції сльози та до хронічного запалення і фібротизації кон'юнктиви, які є причинами ССО.

Відмінності одержаних результатів від відомих раніше

Нами вперше проведено клінічні, гістоморфологічні та біохімічні дослідження з вивчення ССО у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей, в тому числі залежно від площі рубцювання кон'юнктиви (площі утвореного симблефарона) або площі пересаженої слизової губи у віддалені терміни після усунення цих рубцевих змін

кон'юнктиви. Такі дослідження в науковій літературі на сьогоднішній день відсутні.

Незважаючи на багаточисленні дослідження щодо вивчення етіопатогенетичних особливостей ССО у різних групах пацієнтів, розробці стандартів діагностики та засобів сльозозамінної терапії [6, 13, 15, 24, 35, 121], залишаються відкритими питання стосовно клінічних проявів ССО за умови важкої та дуже важкої стадій [43] та патогенетично обґрунтованих методів його лікування.

В наш час в науковій літературі мало приділяється уваги вивченню патогенезу тяжких та особливо тяжких форм ССО. Є лише поодинокі роботи щодо його лікування, в основному медикаментозного, шляхом застосування сльозозамінних рідин або хірургічних методів, спрямованих на ускладнення відтоку сльози з кон'юнктивної порожнини. До того ж робіт з вивчення стану сльозової продукції на очах з рубцевими наслідками важких опіків або після їх усунення в науковій літературі ми не виявили. Зустрічається тільки наявність ССО на таких очах [6, 7, 8, 57].

Слід зазначити, що результати лікування ССО – як хірургічного, так і терапевтичного у вигляді інстиляцій сльозозамінних препаратів – добре вивчені при легкому та середньому ступенях ССО [17, 19, 88, 90] на відміну від тяжких ступенів, які ще залишаються не вивченими.

Таким чином, вивчення патогенезу ССО при важких рубцевих наслідках опіків очей та дослідження патогенетично обґрунтованих методів лікування являється актуальним завданням для клінічної офтальмології.

Особистий внесок здобувача

Вибір теми дисертації та спрямованість дослідження належать науковому керівнику, д.мед.н., професору Якименко С. А. Дисертантом самостійно проведено інформаційний та патентний пошук, аналіз наукової літератури. Спільно з науковим керівником визначено методологію роботи, мету та завдання дослідження. Автором самостійно проведено офтальмологічне обстеження пацієнтів, обробку та аналіз результатів обстеження, забір

матеріалу для біохімічних та гістоморфологічних досліджень, підготовку матеріалів для публікації та написання дисертаційної роботи. Аналіз результатів, наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації обговорені та сформульовані спільно з науковим керівником, д.мед.н., професором Якименко С. А.

Клінічні дослідження проведені у відділі післяопераційної патології ока, біохімічні дослідження проведені спільно з науковим співробітником Коломійчуком С. Г. та старшим лаборантом Пархоменко Т. В. в лабораторії біохімії, гістоморфологічні дослідження – спільно з к.мед.н. Артемовим О. В. в лабораторії патоморфології та імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

Апробації матеріалів дисертації

Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на XIII з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2014), науково-практичній конференції офтальмологів «Філатовські читання» (Одеса, 2015), науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмологією» (Одеса, 2021), засіданнях Одеського наукового товариства офтальмологів (2015), засіданнях вченої ради ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (2016, 2017, 2020).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 142 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: вступ, шість розділів власних досліджень, висновки, список використаних літературних джерел (містить 131 найменування, представлений на 15 сторінках) та 3 додатки, що займають 5 окремих сторінок. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 13 рисунками, з них 4 таблиці та 4 рисунки займають 4 окремі сторінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота була фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» «Розробити нові аналоги донорської рогівки людини на основі колагену та кріоліофілізованої рогівки свині та вивчити можливості їх застосування в якості матеріалу для кератопластики при виразках та помутніннях рогівки опікової та іншої етіології», 2014-2016 рр. (№ держреєстрації 0114U2515), в якій дисертант був співвиконавцем.

Практичне значення одержаних результатів

Застосування у хворих з рубцевими наслідками опіків очей з ССО комплексного лікування із включенням сльозозамінних препаратів приводить до підвищення сльозової продукції в середньому з 5,0 до 6,1 мм і підвищення гостроти зору з 0,14 до 0,19, що дозволяє рекомендувати таке лікування у даних хворих 2-3 рази на рік.

Впровадження в практику

Результати роботи впроваджено у відділі післяопікової патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

РОЗДІЛ 1

СИНДРОМ СУХОГО ОКА ПРИ НАСЛІДКАХ ВАЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

До синдрому сухого ока відносять комплекс клініко-функціональних ознак висихання (ксерозу) поверхні рогівки і кон'юнктиви внаслідок тривалого порушення стабільності сльозової плівки, що покриває рогівку. Синдром сухого ока сьогодні є досить частою причиною хронічного подразнення ока, запальної ін'єкції судин кон'юнктиви і, відповідно, «червоного ока». Це захворювання характеризується, головним чином, великою кількістю суб'єктивних симптомів при відносно менш виражених об'єктивних ознаках. Разом з тим, ксеротичні процеси в рогівці і кон'юнктиві, властиві синдрому сухого ока, призводять до зниження зору та сліпоти і часто досягають такої виразності, коли доводиться робити екстренні хірургічні втручання для збереження зорових функцій та очного яблука пацієнта.

1.1. Причина виникнення та прояву синдрому сухих очей.

Класифікація ССО

Синдром сухого ока може бути самостійною патологією, а також може бути одним з основних проявів певних захворювань. Людину з синдромом сухого ока турбують відчуття чужорідного тіла («піску») в очах, печіння, свербіж, сухість, реакція на світло, швидка стомлюваність при читанні, перегляді телевізора, біль в очах.

Синдром сухого ока супроводжується надзвичайною різноманітністю симптомів, у кожної людини скарги будуть свої. При цьому може відзначатися невелике почервоніння кон'юнктиви (явища кон'юнктивіту), іноді в куточках очей утворюються скоринки. Синдром сухого ока може

спостерігатися у хворих з фолікулярним кон'юнктивітом, в цьому випадку на кон'юнктиві очей є невеликі горбки-фолікули. Якщо хворого часто турбує сухість очей, він може їх терти, стимулюючи сльозовиділення, що буде призводити до мікротравмування повік і розвитку їх запалення - блефариту. Відчуття сухості в очах посилюється в суху і вітряну погоду. Такі хворі добре відчують її зміни. Тепле, вологе повітря «подобається» їх очам, якщо в цей час не збільшується його загазованість (це стосується великих міст). Такі люди зазвичай погано переносять або не переносять взагалі сауни і парні, після їх відвідування, вони відзначають погіршення стану [6, 18, 19, 105].

Стосовно того, в який час доби відчуття сухості в очах найбільше, на це питання не можна відповісти однозначно. У одних хворих – це буде ніч і ранок, у інших – вечір. Іноді буває так, що сухість в очах змінюється сльозотечею (на холоді, при вітрі, після тривалої напруженої роботи), що теж призводить до багатьох незручностей. Це буває в тих випадках, коли причиною синдрому «сухих очей» є не абсолютна недостатність сльозової рідини, а порушення її якісного складу. Інша причина – дуже чутливі очі.

На міжнародному семінарі робочого комітету по сухому оку (DEWS) в 2007 році синдром сухого ока (ССО) був визначений як «багатофакторне захворювання сльозової рідини і поверхні ока, яке призводить до симптомів дискомфорту, порушення зору та нестабільності сльозової плівки з потенційним пошкодженням очної поверхні. Воно супроводжується збільшенням осмолярності сльозової плівки і запаленням очної поверхні» [125].

На міжнародному семінарі DEWS II в 2017 році визначення синдрому сухого ока було переглянуто, і цей патологічний стан був названий сухим оком, який став розглядатися як «багатофакторне захворювання поверхні ока, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки і супроводжується очними симптомами, в яких порушення стабільності слізної плівки і гіперосмолярність, запалення і пошкодження тканин поверхні ока, а також нейросенсорні порушення відіграють етіологічну роль [126]».

Мадридська потрійна класифікація (2005) [127] сухого ока виділяє наступні види синдрому сухого ока:

за етіопатогенезом – віковий; гормональний; фармакологічний; при патології імунної системи; при дефіциті харчування; інфекційного, запального генезу; травматичний; неврологічний;

за видом ураження слізних залоз – водно-білкова недостатність; недостатність жирового компоненту слезової плівки; недостатність слизового компоненту слезової плівки;

за тяжкістю захворювання – легкий ступінь, середньої тяжкості і тяжкий ступінь;

Деякі автори додатково виділяють також особливо тяжкий ступінь синдрому сухого ока [7, 20, 117, 125, 126].

Як видно з наведеної класифікації, за етіопатогенезом виділяють «травматичну» форму синдрому сухого ока, до якої, мабуть, можна віднести і ССО при наслідках опіків очей, хоча в окрему категорію він ніким не виділявся. У літературі є лише одне повідомлення, в якому мова йде про те, що синдром сухого ока у постраждалих з опіковою хворобою очей є наслідком ураження додаткових слезових залоз і клітин Бехера кон'юнктиви. Клінічно даний ССО характеризувався зниженням величин показників тестів Норна, Джонсона і проби Ширмера [6]. Автори вже називають тяжкі і найтяжчі ступені синдрому сухого ока рогівково-кон'юнктивальним ксерозом очей.

Наявність синдрому сухих очей призводить до зниження рівня життя, постійного відчуття дискомфорту в очах, що впливає на психоемоційний стан хворих, робить людей дратівливими.

Причини розвитку синдрому сухих очей можуть бути різноманітні: а) навантаження на очі при читанні і роботі за комп'ютером, що вимагають значної концентрації уваги; б) забрудненість повітря (великі міста, робота в запилених приміщеннях; в) куріння; г) сухе повітря в приміщеннях; д) носіння контактних лінз; е) неправильне харчування з недостатньою

кількістю вітамінів; ж) спадковість (це не причина, а додатковий фактор, який може перешкоджати або сприяти розвитку синдрому сухих очей); з) похилий вік; і) клімакс, менопауза, вагітність, годування грудьми; л) прийом деяких медикаментів (сечогінних, холіноблокаторів, антидепресантів, крапель від нежитю, бетаадреноблокаторів, аналгетиків); м) синдром і хвороба С'єгрена (синдром сухих очей в рамках хвороби); н) хронічний кон'юнктивіт різної етіології – алергічний, хламідійний (синдром в рамках хвороби) [5, 7, 18, 125, 126].

Рогівково-кон'юнктивальний рубцевий ксероз очей – це найбільш важка форма синдрому сухого ока. Причиною розвитку ксерозу очей можуть бути різні системні захворювання сполучної тканини: ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія, ексудативна мультиморфна еритема, аутоімунні форми дерматитів, пемфігус, трахома, розвиток гострої токсико-алергічної реакції на різні лікарські препарати, наприклад, антибіотики, сульфаніламідни та ін.

В офтальмології такий стан очей розвивається при синдромах Стівена-Джонсона, С'єгрена, Лаелла, пемфігоїдних ураженнях кон'юнктиви і рогівки. У гострій стадії ці захворювання починаються з висипань на шкірі і слизових оболонках рота, кон'юнктиві та інших органах у вигляді бульбашок, які розкриваються, утворюються ерозії, які поступово рубцюються. Таке рубцювання веде до прогресуючого виснаження секретії сльозових залоз і розвитку синдрому сухого ока [6].

Синдром Стівена-Джонсона відноситься до одного з найбільш важких алергічних станів, що розвивається за уповільненим типом реакції, проходить у вигляді важкого стану мультиморфної еритеми, при якій, крім ураження шкіри, в патологічний процес втягується слизова оболонка ротової порожнини та інших органів. Найчастіше спостерігається у осіб 20-40 років, причому у чоловіків зустрічається в 2 рази частіше, ніж у жінок. Ураження слизової оболонки очей призводить до хронічного блефариту, кон'юнктивіту, іридоцикліту, кератиту з ерозією і виразкою рогівки [42].

Синдром Ласелла – це гострий токсичний епідермальний некроліз, який починається з бульозного ураження шкіри і слизових, в т.ч. і очей, які потім виразкуються і рубцюються. Це важке захворювання, яке представляє собою токсико-алергічну реакцію на лікарські препарати (антибіотики, сульфаніламід, НПЗЗ). Має важкий перебіг та високий ступінь летальності [42].

Синдром С'єгрена – поєднання хронічного «сухого кератокон'юнктивіту» та наявності виділень у вигляді тягучих ниток, що розвивається внаслідок гіпофункції сльозової залози, з прогресуючим виснаженням секреції залоз шкіри і слизових в результаті чого настає рясне лущення, депігментація і екземоподібне подразнення шкіри, гіпотрофія слинних залоз. Страждають переважно жінки середнього віку. Він відноситься до системних захворювань, що асоціюються із захворюваннями поверхні ока [78].

Пемфігус – це група рідкісних хвороб шкіри і слизових, які викликають бульбашки на шкірі та слизових рота, стравоходу, дихальних шляхів, геніталій [81]. Бульбашки легко лопаються і залишають відкриті ранки, які можуть повільно кровоточити, нагноюватися. Захворювання може мати гострий початок з високою температурою, а також може призвести до летального результату або після субфебрильного початку перейти в підгострий перебіг. Точна причина захворювання невідома, можлива вірусна інфекція. Зазвичай зустрічається у людей віком від 30 до 60 років як чоловічої, так і жіночої статі.

У стадії рубцювання ці синдроми проходять приблизно однаково, і тому диференціювати їх один від одного не завжди можливо, орієнтиром може служити ретельно зібраний анамнез. Спочатку ці хворі лікуються у дерматолога, а до офтальмолога звертаються в стадії рубцювання, коли на перший план виходить ураження очей. Оскільки в стадії рубцювання диференціювати ці синдроми один від одного частіше неможливо, ми об'єднали їх в діагноз «кон'юнктивально-рогівковий рубцевий синдром» або

«ксероз ока». На наш погляд термін «рогівково-кон'юнктивальний ксероз», запропонований Бржеським В.В. і Сомовим Є.Є. (2003) [6] не відображає суті процесу, тому що першою вражається кон'юнктива, а не рогівка, тому цей синдром ми називаємо кон'юнктивально-рогівковим ксерозом очей.

У стадії рубцювання хворих спочатку починає турбувати сухість в очах, печіння, відчуття стороннього тіла, різи, слизові виділення, почервоніння очей. Але з пошкодженням рогівки її чутливість знижується, порушується трофіка – розвивається кератит, що призводить до помутніння рогівки, її васкуляризації, зниження гостроти зору. Рогівка може покритися виразками, аж до перфорації.

Процес рубцювання в кон'юнктиві, як правило, набуває хронічного прогресуючого перебігу. Спочатку з'являються спайки кон'юнктиви в склепіннях, що розростаються, наростають на склеру і рогівку, яка васкуляризується і мутніє. Процес призводить до утворення великого симблефарона, аж до повного зрощення повік з очним яблуком і може замурувати рогівку повністю.

Для лікування хворих з ксерозом очей і ССО зазвичай застосовується симптоматичне лікування і різноманітні штучні сльози. Пересадка стенового протоку за Філатовим-Шевальовим сьогодні практично не застосовується. В останні роки для лікування синдрому Стівена-Джонсона при виразці рогівки застосовується трансплантація амніотичної оболонки.

Незважаючи на активне вивчення клінічної картини різних груп пацієнтів, розробку класифікації та стандартів діагностики, засобів заміної сльозової терапії, все ж недостатньо інформації про клінічні прояви синдрому сухого ока, а його наявність, як правило, пов'язується з синдромом С'єгрена [15, 24, 35, 119, 121].

У розробленій Бржеським В.В. і Сомовим Є.Є. (1998) [7] клінічній класифікації синдрому сухого ока усі випадки ССО віднесені залежно від етіології ксеротичного процесу, до двох клінічних груп: синдромальної чи симптоматичної.

До синдромальної – віднесений ксероз, обумовлений зниженням секреторної функції сльозових і слизових залоз на основі певних системних захворювань (імунних, ендокринних, колагенозів – синдроми С'єгрена, Стивена-Джонсона та ін.). Синдромальний РКК зазвичай розвивається повільно з періодичними загостреннями і ремісіями, майже завжди пов'язаними з динамікою основного захворювання, що викликає ССО.

Клініка симптоматичного ССО визначається перш за все характером фактора, що його викликав.

В етіології симптоматичного ССО провідну роль відіграють виражені анатомічні порушення очної локалізації – лагофтальм різної етіології (паралітичний, ендокринний), випадки, обумовлені деформацією поверхні очного яблука вродженого або набутого характеру (кератоконус, симблефарон і рубцювання сльозових і слизових залоз, кон'юнктиви, трахома, опіки очей, пемфігус та ін.).

За сучасними даними, патогенез синдрому сухого ока зазвичай представлений, на думку авторів, трьома клінічними типами. Перший обумовлений зниженням продукції різних компонентів сльозової плівки – зменшення рідкого шару, муцинового чи ліпідного. Другий – внаслідок підвищення випаровування сльозової плівки. За даними Heiligenhoms A. з співавт. (1995) [94], це спостерігається у 78 % хворих з синдромом сухого ока і тільки у 48 % – з дефіцитом сльозопродукції. Це приводить до зниження стабільності перикорнеальної сльозової плівки, наприклад, при лагофтальмі різного генезу. Третій тип обумовлений зниженням продукції і порушенням стабільності сльозової плівки. На думку авторів, до цього типу належать хворі з IV стадією опікової хвороби очей (тобто рубцювання), трахомою, вродженим пемфігусом, при яких знижується продукція сльози і муцинів внаслідок рубцювання кон'юнктиви і появи лагофтальма. У постраждалих з IV стадією опікової хвороби очей в клінічній картині симптоми синдрому сухого ока маскуються інтенсивними рубцевими і дистрофічними змінами рогівки, кон'юнктиви і повік, викликаними опіковими факторами.

Діагностика синдрому сухого ока. Обстеження пацієнтів з підозрою на це захворювання базується на традиційних клінічних методах і в сумнівних випадках доповнюється постановкою спеціальних функціональних проб [5, 7, 8, 12, 18, 105].

Клінічне обстеження хворого на синдром сухого ока складається зі збору скарг і анамнезу, орієнтованого на з'ясування можливих причин розвитку синдрому сухого ока, а також ретельного огляду за допомогою щілинної лампи вільного краю повік, рогівки та кон'юнктиви. Збір анамнезу повинен бути спрямований на активний пошук загальних захворювань, які могли б викликати синдром сухого ока. Перелік найбільш значущих з них представлений нижче.

1. Захворювання сполучної тканини (колагенози) – первинний і вторинний синдром С'єгрена; ревматоїдний артрит; системна червона вовчанка; вузликовий періартеріїт (синдром Kussmaul); склеродермія.

2. Захворювання гемопоетичних і ретикулоендотеліальної систем; ревматоїдний артрит, поєднаний зі спленомегалією та нейропенією (синдром Фелти); аутоімунний процес відторгнення трансплантата кісткового мозку, реакція «трансплантат проти господаря» і т.п.; гемолітична анемія; хронічний гепатит; первинний біліарний цироз.

3. Ендокринні дисфункції: менопауза, ендокринна і тиреотоксична офтальмопатія; цукровий діабет.

4. Захворювання шкіри та слизових оболонок, що призводять до комбінованої недостатності сльози і муцинів: пемфігус і рубцевий пемфігоїд; токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла, синдром Стівена-Джонсона); ексфолювативний і герпетичний дерматит та ін.

Синдромом сухого ока часто також ускладнюються і деякі офтальмологічні операції та пошкодження органів зору.

1. Кераторефракційні операції: кератомільоз *in situ* (ЛАЗИК); субепітеліальна ФРК (ЛАСИК); фотоабляція рогівки (ФРК); передня радіальна кератотомія.

2. Реконструктивні та інші операції: втручання, що супроводжуються нанесенням розрізів на рогівку і кон'юнктиву; видалення слъзової залози.

3. Наслідки пошкоджень органа зору (опіки, травми): деформація кон'юнктивальної порожнини; укорочення повік з неповним їх змиканням; рубцеві зміни кон'юнктиви і поверхні рогівки.

В Україні до недавнього часу була погана забезпеченість діагностичним матеріалом, а також були відсутні статистичні дані про поширеність синдрому сухого ока, особливо серед пацієнтів груп ризику, що було основною причиною недооцінки частоти розповсюдженості цього захворювання [4, 21, 24].

Синдром сухого ока є поліетіологічним захворюванням, що і пояснює його велику питому вагу серед офтальмопатології. У структурі первинних звернень до офтальмолога синдром сухого ока становить 30-45 %, а серед хворих офтальмологічного профілю цим захворюванням страждає до 12 % хворих у віці до 40 років і понад 67 % пацієнтів старше 50 років [6, 7, 19].

За результатами інших дослідників, серед пацієнтів з офтальмопатологією частота синдрому сухого ока становить від 5 до 63 % [21, 24, 35, 100, 108]. За оцінкою зарубіжних дослідників, загальна поширеність синдрому сухого ока в популяції населення становить 5,5 -14,6 % [108, 118, 119, 126].

Практично всі люди відчують симптоми синдрому сухого ока, обумовлені впливом факторів зовнішнього середовища – дим, смог, «комп'ютерний синдром» та ін. Пацієнти з синдромом сухого ока найчастіше схильні до розвитку важких інфекційних запальних процесів рогівки (кератитів, виразок та ін.), а також являються групою ризику розвитку ускладнень з боку рогівки при виконанні контактних діагностичних процедур. При синдромі сухого ока погіршується прогноз оперативних втручань на очному яблуці, в тому числі і рефракційних, а також кератопластики. Такі пацієнти часто погано переносять контактні лінзи, а

присутні суб'єктивні відчуття при синдромі сухого ока істотно погіршують якість життя [5, 7, 26].

За даними літератури, поширеність синдрому сухого ока у жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків, приблизно в два рази [118, 119, 121]. Це пов'язано з тим, що жінки часто приймають препарати, наприклад гормональні контрацептиви, що знижують продукцію сльозової рідини [15, 108, 118]. До того ж, гормональна терапія в клімактеричному періоді у жінок також погіршує клінічні прояви синдрому сухого ока [7, 15]. Слід звернути увагу і на те, що у жінок в порівнянні з чоловіками більш висока імунологічна реактивність організму, а це, в свою чергу, може призводити до збільшення частоти аутоімунних захворювань та імунологічних реакцій, зокрема, при трансплантації тканин [7, 24]. Результати проведеного скринінгового епідеміологічного дослідження розповсюдженості синдрому сухого ока серед жінок старше 40 років в Україні («DESCREEN») показали, що найбільш висока частота цього захворювання при зверненні до офтальмологів в промислових районах та на півдні і становила 61,4 %, а найнижча в західних областях – 46,4 %. Синдром сухого ока різних ступенів було виявлено у 57,3 % жінок. Встановлена лінійна залежність між віком і поширеністю цього захворювання. Найбільш значними факторами, що сприяють розвитку синдрому серед жінок, були: тривала робота за комп'ютером, гормональна терапія, наявність міоми, мастопатія, алергічні захворювання, патологія серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту, а також такі захворювання очей як хронічний кон'юнктивіт і блефарит, дистрофія рогівки і пластичні операції на повіках [24].

Відомо, що синдром сухого ока розвивається в результаті зниження сльозової продукції або зміни якісного складу сльозової рідини [6].

Одним з багатофакторних механізмів, що лежать в основі дисфункції сльозопродуючої системи, є місцеве і системне імуноопосередковане запалення, що приводить до розвитку первинного і вторинного синдрому сухого ока. Нестача необхідної кількості і якості сльозової рідини призводить

не тільки до сухості очної поверхні, втрати необхідних компонентів захисту та регенерації, а й до накопичення на поверхні ока цитотоксичних компонентів із запуском каскаду патологічного запального процесу та залученням покривного епітелію тканин і розвитку синдрому сухого ока [32].

Більшість хворих з наслідками важких опіків очей в стадії рубцювання, коли настають рубцеві зміни рогівки (більмо) і кон'юнктиви у вигляді утворення симблефарона різної протяжності або навіть анкілосимблефарона, особливо, після їх усунення за допомогою пересадки слизової губи, часто скаржаться на сухість, відчуття чужорідного тіла в очах, дискомфорт при кліпанні, печіння, особливо, при недостатньому змиканні очної щілини (лагофтальм), що свідчить про наявність у них синдрому сухого ока (ССО). Крім того, при ССО відсутні умови для прозорого приживлення рогівкового трансплантату, а після кератопластики або кератопротезування такі хворі скаржаться на затуманення і погіршення зору, що змушує часто закапувати зволожуючі розчини і навіть використовувати мазі.

Важкі наслідки опіків, як правило, включають: наявність грубих рубцевих більм, що поєднуються з рубцевими змінами кон'юнктиви у вигляді симблефарона або анкілосимблефарона та ін. [49, 51, 52, 63, 67]. У пацієнтів при тяжких наслідках опіків очей, тобто на стадії рубців і пізніх дистрофій [49, 51, 67, 72] в основному переважають об'єктивні мікроознаки рогівково-кон'юнктивального ксероза на тлі мізерної суб'єктивної симптоматики. У клінічній картині захворювання симптоми синдрому сухого ока маскуються інтенсивними рубцевими та дистрофічними змінами рогівки, кон'юнктиви і повік, викликаними опіковим чинником. Функціональні ознаки синдрому сухого ока у цих пацієнтів характеризувалися значним зниженням стабільності слізної плівки та основної сльозопродукції.

В нормі зволоження кон'юнктиви і рогівки забезпечується за рахунок секрету, що виробляється основними та додатковими слізними залозами та видозміненими сальними залозами Цейса і потовими залозами Моля. Секрет всіх цих залоз разом з секретом келехоподібних клітин Бехера і

транsudатом плазми крові з капілярів підслизового шару утворює слізну рідину, що надходить в кон'юнктивальну порожнину і зволожує очне яблуко.

Одним з важких наслідків, з яким нерідко доводиться мати справу в процесі реабілітації опікових хворих, є синдром сухого ока. Відновлювальні пластичні і реконструктивні операції, що дозволяють виправити викликані опіком анатомічні порушення в передньому відділі ока і підготувати очі до кератопластики, кератопротезування або до косметичного протезування, далеко не завжди ведуть до нормалізації зволоження ока.

У пацієнтів з тяжкими наслідками опіків очей, яким проводять різні відновлювальні пластичні операції (усунення симблефарона, анкілосимблефарона), рубцево змінена кон'юнктива, як правило, замінюється на слизову оболонку ротової порожнини, тому продукція сльози у них відсутня повністю або майже повністю. В той же час, цим хворим на таких очах, надалі, для відновлення зору необхідно проводити кератопластику або кератопротезування, тому відновлення сльозової продукції у цих хворих є дуже важливим завданням [49, 50, 52, 120]. Однак в літературі ми не виявили робіт по вивченню ССО у хворих з рубцевими наслідками опіків очей, а роботи по ССО при важких ступенях рубцевого ксероза поодинокі.

Розвиток ксероза у випадках опіків очей залежить від глибини і поширеності ураження слизової оболонки кон'юнктивальної порожнини, в процесі цього відбувається заміщення залозистої тканини рубцевою. При цьому необхідно враховувати, що хімічні і термічні опіки рідко захоплюють область верхньої перехідної складки, де знаходяться додаткові сльозові залози, які відіграють основну роль у зволоженні ока. З цієї причини нерідко усунення симблефарона само по собі може призвести до нормалізації зволоження ока. Навіть при поширеному анкілосимблефароні відновлення кон'юнктивальної порожнини з наступною пластикою слизовою оболонкою губи нерідко веде до усунення сухості ока.

У той же час, у випадках важких опіків очей усунення таких ускладнень як симблефарон і анкілосимблефарон часто не веде до повного

відновлення функції пошкодженої кон'юнктиви [34]. Це обумовлено тим, що в результаті важких опіків відбувається анатомічне роз'єднання залоз підслизового шару з кон'юнктивальною порожниною, а більшість келихоподібних клітин кон'юнктиви гине через безпосередній контакт з речовиною, що викликала опік.

В результаті подальшого запального процесу (в тому числі, при формуванні симблефарона), відбувається рубцювання вивідних проток сльозових та інших залоз, які беруть участь в утворенні сльози, із запусінням субепітеліального мікроциркуляторного руслу основна продукція сльозової рідини, мабуть, забезпечується збереженими келихоподібними клітинами [47, 51, 72].

Необхідно враховувати, що в ході реконструктивно-пластичних операцій по усуненню симблефарона і, особливо, анкілосимблефарона, пошкоджена або відсутня кон'юнктива заміщується слизовою оболонкою губи. Тому, зволоження відновленої кон'юнктивальної порожнини також залежить від стану трансплантованої слизової оболонки губи.

Дуже часто причиною розвитку «хвороби трансплантату» при опіковій хворобі у випадках помутніння після кератопластики (53-82 %) і рекератопластики (32-87 %) є саме синдром сухого ока [72, 75].

Враховуючи те, що клінічна картина синдрому сухого ока на тлі опікового фактора в багатьох випадках характеризується відсутністю патогномонічних ознак, в діагностиці цього захворювання основне значення мають функціональні проби. Для дослідження продуктивної функції сльозової залози зазвичай застосовується проба Ширмера [6].

1.2. Методи діагностики та лікування синдрому сухого ока

Стандартні методи діагностики синдрому сухого ока включають визначення величини сумарної сльозопродукції за пробою Ширмера [17], визначення часу розриву слізної плівки за допомогою проби Норна,

збарвлення рогівки та кон'юнктиви вітальними барвниками (лісаміновим зеленим, бенгальським рожевим) та флюоресцеїном. В останні роки до вже відомих стандартних діагностичних методик додалася методика визначення осмолярності слізної рідини [109, 116].

Величину сумарної сльозопродукції визначають пробою по Schirmer за допомогою тонкої смужки (довжиною 35 мм і шириною 5 мм) з фільтрувального паперу. Смужку поміщають одним кінцем за нижню повіку досліджуваного ока і через 5 хвилин оцінюють довжину змоченої сльозою частини смужки. У нормі змочується не менше 15 мм тестової смужки [5].

Також для визначення ССО існує ряд додаткових діагностичних тестів, серед яких відомі діагностичний тест Lipcof, діагностичний тест LWE, цитологічні методи діагностики (імпресійна та проточна цитологія, конфокальна мікроскопія), визначення якісних змін слізної плівки, товщини ліпідного шару за допомогою теаскопії, інтерфеонометрія ліпідів слізної плівки, мейбометрія, вивчення біохімічного складу сльози та інші.

Діагностичний тест Lipcof (Lid parallel conjunctival folds) для оцінки стану кон'юнктиви при огляді на щілинній лампі в темпоральній і назальній області на бульбарній кон'юнктиві вище краю нижньої повіки при збільшенні $\times 18-27$. Ступінь вираженості тесту Lipcof класифікують за наступною шкалою: 0 – складки відсутні, I ступінь – одна маленька складка, величина якої менше висоти слізного меніска, II ступінь – дві складки, висота яких не перевищує висоти слізного меніска, III ступінь – більше двох складок, висота яких перевищує висоту слізного меніска [95, 109].

Діагностичний тест LWE (епітеліопатія краю повік) – клінічна ознака, що виявляється при фарбуванні маргінального краю верхньої і нижньої повік вітальними барвниками. Розвивається внаслідок тертя краю повіки по бульбарній кон'юнктиві. Верхній LWE виявляється у 70-80 % пацієнтів – користувачів контактними лінзами, що мають скарги на дискомфорт, і у 13-32 % асимптоматичних користувачів [130].

У хворих з синдромом сухого ока лікування включає використання як консервативних, так і оперативних методів [5, 7, 9, 19, 39, 43, 44, 53]. В основному лікування синдрому сухого ока симптоматичне і полягає в призначенні різних препаратів штучної сльози і сльозових замінювачів, що імітують сльозову плівку.

Клінічні дослідження показали, що місцеве застосування гіалуронової кислоти знижує вираженість суб'єктивних та об'єктивних симптомів у пацієнтів з синдромом сухого ока після сухого кератокон'юнктивіту, синдрому С'єгрена або після носіння контактних лінз [17, 88, 90]. В тканинах ока гіалуронова кислота виявлена в склоподібному тілі і в меншій концентрації у рідині передньої камери та сполучній тканині кута передньої камери [79]. Гіалуронова кислота є також компонентом сльозової рідини [93].

У зв'язку із зазначеним позитивним впливом застосування гіалуронової кислоти на якість життя хворих з ССО, при перерахованих вище показниках, в Інституті ім. В. П. Філатова вперше досліджували вплив 0,15 % розчину гіалуронової кислоти на суб'єктивні і об'єктивні симптоми у пацієнтів з наслідками важких опіків очей, поверхню очного яблука і повік які покриті слизовою губи [75]. Було показано, що застосування 0,15 % розчину гіалуронової кислоти сприятиме зниженню ступеня вираженості симптомів синдрому сухого ока, не викликаючи погіршення зору. Однак розчин гіалуронової кислоти не викликав значного поліпшення рівня сльозової продукції та стабільності сльозової плівки, що узгоджується з даними інших дослідників [17, 107].

При змінах рогівки запального і дистрофічного характеру та синдромі сухого ока застосовується симптоматична терапія – інстиляція вітамінів та амінокислотних препаратів (тауфон та ін.), застосування гелів, що стимулюють регенераторні процеси в рогівці і кон'юнктиві: корнерегелю, актовегіна і солкосерила [7, 9, 47]. В останні роки з'явилося багато препаратів для лікування ССО, дія яких направлена на різні ланки патогенезу синдрому

сухого ока, що дає можливість індивідуального підходу до його лікування [19].

Для лікування хворих з синдромом сухого ока запропоновано принципово новий метод лікування, спрямований не на заміну недостатньої продукції сльози препаратами, які містять декстран з гіпромелозою, а також препарат гелю карбомеру. Проте ефективність цих препаратів при рубцевих наслідках важких опіків очей мало вивчена.

Одним з напрямків в терапії хворих на синдром сухого ока є створення тимчасових або постійних умов для скорочення відтоку сльозової рідини з кон'юнктивальної порожнини. Найбільше застосування отримала хірургічна або полімерна обтурація сльозовивідних каналців та операція покриття сльозової точки вільним кон'юнктивальним клаптом, яку можна порівняти з полімерною окклюзією [112, 113, 114].

Таким чином, незважаючи на різноманіття методів лікування синдрому сухого ока, розглянута проблема ще далека від оптимального рішення.

Сучасні методи лікування опікової хвороби очей, зокрема система патогенетично обґрунтованого лікування, розробленого у відділі післяопікової патології ДУ «Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України», дозволила підвищити частоту успішного результату опікової травми очей [43, 49, 70, 72, 77, 85, 120, 122]. Однак загальноприйняте консервативне лікування опіків очей та їх наслідків ще не завжди є ефективним.

Про актуальність проблеми ССО свідчать, наприклад, матеріали семінару Міжнародної асоціації сльозової півки і поверхні ока TFOS DEWS II ROAD Show, який був проведений 19 квітня 2018 р. в Києві. В семінарі прийняли участь, зробили доповіді провідні спеціалісти по ССО та охарактеризували задачі «Міжнародної асоціації слізної плівки і поверхні ока» (TFOS) і масштаби проблеми захворювання сухого ока, про що свідчить, наприклад, лише кількість публікацій за 2007-2016 рр., яка наближається до

20 тис. Місія TFOS заключається в просуванні робіт по вивченню захворювань поверхні ока і слізної плівки, розробки схем діагностики і лікування ССО, вивчення етіології, механізмів прозвитку, епідеміології і т.д. В виступах учасників семінару були наведені нові визначення, класифікації і епідеміології ССО. Було звернуто увагу, що слізна плівка складається не з трьох, а з двох шарів – ліпідного та водно-муцинового, а до сухого ока призводить деліпідізація слізної плівки через зниження функції мейбомієвих залоз, що підвищує випаровування плівки. Була розглянута проблема діагностики і лікування поєданого перебігу глаукоми і хвороби сухого ока. Було акцентовано увагу на тому, що лікування сухого ока повинно бути направлене на корекцію недостатності функції слізних залоз (застосування слізозамісників) і лікування патології повік.

Резюме

Таким чином, як свідчать дані літератури, синдром сухого ока на сьогоднішній день є дуже поширеною патологією поверхні ока, а дослідження синдрому сухого ока при важких опіках очей та їх наслідках взагалі не проводилось. Тому вивчення патогенезу синдрому сухого ока після тяжких наслідків опіків очей і розробка ефективних, патогенетично обґрунтованих методів лікування порушень сльозової продукції та сльозовиведення після важких наслідків опіків очей є важливим і актуальним завданням клінічної офтальмології.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети і виконання поставлених завдань були проведені клінічні, біохімічні та гістоморфологічні дослідження.

Клінічні дослідження проводились на 171 оці 110 хворих, які перебували на лікуванні у відділі післяопікової патології ока з 2012 по 2016 рр., біохімічні – в лабораторії біохімії, гістоморфологічні – в лабораторії морфології та імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

2.1. Клінічні групи хворих

Клінічні дослідження проведені на 95 очах 55 хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей, в тому числі на 76 очах 42 хворих (перша група) з рубцевими змінами кон'юнктиви у вигляді симблефарона різної протяжності і більма різної щільності (у більшості хворих більма субтотальні або тотальні, як правило васкуляризовані) та зі скаргами, характерними для синдрому сухого ока (сухість очей, відчуття стороннього тіла, печіння, труднощі при кліпанні, особливо при неповному змиканні очної щілини (лагофтальм), затуманення і погіршення зору; а також на 19 очах 13 таких же хворих з наявністю симблефарона різної протяжності і більма, але без ознак синдрому сухого ока (друга група). Розміри симблефарону в основній і контрольній групах порівняні.

На 40 очах 30 хворих дослідження були проведені до виконання пластичних операцій по усуненню симблефарона, який сформувався, як правило, в терміни від 10-12 міс до 3 років і більше після перенесеного важкого опіку ока (це була пізня стадія рубцювання за класифікацією Пучківської Н. О., 1993), і на 36 очах 25 хворих в різні терміни (від 6 місяців

до 3 років) після їх виконання. Чоловіків було 34, жінок – 21, у віці від 18 до 76 років. Гострота зору у хворих першої групи була: в першій підгрупі (з ССО) – $0,14 \pm 0,25$, у другій підгрупі (без ССО) – $0,51 \pm 0,47$.

Майже у всіх хворих з синдромом сухого ока були характерні скарги на сухість ока, печіння, відчуття стороннього тіла, засміченість очей. При огляді цих хворих за допомогою щілинної лампи у всіх відзначалася сухість тканин поверхні ока.

2.2. Розподіл хворих по підгрупах

Залежно від стану та протяжності рубцевих змін кон'юнктиви або пересадженої слизової губи всі хворі з наслідками опіків очей та з синдромом сухого ока (перша група хворих) були розділені на 4 підгрупи:

1-а підгрупа – очі з рубцевозміненою кон'юнктивою та з наявністю симблефарона різної протяжності – від 1/4 до 2/4 поверхні кон'юнктиви очного яблука;

2-а підгрупа – очі з рубцевозміненою кон'юнктивою та з наявністю симблефарона 3/4-4/4 її протяжності;

3-тя підгрупа – очі з наявністю пересадженої слизової губи на очному яблуці і на повіках після усунення симблефарона від 1/4 до 2/4 площі всієї кон'юнктиви;

4-а підгрупа – очі з наявністю пересадженої слизової губи на очному яблуці і на повіках – від 3/4 до 4/4 всієї площі кон'юнктиви.

Симблефарон у всіх хворих утворився після хімічного опіку.

Всі хворі мали судинні більша рогової оболонки різної протяжності і щільності, часто з наростанням рубцевої тканини, а у частини хворих 3 та 4 підгруп, покриття ураженої рогівки переміщеною кон'юнктивою або слизовою губи, що було причиною зниження або відсутності форменого зору у цих хворих.

2.3. Дослідження сльозопродукції

Усім хворим до початку консервативного лікування або операції проводили визначення кількості сльозової продукції за допомогою проб Ширмера-1 та Ширмера-2 [5, 7]. Проба Ширмера-1 дозволяє визначити сумарну сльозову продукцію, а проба Ширмера-2 – основну сльозову продукцію, яка дозволяє визначити кількість сльози, що секретується додатковими сльозовими залозами. Проби Ширмера проводились вранці до промивання очей і шкіри хворого. Час вимірювання – 5 хвилин. Отримані результати оцінювали за такою шкалою: відсутність сльозової продукції – 0 мм, важкий ступінь зниження сльозової продукції – ≤ 5 мм, середній ступінь – 6-10 мм, легкий ступінь зниження сльозової продукції – 11-15 мм, вище 15 мм – норма, вище 30 мм гіперпродукція згідно класифікації «DEWS II» (2007) [125]. Для проведення проби Ширмера використовували тест-смужки фірми Alcon з поділами 5, 10, 15, 20, 25, 35 мм.

Інші дослідження, що застосовуються для діагностики синдрому сухого ока (дослідження стабільності прерогівкової сльозової плівки за пробою Норна, визначення висоти слізного меніска та інші), провести у хворих з наслідками важких опіків ока було неможливо через значну сухість і нерівності очної поверхні.

2.4. Біохімічні дослідження

Біохімічні дослідження проводили в двох групах хворих: група порівняння (контрольна) – 12 хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей (симблефарон різної протяжності, більмо рогівки) та з синдромом сухого ока, яким проводилася тільки комплексна протизапальна, дедістрофічна і розсмоктувальна терапія; і основна група – 14 хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки та з синдромом сухого ока, яким крім вищезазначеної комплексної терапії протягом 2 тижнів були

інстильовані сльозозамісні препарати, до складу яких входять такі діючі речовини як гель карбомеру та декстран з гіпромелозою. Були також досліджені 12 здорових очей добровольців (норма) – контрольна група. Дослідження сльози проводилися до початку і після закінчення курсу лікування.

Біохімічні дослідження сльози проводилися після виконання проби Ширмер-1 з використанням тест-смужки. Після оцінки проби Ширмер-1 сльозову рідину з тест-смужки елюювали в фізіологічному розчині. Отриманий розчин центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Для біохімічних досліджень використовували надосадову рідину.

Вивчали склад основних компонентів сльозової рідини: муцина, загального білка, сульфгідрильних і дисульфідних груп, рівень продуктів перекисного окислення ліпідів, а також антиоксидатний потенціал сльози. Для цього в сльозовій рідині хворих визначали: активність кислої фосфатази (КФ), сукцинат дегідратогенази (СДГГ), лактатдегідрогенази (ЛДГГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГГ), активності антиоксидантних ферментів – супероксидисмутази (СОД), каталази (КЛ) і глутатіонпероксидази (ГП) [10, 29, 30, 31, 36-40, 41, 46, 48, 58, 59, 83].

Визначення вмісту сульфгідрильних груп полягає у визначенні кількості тіонітрофенільного аніону, що вивільнився в результаті взаємодії 5,5-дітіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами білків. Кількість утвореного тіонітрофенільного аніону прямо пропорційна кількості вільних SH-груп білків, що беруть участь в реакції. Дисульфідний комплекс, що утворився в результаті реакції з реактивом Елмана в присутності дітіотрейтолу, також дисоціює з утворенням тіонітрофенільного аніону. Порівнюючи зміст вільного тіонітрофенільного аніону до і після додавання дітіотрейтолу (або доведення рН до 10,5), визначають кількість дисульфідних груп в білку [31, 103].

Оптичну щільність розчинів вимірювали при довжині хвилі 412 нм на спектроколориметрі «Spectol-210» фірми «Карл Цейс» (Німеччина). Середнє

значення коефіцієнта варіації – 1,02 %. Вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп висловлювали в мкмоль/г досліджуваної тканини.

Визначення вмісту муцина в слюзній рідині полягає в тому, що розчини білків в лужному середовищі з реактивом Бенедикта дає фіолетове забарвлення, інтенсивність якого пропорційна вмісту муцина [29].

Для визначення вмісту муцина в слюзовій рідині: до 0,025 мл слюзової рідини доливають 0,4 мл дистильованої води, 0,5 мл 6 % розчину гідроксиду натрію і 0,05 мл реактиву Бенедикта, перемішують та інкубують при кімнатній температурі 15 хвилин. Потім пробу спектрофотометрують при довжині хвилі 330 нм проти контролю на реактиви, вимірюючи її оптичну щільність. Концентрацію муцина визначають, використовуючи калібрувальний графік, що відображає залежність оптичної щільності стандартного розчину альбуміну від його концентрації. Для осаду муцина до 0,025 мл слюзової рідини додавали 0,4 мл дистильованої води та 1-2 краплі 20 % розчину оцтової кислоти, перемішували протягом 5 хвилин, потім центрифугували зі швидкістю 2000 обертів за хвилину. До надосадової рідини додають 0,5 мл 6 % розчину гідроксиду натрію і 0,05 мл реактиву Бенедикта і визначають концентрацію муцину в ній аналогічно методиці для вихідної слини. Кількість муцину визначають за різницею кількості білка у вихідній слюзовій рідині та в надосадовій рідині, що утворилася після осаду муцина. Дані висловлювали в мг/мл. Коефіцієнт варіації 4,6 %.

Визначення вмісту загального білка. В основу визначення покладено здатність мідних похідних білка відновлювати реактив Фоліна з утворенням забарвлених продуктів реакції. Інтенсивність забарвлення пропорційна вмісту білка в розчині [31].

Хід визначення. У кювету наливали 0,1-0,5 мл дослідної проби і 0,75 мл робочого розчину, приготованого з 50 мл 2 % карбонату натрію, розчиненого в 1 % розчині гідроксиду натрію та 1 мл 0,5 % сульфату міді в 1 % розчині цитрату натрію. Ретельно перемішували, через 10 хв додали

0,15 мл реактиву Фоліна (попередньо розведеного в 4 рази) та інкубували розчин протягом 30 хв.

Оптичну щільність виміряли на спектроколориметрі «Спекол - 210» при довжині хвилі 750 нм. Дані визначали в мг/мл. Коефіцієнт варіації складав 4,6 %.

Визначення загальних ліпідів у сльозі проводили за кольоровою реакцією з сульфофосфованіліновим реактивом. Продукти розпаду ненасичених ліпідів утворюють з реактивом, що складається з сірчаної, ортофосфорної кислот і ваніліну, сполуку, інтенсивність забарвлення якої пропорційна вмісту загальних ліпідів у сльозі.

Хід визначення. Дослідна проба. До 0,05 мл сльози додають 2,5 мл концентрованої сірчаної кислоти. Вміст пробірки ретельно перемішують і поміщають на 10 хв в киплячу водяну баню. Пробірку виймають і відразу ж охолоджують за допомогою водопровідної води до кімнатної температури. З пробірки відбирають 0,2 суміші, яку переносять в іншу пробірку, що містить 3 мл фосфорованілінової суміші. Після ретельного перемішування проби залишають на 45 хв. в темряві при кімнатній температурі. Екстинкцію вимірюють на фотоелектроколориметрі з зеленим світлофільтром (довжина хвилі 500-560 нм) в кюветі з товщиною шару 5 мм. Результати порівнюють з аналогічними даними контрольної проби. Контрольну пробу роблять так само, як дослідну, але замість сльози беруть 0,05 мл води. Розрахунок проводять за формулою:

$$\text{Загальні ліпіди (г/л)} = E_{\text{досл.}} / E_{\text{ст.}} \cdot E_{\text{ст.}} \cdot C_{\text{ст.}}$$

де E – екстинкції дослідних і стандартних проб, C - концентрація основного стандартного розчину (12,0 г/д) [28].

Метод визначення активності кислої фосфатази заснований на визначенні концентрації вільного органічного компонента субстрату – паранітрофенілфосфату, що утворюється в результаті дії фермента. Для визначення активності кислої фосфатази в пробірках послідовно змішували 0,1 мл досліджуваної рідини або екстракту тканини і 1,0 мл субстратно-

буферного розчину (0,127 % розчин паранітрофенілфосфату в ацетатному буфері, рН 5,0). Пробірки з реакційним розчином інкубували протягом 30 хв при $(37,0 \pm 0,5) ^\circ \text{C}$. Реакцію зупиняли додаванням 1,0 мл охолодженого до 0°C 1 Н розчину гідроксиду натрію.

Вимірювання оптичної щільності досліджуваних розчинів проводили на спектрофотометрі «Spesol - 210» в 1 см кюветі та довжині хвилі 410 нм.

Активність кислої фосфатази розраховували з використанням молярного коефіцієнта екстинкції, знайденого шляхом екстраполяції за попередньо побудованим каліброваним графіком і висловлювали в нкат/мл досліджуваної рідини або нкат/г тканини. Коефіцієнт варіації складав 7,8 % [37].

Визначення активності сукцинатдегідрогенази полягає у відновленні ферроціаніда калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного ферроціаніда калію сукцинатом під дією сукцинатдегідрогенази. Активність ферменту пропорційна кількості відновленого ферроціаніда [48].

Хід визначення. У центрифужні пробірки вносили по 1 мл 0,1 М фосфатного буфера (рН 7,8) і по 0,1 мл розчинів бурштинової кислоти (0,1 М), ЕДТА (25 мМ), азида натрію (150 мМ) і дистильованої води. До проб додавали 0,5 мл біологічного матеріалу та інкубували при кімнатній температурі протягом 5 хв для інгібування цитохромоксидази азидом натрію. Реакцію починали додаванням 0,1 мл 25 мМ розчину ферроціаніду калію. Проби інкубували протягом 10-15 хв при 30°C .

Після інкубації реакцію зупиняли зануренням пробірок в крижану воду і додаванням по 2 мл 20 % трихлороцтової кислоти. У контрольні пробірки, що містять всі компоненти інкубаційної суміші, трихлороцтова кислота додавалася перед додаванням біологічного матеріалу.

Після зупинки реакції і охолодження пробірки центрифугували зі швидкістю 2000 об/хв протягом 15 хв для осаду денатурованого білка.

Надосадову рідину фотометрували в 1см кюветі на спектрофотометрі «Спекол 210» при довжині хвилі 420 нм.

Активність сукцинатдегідрогенази висловлювали в нмоль/мг годину. Коефіцієнт варіації дорівнював 4,7 % [45].

Визначення активності лактатдегідрогенази засноване на оцінці швидкості ферментативного окислення відновленого нікотинамід-аденіндинуклеотида і відновленню пірувату по зменшенню оптичної щільності досліджуваного розчину при довжині хвилі 340 нм [79].

Хід визначення. В кювету наливали 0,1 мл 0,1 М розчину трис-НС1 буфера (рН 8,0), 0,1 мл 2 мМ розчину НАДН, 0,1 мл проби, 0,6 мл дистильованої води. Перемішували і реєстрували зміни оптичної щільності реакційного розчину після додавання 0,1 мл 10 М розчину пірувату натрію протягом 3 хв з інтервалом в 1 хв. До контрольної кювети замість розчину пірувату натрію додавали відповідний обсяг дистильованої води.

Вимірювання проводили з використанням спектрофотометра «Спекол-210» в 1 см кюветах при 37° С і довжині хвилі 340 нм. Активність ферменту виражали в мкмоль/мг годину. Коефіцієнт варіації 4,8 % [8].

Визначення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази заснований на вимірюванні швидкості відновлення НАДФ в інкубаційному середовищі при насичених концентраціях глюкозо-6-фосфату і НАДФ і оптимальному значенні рН. У = 4,6 % [99].

Хід визначення. В кювету послідовно доливали 0,7 мл 0,01 М розчину трис-НС1 буфера (рН 7,6), 0,1 мл 0,1 М розчину хлориду магнію, 0,1 мл 0,025 М розчину НАДФ, 0,5 мл тканинного екстракту. Перемішували вміст кювети і починали реакцію додаванням 0,1 мл 0,05 М розчину глюкозо-6-фосфату. Збільшення оптичної щільності розчину в ході реакції в результаті відновлення НАДФ реєстрували через 1 хвилину протягом 5 хвилин. До контрольної кювети замість НАДФ додавали відповідний обсяг дистильованої води.

Вимірювання оптичної щільності досліджуваного розчину проводили на спектрофотометрі «Спекол-210» в 1см кюветі при температурі (37,0 ± 0,5) ° С і довжині хвилі 340 нм.

Отримані результати використовували для обчислення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в пробах крові і тканинах за формулою:

$$A = DE \cdot V \cdot K / M \cdot V \cdot 6,22,$$

де A – активність ферменту, виражена в нкат/г тканини або в мккат/л плазми крові, $DE/ДІ$ – зміна оптичної щільності розчину за хвилину, V – загальний об'єм реакційного розчину в кюветі, v – внесений об'єм тканинного екстракту, $6,22$ – молярний коефіцієнт екстинкції НАДФН, K – коефіцієнт перерахунку активності ферменту в нкат на г тканини або в мккат на 1 л гемолізата крові, з урахуванням фактора розведення тканинного екстракту. Коефіцієнт варіації складав 4,6 % [8].

Визначення малонового діальдегіду полягає в тому, що при температурі 100°C в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметіновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм [2].

До досліджуваного гомогенату об'ємом 0,1 мл доливали 3 мл 1 % розчину тіобарбітурової кислоти і 0,1 мл 0,28 % розчину сірчанокислового заліза. Пробірки поміщали в киплячу водяну баню на 60 хв. Потім пробірки охолоджували в холодній воді при $0^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C}$ і додавали 4 мл бутанолу, ретельно перемішували і центрифугували 10 хв зі швидкістю 3000 об/хв.

Вимірювали оптичну щільність верхньої фази на спектроколориметрі «Спекол - 210» при довжині хвилі 535 нм проти бутанола.

Розрахунок вмісту продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, проводили з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції малонового діальдегіду – $1,56 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ і висловлювали в мкмоль/г тканини. Коефіцієнт варіації методики складав 5,2 % [3].

Визначення дієнових кон'югатів полягає в тому, що при перекисному окисненні на стадії утворення вільних радикалів в молекулах поліненасичених вищих жирних кислот виникає система сполучених подвійних зв'язків, що супроводжується появою нового максимуму в спектрі поглинання 233 нм [56].

До 0,5 мл досліджуваної рідини (гомогенату) додавали 4,5 мл екстрагуючої суміші гептана з ізопропіловим спиртом у співвідношенні 1: 1 (V:V). Після екстракції до суміші додавали 0,5 мл дистильованої води і відбирали з верхньої (гептанової) фази розшарованої проби 0,5 мл та змішували з 2,5 мл етилового спирту. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ-26 при 233 нм проти етилового спирту. Вміст дієнових кон'югатів розраховували з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції $2,2 \cdot 10^5 \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ і висловлювали в мкмоль/г тканини [13].

Принцип методу визначення активності супероксиддисмутази полягає у визначенні ступеня гальмування визначаємої СОД реакції відновлення нітросинього тетразолія супероксидних радикалів [36].

Для визначення активності супероксиддисмутази 0,02 мл екстракту слюзової рідини вводили в 3 мл інкубаційного середовища, що містить 0,41 ммоль нітросинього тетразолія, 0,33 ммоль ЕДТА, 0,01 ммоль N-метілфеназонія метилсульфат. Вимірювали оптичну щільність розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм, потім додавали в кювету спектрофотометра 0,1 мл 0,8 ммоль розчину НАД · Н, перемішували і залишали в темряві на 10 хв, після чого повторно вимірювали оптичну щільність.

Про реакцію робили висновки за різницею між першим та другим показниками спектрофотометра. За одиницю активності приймали 50 % гальмування реакції відновлення нітросинього тетразолія. Активність ферменту виражали в ум.од/мл слюзової рідини. Коефіцієнт варіації методу дорівнює 6,2 %.

Визначення активності каталази засноване на здатності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [30].

Хід визначення: реакцію запускали з додаванням 0,1 мл екстракту слюзової рідини, приготованого на 0,05 моль трис-НСІ буфері (рН 7,8) до 2 мл 0,03 % розчину перекису водню). У холосту пробу замість біологічного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли через 10 хв

додаванням 1 мл 4 % розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість перекису водню вносили 2 мл води. Активність каталази тканин висловлювали в нкат/мл слюзової рідини. Коефіцієнт варіації методу складав 8,7 %.

Визначення активності глутатіонпероксидази. Активність глутатіонпероксидази визначали спектрофотометрично за швидкістю утворення окисленого глутатіону за допомогою сполученої реакції з НАДФН-залежним ферментом глутатіонредуктаза, реєструючи зміни оптичної щільності при окисненні НАДФН [38].

Хід визначення: реакцію запускали додаванням в пробірку 0,1 мл розчину, що містить в 0,1 моль К-фосфатного буфера (рН 7,5) 2 ммоль ЕДТА і 10 ммоль відновленого глутатіону, 0,1 мл екстракту слюзової рідини. Через 3 хв інкубації при 25°C вносили 0,01 мл 40 ммоль гідроперекису третбутила. Через 5 хв в реакційну суміш додавали 3,84 мл 0,5 моль трис-НС1 буфера (рН 7,7) з 1 ммоль ЕДТА. 2 мл отриманого розчину відразу після цього вносили в кювету і додавали 0,05 мл 3,5 ммоль НАДФН і 0,02 мл розчину глутатіонредуктази. Швидко перемішували і визначали зміни оптичної щільності при довжині хвилі 340 нм протягом 1 хв. Активність ферменту виражали в нкат/мл слюзової рідини. Коефіцієнт варіації методу дорівнював 1,8 %.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці за допомогою пакету SPSS 11.0 з використанням t-критерію для залежних і незалежних вибірок, а також коефіцієнту кореляції при оцінці антиоксидантного потенціалу слюзової рідини [33].

2.5. Гістоморфологічні дослідження

Для гістоморфологічного дослідження у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей та синдромом сухого ока при проведенні

пластичних операцій по усуненню симблефарона з різних місць ураження бралися біоптати рубцевої кон'юнктиви або біоптати слизової порожнини губи, раніше пересадженої на очне яблуко (при повторних хірургічних втручаннях).

Гістоморофологічне дослідження було проведено на 15 біоптатах 15 хворих, які мали різний рівень слъозової продукції за даними тестів Ширмера: від 0 до 12 мм. Біоптати були розміром 3 x 3 мм.

Гістологічна провідка здійснювалася за стандартною методикою. Зрізи готувалися з парафінових блоків, забарвлювалися гематоксилін-еозином і вивчалися під світловим мікроскопом при малому і великому збільшеннях з подальшою фотореєстрацією за допомогою цифрової фото-відео камери, яка дозволяла отримати розподільну здатність зображення 1280×1054 пкс на мікрофотографії.

2.6. Методи лікування хворих

Всім хворим з рубцевими наслідками важких опіків очей та синдромом сухого ока призначалося комплексне медикаментозне лікування: місцево протизапальні та імунокоригуючі краплі (дексаметазон, циклоспорин) та парабульбарно – 1 раз на добу протизапальні (дексаметазон), дедистрофічні (тіотриозолін), антиоксидантні препарати. Додатково місцево призначалися інстиляції від 4 до 6 раз на добу слъозозамінюючих препаратів, до складу яких входять такі діючі речовини як гель карбомеру в дозі 2 мг/г та декстран 70–1 мг/мл з гіпромелозою – 3 мг/мл.

2.7. Методи статистичної обробки

Первинну статистичну обробку отриманих даних та їх статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 7 (StatSoft). Для

оцінки кількісних показників були розраховані середні значення величин (M) і їх стандартні відхилення (SD). Для оцінки відмінностей у двох групах було використано t-критерій Стьюдента (в разі аналізу даних до і після лікування – t-критерій для пов'язаних вибірок) з попередньою оцінкою нормального розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. При оцінці кількісних показників більше, ніж в двох групах було використано критерій Крускала-Уолліса, а також непараметричний критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Кореляційний аналіз було проведено з використанням критерію Спірмена і χ^2 . У всіх випадках достовірним вважали рівень значення $p < 0,05$ [14, 33, 54].

РОЗДІЛ 3

СТАН СЛЬОЗОВОЇ ПРОДУКЦІЇ У ХВОРИХ З РУБЦЕВИМИ ЗМІНАМИ КОНЬ'ЮНКТИВИ І РОГІВКИ ПІСЛЯ ВАЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА У ЦИХ ХВОРИХ

У цьому розділі представлені результати вивчення ступеня порушення слъозової продукції у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей як до, так і після хірургічного їх лікування та вивчена ефективність лікування ССО у цих хворих.

Під нашим спостереженням знаходилися всього 55 хворих (95 очей) з рубцевими наслідками важких опіків очей. Всі хворі надходили до відділу післяопікової патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» для проведення медикаментозного лікування у різні терміни після опіків (від 3 місяців до 1 року) чи для відновлювальних пластичних та реконструктивних операцій. Всім хворим проводилося протирецидивне протизапальне, дедистрофічне і розсмоктувальне лікування: інстиляції та ін'єкції протизапальних, епітелізуючих, розсмоктувальних, дедистрофічних та ін. препаратів. У групі хворих з синдромом сухого ока призначали також слъозові замінювачі (краплі та гелі).

Залежно від стану та протяжності рубцевих змін кон'юнктиви або пересадженої слизової губи очі всіх хворих з синдромом сухого ока були розділені на 4 підгрупи:

1 підгрупа – очі з рубцевозміненою кон'юнктивою та з наявністю різної протяжності симблефарона – від 1/4 до 2/4 поверхні кон'юнктиви очного яблука – 17 очей (рис. 3.1);



Рис. 3.1. Фото ока з симблефароном при 2/4 поверхні кон'юнктиви (1 підгрупа). Результат опіку.

2 підгрупа – очі з рубцевозміненою кон'юнктивою і з наявністю симблефарона 3/4-4/4 її протяжності – 37 очей (рис. 3.2);



Рис. 3.2. Фото ока з симблефароном при 3/4 поверхні кон'юнктиви (2-а підгрупа). Результат опіку.

3 підгрупа – очі з рубцевозміненою кон'юнктивою і з наявністю пересадженої слизової губи на очному яблуці і на повіках після усунення симблефарона від 1/4 до 2/4 площі всієї кон'юнктиви – 18 очей (рис. 3.3);



Рис. 3.3. Фото ока з пересадженою аутослизовою на 2/4 поверхні кон'юнктиви (3-я підгрупа). Результат опіку.

4 підгрупа – очі з наявністю пересадженої слизової губи на очному яблуці і на повіках – від 3/4 до 4/4 всієї площі кон'юнктиви – 23 ока (рис. 3.4).

У всіх хворих були судинні більма рогової оболонки різної протяжності і щільності, часто з наростанням рубцевої тканини, а у частини хворих 3 та 4 підгрупи, покриття переміщеної кон'юнктиви або слизової губи було причиною зниження або відсутності форменого зору у цих хворих.

Гострота зору досліджуваних хворих коливалась від світловідчуття до 0,2-0,3, що було обумовлено помутнінням рогівки, часто з наростанням на неї рубцевої кон'юнктиви.

У всіх хворих з синдромом сухого ока були характерні скарги на сухість ока, відчуття стороннього тіла, засміченість очей та ін. При огляді

хворих за допомогою щілинної лампи було відзначено сухість тканин поверхні ока.



Рис. 3.4. Фото ока з пересадженою слизовою на передню поверхню кон'юнктиви (4-а підгрупа). Результат опіку.

3.1. Стан сльозової продукції у хворих з рубцевими наслідками опіків очей залежно від площі симблефарона або пересадженої слизової губи до та після лікування

До лікування показники проби Ширмера-1 у хворих без синдрому сухого ока склали в середньому $17,31 \pm 3,86$ мм, тобто в групі хворих без синдрому сухого ока – показники проби Ширмера були навіть вище норми, а в групі хворих з синдромом сухого ока – $5,01 \pm 3,13$ мм, тобто в 3 рази менше норми (15 мм) ($p < 0,001$) (табл. 3.1). З 19 очей з рубцевими змінами кон'юнктиви без синдрому сухого ока 10 очей були віднесені до другої підгрупи, 7 очей – до третьої і 2 ока до четвертої підгруп. В основному це

були хворі з різними рубцевими змінами кон'юнктиви (частковим або великим симблефароном або після його усунення) [74].

Таблиця 3.1

Значення проби Ширмера-1 у пацієнтів з рубцевими наслідками опіків очей без та з наявністю ССО до і після лікування

Досліджувана група	Статистичні показники	Проба Ширмера-1 (мм)	
		до лікування	після лікування
Рубцеві наслідки опіків очей без ССО	n	19	19
	M ± SD	17,31 ± 3,86	16,47 ± 2,34
	p	-	-
	p ₁	-	0,42
Рубцеві наслідки опіків очей з ССО	n	76	76
	M ± SD	5,01 ± 3,13	6,09 ± 3,90
	p	0,00	0,00
	p ₁	-	0,06

Примітка: p – значення різниці між значеннями проби Ширмера-1 у пацієнтів з опіками очей та ССО по відношенню до даних у осіб без ССО; p₁ – значення різниці між значеннями проби Ширмера-1 у пацієнтів після лікування по відношенню до даних до лікування.

Слід зазначити, що після проведення медикаментозного лікування показник проби Ширмера-1 на очах з рубцевими змінами кон'юнктиви без синдрому сухого ока суттєво не змінився (до лікування 17,31 ± 3,86 мм і 16,47 ± 2,34 мм – після); на очах з ССО відзначалася лише тенденція до його зростання (до лікування 5,01 ± 3,13 мм і 6,09 ± 3,90 мм – після).

Показники проби Ширмера-2 (табл. 3.2) у хворих без синдрому сухого ока і у хворих з синдромом сухого ока склали аналогічну залежність – відповідно 16,16 ± 2,12 і 4,79 ± 3,73 мм (p<0,05) і були дещо нижче, ніж показники Ширмера-1: 17,31 ± 3,86 мм – при дослідженні за тестом

Ширмера-1 і $16,16 \pm 2,12$ мм – за тестом Ширмера-2 у хворих без синдрому сухого ока і відповідно $5,01 \pm 3,13$ і $4,79 \pm 3,73$ мм при дослідженні за тестом Ширмера-2 у хворих з синдромом сухого ока ($p < 0,001$). Це свідчить про значне зниження сльозопродукції у хворих з синдромом сухого ока в порівнянні з хворими без синдрому сухого ока [74].

Таблиця 3.2

Значення проби Ширмера-2 у пацієнтів з рубцевими наслідками опіків очей без і з наявністю ССО до і після лікування

Досліджувана група	Стат. показники	Проба Ширмера-2 (мм)	
		до лікування	після лікування
Рубцеві наслідки опіків очей без ССО	n	19	19
	M ± SD	$16,16 \pm 2,12$	$15,16 \pm 0,38$
	p	-	-
	p ₁	-	0,12
Рубцеві наслідки опіків очей з ССО	n	76	76
	M ± SD	$4,79 \pm 3,73$	$5,45 \pm 3,63$
	p	0,00	0,00
	p ₁	-	0,25

Примітка: p – значення різниці між значеннями проби Ширмера-2 у пацієнтів з опіками очей та ССО по відношенню до даних у осіб без ССО; p₁ – значення різниці між значеннями проби Ширмера-2 у пацієнтів після лікування по відношенню до даних до лікування.

Показник проби Ширмера-2 після проведення медикаментозного лікування також суттєво не змінився як на очах з рубцевими змінами кон'юнктиви без ССО (до лікування $16,16 \pm 2,12$ мм і $15,16 \pm 0,38$ мм – після); так і на очах з ССО (до лікування $4,79 \pm 3,73$ мм і $5,45 \pm 3,63$ мм – після).

Встановлено, що показники проби Ширмера-1 залежали як від

протяжності симблефарона, так і від площі слизової губи, яка замінила рубцеву кон'юнктиву (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Значення проби Ширмера-1 у хворих з рубцевими наслідками опіків очей та з ССО залежно від площі симблефарона або пересадженої слизової до і після лікування

Досліджувана підгрупа	Статистичні показники	Проба Ширмера-1 (мм)	
		до лікування	після лікування
1. Рубцева кон'юнктива з симблефароном на 1/4-2/4 її поверхні	n	27	27
	M ± SD	9,51 ± 6,43	9,46 ± 5,96
	p	-	-
	p ₁	-	0,97
2. Рубцева кон'юнктива з симблефароном на 3/4-4/4 її поверхні	n	13	13
	M ± SD	6,11 ± 4,27	8,47 ± 4,20
	p	0,05	0,54
	p ₁	-	0,11
3. Слизова губи на 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви після усунення симблефарона	n	13	13
	M ± SD	8,61 ± 5,91	10,00 ± 5,12
	p	0,16	0,34
	p ₁	-	0,45
4. Слизова губи на 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви після усунення симблефарона	n	23	23
	M ± SD	4,30 ± 4,73	4,43 ± 4,40
	p	0,220	0,006
	p ₁	-	0,92

Примітка: p – значення різниці між значеннями проби Ширмера-1 у пацієнтів 2-4 підгрупи по відношенню до даних у першій підгрупі; p₁ – значення різниці між значеннями проби Ширмера-1 у пацієнтів після лікування по відношенню до даних до лікування.

Так, при симблефароні, що займав 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви, показники проби Ширмера-1 склав в середньому $9,51 \pm 6,43$ мм, а при при симблефароні, що займав 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви – $6,11 \pm 4,27$ мм ($p < 0,05$). За наявності слизової оболонки губи, що замінила рубцеву кон'юнктиву і займала 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви, показник Ширмера-1 склав в середньому $8,61 \pm 5,91$ мм, а за наявності слизової губи, яка займала 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви – $4,30 \pm 4,73$ мм ($p < 0,05$).

Після проведення медикаментозного лікування середній показник проби Ширмера-1 суттєво не змінився в жодній з підгруп ($p > 0,05$) (табл. 3.3).

Показники проби Ширмера-2 (табл. 3.4) у хворих досліджуваних підгруп були дещо нижчі, ніж показники проби Ширмера-1, і також залежали як від протяжності симблефарона, так і від площі слизової губи, яка замінила рубцеву кон'юнктиву.

Так, показник проби Ширмера-2 при при симблефароні, що займав 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви, склав в середньому $8,18 \pm 5,57$ мм, а при при симблефароні, що займав 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви – $6,11 \pm 4,27$ мм ($p < 0,05$); за наявності слизової оболонки губи, що займала 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви, – $8,61 \pm 5,91$ мм, а при наявності слизової губи, що займала 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви – $4,30 \pm 4,73$ мм ($p < 0,05$). Після проведення медикаментозного лікування середній показник проби Ширмера-2 також суттєво не змінився ($p > 0,05$) (табл. 3.4).

Достовірний зв'язок було виявлено між вихідними середніми значеннями показників проби Ширмера-2 у пацієнтів з опіками з урахуванням досліджуваних підгруп також і за критерієм Крускала-Уолліса як до ($\chi^2=10,91$, $df=3$, $p=0,0122$), так і після лікування ($\chi^2=17,65$, $df=3$, $p=0,0005$).

Таким чином, отримані дані стану сльозової продукції у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей свідчать, що причиною синдрому сухого ока у цих хворих є рубцеві зміни кон'юнктиви. Причому, чим більшу площу займали ці зміни, тим нижчою була сльозова продукція на таких очах.

Так, за наявності симблефарона, який займав 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви, показники слъозової продукції (тест Ширмера-1) були значно нижчі, складаючи в середньому $9,51 \pm 6,43$ мм (при нормі 15 мм і вище), а при великому або тотальному симблефароні цей показник вже був знижений до $6,11 \pm 4,27$ мм ($p < 0,05$) [71, 74].

Таблиця 3.4

Значення проби Ширмера-2 у хворих з рубцевими наслідками опіків очей без та з ССО залежно від площі симблефарона або пересадженої слизової до і після лікування

Досліджувана підгрупа	Статистичні показники	Проба Ширмера-2 (мм)	
		До лікування	після лікування
1. Рубцева кон'юнктива з симблефароном на 1/4-2/4 її поверхні	n	27	27
	$M \pm SD$	$8,18 \pm 5,57$	$8,11 \pm 5,13$
	p	-	-
	p_1	-	0,95
2. Рубцева кон'юнктива з симблефароном на 3/4-4/4 її поверхні	n	13	13
	$M \pm SD$	$5,05 \pm 3,97$	$6,82 \pm 3,74$
	p	0,04	0,36
	p_1	-	0,19
3. Слизова губи на 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви після усунення симблефарона	n	13	13
	$M \pm SD$	$7,44 \pm 5,34$	$8,55 \pm 4,21$
	p	0,14	0,20
	p_1	-	0,49
4. Слизова губи на 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви після усунення симблефарона	n	23	23
	$M \pm SD$	$3,00 \pm 3,43$	$2,91 \pm 2,57$
	p	0,088	0,0004
	p_1	-	0,923

Примітка: p – значення різниці між значеннями проби Ширмера-2 у пацієнтів 2-4 підгрупи по відношенню до даних у першій підгрупі; p_1 – значення різниці між значеннями проби Ширмера-2 у пацієнтів після лікування по відношенню до даних до лікування.

Після усунення симблефарона і заміни відсутньої кон'юнктиви слизовою губи, що є традиційним класичним методом хірургічного усунення рубцевих зрощень повік з очним яблуком, слъозова продукція ще більше зменшується. Так, якщо при симблефароні, що займає 1/4-2/4 поверхні кон'юнктиви слъозова продукція в середньому становила $9,51 \pm 6,43$ мм, то після його усунення з пересадкою слизової губи вона знизилась в середньому до $8,61 \pm 5,91$ мм, а після усунення тотального симблефарона (3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви) слъозова продукція зменшилась з $6,11 \pm 4,27$ мм до $4,30 \pm 4,73$ мм. Ще нижчими були у цих хворих показники проби Ширмера-2 (табл. 3.4.)

Як видно з таблиць 3.1 і 3.2, медикаментозна терапія, що проводилась у хворих без ССО в середньому на слъозову продукцію не впливала, а у хворих з ССО мала лише тенденцію до зростання (з $5,01$ мм до $6,09$ мм).

Але при аналізі даних по підгрупах (таблиця 3.3 і 3.4) видно, що проведена медикаментозна терапія дещо збільшувала слъозову продукцію: з $6,11 \pm 4,27$ мм до $8,47 \pm 4,20$ мм – при симблефароні, що займає 3/4-4/4 поверхні кон'юнктиви, та з $8,61 \pm 5,91$ мм до $10,00 \pm 5,12$ мм – при наявності пересадженої слизової, що займає 3/4-4/4 мм поверхні. Дані проб Ширмера-2 були аналогічними пробам Ширмера-1.

Це також покращувало суб'єктивні відчуття у хворих (зменшувалися або зникали скарги, характерні при ССО у таких хворих) та призвело до покращення у них гостроти зору (табл. 3.5).

Проте при дослідженні гостроти зору у пацієнтів з опіками очей з урахуванням досліджуваних підгруп не було виявлено достовірного зв'язку між вихідними середніми значеннями гостроти зору за критерієм Крускала-Уолліса як до ($\chi^2=2,17$, $df=3$, $p=0,53$), так і після лікування ($\chi^2=3,70$, $df=3$, $p=0,29$).

Таблиця 3.5

Гострота зору у пацієнтів з рубцевими наслідками опіків очей в групах без та з наявністю синдрому сухого ока (ССО) до та після лікування

Досліджувана група	Статистичні показники	Гострота зору (к-ть очей)	
		до лікування	після лікування
Рубцеві наслідки опіків очей без ССО	n	19	19
	M ± SD	0,51 ± 0,47	0,58 ± 0,43
	p	-	-
	p ₁	-	0,61
Рубцеві наслідки опіків очей з ССО	n	76	76
	M ± SD	0,14 ± 0,25	0,19 ± 0,29
	p	0,00001	0,00001
	p ₁	-	0,32

Примітка: p - значення різниці між значеннями гостроти зору у пацієнтів з опіками очей та ССО по відношенню до даних у осіб без ССО; p₁- значення різниці між значеннями гостроти зору у пацієнтів після лікування по відношенню до даних до лікування.

І хоча в цифрових показниках покращення гостроти зору було незначним, але з огляду на дуже важкий стан досліджуваних очей, таке поліпшення приносило хворому велику користь, що свідчить про доцільність проведення хворим з рубцевими наслідками важких опіків очей та з ССО періодичних курсів підтримуючої медикаментозної терапії з постійним застосуванням препаратів, що замінюють слюзу, вид і частоту інстиляцій яких необхідно підбирати індивідуально [69].

3.2. Ефективність застосування деяких сльозових замінювачів при синдромі сухого ока у хворих з рубцевими наслідками опіків очей

Для вивчення доцільності та ефективності застосування сльозових замінювачів у хворих з синдромом сухого ока при рубцевих змінах кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей нами були проведені дослідження ефективності застосування одних з найбільш уживаних заміників сльози, а саме препарату у вигляді гелю карбомеру та очних крапель, що містять декстран з гіпромелозою.

Дослідження були проведені на 60 очах 40 хворих з синдромом сухого ока і рубцевими наслідками опіків очей, у яких було виявлено зниження сльозової продукції різного ступеню. Так, за даними тесту Ширмера-1 важкий ступінь недостатньої сльозової продукції (≤ 5 мм за 5 хвилин) було виявлено на 17 очах (28,3 %), середній ступінь (6-10 мм за 5 хвилин) – на 41 оці (68,3 %) і легкий ступінь (11-15 мм за 5 хвилин) – на 2 очах (3,4 %).

Інстиляції препаратів призначалися 4 рази на день при середньому та легкому ступені ССО і 6 разів на день – при важкому ступені недостатньої сльозової продукції. Результати проведених досліджень представлені в таблицях 3.6 і 3.7.

Було встановлено, що через 2 тижні застосування гелю карбомеру зволоження очей, за даними тесту Ширмер-1, при легкому ступені мало тенденцію до збільшення – з 12 мм до 13 мм ($p > 0,05$), при середньому ступені збільшилося з $6,5 \pm 1,6$ мм до $8,4 \pm 2,3$ мм ($p = 0,0002$) та при тяжкому ступені – з $3,1 \pm 1,6$ мм до $6,3 \pm 3,0$ мм ($p = 0,028$).

При застосуванні очних крапель, що містять декстран з гіпромелозою, зволоження очей за даними тесту Ширмер-1 зросло при легкому ступені – з 11 мм до 13 мм (дані недостовірні), при середньому ступені з $6,1 \pm 1,1$ мм до $8,1 \pm 2,0$ мм ($p = 0,0006$) і при важкому ступені – з $2,6 \pm 0,7$ мм до $4,4 \pm 1,1$ мм ($p = 0,012$).

Таблиця 3.6

Оцінка ефективності гелю карбомеру у хворих з рубцевими наслідками опіків очей і різним ступенем тяжкості ССО

Ступінь тяжкості ССО	Кількість очей (n=32)	Тест Ширмера-1 в мм (m ± s)			p1	p2
		До лікування	Через 2 тижні після лікування	Через 3 місяці після лікування		
Тяжкий	9	3,1 ± 1,6	6,3 ± 3,0	7,0 ± 2,9	0,028	0,015
Середній	22	6,5 ± 1,6	8,4 ± 2,3	9,2 ± 2,2	0,0002	0,0002
Легкий	1	12,0	13,0	14,0	-	-

Примітка: p1 – статистичне значення різниці результатів до і через 2 тижні після лікування; p2 – статистичне значення різниці результатів до і через 3 місяці після лікування (тест Wilcoxon).

Таблиця 3.7

Оцінка ефективності крапель декстрану з гіпромелозою у хворих з рубцевими наслідками опіків очей і різним ступенем тяжкості ССО

Ступінь тяжкості ССО	Кількість очей (n=28)	Тест Ширмера-1 в мм (m ± s)			p1*	p2*
		До лікування	Через 2 тижні після лікування	Через 3 місяці після лікування		
Тяжкий	8	2,6 ± 0,7	4,4 ± 1,1	4,6 ± 1,2	0,012	0,012
Середній	19	6,1 ± 1,1	8,1 ± 2,0	7,5 ± 1,9	0,0006	0,0006
Легкий	1	11,0	13,0	12,0	-	-

Примітка: p1 – статистичне значення різниці результатів до і через 2 тижні після лікування; p2 – статистичне значення різниці результатів до і через 3 місяці після лікування (тест Wilcoxon).

Проведені через 3 місяці дослідження показали, що постійне застосування досліджуваних препаратів дозволило зберігати результати, приблизно на тому ж рівні, які були отримані через 2 тижні лікування, а у тих хворих, які припиняли інстиляції препаратів або застосовували їх нерегулярно, стан слезової продукції повертався до вихідного рівня. Так, при застосуванні гелю карбомеру протягом 3 місяців зволоження очей за даними тесту при легкому ступені тяжкості ССО збільшилось до 14 мм ($p > 0,05$), при середньому ступені тяжкості ССО – в середньому до $9,2 \pm 2,2$ мм ($p = 0,0002$) та при тяжкому ступені тяжкості ССО – до $7,0 \pm 2,9$ мм ($p = 0,015$); при застосуванні крапель декстрану з гіпромелозою при легкому ступені тяжкості ССО склало 12 мм ($p > 0,05$), при середньому ступені тяжкості ССО – в середньому $7,5 \pm 1,9$ мм ($p = 0,0006$) та при тяжкому ступені тяжкості ССО – до $4,6 \pm 1,2$ мм ($p = 0,012$) [69].

У контрольній групі хворих (12 хворих, 15 очей), яким призначалися інстиляції фізіологічного розчину, зволоженість ока після закапування зберігалась тільки протягом 30-60 хв.

Таким чином, обидва препарати покращували зволоження очей. Середній приріст слезової продукції при інстиляціях гелю карбомеру склав 3,1 мм – при важкому ступені сухого ока, ($p = 0,034$) і 2,1 мм – при середньому ступені ($p = 0,038$), а при інстиляціях декстрану з гіпромелозою – 2,2 мм ($p = 0,059$) і 1,6 мм ($p = 0,086$), відповідно при тяжкому та середньому ступенях синдрому сухого ока, в той час як при інстиляціях фізіологічного розчину показники склали лише 0,9 мм – при важкому ступені і 0,8 мм – при середньому ступені ССО [69].

Зниження суб'єктивних скарг, характерних для ССО, після застосування препарату гелю карбомеру відзначалось на 28 з 32 очей (87,5 %), а при застосуванні декстрану з гіпромелозою – на 20 з 28 очей (71,4 %).

Результати цих досліджень свідчать про необхідність постійного застосування препаратів, що замінюють слезу у хворих з ССО на очах з післяопіковими рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки [69, 71].

Резюме

Встановлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після важких опіків очей з синдромом сухого ока середні показники проби Ширмера-1 склали $5,01 \pm 3,13$ мм та $4,79 \pm 3,73$ мм при пробі Ширмера-2, тобто було визначено важкий ступінь зниження сльозової продукції, що свідчить про важку форму ССО, по суті – про ксероз очей у цих хворих.

Також встановлено, що показники сльозової продукції у цих хворих залежали від розмірів площі утвореного симблефарона і складали в середньому $9,51 \pm 6,43$ мм – при частковому симблефароні (1/4-2/4 площі кон'юнктиви) та $6,11 \pm 4,27$ мм – при обширному або повному симблефароні, що займає всю або майже всю кон'юнктиву (3/4-4/4 її площі) або площі слизової оболонки губи, пересадженої на очне яблуко і задню поверхню повік після усунення симблефарона ($8,61 \pm 5,91$ мм – при 1/4-2/4 площі кон'юнктиви і $4,30 \pm 4,73$ мм – при площі слизової, що покриває 3/4-4/4 передньої поверхні очного яблука). Таким чином, при усуненні симблефарона або анкілосимблефарона з пересадкою аутослизової губи, яка є класичним способом усунення рубцевих зрощень повік з очним яблуком, ступінь тяжкості ССО у цих хворих ще більше посилюється.

Після проведення таким хворим протизапального, розсмоктуючого і дедистрофічного лікування із застосуванням препаратів, що замінюють сльозу, відзначено тенденцію до збільшення загальної сльозової продукції на очах з ССО після важких опіків: в середньому з $5,01 \pm 3,13$ до $6,09 \pm 3,90$ мм згідно тесту Ширмера-1 і з $4,79 \pm 3,73$ до $5,45 \pm 3,63$ мм згідно тесту Ширмера-2 ($p > 0,05$).

Деякі кращими були результати в підгрупах, де величина симблефарона або площа пересадженої слизової були меншими, а кількість сльозової продукції була вище середніх показників: відзначалася виражена тенденція до підвищення сльозопродукції з $8,61 \pm 5,91$ до $10,00 \pm 5,12$ мм – при слизовій, що займала від 1/4 до 2/4 площі кон'юнктиви, з $6,11 \pm 4,27$ до $8,47 \pm 4,20$ мм – при симблефароні, що займав від 3/4 до 4/4 площі кон'юнктиви ($p > 0,05$).

При симблефароні, що займає від 1/4 до 2/4 площі кон'юнктиви та площі пересадженої слизової від 3/4 до 4/4, кількість сльозової продукції майже не змінилася, при цьому, якщо в першому випадку вона була знижена (9,51 мм), то в другому – вона була дуже низькою (4,3 мм до лікування і 4,4 мм – після лікування).

Через 2 тижні застосування гелю карбомеру зволоження очей за даними тесту Ширмер-1 при середньому ступені ССО суттєво збільшилося з $6,5 \pm 1,6$ до $8,4 \pm 2,3$ мм ($p=0,0002$), при тяжкому ступені – з $3,1 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 3,0$ мм ($p=0,028$); при застосуванні препарату декстрану з гіпромелозою зволоження очей зросло при середньому ступені ССО з $6,1 \pm 1,1$ до $8,1 \pm 2,0$ мм ($p=0,0006$) і при важкому ступені – з $2,6 \pm 0,7$ до $4,4 \pm 1,1$ мм ($p=0,012$). Через 3 місяці постійного застосування сльозозамінних препаратів показники зволоження очей залишалися приблизно на тому ж рівні, що були отримані через 2 тижні лікування.

Проведене лікування дозволило підвищити гостроту зору в цій групі в середньому з 0,14 до 0,19.

Отримані дані свідчать, що синдром сухого ока на очах з післяопіковими рубцевими змінами кон'юнктиви (симблефарон, анкілосимблефарон) і рогівки (більмо) є найбільш важкою формою рубцевого кон'юнктивально-рогівкового ксероза очей. Тому таким хворим необхідно обов'язково проводити періодичні курси медикаментозної терапії, що включає протизапальні, розсмоктувальні, дедістрофічні препарати, а також постійне закапування замінювачів сльози, що необхідно для збереження зору і зменшення тяжких суб'єктивних відчуттів.

Представлені в цьому розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Якименко С. А. Состояние слезопродукции у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз и изучение возможности лечения синдрома сухого глаза у этих больных /

С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2015. – № 1. – С. 5-8 (автором особисто проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу, написано статтю).

2. Якименко С. А. Синдром сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Філатовські читання – 2015 : науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова : матеріали. – Одеса, 2015. – С.90.

3. Якименко С. А. Оптимизация лечения синдрома сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2021. – № 2. – С. 36-39. (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень та лікуванні пацієнтів, зборі матеріалу та його статистичній обробці, формулюванні висновків).

РОЗДІЛ 4

БІОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ, ТКАНИННИХ ФЕРМЕНТІВ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЛЬОЗИ У ХВОРИХ З РУБЦЕВИМИ ЗМІНАМИ КОН'ЮНКТИВИ ПІСЛЯ ТЯЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ

Нами були вивчені біохімічні показники в сльозовій рідині хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей, що супроводжуються розвитком синдрому сухого ока, і розглянуті їх можливості виступати в якості маркерів клінічного стану переднього відділу ока, що були характерні при формуванні патологічних змін в тканинах ока у цих хворих.

З цією метою в сльозовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока було досліджено вміст тіолових і дисульфідних груп білків, муцину, загальних ліпідів і загального білка, активності лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, активності кислої фосфатази і сукцинатдегідрогеназили як маркерів стану лізосомальних та мітохондріальних мембранних структур.

Також було проведено дослідження в сльозовій рідині хворих з наслідками важких опіків очей біохімічних показників системи оксидантно-антиоксидантної рівноваги, а саме – рівню проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів дієнових кон'югатів та кінцевого – малонового діальдегіду, активності ферментів знешкодження органічних та неорганічних пероксидів (каталаза і глутатіонпероксидаза), і високотоксичних кисневих радикалів (супероксиддисмутаза).

Біохімічні дослідження були проведені до початку і після курсу лікування у 12 хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей (симблефарон різної протяжності, більмо рогівки) та з синдромом сухого

ока, яким проводилась тільки комплексна протизапальна, дедистрофічна і розсмоктувальна терапія. Таку терапію проводили в двох групах хворих (група порівняння), а також у 14 хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки та з синдромом сухого ока, яким крім вищезазначеної комплексної терапії протягом 2 тижнів були використані очні краплі сльозозамісного препарату, який містить декстран з гіпромелозою, і препарат у вигляді гелю карбомеру.

Також біохімічні дослідження сльози були проведені на 12 здорових очах здорових добровольців (норма), які склали контрольну групу.

4.1. Вміст тіолових і дисульфідних груп білків в сльозовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

При вивченні впливу декстрану з гіпромелозою та гелю карбомеру на біохімічний склад сльозової рідини у хворих з рубцевими наслідками опіків очей досліджували рівень тіолових і дисульфідних груп білків.

Дані про зміну рівня тіолових і сульфгідрильних груп сльозової рідини у хворих з наслідками опіків очей представлені в таблиці 4.1.

З таблиці видно, що зміна вмісту тіолових груп білків у хворих з традиційним лікуванням (контрольна група) становила до лікування ($20,75 \pm 5,47$) мкмоль/л, тобто на 21,8 % ($p < 0,05$) нижче норми, а після лікування – ($23,25 \pm 5,54$) мкмоль/л – на 12,4 % ($p > 0,05$) нижче, порівняно з відповідними даними у здорових осіб (норма). Таким чином, після лікування вміст тіолових груп білків мав тільки тенденцію до зростання на 12,0 % у порівнянні з даними до лікування.

В основній групі хворих вміст тіолових груп білків до лікування становив ($20,97 \pm 5,88$) мкмоль/л ($p < 0,05$), а після лікування – ($24,23 \pm 6,6$) мкмоль/л ($p > 0,05$) порівняно з контрольними даними. Таким чином, при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою вміст тіолових груп білків був менше на 8,7 % ($p < 0,05$) по відношенню до норми та

вірогідно більше на 15,5 % у порівнянні з даними до лікування.

Таблиця 4.1

Вміст тіолових та дисульфідних груп білків в слъозовій рідині хворих з наслідками важких опіків очей в контрольній та основній групі до і після лікування

Досліджувані показники	Статистичні показники	Норма	Контрольна група		Основна група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тіолові групи, мкмоль/л	n	12	12	12	16	16
	M	26,54	20,75	23,25	20,97	24,23
	SD	6,68	5,47	5,54	5,88	6,6
	p	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	78,2	87,6	79,0	91,3
	%1	-	100,0	112,0	100,0	115,5
Дисульфідні групи, мкмоль/л	n	12	12	12	16	16
	M	6,34	7,94	7,33	8,04	6,96
	SD	1,55	1,73	1,66	2,08	2,16
	p	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	125,2	115,6	126,8	109,7
	%1	-	100,0	92,3	100,0	86,6

Примітка: p – рівень значення різниці даних по відношенню до норми; p1 – рівень значущості різниці при порівнянні даних групи «після лікування» по відношенню до групи «до лікування».

Вміст дисульфідних груп білків у контрольній групі хворих до

лікування ($7,94 \pm 1,73$) мкмоль/л, що на 25,2 % ($p < 0,05$) більше норми, а після лікування становив ($7,33 \pm 1,66$) мкмоль/л, тобто мав лише тенденцію до зниження відносно вихідних даних, але все ж таки був не вірогідно вище від норми на 15,6 %. При цьому порівнянні з даними до лікування вміст дисульфідних груп білків після лікування мав тільки тенденцію до зниження (на 7,7 %, $p > 0,05$).

В основній групі хворих вміст дисульфідних груп до лікування склав ($8,04 \pm 2,08$) мкмоль/л ($p < 0,05$), а після лікування відзначалась нормалізація цього показника до ($6,96 \pm 2,16$) мкмоль/л ($p > 0,05$) відносно норми. Слід зазначити, що при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою вміст дисульфідних груп вірогідно знизився на 13,4 % по відношенню до даних до лікування.

4.2. Вміст муцину і загального білка в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

Враховуючи, що зміни якісного складу слъози суттєво впливають на її реологічні властивості, ми в слъзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока визначали рівень муцину і загального білка [68].

Щодо вмісту загального білка, то слід зазначити, що в групі хворих з традиційним лікуванням досліджуваний показник до лікування був вірогідно підвищений до ($9,95 \pm 2,56$) мг/мл, що на 38,2 % вище показників норми, а після лікування становив ($9,23 \pm 2,35$) мг/мл, тобто був знижений на 28,2 % відносно норми ($p > 0,05$) (табл. 4.2).

Отже, при застосуванні традиційної терапії мала місце лише тенденція до зниження вмісту загального білка в слъозі на 7,2 % по відношенню до лікування.

Таблиця 4.2

Вміст муцина і загального білка в слъзовій рідині хворих з наслідками важких опіків очей в контрольній та основній групах до і після лікування

Досліджувані показники	Статистичні показники	Норма	Контрольна група		Основна група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Муцин, мг/мл	n	12	12	12	16	16
	M	1,57	1,08	1,14	1,06	1,19
	SD	0,45	0,27	0,31	0,28	0,4
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	68,7	72,6	67,5	75,8
	%1	-	100,0	105,6	100,0	112,3
Загальний білок, мг/мл	n	12	12	12	16	16
	M	7,20	9,95	9,23	9,90	8,53
	SD	1,80	2,56	2,35	2,6	2,52
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	138,2	128,2	137,5	118,5
	%1	-	100,0	92,8	100,0	86,2

Примітка: p – рівень значення різниці даних по відношенню до норми; p1 – рівень значущості різниці при порівнянні даних групи «після лікування» по відношенню до групи «до лікування».

В основній групі хворих вміст загального білка до лікування склав (9,90 ± 2,6) мг/мл, а після лікування становив (8,53 ± 2,52) мг/мл, тобто вище на

37,5 % ($p < 0,01$) та на 18,5 % ($p > 0,05$), відповідно, в порівнянні з нормою.

Таким чином, застосування гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою в основній групі хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей знижував вміст загального білка на 13,8 % ($p < 0,05$) по відношенню до показників до лікування.

Вміст муцину в сльозі у групі хворих з традиційним лікуванням (без додавання сьозозамінників) був знижений до ($1,08 \pm 0,27$) мг/мл, тобто на 31,3 % ($p < 0,01$) до лікування, а після лікування вміст муцину склав ($1,14 \pm 0,31$) мг/мл – це на 27,4 % ($p < 0,05$) менше в порівнянні з нормою. Таким чином, після традиційного лікування вміст муцину мав лише несуттєву тенденцію до підвищення у порівнянні з даними до лікування [68].

В основній групі хворих вміст муцину до лікування був знижений до ($1,06 \pm 0,28$) мг/мл ($p < 0,01$), а після лікування склав – ($1,19 \pm 0,40$) мг/мл ($p < 0,05$) в порівнянні з нормою, а при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою вміст муцину підвищився на 12,3 % по відношенню до відповідних даних до лікування.

Вивчити вміст ліпідів в досліджуваній сльозі було не можливо, що свідчить про їх низьку концентрацію у даних хворих (в нормі їх вміст дорівнює всього 0,02 мкг/мл). Враховуючи вищесказане, а також збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів, можна припустити різке зниження їх концентрації в сльозі у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після важких опіків очей [1].

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей та синдромом сухого ока статус білків, вміст муцину і ліпідів в сльозовій рідині різко порушений. При застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою проявляється тенденція до їх нормалізації, що, мабуть, можна пояснити зволоженням кон'юнктиви та внаслідок цього – поліпшенням функції збережених келихоподібних клітин.

4.3. Активність кислої фосфатази та сукцинатдегідрогенази в слъозовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

Активність кислої фосфатази в групі хворих з опіками очей і традиційною терапією до лікування складала $16,52 \pm 3,39$ нкат/мл і значно перевищувала показники норми ($11,30 \pm 2,49$ нкат/мл) – на 46,2 %, ($p < 0,01$). Після лікування активність кислої фосфатази знизилась до $14,57 \pm 3,36$ нкат/мл і перещувала нормальні показники лише на 28,9 %, ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таким чином, після лікування активність кислої фосфатази несуттєво знизилась лише на 11,8 % ($p > 0,05$) по відношенню до вихідних до лікування показників [60, 76]. В основній групі хворих активність кислої фосфатази до лікування становила $16,67 \pm 4,16$ нкат/мл, тобто складала 147,5 % ($p < 0,001$) відносно норми, а після лікування знизилась до $13,20 \pm 3,48$ нкат/мл, тобто до 116,8 %, ($p > 0,05$) порівняно з нормою. Таким чином, при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою активність кислої фосфатази вірогідно знизилась на 20,8 % ($p < 0,05$) по відношенню до даних групи хворих до лікування.

Активність сукцинатдегідрогенази в групі хворих з опіками очей і традиційним лікуванням склала $23,68 \pm 4,50$ нкат/мл, тобто перевищувала нормальні показники і склала 128,2 %, ($p < 0,01$) порівняно з нормою ($18,47 \pm 3,36$ нкат/мл), після лікування вона знизилась до $21,63 \pm 3,91$ нкат/мл і склала 117,1 %, ($p < 0,05$) відносно норми. Таким чином, після лікування активність сукцинатдегідрогенази мала лише тенденцію до зниження (на 8,7 %) по відношенню до даних до лікування [60, 76].

В основній групі хворих активність сукцинатдегідрогенази до лікування склала $24,01 \pm 5,12$ нкат/мл – 130,0 % ($p < 0,01$) порівняно з нормою, а після лікування знизилась до $19,78 \pm 4,4$ нкат/мл і склала 107,1 % ($p > 0,05$) відносно норми. Таким чином, при застосуванні препаратів гелю карбомеру

та декстрану з гіпромелозою активність сукцинатдегідрогенази знизилась на 17,6 % ($p < 0,05$) по відношенню до рівня, що був до лікування.

Таблиця 4.3

Активність кислої фосфатази і сукцинатдегідрогенази в слізоровій рідині хворих після опіків в контрольній та основній групах до і після лікування

Досліджувані показники	Статистичні показники	Норма	Контрольна група		Основна група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кисла фосфатаза, нкат/мл	n	12	12	12	16	16
	M	11,30	16,52	14,57	16,67	13,20
	SD	2,49	3,39	3,36	4,16	3,48
	p	-	<0,01	<0,05	<0,001	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	146,2	128,9	147,5	116,8
	%1	-	100,0	88,2	100,0	79,2
Сукцинат-дегідрогеназа, нкат/мл	n	12	12	12	16	16
	M	18,47	23,68	21,63	24,01	19,78
	SD	3,36	4,50	3,91	5,12	4,4
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	128,2	117,1	130,0	107,1
	%1	-	100,0	91,3	100,0	82,4

Примітка: p – рівень значення різниці даних по відношенню до норми; p1 – рівень значущості різниці при порівнянні даних групи «після лікування» по відношенню до групи «до лікування».

4.4. Активність лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в слюзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

Дані про активність лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в слюзовій рідині хворих з опіками очей представлені в таблиці 4.4.

Вивчаючи активність лактатдегідрогенази слід зазначити, що в групі хворих із традиційним лікуванням до лікування вона складала $11,69 \pm 2,77$ мкмоль/хв л і перевищувала показники норми ($8,45 \pm 1,66$ мкмоль/хв л) на 38,3 % ($p < 0,01$). Після лікування активність лактатдегідрогенази знизилась до $9,95 \pm 1,80$ мкмоль/хв л і складала 117,7 %, ($p < 0,05$) порівняно з нормою. Отже, застосування традиційної терапії сприяло розвитку тенденції до зниження активності лактатдегідрогенази на 14,9 % ($p > 0,05$) по відношенню до групи хворих до лікування.

В основній групі хворих активність лактатдегідрогенази до лікування була підвищена до $11,58 \pm 2,96$ мкмоль/хв л – 137,0 % відносно норми, ($p < 0,01$), а після лікування суттєво знизилась до $9,26 \pm 2,52$ мкмоль/хв л – 109,6 % ($p > 0,05$) порівняно з нормою.

Таким чином, застосування гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою вірогідно знижувала активність лактатдегідрогенази на 22,0 % по відношенню до відповідних даних групи хворих до лікування.

Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в групі хворих з опіками очей і традиційним лікуванням до лікування була $13,77 \pm 2,90$ мкмоль/хв л і перевищувала норму ($10,40 \pm 1,80$ мкмоль/хв л) на 32,4 %, ($p < 0,01$). Після лікування активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази знизилась до $12,12 \pm 2,18$ мкмоль/хв л і складала 116,5 %, ($p < 0,05$) порівняно з нормою. Таким чином, після лікування активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази мала тенденцію до зниження – на 12,1 % ($p > 0,05$) по відношенню рівня до лікування [60, 76].

Таблиця 4.4

**Активність лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в
сльозовій рідині хворих після опіків в контрольній та основній групах до і
після лікування**

Досліджувані показники	Статистичні показники	Норма	Контрольна група		Основна група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лактат-дегідрогеназа, мкмоль/хв л	n	12	12	12	16	16
	M	8,45	11,69	9,95	11,58	9,26
	SD	1,66	2,77	1,80	2,96	2,52
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	138,3	117,7	137,0	109,6
	%1	-	100,0	85,1	100,0	78,0
Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, мкмоль/хв л	n	12	12	12	16	16
	M	10,40	13,77	12,12	13,90	11,33
	SD	1,80	2,90	2,18	3,44	2,88
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	132,4	116,5	133,7	108,9
	%1	-	100,0	87,9	100,0	81,5

Примітка: p – рівень значення різниці даних по відношенню до норми; p1 – рівень значущості різниці при порівнянні даних групи «після лікування» по відношенню до групи «до лікування».

В основній групі хворих активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази до лікування складала $13,90 \pm 3,44$ мкмоль/хв л, тобто відносно норми – 133,7 % ($p < 0,01$), а після лікування вона знизилася до $11,33 \pm 2,88$ мкмоль/хв л і

складала вже 108,9 % ($p > 0,05$) порівняно з нормою. Таким чином, при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази вірогідно знизилась на 18,5 % ($p < 0,05$) по відношенню до рівня показників до лікування.

Загальний аналіз представлених результатів свідчить, що при опіках відзначається пошкодження цілісності клітинних і субклітинних мембранних структур рогової оболонки і слизової кон'юнктиви, в результаті чого відбувається підвищення концентрації маркерних ферментів (кислої фосфатази, сукцинатдегідрогенази, лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) в сльозі.

В умовах застосування гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою значно знижуються зазначені вище метаболічні порушення, що сприяє стабілізації мембранних структур тканин переднього відділу ока.

4.5. Дослідження продуктів перекисного окислення ліпідів в сльозовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

Дані про стан процесів перекисного окислення ліпідів за рівнем малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в сльозовій рідині у хворих з наслідками опіків очей представлені в таблиці 4.5.

Як видно з таблиці, рівень малонового діальдегіду в групі хворих з наслідками опіків очей та традиційною терапією до лікування був підвищений до 154,6 %, ($p < 0,01$), а після лікування знизився до 123,5 % ($p < 0,05$) порівняно з нормою.

Таким чином, після лікування рівень малонового діальдегіду не вірогідно знизився на 20,1 % ($p > 0,05$) по відношенню до даних в контрольній групі хворих до лікування.

В основній групі хворих рівень малонового діальдегіду до лікування був підвищений до 153,4 %, ($p < 0,001$), а після лікування суттєво знизився до

110,3 %, ($p > 0,05$) порівняно з нормою. Отже, при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою рівень малонового діальдегіду був знижений на 28,1 % ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи хворих до лікування [62].

Таблиця 4.5

Вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в сльозовій рідині хворих після опіку в контрольній та основній групах до і після лікування

Досліджувані показники	Стат. показники	Норма	Контрольна група		Основна група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Малоновий діальдегід, мкмоль/мл	n	12	12	12	16	16
	M	7,40	11,44	9,14	11,35	8,16
	SD	1,80	2,87	2,18	3,12	2,40
	p	-	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	154,6	123,5	153,4	110,3
	%1	-	100,0	79,9	100,0	71,9
Дієнові кон'югати, мкмоль/мл	n	12	12	12	16	16
	M	1,02	1,39	1,18	1,40	1,06
	SD	0,24	0,27	0,24	0,36	0,28
	p	-	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
	%	100,0	136,2	116,7	137,3	103,9
	%1	-	100,0	84,9	100,0	75,7

Примітка: p – рівень значення різниці даних по відношенню до норми; p1 – рівень значущості різниці при порівнянні даних групи «після лікування» по відношенню до групи «до лікування».

Рівень дієнових кон'югатів у групі хворих з опіками очей, яким призначалася традиційна терапія, до лікування був підвищений до 136,2 % ($p < 0,01$), а після лікування знизився до 116,7 %, ($p > 0,05$) порівняно з нормою. Таким чином, після лікування рівень дієнових кон'югатів мав тенденцію до зниження на 15,1 % по відношенню до контрольної групи хворих до лікування.

В основній групі хворих рівень дієнових кон'югатів до лікування був підвищений до 137,3 % ($p < 0,01$) порівняно з нормою, а після лікування відзначалась нормалізація цього показника – 103,9 % ($p > 0,05$). Отже, при застосуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою рівень дієнових кон'югатів знизився на 24,3 % ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи хворих до лікування.

Клінічні дослідження, проведені у хворих з наслідками опіків переднього відділу ока показали, що у них, як і у хворих зі свіжими опіками очей спостерігається підвищення процесів перекисного окислення ліпідів в слюзовій рідині [62].

Таким чином, як традиційне лікування, так і лікування з додатковим включенням гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою знижує перекисне окислення ліпідів у тканинах ока, про що свідчать результати біохімічних досліджень слюзи у таких хворих.

4.6. Активність антиоксидантних ферментів в слюзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

В результаті проведених досліджень, нами отримані дані про активність антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази в слюзовій рідині у хворих з рубцевими наслідками опіків очей до і після лікування в контрольній і основній групах (таблиця 4.6.). При дослідженні активності антиоксидантних ферментів в слюзовій рідині хворих контрольної та основної груп до лікування було встановлено

вірогідне зниження по відношенню до норми супероксиддисмутази на 17,8 % і 19,3 %, глутатіонпероксидази на 32,7 % і 34,4 % і каталази на 26,5 % та 27,7 % відповідно.

Таблиця 4.6

Активність антиоксидантних ферментів в слъзовій рідині хворих після опіків в контрольній та основній групах до і після лікування

Досліджувані показники	Стат. показники	Норма	Контрольна група		Основна група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Супероксид-дисмутаза, ум. од./мл	n	12	12	12	16	16
	M	37,24	30,61	33,69	30,04	35,60
	SD	7,10	6,85	7,06	7,36	4,56
	p	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,01
	%	100,0	82,2	90,5	80,7	95,6
	%1	-	100,0	110,1	100	118,5
Глутатіон-пероксидаза, нкат/мл	n	12	12	12	16	16
	M	136,52	91,87	99,67	89,56	114,65
	SD	33,04	22,58	22,37	21,92	28,96
	p	-	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,01
	%	100,0	67,3	73,0	65,6	84,0
	%1	-	100,0	108,5	100	128,0
Каталаза, нкат/мл	n	12	12	12	16	16
	M	68,24	50,16	54,73	49,34	60,64
	SD	14,75	11,84	12,47	12,8	17,36
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	p1	-	-	>0,05	-	<0,01
	%	100,0	73,5	80,2	72,3	88,9
	%1	-	100,0	109,1	100	122,9

Примітка: p – рівень значення різниці даних по відношенню до норми; p1 – рівень значущості різниці при порівнянні даних групи «після лікування» по відношенню до групи «до лікування».

Таким чином, отримані нами результати цілком узгоджуються з даними літератури, які свідчать про підвищення інтенсивності процесів ПОЛ та порушення показників антиоксидантної системи тканин ока при важких опіках у хворих.

У групі хворих з наслідками опіків очей без синдрому сухого ока та з традиційним лікуванням активність супероксиддисмутази мала тільки тенденцію до підвищення і становила 90,0 % ($p > 0,05$) по відношенню до норми і 110,1 % - до лікування ($p > 0,05$).

В основній групі хворих активність СОД після лікування була підвищена на 18,5 % ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування, практично не відрізняючись від норми.

Активність глутатіонпероксидази в групі хворих з опіками очей з традиційним лікуванням залишалася зниженою на 27,0 % ($p < 0,01$) порівняно з нормою, а після лікування показник становив 108,5 % ($p > 0,05$) порівняно з даними до лікування [61]. В основній групі хворих активність глутатіонпероксидази після лікування становила 84,0 % порівняно з нормою ($p > 0,05$), а по відношенню до вихідних даних до лікування відзначалась активація ферменту на 28,0 % ($p < 0,01$).

Дослідження активності каталази в сльозовій рідині свідчить, що при традиційному лікуванні активність ферменту відрізнялася від норми, складаючи 80,2 % ($p < 0,05$) по відношенню до норми, а відносно відповідних даних до лікування відзначалась лише несуттєва тенденція до підвищення.

В основній групі відзначалося підвищення активності каталази на 22,9 % ($p < 0,01$) при порівнянні з даними до лікування, складаючи всього лише 88,9 % ($p > 0,05$) відносно норми.

Таким чином, в групі порівняння відзначалась лише тенденція до нормалізації показників ферментативної антиоксидантної системи сльозової рідини, тоді як в основній групі була відзначена значна активація антиоксидантних ферментів, яка суттєво не відрізнялась від норми та була підвищена відносно даних до лікування [61].

4.7. Кореляційна залежність між активністю антиоксидантних ферментів і показниками процесів перекисного окислення ліпідів в слюзовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока

Нами також було вивчено кореляційну залежність між показниками, що відповідають за антиоксидантний потенціал слюзової рідини хворих в групах спостереження, і показниками процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, які були вивчені раніше (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Кореляційна залежність між біохімічними показниками слюзової рідини у хворих основної групи та контрольної групи

Досліджуваний показник	Основна група				Контрольна група			
	До лікування		Після лікування		До лікування		До лікування	
	R	p	R	p	R	p	R	p
СОД/ДК	-0,6	<0,05	-0,3	>0,05	-0,6	<0,05	-0,5	<0,05
Каталаза/ДК	-0,7	<0,05	-0,4	<0,05	-0,7	<0,05	-0,5	<0,05
ГSH-пероксидаза / ДК	-0,8	<0,05	-0,4	<0,05	-0,8	<0,05	-0,6	<0,05
СОД/МДА	-0,7	<0,05	-0,4	<0,05	-0,7	<0,05	-0,5	<0,05
Каталаза/МДА	-0,9	<0,05	-0,5	<0,05	-0,8	<0,05	-0,6	<0,05
ГSH-пероксидаза / МДА	-0,9	<0,05	-0,6	<0,05	-0,9	<0,05	-0,7	<0,05

Примітка: R – коефіцієнт кореляції; p – рівень значення різниці даних.

Встановлена наявність вираженої значної негативної кореляції між показниками ферментативної антиоксидантної системи (СОД, глутатіонпероксидаза і каталаза) і рівнем продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів) в слюзовій рідині у хворих як в основній, так і в контрольній групах до лікування.

Найбільш виражений кореляційний взаємозв'язок виявлено між активністю глутатіонпероксидази і рівнем продуктів процесів ПОЛ. Це, очевидно, зумовлено функціональною активністю глутатіонпероксидази – знешкоджувати токсичні гідроперекиси, захищаючи тим самим мембранні компоненти клітин від шкідливої дії перекисів і запобігаючи можливості їх подальшого розпаду на вільні радикали. На цьому рівні здійснюється взаємозв'язок між вітаміном Е, селеном і сірковмісними амінокислотами. Після лікування коефіцієнт кореляції в основній групі був дещо нижчим, ніж в групі порівняння.

Таким чином, наші дослідження, проведені у хворих з рубцевими наслідками опіків очей як контрольної, так і основної груп до лікування показали, що у них спостерігається значне зниження активності антиоксидантних ферментів в слюзовій рідині по відношенню до норми.

Стандартне лікування, особливо із застосуванням засобів з протизапальною, імуномодулюючою, кератопротектною і антиоксидантною дією, дозволило у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей, ускладнених синдромом сухого ока, суттєво підвищити антиоксидантний потенціал слюзової рідини.

Таким чином, отримані дані про активність антиоксидантних ферментів, вміст тіолових і дисульфідних груп і продуктів перекисного окислення ліпідів, а саме малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в слюзовій рідині свідчать про наявність в організмі хворих вираженого стану оксидативного стресу і порушення антиоксидантно-прооксидантного балансу.

Резюме

У хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки після важких опіків очей біохімічними дослідженнями сльози виявлено не тільки зменшення сльозової продукції, але і якісні зміни основних компонентів сльози (білків, муцинів, ліпідів) у порівнянні з нормою, в тому числі: суттєве підвищення загального білка, зниження рівня тіолових сполук та накопичення дисульфідних груп, що свідчить про порушення їх кількісних співвідношень та змін структурно-функціональних властивостей білків в сльозі; зниження рівня муцину в сльозовій рідині, що свідчить про порушення його продукції сльозовими клітинами (Бехера та ін.); кількісний вміст ліпідів в сльозі вивчити виявилось неможливим, через їх відсутність або низький вміст через високу активність їх перекисного окислення.

Це свідчить про те, що при призначенні препаратів, що замінюють сльозу, необхідно обирати препарати, що компенсують усі складові компоненти сльози (білки, муцин, ліпіди). У хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей біохімічними дослідженнями сльози виявлено глибокі порушення активності ферментів сльози, підвищення активності перекисного окислення ліпідів та зниження антиоксидантних властивостей сльози, в тому числі: істотне підвищення активності кислої фосфатази, сукцинатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, що свідчить про значне порушення цілісності клітинних і субклітинних мембранних структур у тканинах рогівки і кон'юнктиви при ССО у цих хворих; збільшення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності показників антиоксидантної системи, що свідчить про значне збільшення активності пероксидації та порушення процесів детоксикації продуктів пероксидації у цих хворих.

На підставі виявлених біохімічних змін можна стверджувати, що в комплексному лікуванні ССО у цих хворих необхідно призначати препарати,

спрямовані на нормалізацію всіх видів метаболізму і підвищення антиоксидантного захисту тканин ока.

Основні наукові результати цього розділу опубліковані в матеріалах наступних публікацій автора:

1. Якименко С. А. Активность ферментов в слезной жидкости у больных с тяжелыми последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 2. – С. 22-26 (автором особисто було проведено збір матеріалу, оцінку та статистичну обробку отриманих даних та написання статті).

2. Якименко С. А. Определение уровня защитных компонентов слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями ожогов глаз и явлениями синдрома сухого глаза / С. А. Якименко, Амжад Альбин, С. Г. Коломийчук // Офтальмол. журн. – 2014. – № 3. – С. 19-23 (автором особисто було проведено збір матеріалу, його аналіз, статистичну обробку одержаних результатів та написання статті).

3. Якименко С. А. Исследование продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 4. – С. 14-18 (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень, зборі первинного матеріалу, аналізі матеріалу, статистичній обробці одержаних результатів та формулюванні висновків).

4. Якименко С. А. Исследование антиоксидантного потенциала слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз, осложненных синдромом сухого глаза, и возможности его коррекции / С. А. Якименко, С. Г. Коломийчук, Амжад Альбин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (22). – С. 107-115 (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень та лікуванні хворих, статистичній обробці та аналізі матеріалу, формулюванні висновків)

5. Якименко С. А. Особенности ферментативных свойств слезной жидкости у больных с последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 року : матеріали. – Одеса, 2014. – С.135.

6. Альбін Амжад. Стан ліпідного обміну в слезовій рідині при лікуванні хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока / Амжад Альбін, С. А. Якименко // Лютневі зустрічі з офтальмології : наук.-практ. конф., 3–4 лютого 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 3–4.

РОЗДІЛ 5

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОНЬ'ЮНКТИВИ І ПЕРЕСАДЖЕНОЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГУБИ У ХВОРИХ З РУБЦЕВИМИ НАСЛІДКАМИ ТЯЖКИХ ОПІКІВ ОЧЕЙ

Незважаючи на постійну увагу клініцистів до вивчення синдрому сухого ока, досі не приділялося достатньої уваги вивченню кореляції між морфологічними змінами в кон'юнктиві та об'ємом сльозової продукції, зокрема у хворих з опіками очей.

Завданням наших гістоморфологічних досліджень було вивчити взаємозв'язок між виразністю синдрому сухого ока у опікових хворих, в тому числі після реконструктивно-пластичних операцій, та характером гістоморфологічних змін у рубцевій кон'юнктиві та ауто-трансплантаті слизової оболонки губи.

Клініко-морфологічні дослідження були проведені у хворих з важкими рубцевими змінами кон'юнктиви після опіків очей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі післяопікової патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Для гістологічного дослідження у опікових хворих, яким проводились реконструктивно-пластичні операції по усуненню анкілосимблефарона або симблефарона, бралися біоптати рубцевої кон'юнктиви, а також біоптати слизової оболонки губи при повторних хірургічних втручаннях. Всім хворим до операції проводилось визначення сльозової продукції за допомогою проби Ширмера.

Всього гістологічне дослідження було проведено на 15 біоптатах рубцевої кон'юнктиви (10 очей) і раніше пересадженої слизової губи (5 очей), які були отримані від 15 хворих з різним рівнем сльозової продукції: від 0 до 12 мм згідно проби Ширмера.

Відповідно до результатів проби Ширмера, всі хворі з ССО були розділені на три групи. В першій групі перебували хворі з дуже низькою сльозовою продукцією. Тут результати проби Ширмера знаходилися в межах 0-3 мм. У другій групі сльозова продукція перебувала в межах 4-6 мм, в третій – 7-12 мм, тобто до 50 % і більше нормального показника. У кожній групі було по 5 пацієнтів.

Вивчення біоптатів в групі пацієнтів з низьким показником проби Ширмера дозволило у всіх біоптатах виявити зміни як в слизовій оболонці губи, так і в збереженій кон'юнктиві ока. Так, в слизовій оболонці губи в трьох випадках з п'яти відзначалась нерівномірність товщини багат шарового плаского епітелію з появою акантотичних розростань, що глибоко вростають в підлеглу строму (рис. 5.1).

Також визначалися вогнища паракератозу і дискератозу, а також кератинізація в поверхневих шарах багат шарового плаского епітелію. У дермі виявлялися числені фіброзно-склеротичні зміни з множинними судинами капілярного типу з просвітами, що запусіли.

На окремих ділянках спостерігались вогнища паракератозу і дискератозу. У двох випадках з п'яти в епітелії слизової оболонки губи були виявлені ділянки кератинізації, що наближаються за характером до лейкоплакії .

У цій групі в біоптатах ділянок збереженої власної кон'юнктиви келихоподібні клітини не були виявлені. Місцями кон'юнктива була представлена кількома шарами клітин з тенденцією до сплюснення і втратою стратифікації, характерною для нормативної типової структури кон'юнктиви ока [64, 66] (рис. 5.2).

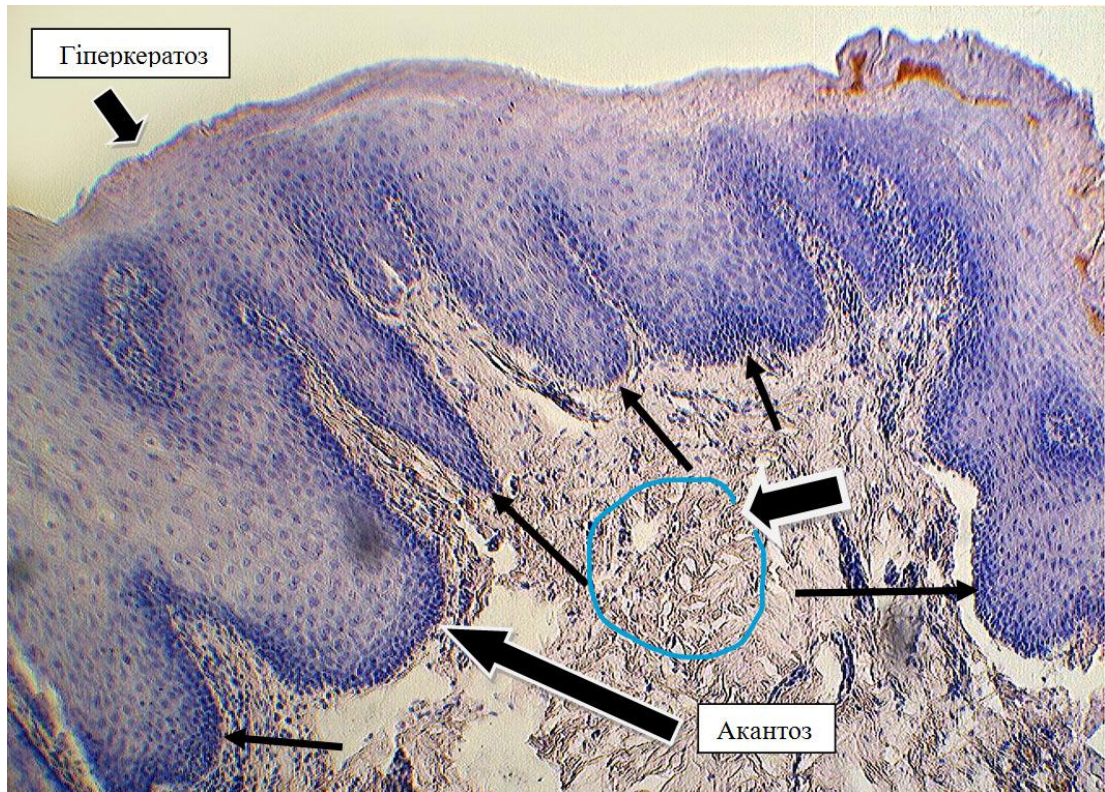


Рис. 5.1. Слизова оболонка губи з вираженими акантотичними розростаннями, вогнищами паракератозу і дискератозу, а також кератинізація в поверхневих шарах багатошарового плоского епітелію. Стрілка зверху вказує на гіперкератоз, дискератоз багатошарового плоского епітелію епідермісу. Численні тонкі стрілки знизу на фото вказують на акантотичні розростання епідермісу. У дермі тотальні фіброзно-склеротичні зміни з множинними судинами капілярного типу з просвітами, що запусіли (на фото коротка товста стрілка). Запальну інфільтрацію не виявлено. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.10х, ок.10х.

В групі пацієнтів із середньою сльозовою продукцією в епітелії слизової оболонки губи ознак кератинізації не відзначалося. У субепітеліальній стромі були виявлені повнокровні судини і нечисленні запальні (лімфоцитарні) інфільтрати (мал. 5.3).

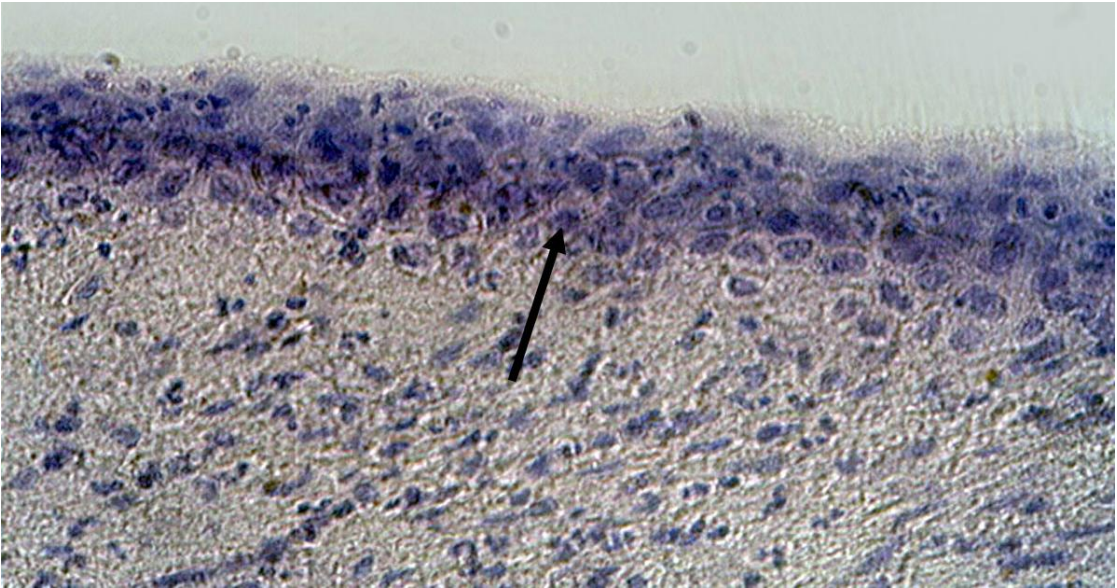


Рис. 5.2. Кон'юнктива ока з порушенням нормотипової структури, відсутністю келихоподібних клітин. Стрілкою вказано багат шаровий плаский неороговілий епітелій кон'юнктиви з ознаками некрозу, паранекрозу, з інфільтрацією сегментоядерними лейкоцитами. Збарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.40х, ок.10х.

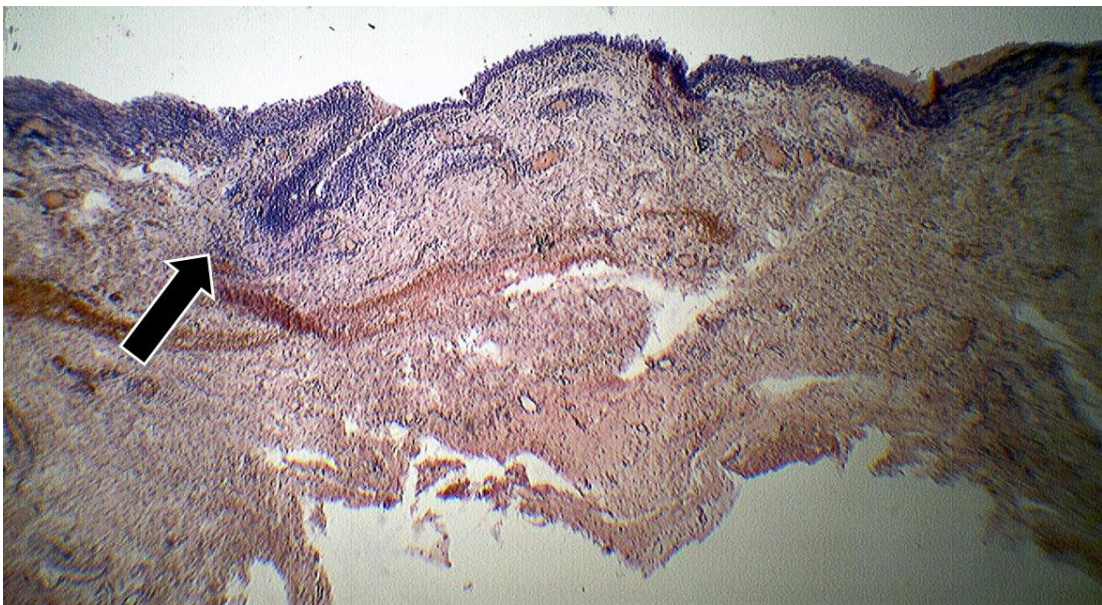


Рис. 5.3. Кон'юнктива ока з помірним повнокров'ям судин і одиничними дрібними вогнищами запальної інфільтрації в субепітеліальній стромі. Запальна інфільтрація вказана стрілкою. Збарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.4 х, ок.10 х.

У ділянках власної кон'юнктиви були виявлені нечисленні келихоподібні клітини, головним чином, поодинокі [66] (рис. 5.4).

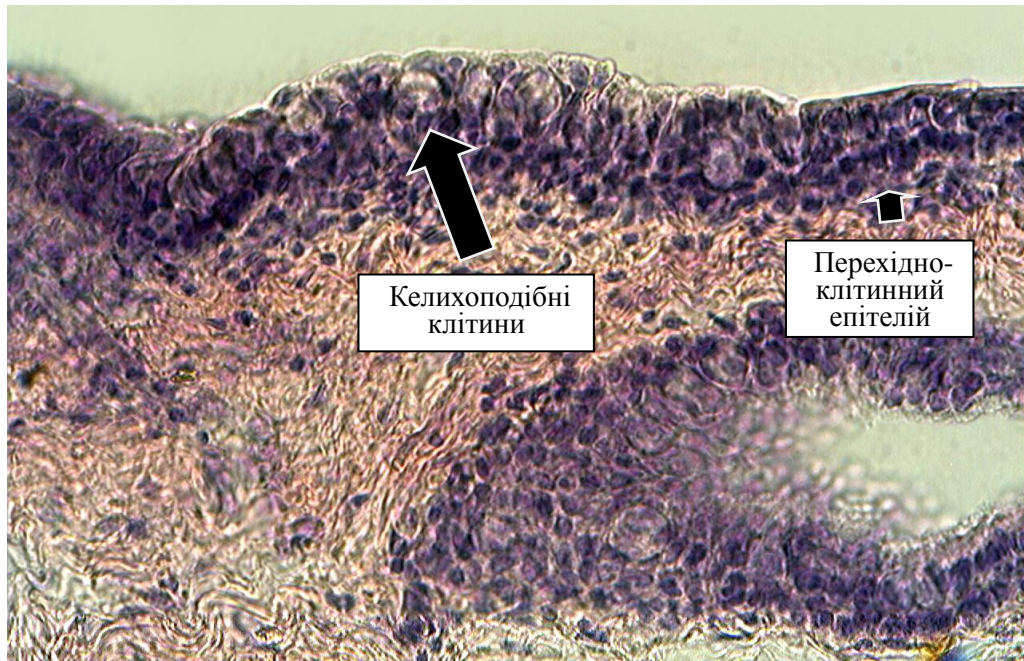


Рис. 5.4. Кон'юнктива ока з поодинокими збереженими келихоподібними клітинами. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.40 х, ок.10 х.

Іноді епітелій більше відповідав не багат шаровому плоскому, а перехідноклітинному (рис. 5.5).

В групі пацієнтів, у яких сльозова продукція становила не менше половини норми, в збереженій кон'юнктиві було виявлено значну кількість келихоподібних клітин, нерідко наближену до типового (рис. 5.6).

У слизовій оболонці ауто трансплантата епітелій був без ознак кератинізації, іноді відповідав перехідноклітинному епітелію. В підлеглій стромі виявлено велику кількість повнокровних судин. Крім того, в деяких випадках серед клітин багат шарового епітелію перехідного типу були виявлені келихоподібні клітини.

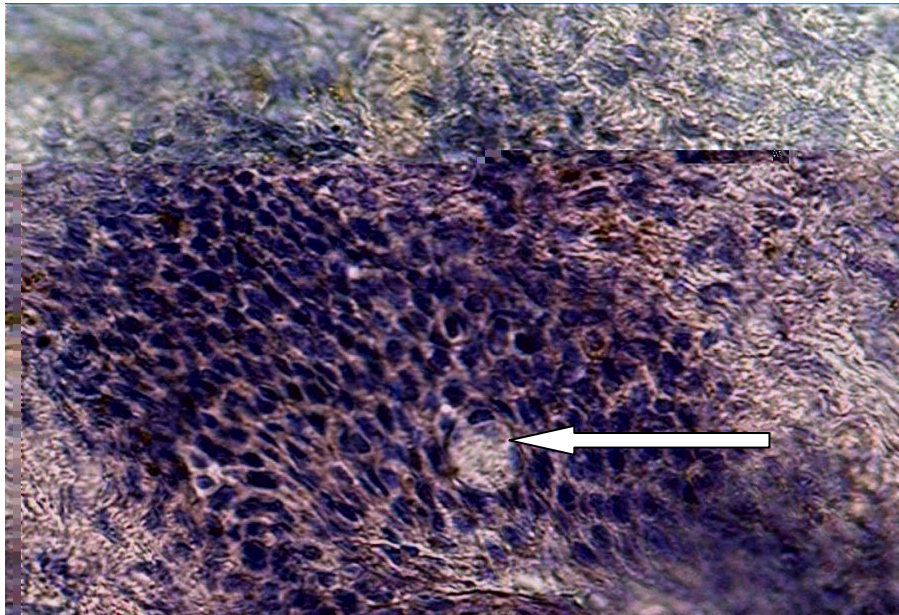


Рис. 5.5. Ділянка кон'юнктиви ока з епітелієм близьким за стратифікацією до перехідно-клітинного, в центрі (стрілка) видно келихоподібну клітину. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.40 х, ок.10 х.

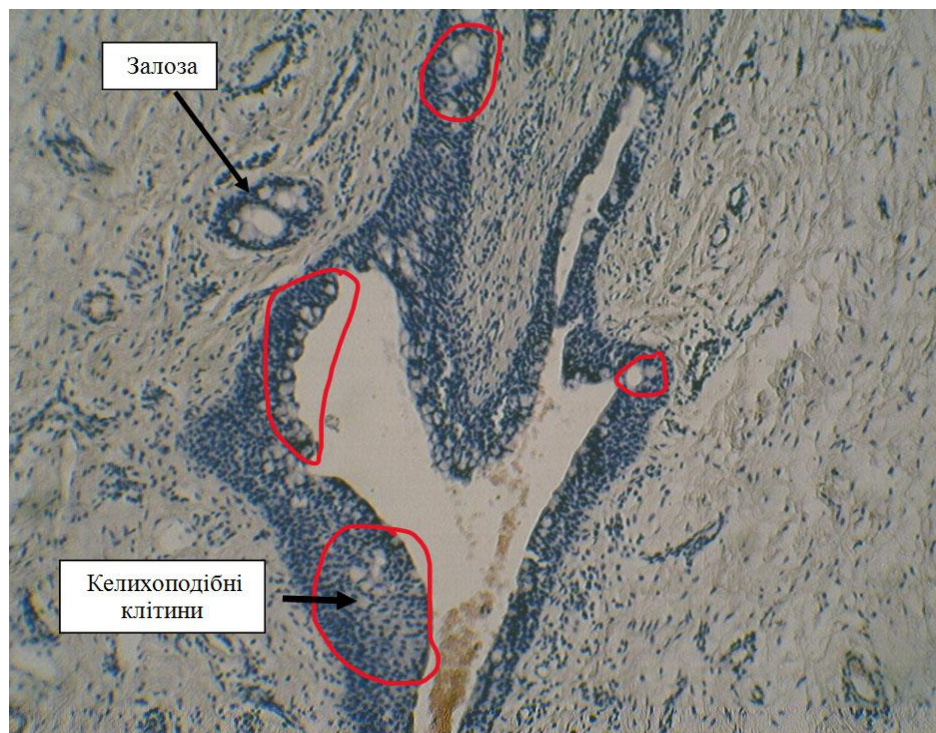


Рис. 5.6. Ділянка кон'юнктиви ока з великою кількістю келихоподібних клітин, муцинозних залоз. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. про. 40х, ок. 10 х.

Наведені дані свідчать про наявність кореляції між виразністю ССО і характером гістоморфологічних змін в рубцевій кон'юнктиві і ауто трансплантаті слизової оболонки губи (рис. 5.7) у опікових хворих після реконструктивно-пластичних операцій.

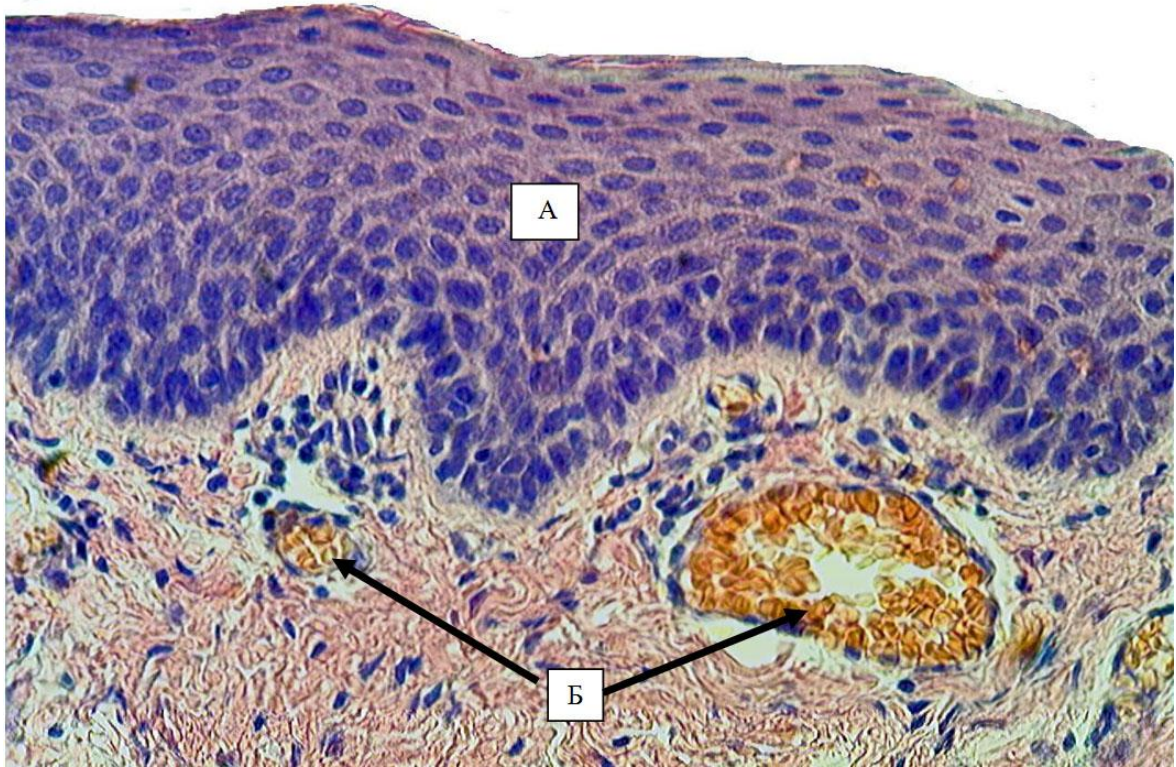


Рис. 5.7. Ділянка слизової оболонки ауто трансплантата губи з неороговілим епітелієм нормотипової стратифікації, в підлеглий стромі повнокровні судини. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.40 х, ок.10х.

Так, наявність кератинізації в ауто трансплантаті слизової оболонки губи при відсутності келихоподібних клітин у власній кон'юнктиві, що збереглася, поєднується з найнижчою сльозовою продукцією, яка згідно проби Ширмера зазвичай не перевищує 3 мм або зовсім відсутня.

Відсутність кератинізації, хороша васкуляризація при незначній запальній інфільтрації в субепітеліальній стромі ауто трансплантату слизової оболонки губи і наявність невеликої кількості келихоподібних клітин у власній кон'юнктиві відповідає стану, коли є невелика сльозова продукція (в межах 4-6 мм згідно проби Ширмера) [64, 66].

Відносно висока слюзова продукція (більше 50 % від норми – до 12 мм, згідно проби Ширмера) відзначалася у тих пацієнтів, в біоптатах кон'юнктиви яких було відзначено значну кількість келихоподібних клітин, а аутотрансплантат слизової оболонки губи зберігав нормотиповий характер.

Крім того, необхідно відзначити стан глибоких шарів стромы кон'юнктиви, що дозволяє зробити висновок про вираженість рубцевого процесу, запальних змін і васкуляризації. Так, у пацієнтів з низькою слюзовою продукцією (0-5 мм, згідно проби Ширмера) відзначалися виражені запальні зміни (рис. 5.8).

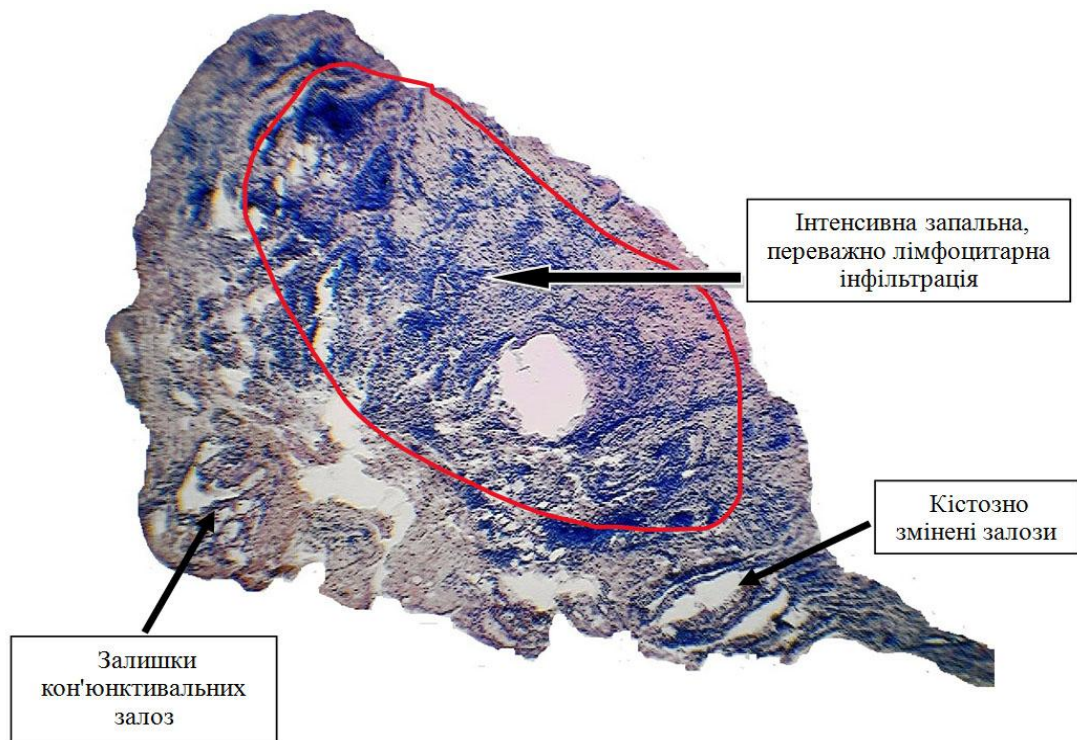


Рис. 5.8. Кон'юнктива з численними осередками фіброзу та інтенсивною запальною інфільтрацією (переважно лімфоцитарною), епітеліальний покрив відсутній. Видно кістозно змінені залози і залишки кон'юнктивальних залоз. Васкуляризація дуже слабо виражена. Слюзова продукція за даними проби Ширмера – 0 мм. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.4 х, ок.10 х.

При достатній сльозовій продукції (в межах 7-12 мм, згідно проби Ширмера) в стромі кон'юнктиви були відсутні ознаки запалення або виявлялися поодинокі розсіяні клітини лімфоцитарного ряду, як правило, зазначалась наявність повнокровних судин (рис. 5.9).

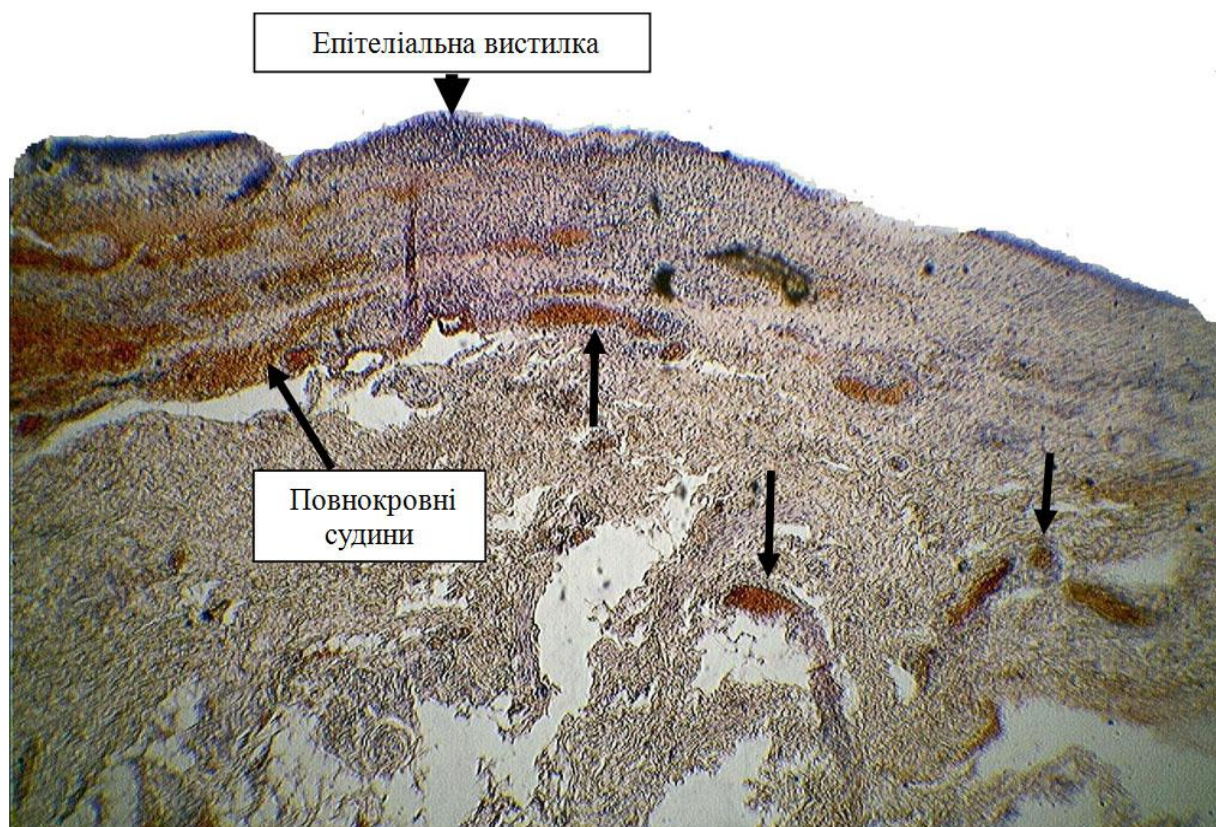


Рис. 5.9. Ділянка кон'юнктиви з епітеліальною вистилкою та незначною кількістю келихоподібних клітин. Субепітеліальні шари з різко повнокровними судинами, запальна інфільтрація незначна. Сльозова продукція за даними проби Ширмера – 7 мм. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. Зб. об.4 х, ок.10 х.

Резюме

Проведені гістоморфологічні дослідження біоптатів рубцевої кон'юнктиви, і пересадженої раніше слизової губи, взятих при проведенні відновлювальних пластичних операцій по усуненню симблефарона або анкілосимблефарона на очах з тяжкими наслідками опіків і з ССО, підтверджують висловлені думки про те, що причиною ССО на очах з рубцевими наслідками важких опіків очей, є рубцеві зміни кон'юнктиви. Разом з тим, відповідно з даними проведеного дослідження, існують окремі особливості гістоморфологічних змін, що відбуваються в кон'юнктиві і пересадженій раніше слизовій оболонці губи після усунення симблефарона або анкілосимблефарона, які обумовлюють відмінності у вираженості ССО при зовні однотипній клінічній картині в післяопераційному періоді. Так, найбільш високе сльозовиділення (за показником проби Ширмера) має місце при значній кількості келихоподібних клітин в збереженій кон'юнктиві, при відсутності або слабкій виразності запальних і рубцевих змін в субепітеліальних відділах кон'юнктивальної стромы. У ситуаціях із слизовою оболонкою губи відзначається збереження нормотипового епітелію без тенденції до ороговіння. Фібротизація кон'юнктивальної стромы призводить до зниження сльозової продукції та ініціює метапластичну перебудову нормотипового епітелію слизової оболонки губи в епітелій ороговілого типу [64, 66]. Хоча пересадка слизової оболонки губи не відновлює сльозову продукцію, однак від її стану залежить збереження сльозової плівки і швидкість її висихання. З цієї причини, відповідно до отриманих даних, лейкоплакідні зміни епітелію пересадженої слизової оболонки губи поєднуються з найбільш низькою сльозовою продукцією.

Основні наукові результати цього розділу опубліковані в матеріалах наступних публікацій автора:

1. Якименко С. А. Морфологическая характеристика конъюнктивы и слизистой оболочки губы у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз после реконструктивно-пластических операций / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Амжад Альбин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (24). – С. 30-36 (автор брав участь в зборі первинного матеріалу, клінічному обстеженні хворих, аналізі матеріалу та узагальненні висновків).

2. Якименко С. А. Клинико-морфологическая оценка синдрома сухого глаза после реконструктивно-пластических операций у больных с последствиями тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Амжад Альбин // Філатовські читання – 2015 : науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова : матеріали. – Одеса, 2015. – С.88-89.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В останні роки вивченню різних аспектів синдрому сухого ока (ССО) присвячено значну кількість досліджень як за кордоном, так і в нашій країні [4, 5, 7, 21, 18, 20, 27, 80, 86].

Незважаючи на активне вивчення етіопатогенезу ССО у різних групах пацієнтів, розробку класифікацій та стандартів діагностики, а також засобів сльозозамінної терапії [5, 6, 13, 15, 24, 35, 121], відзначається недостатня обізнаність стосовно клінічних проявів синдрому сухого ока, особливо його важкої та дуже важкої стадій (ксероза очей) [6, 43], зокрема при наслідках важких опіків очей, його патогенезу та патогенетично обґрунтованих методів його лікування.

Синдром сухого ока є поліетіологічним захворюванням, що і пояснює його велику питому вагу в офтальмопатології. У структурі первинних звернень до офтальмолога синдром сухого ока становить 30-45 %, а серед хворих офтальмологічного профілю на це захворювання страждає до 12 % хворих віком до 40 років та понад 67 % пацієнтів старше 50 років [6, 7].

Відповідно даних ряду дослідників серед пацієнтів з офтальмопатологією частота синдрому сухого ока становить від 5 до 63 % [4, 7, 55, 57, 75, 104, 131]. За оцінкою зарубіжних дослідників загальна поширеність синдрому сухого ока в популяції населення становить 5,5-14,6 % [118, 119], а за останніми даними – до 30 % [126].

Наслідки важких опіків очей, як правило, включають наявність грубих рубцевих більм, які поєднуються з рубцевими змінами кон'юнктиви у вигляді симблефарона або анкілосимблефарона та ін. [34, 49, 51, 52]. У пацієнтів при тяжких наслідках опіків очей, тобто на стадії рубців та пізніх дистрофій [12], в основному переважають об'єктивні ознаки

кон'юнктивально-рогівкового ксероза на фоні майже не вираженої суб'єктивної симптоматики синдрому сухого ока.

Виділяють чотири ступені тяжкості ССО: легкий, середній, тяжкий і особливо тяжкий. Тяжкі та особливо тяжкі форми синдрому сухого ока вже трактуються як «ксероз ока» [6, 7]. Однак робіт по вивченню патогенезу такого ксерозу в літературі мало. Є лише поодинокі роботи щодо його лікування, в основному медикаментозного, шляхом застосування рідин, що замінюють сльозу або хірургічних методів, спрямованих на ускладнення відтоку сльози з кон'юнктивальної порожнини (застосування obturatorів сльозових каналців або їх хірургічного блокування).

У пацієнтів з тяжкими наслідками опіків очей, яким проводяться різні відновлювальні пластичні операції (усунення симблефарона, анкілосимблефарона), рубцево змінена кон'юнктива замінюється на слизову оболонку ротової порожнини, проте продукцію сльози досі у них ніхто не вивчав. У той же час, цим хворим на таких очах у подальшому для відновлення зору необхідно проводити кератопластику або кератопротезування, тому поліпшення або відновлення сльозової продукції у цих хворих є дуже важливим завданням [49, 51].

Необхідно підкреслити той факт, що робіт з вивчення стану сльозової продукції на очах з рубцевими наслідками важких опіків або після їх усунення як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі ми не виявили. Зазвичай зустрічається тільки констатація наявності синдрому сухого ока або ксерозу на таких очах [7, 8, 57].

Лікування синдрому сухого ока включає використання як консервативних медикаментозних, так і хірургічних методів, але в основному, лікування синдрому сухого ока симптоматичне і полягає в призначенні препаратів, що замінюють сльозу [9, 17, 19, 82].

Терапія хворих з ксерозом ока на думку Бржеского В. В. і Сомова Є. Є. [5, 6, 7, 57] представляє досить складне і все ще досить далеке від

оптимального вирішення завдання, в цілому вона має етіологічну та симптоматичну спрямованість. Види лікувальних заходів автори поділяють на терапевтичні і хірургічні. Терапевтичне лікування повинно бути спрямоване на фармакологічну стабілізацію сльозової плівки шляхом застосування різних препаратів, що замінюють сльозу, скорочення випаровування сльозової плівки за допомогою технічних засобів та хірургічним шляхом, спрямованим на скорочення відтоку сльозової рідини [20, 25, 27, 85, 88, 90]. Але такі інстиляції необхідно проводити досить часто, і ефективні вони тільки при легкому та середньому ступенях ССО, що стосується тяжких ступенів (ксероза ока), вони ще залишаються не вивченими.

Отже, вивчення патогенезу синдрому сухого ока при важких рубцевих наслідках опіків очей, а також розробка більш ефективних, патогенетично обґрунтованих методів лікування, продовжує бути важливим і актуальним завданням клінічної офтальмології.

Нами вперше проведено клінічні, біохімічні та гістоморфологічні дослідження з вивчення синдрому сухого ока у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей (93 ока 55 хворих), в тому числі залежно від площі рубцювання кон'юнктиви (площі утвореного симблефарона) або площі пересадженої слизової губи у віддалені терміни після усунення цих рубцевих змін кон'юнктиви. Щодо таких досліджень в літературі дані відсутні.

Було встановлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після важких опіків очей та з синдромом сухого ока середні показники проби Ширмера-1 склали 5,01 мм та при пробі Ширмера-2 – 4,79 мм, тобто спостерігався тяжкий ступінь зниження сльозової продукції, що свідчить про важку форму ССО [69].

Враховуючи, що першопричиною такого ксероза є, в першу чергу, пошкодження кон'юнктиви, в якій знаходяться сльозові клітини Бехера, ми

запропонували термін «кон'юнктивально-рогівковий ксероз» [65], на відміну від запропонованого В. В. Бржеським і Є. Є. Сомовим [6, 57] «рогівково-кон'юнктивальний ксероз» ока.

При цьому, нами вперше було встановлено, що показники сльозової продукції залежали від площі утвореного симблефарона: $9,51 \pm 6,43$ мм – при частковому симблефароні (1/4-2/4 площі кон'юнктиви) і $6,11 \pm 4,27$ мм – при обширному або тотальному симблефароні, що займає майже всю або всю кон'юнктиву (3/4-4/4 її площі). При використанні слизової оболонки губи, пересадженої на очне яблуко після усунення симблефарона сльозова продукція була $8,61 \pm 5,91$ мм – при 1/4-2/4 площі слизової та $4,30 \pm 4,73$ мм – при площі слизової оболонки, що покриває 3/4-4/4 передньої поверхні очного яблука) [73, 74].

Було встановлено, що після усунення симблефарона або анкілосимблефарона з пересадкою аутослизової губи, що є класичним способом усунення рубцевих зрощень повік з очним яблуком, ступінь тяжкості ССО у цих хворих ще більше посилюється через зменшення сльозової продукції: до $9,51 \pm 6,43$ мм – при частковому симблефароні до операції, до $8,61 \pm 5,91$ мм – після його усунення з пересадкою слизової; при великому або тотальному симблефароні до $6,11 \pm 4,27$ мм до операції і до $4,30 \pm 4,73$ мм після його усунення з пересадкою слизової губи.

Нами вперше встановлено, що після проведення таким хворим протизапального, розсмоктуючого і дедистрофічного лікування із застосуванням препаратів, що замінюють сльозу, відзначається тенденція до збільшення загальної сльозової продукції на очах з ССО після важких опіків: в середньому з $5,01 \pm 3,13$ до $6,09 \pm 3,90$ мм згідно тесту Ширмера-1 і з $4,79 \pm 3,73$ до $5,45 \pm 3,63$ мм згідно тесту Ширмера-2 ($p > 0,05$).

При тому, більш високими були результати у підгрупах, де величина симблефарона або площа пересадженої слизової до лікування були меншими і де кількість сльозової продукції була вища: відзначалася

виражена тенденція до підвищення сльозопродукції з $8,61 \pm 5,91$ до $10,00 \pm 5,12$ мм – при слизовій, що займала від 1/4 до 2/4 площі кон'юнктиви, з $6,11 \pm 4,27$ до $8,47 \pm 4,20$ мм – при симблефароні, що займав від 3/4 до 4/4 площі кон'юнктиви ($p > 0,05$).

При 1/4-2/4 і 3/4-4/4 площі пересадженої слизової сльозопродукція майже не змінилася, при цьому, якщо в першому випадку вона була знижена ($9,51 \pm 6,43$ мм), то в другому вона була дуже низькою ($4,30 \pm 4,73$ мм до лікування та $4,43 \pm 4,40$ мм – після лікування).

Проведене лікування також дозволило підвищити гостроту зору у хворих, в середньому з 0,14 до 0,19, що при такому низькому початковому зорі можна вважати позитивним результатом [69].

Це свідчить, що синдром сухого ока на очах з рубцевими змінами кон'юнктиви (симблефарон, анкілосимблефарон) і рогівки (більмо) після важких опіків очей є найбільш важким ступенем синдрому сухого ока, що, на нашу думку, є кон'юнктивально-рогівковим рубцевим ксерозом очей [73]. Тому таким хворим, крім постійного застосування рідин, що замінюють сльозу необхідно обов'язково проводити періодичні курси протизапальної, розсмоктувальної, дедистрофічної терапії. Додаткове постійне застосування сльозових замінювачів зменшує тяжкі суб'єктивні відчуття, що притаманні ССО, та збільшує зволоження ока.

При аналізі результатів лікування хворих з наслідками важких опіків очей і ССО залежно від ступеня важкості ССО з'ясувалося, що через 2 тижні застосування гелю карбомеру зволоження очей за даними тесту Ширмера-1 при середньому ступені ССО суттєво збільшилося з $6,5 \pm 1,6$ до $8,4 \pm 2,3$ мм ($p = 0,0002$), при тяжкому ступені – з $3,1 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 3,0$ мм ($p = 0,028$); при застосуванні препарату декстрану з гіпромелозою зволоження очей зросло при середньому ступені ССО з $6,1 \pm 1,1$ до $8,1 \pm 2,0$ мм ($p = 0,0006$) і при важкому ступені – з $2,6 \pm 0,7$ до $4,4 \pm 1,1$ мм ($p = 0,012$). Через 3 місяці постійного застосування сльозозамінних препаратів

показники зволоження очей залишалися приблизно на тому ж рівні, що були отримані через 2 тижні лікування. Збільшення слъозової продукції у цих хворих можна пояснити поліпшенням стану кон'юнктиви за рахунок відновлення функції слъозових клітин Бехера [65, 69, 71-74].

Оскільки такі дослідження проведені нами вперше, порівнювати їх з даними інших авторів не є можливим.

Бржеський В. В. зі співав. [6] вважають, що «своєчасна локалізація запального процесу має позитивний ефект у відношенні ксерозу епітелію очної поверхні, а також функціонування залоз, які секретують компоненти слъозової плівки».

В даний час розроблено велику кількість різноманітних слъозових замінювачів різнонаправленої дії, що дозволяє індивідуально підбирати препарати для досягнення найкращого результату.

Біохімічні дослідження складу слъози в нормі і при різній офтальмопатології проводилося різними авторами [84, 89, 92, 97, 99, 102, 106, 124, 129, 131]. Деякі з таких досліджень були проведені у хворих з опіками очей [87, 91, 111, 115, 120, 122, 123].

З метою поглибленого вивчення патогенезу ССО нами були проведені біохімічні дослідження складу основних компонентів слъозової рідини (білків, ліпідів і муцинів) [68] та активності її тканинних ферментів [76]: кислої фосфатази (КФ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактакдегідрогенази (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) [60]; стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [62] і антиоксидантної системи (АОС) [61]. При цьому, стан зазначених ферментів вивчали як до, так і після проведеного курсу лікування, що включає інстиляції гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою, а також комплексу протизапальних препаратів.

Істотне зниження потенціалу антиоксидантно-оксидантного балансу і рівня тіолових груп білків на тлі підвищення дисульфідних груп в слъозовій рідині є важливою ланкою механізму порушень тіол-дисульфідного статусу

у хворих. Збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів і вільних радикалів при патологічних процесах, зокрема у хворих з тяжкими наслідками опіків очей та з синдромом сухого ока, можуть негативно відбиватися на ліпідному складі сльозової плівки, пошкоджувати білково-ліпідні компоненти мембран клітин, а накопичення дисульфідних груп і зниження рівня тіолових груп, викликає порушення їх співвідношення і, як результат, призводить до зміни структурно-функціональних властивостей білків, що в цілому може негативно відбиватися на функціях тканин органа зору, в тому числі кон'юнктиви і рогівки.

Нами було встановлено, що у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків ока та ССО в сльозовій рідині відбувається значне зниження тіолових сполук, в середньому на 21,0-21,8 %, та суттєве підвищення загального білка, в середньому на 39 % вище норми.

Підвищення вмісту загального білка (в середньому на 39 %), мабуть, можна пояснити наявністю запальних явищ у тканинах досліджуваних очей, а накопичення дисульфідних груп і зниження тіолових груп, викликає порушення їх співвідношення і, як результат, призводить до зміни структурно-функціональних властивостей білків, що в цілому може негативно відбиватися на функціях тканин ока, у тому числі кон'юнктиви і рогівки. Рівень розчинних муцинів був суттєво знижений, в середньому на одну третину [61, 68].

Таким чином, можна вважати, що виявлені метаболічні зміни та стан відновного потенціалу білкових сполук, зокрема, в сльозі пацієнтів є важливою ланкою в патогенезі розвитку важких наслідків опіків очей при синдромі сухого ока.

Відомо, що муциновий шар сльозової плівки відіграє важливу роль у регенерації епітелію рогівки і надає гідрофобному рогівковому епітелію гідрофільних властивостей, завдяки чому сльозова плівка може утримуватися на поверхні рогівки. Виявлене нами зниження рівня муцина в

сльозовій рідині, в середньому на одну третину, може свідчити про порушення продукції цього секрету келихоподібними клітинами Бехера, криптами Генле і залоз Манца у хворих з тяжкими наслідками опіків очей та синдромом сухого ока, що й підтвердили наші гістоморфологічні дослідження.

Визначити вміст ліпідів в сльозі хворих з наслідками важких опіків очей виявилось неможливим, вірогідно, через їх відсутність або дуже низьку концентрацію, що може бути пов'язано із суттєвим порушенням функції мейбомієвих залоз [1]. Слід зазначити, що навіть в нормі вміст загальних ліпідів в сльозі складає всього 0,022 мкг/мл.

Отримані нами дані клінічних, біохімічних та гістологічних досліджень у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків ока та синдромом сухого ока можна розглядати як обґрунтування доцільності і необхідності метаболічної корекції виявлених порушень.

Застосування в комплексному лікуванні гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою помітно не вплинуло на вміст у сльозовій рідині тіолових груп і муцину, хоча призводило до помітного зниження рівня білка в сльозі у хворих основної групи по відношенню до групи порівняння, що свідчить про зменшення запальних явищ у тканинах ока під впливом проведеного лікування, а також про необхідність пошуку більш ефективних методів лікування цієї патології очей, спрямованих на нормалізацію білкової і муцинової фракції сльози у таких хворих.

В тканинах переднього відділу ока у хворих з рубцевими наслідками опіків виявлено значне порушення цілісності клітинних і субклітинних мембранних структур рогової оболонки та кон'юнктиви, що підтверджується суттєвим підвищенням у сльозі активності таких ферментів як: кисла фосфатаза – на 47 %, сукцинатдегідрогеназа – на 29 %, лактатдегідрогеназа – на 38 % і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа – на 33 %. Відповідно сучасним

поглядам, у разі пошкодження епітелію рогівки та кон'юнктиви при запальних і дегенеративних захворюваннях органа зору, в тому числі і при опіках очей першими в сльозову рідину виходять мембранозв'язані ферменти, потім ензими лізосом і мітохондрій (кисла фосфатаза і сукцинатдегідрогеназа) [16, 19].

Наші дослідження активності ферменту сукцинатдегідрогенази, який локалізований у внутрішній мембрані мітохондрій в тканинах ока і є одним з важливих ферментів енергетичного обміну, показало його активацію в сльозовій рідині, що свідчить про порушення клітинних структур тканин ока. Наведені нами дані узгоджуються з даними Гусевої О. Г., отриманими при опіках очей [16], яка виявила значну лабілізацію мембран клітинних структур, зокрема лізосом, рогівки після важких опіків очей.

Виражене підвищення активності кислої фосфатази в сльозовій рідині, яка є маркером цілісності лізосомальних мембран клітин тканин, також свідчить про лабілізацію та руйнування лізосомальних мембран в результаті розвитку процесу запалення в кон'юнктиві та рогівці хворих з опіками очей.

Використання у складі комплексного лікування хворих з наслідками важких опіків очей сльозозамінних препаратів, що містять гель карбомеру та декстран з гіпромелозою, сприяло стабілізації мембранних структур клітин тканин рогівки і кон'юнктиви, зокрема, лізосом і мітохондрій. Про це свідчить виражене зниження активності кислої фосфатази і сукцинатдегідрогенази (лізосомального і мітохондріального ферментів) в сльозовій рідині пацієнтів основної групи, по відношенню до групи, де сльозозамінні препарати не застосовувалися.

Процеси перекисного окислення ліпідів, які постійно відбуваються в клітинних мембранах, впливають на їх ліпідний склад, на проникність і активність мембрано-зв'язаних ферментів [22, 56].

У хворих з післяопіковими рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки і ССО відзначається підвищення процесів перекисного окислення ліпідів в

сльозовій рідині пацієнтів усіх досліджуваних груп, про що свідчить виявлене у наших дослідженнях збільшення концентрації малонового діальдегіду (на 54 %) і дієнових кон'югатів (на 36,5 %).

Проведення як традиційного лікування, так і лікування з включенням в комплекс медикаментозної терапії гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою сприяє більш вираженій нормалізації рівня продуктів перекисного окислення ліпідів в сльозовій рідині, що свідчить про нормалізацію перекисного окислення ліпідів в тканинах ока під впливом проведеного лікування. При цьому у хворих основної групи рівень малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в сльозовій рідині знижувався на 28,1 % і 24,8 % відповідно, тоді як в групі порівняння ступінь зменшення концентрації малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів зменшився на 20,1 % і 14,7 % відповідно.

Збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів та вільних радикалів при патологічних процесах, зокрема у хворих з тяжкими наслідками опіків очей [43] може негативно відбиватися на ліпідному складі сльозової плівки, пошкоджувати білково-ліпідні компоненти мембран клітин і може бути однією з причин ССО.

Інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, на яку вказує підвищений рівень малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, сприяє розвитку оксидативного стресу, що, у свою чергу, призводить до розвитку порушень тіолового статусу в сльозі.

Отримані нами результати можна зіставити з даними Панько О. М. [43], яка встановила, що в умовах важкого опіку очей відзначається підвищення інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів, а також зміни параметрів системи антиоксидантного захисту в тканинах ока.

Згідно з сучасними поглядами, в разі пошкодження епітелію рогівки і кон'юнктиви при запальних і дегенеративних захворюваннях ока першими в сльозову рідину виходять мембранозв'язані ферменти, потім ензими лізосом

і мітохондрій (кисла фосфатаза і сукцинатдегідрогеназа) [16, 19].

Наші дослідження активності ферменту сукцинатдегідрогенази, яка локалізована у внутрішній мембрані мітохондрій в тканинах ока і є одним з важливих ферментів енергетичного обміну, показали її активацію в слюзовій рідині, що може свідчити про порушення клітинних мембранних структур.

У хворих з післяопіковими рубцевими змінами кон'юнктиви, рогівки та ССО було виявлено зниження показників активності ферментативної антиоксидантної системи в слюзовій рідині як у групі порівняння, так і в основній групі до лікування: супероксиддисмутази - на 18,5 %, каталази - на 27 % і глутатіонпероксидази - на 33,5 % відповідно. Це свідчить про значне порушення процесів детоксикації продуктів пероксидації у цих хворих.

Нами було встановлено, що проведення у хворих з післяопіковими рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки та синдромом сухого ока лікування з включенням в комплекс медикаментозної терапії слюзозамінних препаратів, до складу яких входять такі діючі речовини як гель карбомеру та декстран з гіпромелозою, сприяє більш вираженій нормалізації рівня продуктів перекисного окислення ліпідів в слюзовій рідині. Це свідчить про часткову нормалізацію перекисного окислення ліпідів у тканинах ока під впливом проведеного лікування. При цьому у хворих основної групи рівень малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в слюзовій рідині знизився на 28,1 % і 24,8 % відповідно, тоді як у групі порівняння ступінь зменшення концентрації малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зменшився тільки на 20,1 % і 14,7 % відповідно.

Лікування хворих основної групи із застосуванням засобів з протизапальною, імуномодельюючою, кератопротекторною та антиоксидантною дією дозволило у хворих з рубцевими наслідками важких опіків очей, ускладнених синдромом сухого ока, істотно підвищити антиоксидантний потенціал слюзової рідини. Підвищення

антиоксидантного потенціалу сльозової рідини пов'язано з активацією антиоксидантних ферментів – активність СОД, глутатіонпероксидази і каталази в сльозовій рідині достовірно підвищилась на 18,5 %, 28,0 % та 22,9 % відповідно, тоді як у групі порівняння ступінь активації цих ферментів був менш значним.

Отримані дані по вивченню антиоксидантного потенціалу сльозової рідини та ступеня кореляції пов'язаних з ними ензимів з рівнем продуктів ПОЛ в сльозовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей та ССО дають підставу вважати, що сприятливі метаболічні зміни після застосованого лікування, особливо в основній групі у хворих з тяжкими наслідками опіків очей та з синдромом сухого ока, можуть сприяти поліпшенню клінічної картини в реабілітаційний період.

Отримані дані щодо активності антиоксидантних ферментів, вмісту тіолових та дисульфідних груп і продуктів перекисного окислення ліпідів, а саме малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в сльозі, а також щодо рівня тіолових і дисульфідних груп білків в сльозовій рідині свідчать про наявність в тканинах поверхні ока хворих вираженого оксидативного стресу та порушення антиоксидантно-прооксидантного балансу.

Таким чином, за допомогою проведених нами вперше біохімічних досліджень було встановлено, що при ССО у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей відзначається не тільки зменшення кількості сльози, але і зміни складу її основних компонентів (вмісту білка, муцинів і ліпідів), глибокі порушення тканинних ферментів сльози, істотне підвищення перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантного потенціалу. Це свідчить про складний патогенез процесу, який розвивається в тканинах ока.

Виявлені метаболічні зміни у пацієнтів з наслідками важких опіків очей є важливою ланкою в патогенезі їх розвитку при синдромі сухого ока.

Тому лікування даного захворювання має бути спрямоване як на

поповнення слезової рідини в кон'юнктивальному мішку для постійного зволоження очей, (враховуючи те, що у складі таких штучних сліз повинні бути всі компоненти нормальної слези людини), так і на нормалізацію усіх видів метаболізму в тканинах ока шляхом включення в комплексну терапію протизапальних, дедистрофічних, кератопротекторних, імуномоделюючих та антиоксидантних препаратів.

Отримані дані можна розглядати як клініко-біохімічне обґрунтування для вивчення взаємозв'язку між виразністю синдрому сухого ока у хворих з опіками, у тому числі після реконструктивно-пластичних операцій, та характером гістоморфологічних змін у рубцевій кон'юнктиві та аутоотрансплантаті слизової оболонки губи.

Використання гелю карбомеру та декстрану з гіпромелозою не вплинуло помітно на вміст в слезовій рідині тіолових груп і муцину, хоча помітно призводило до зниження рівня білка у слезі хворих основної групи по відношенню до групи порівняння, що свідчить про необхідність пошуку більш ефективних методів лікування цієї патології очей.

Використання в складі комплексної терапії слезозамінних препаратів частково сприяло стабілізації мембранних структур тканин переднього відділу, зокрема, лізосом і мітохондрій, про це свідчить виражене зниження активності кислій фосфатази і сукцинатдегідрогенази (лізосомального і мітохондріального ферментів) в слезовій рідині пацієнтів основної групи по відношенню до групи порівняння.

Отримані нами дані по вивченню антиоксидантного потенціалу слезової рідини і ступеня кореляції з рівнем продуктів ПОЛ в слезовій рідині хворих з рубцевими наслідками опіків очей дають підставу вважати, що сприятливі метаболічні зрушення після застосованого лікування, особливо в основній групі у хворих з тяжкими наслідками опіків очей та синдромом сухого ока, можуть сприяти поліпшенню клінічної картини в реабілітаційний період.

Проведені нами гістоморфологічні дослідження [64, 66] біоптатів

рубцевої кон'юнктиви і раніше пересадженої слизової губи, які були взяті під час проведення відновлювальних пластичних операцій по усуненню симблефарона або анкілосимблефарона на очах з наслідками важких опіків очей і з синдромом сухого ока, об'єктивно підтверджують висловлене раніше припущення інших дослідників [6, 7, 57] про те, що причиною синдрому сухого ока на очах з рубцевими наслідками важких опіків очей є рубцеві зміни кон'юнктиви – загибель слезопродукуючих клітин Бехера. Разом з тим, як видно з даних проведеного дослідження, існують окремі особливості гістоморфологічних змін, що відбуваються в кон'юнктиві і пересадженій раніше слизовій оболонці губи після усунення симблефарона або анкілосимблефарона, які обумовлюють відмінності у прояві синдрому сухого ока при зовнішньо однотипній клінічній картині у післяопераційному періоді. Отже, краща слезова продукція (за показником проб Ширмера) відзначається при наявності значної кількості келихоподібних клітин Бехера в збереженій кон'юнктиві, а також при відсутності або у випадку слабого прояву запальних і рубцевих змін в субепітеліальних відділах кон'юнктивальної стромы.

У випадках із слизовою оболонкою губи відзначається збереження нормального типового епітелію без тенденції до його ороговіння. Фібротизація кон'юнктивальної стромы також призводить до зниження слезової продукції та ініціює метапластичну перебудову нормального типового епітелію слизової оболонки губи в епітелій зроговілого типу.

Хоча пересадка слизової оболонки губи не відновлює слезову продукцію, однак від її стану залежить збереження слезової плівки і швидкість її висихання. З цієї причини, як видно з отриманих даних, лейкоплакідні зміни епітелію пересадженої слизової оболонки губи поєднуються з найбільш низькою слезовою продукцією.

Проведені дослідження об'єктивно підтвердили висловлену раніше думку про рубцювання слезових залоз, що призводить до зниження

сльозової продукції як причини виникнення синдрому сухого ока.

На підставі проведених нами досліджень можна вважати, що такі ж рубцеві зміни відбуваються у всіх залозах, які беруть участь у формуванні сльози, наприклад у залозах Моля і Цейса, розташованих у товщі повік, та формують зовнішній ліпідний шар сльозової плівки, що попереджає висихання ока (випаровування сльози), про що пишуть Бржеський В. В. та Сомов Є. Є. [6, 7, 57].

Отже, як видно з проведених нами досліджень, патогенез синдрому сухого ока у хворих з рубцевими наслідками кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей дуже складний, включає в себе наступні основні компоненти: це загибель і рубцювання сльозопродукуючих залоз кон'юнктиви і повік, внаслідок чого відбувається зниження кількості сльози аж до її зникнення і порушується склад її основних біохімічних компонентів (ліпідів, білків і муцинів). При цьому, нами вперше було встановлено, що також відбуваються глибокі порушення складу тканинних ферментів у сльозі (кислої фосфатази, сукцинатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), підвищення продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) та зниження показників антиоксидантного захисту (супероксидисмутази, каталази і глутатіонпероксидази). Також було встановлено, що рівень порушень зазначених компонентів залежить від площі рубцювання кон'юнктиви. Найбільш важкі порушення сльозопродукції призводять до кон'юнктивально-рогівкового ксерозу очей, який є причиною сліпоти і слабкого зору.

Отримані нами дані обґрунтовують призначення в комплексі лікувальних заходів при лікуванні синдрому сухого ока у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки після важких опіків очей препаратів, що замінюють сльозу, а також засобів протизапальної, дедистрофічної та стимулюючої терапії, яка спрямована на усунення

запального компоненту і нормалізацію метаболічних процесів у тканинах ока, що підвищує ефективність лікування цієї дуже важкої патології органа зору.

ВИСНОВКИ

1. Вивченню різних аспектів синдрому сухого ока останнім часом присвячено багато досліджень. Однак тяжкі та найбільш тяжкі його форми (ксероз ока) продовжують залишатися найменш вивченими. До них належать форми ССО, які утворюються після важких опіків очей. Тому вивчення патогенезу та розробка патогенетично обґрунтованих методів їх лікування залишається важливим та актуальним завданням офтальмології.

2. У хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви після важких опіків очей, ускладнених ССО, середні показники сумарної сльозової продукції склали $5,01 \pm 3,31$ мм і основної сльозової продукції – $4,79 \pm 3,73$ мм, що свідчить про важкий та дуже важкий ступені ССО у таких хворих.

3. Показники сльозової продукції у хворих з післяопіковими змінами кон'юнктиви та синдромом сухого ока залежать від площі утвореного симблефарона: при частковому симблефароні, що займає 1/4-1/2 поверхні кон'юнктиви – $9,51 \pm 6,43$ мм, та $6,11 \pm 4,27$ мм – при повному або майже повному симблефароні, що займає всю або майже всю кон'юнктиву – 3/4-4/4 її поверхні, а також залежать від площі слизової губи, пересадженої на очне яблуко після усунення симблефарона ($8,61 \pm 5,91$ мм – при 1/4-2/4 поверхні заміненої кон'юнктиви і $4,30 \pm 4,73$ мм – при 3/4-4/4 поверхні заміненої кон'юнктиви).

4. У хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки після важких опіків очей біохімічні дослідження сльози виявили не тільки зменшення сльозової продукції, але й якісні зміни основних компонентів сльози (білків, муцинів, ліпідів) у порівнянні з нормою, в тому числі:

- суттєве підвищення загального білка (в середньому на $38,2 \pm 2,56$ %, $p < 0,01$), зниження рівня тіолових сполук (в середньому на $21,8 \pm 5,47$ %, $p < 0,05$) та накопичення дисульфідних груп (в середньому на $25,2 \pm 1,73$ %, $p < 0,01$), що свідчить про порушення їх кількісних співвідношень та змін структурно-функціональних властивостей білків в сльозі;

- зниження рівня муцину в слъзовій рідині в середньому на $31,3 \pm 0,27$ %, $p < 0,01$, що свідчить про порушення його продукції слъзовими клітинами (Бехера та ін.);

- кількісний вміст ліпідів в слъзі вивчити виявилось неможливим, через їх відсутність або низький вміст через високу активність їх перекисного окислення.

Це свідчить про те, що при призначенні препаратів, які замінюють слъзу, необхідно вибирати препарати, що компенсують усі складові компоненти слъзи (білки, муцин, ліпіди).

5. У хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей біохімічними дослідженнями слъзи виявлено глибокі порушення активності ферментів слъзи, підвищення активності перекисного окислення ліпідів та зниження антиоксидантних властивостей слъзи, в тому числі:

- істотне підвищення активності кислої фосфатази (на 47,0 %), сукцинатдегідрогенази (на 29,0 %), лактадегідрогенази (на 38,0 %) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (на 33,0 %), що свідчить про порушення цілісності клітинних і субклітинних мембранних структур у тканинах рогівки і кон'юнктиви при ССО у цих хворих;

- збільшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду – на 54,0 %, дієнових кон'югатів – на 36,5 %) та зниження активності показників антиоксидантної системи (супероксиддисмутази на 18,5 %, каталази на 27,0 %, глутатіонпероксидази на 33,5 %), що свідчить про значне збільшення активності пероксидації та порушення процесів детоксикації продуктів пероксидації у цих хворих.

Це свідчить про те, що в комплексне лікування ССО у цих хворих необхідно призначати препарати, спрямовані на нормалізацію всіх видів метаболізму і підвищення антиоксидантного захисту тканин ока.

6. Гістоморфологічними дослідженнями біоптатів рубцевої кон'юнктиви і пересадженої на очне яблуко слизової губи вперше об'єктивно доведено, що причиною ССО при рубцевих змінах кон'юнктиви після важких

опіків очей є рубцювання слъзопродукуючих келихоподібних клітин Бехера, а також наявність запального процесу та фібротизації в кон'юнктивальній стромі.

7. Проведене у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви та рогівки після важких опіків очей і з синдромом сухого ока комплексне медикаментозне лікування, яке включало препарати, що замінюють слъзу, та протизапальну, дедистрофічну, імунокоригуючу, антиоксидантну терапію, дозволило підвищити слъзову продукцію з 5,01 до 6,09 мм і гостроту зору з 0,14 до 0,19 у хворих з цією дуже важкою патологією органа зору.

8. Результати роботи впроваджено в клінічну практику відділу післяопікової патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альбін Амжад. Стан ліпідного обміну в сльозовій рідині при лікуванні хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока / Амжад Альбін, С. А. Якименко // Лютневі зустрічі з офтальмології : наук.-практ. конф., 3–4 лютого, 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 3-4.
2. Андрушкова О. А. К вопросу о поиске новых средств лечения ожогов глаз / О. А. Андрушкова, Т. Ю. Буглакова // Научная конф. офтальмологов, посвященная 90-летию акад. Н. А. Пучковской : тезисы. – Одесса, 1998. – С. 112.
3. Андрушкова О. А. Роль нарушений белковых компонентов роговицы в патогенезе ожоговой болезни глаз и возможности их коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / О. А. Андрушкова. – Одесса, 1991. – 16 с.
4. Анина Е. И. Распространенность заболеваний роговой оболочки глаза у населения Украины // II Міжнародна наук. конф. офтальмологів Причорномор'я : тези. – Одеса, 2004. – С. 14.
5. Бржеский В. В. Заболевание слезного аппарата: пособие для практикующего врача / В. В. Бржеский, Ю. С. Астахов, Н. Ю. Кузнецова // СПб : Изд-во Н-А, 2008. – 108 с.
6. Бржеский В. В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В. В. Бржеский, Е. Е. Сомов // Изд. 2-е, част. перераб. и доп. – СПб : Левша, 2003. – 120 с.
7. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
8. Бржеский В. В. Слезная жидкость в диагностике некоторых повреждений и заболеваний глаз : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / В. В. Бржеский. – Ленинград, 1990. – 23 с.

9. Бржеский В. В. Тактика медикаментозной терапии больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» // Клинич. офтальмология. – 2008. – Т. 9. – №1. – С. 4-6.
10. Веревкина И. В. Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5 дитиобис (2-нитробензойной) кислоты / И. В. Веревкина, А. И. Точилкин Н. А. Попова; в кн. Современные методы в биохимии // – М. : Медицина, 1977. – С. 223-231.
11. Вит В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит // Научное пособие. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
12. Волков В. В. Клиническое исследование глаза с помощью приборов / В. В. Волков. А. И. Горбань, О. А. Джалиашвили. – М. : Медицина, 1972. – 327 с.
13. Волков О. А. Современное представление слезной жидкости, значение ее в диагностике / О. А. Волков, Л. К. Мошетьова // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 138-140.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
15. Грищенко О. В. Простое решение сложных проблем / О. В. Грищенко, П. А. Бездетко // Здоровье Украины. – 2006. – № 15. – С. 62-63.
16. Гусева О. Г. Роль структурно-функционального состояния лизосом роговиц в патогенезе и лечении химических ожогов глаз : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Ольга Георгиевна Гусева – Одесса, 1990. – 155 с.
17. Дрожжина Г. И. Влияние слезозаменителей с различным содержанием натрия гиалуроната на состояние переднего отдела глаза у больных с синдромом сухого глаза / Г. И. Дрожжина, Т. Б. Гайдамака, Л. Ф. Тройченко // Офтальмол. журн. – 2016. – № 6. – С. 6-11.
18. Дрожжина Г. И. Воспалительные заболевания век / Г. И. Дрожжина // Одесса : Астропринт. – 2011. – 86 с.

19. Дрожжина Г. И. Современные методы лечения синдрома сухого глаза / Г. И. Дрожжина // Офтальмол. журн. – 2013. – № 5. – С. 89-95.
20. Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. – 2018. – № 3. – С. 146–149.
21. Жабоедов Г. Д. «Синдром сухого ока» : сучасний стан проблеми / Г. Д. Жабоедов, В. В. Кіреєв // Офтальмол. журн. – 2005. – № 5. – С. 4-14.
22. Камилов Ф. Х. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в слезной жидкости при посттравматическом увеите / Ф. Х. Камилов, Г. А. Винькова, Э. Н. Коробейникова // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 8. – С. 23-34.
23. Кански Дж. Клиническая офтальмология: систематизированный подход / Дж. Кански // М. : Логосфера, 2006. – 744 с.
24. Кіреєв В. В. Стан сльозової плівки при зниженні сльозопродукції у хворих на хворобу та синдром Sjogren : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. : 14.01.17 «Очні хвороби» / В. В. Кіреєв. – Одеса, 1996. – 23 с.
25. Коган Б. М. Применение импульсного электромагнитного поля для лечения сухого кератоконъюнктивита : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.18 / Борис Михайлович Коган. – Одесса, 1999. – 15 с.
26. Коган Б. М. Психоэмоциональный статус и вегетодисфункции у больных синдромом Сьегрена/ Б. М. Коган // IX Съезд офтальмологов России : тезисы. – М., 2010. – С. 54.
27. Коган Б. М. Способ лечения сухого кератоконъюнктивита / Б. М. Коган, А. В. Скринник // Офтальмол. журн. – 2005. – № 5. – С.33-34.
28. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск : Беларусь, 1982. – 366 с.
29. Коробейникова Э. Н. Количественное определение содержания белка и муцина (гликопротеинов) в слюне / Э. Н. Коробейникова, Е.И. Ильиных // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 8. – С. 34-35.

30. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.

31. Кочетов Г. А. Определение белка по Лоури / Г. А. Кочетов // Практическое руководство по энзимологии. – М. : Медицина, 1980. – С. 224-226.

32. Кудряшова Ю. И. Роль иммуноопосредованного воспаления в развитии синдрома «сухого глаза» / Ю. И. Кудряшова // Офтальмол. журн. – 2006. – № 4. – С. 40-43.

33. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова // М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.

34. Легеза Г. В. Результаты оперативного лечения обширных и полных симблефаронов при наличии глазного яблока / Г. В. Легеза // Офтальмол. журн. – 1956. – № 4. – С. 225.

35. Майчук Д. Ю. Применение мягких контактных линз у пациентов с симптоматическим сухим глазом / Д. Ю. Майчук, Г. С. Полунин, О. А. Кашникова // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2004. – № 1. – С. 35-38.

36. Макаренко Е. В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени / Е. В. Макаренко // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48-50.

37. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник./ В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др. // М. : Медицина, 1987. – 368 с.

38. Модель М. А. К определению активности глутатионпероксидазы / М. А. Модель // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 4. – С. 132-133.

39. Моисеева Н. Н. Экспериментальное изучение действия фонофореза хлорофиллипта на течение химического ожога роговицы : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Н. Н. Моисеева. – М., 1984. – 22 с.

40. Мошетова Л. К. Современное представление о слезной жидкости, значение её в диагностике / Л. К. Мошетова, О. А. Волков // Клиническая офтальмология. – 2004. – № 4. – С. 138-140.

41. Новые методы биохимического анализа. – СПб. : Изд. Ленинградского универ-та, 1991. – 395 с.

42. Олисова О. Ю. Кожные и венерические болезни. – М. : Практическая медицина, 2015. – 288 с.

43. Панько О. М. Обґрунтування та ефективність застосування нового антиоксидантного препарату «Ербісол» при важких опіках очей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.18 «Очні хвороби» / О. М. Панько. – Одеса, 2004. – 20 с.

44. Пасечникова Н. В. Антибактериальное действие метиленового синего, активированного лазерным излучением с длиной волны 630 НМ, на культуру золотистого стафилококка / Н. В. Пасечникова, А. В. Зборовская, Н. А. Самолук // Офтальмол. журн. – 2009. – № 1-2. – С. 88-91.

45. Петрович Ю. А. Биохимия слезы и ее изменения при патологии / Ю. А. Петрович, Н. А. Терехина // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 36(3). – С. 13-19.

46. Петрович Ю. А. Дегидрогеназы эпителия и стромы роговицы человека при тяжелом герпетическом кератите / Ю. А. Петрович, Н. Г. Гольдфельд, Н. А. Терехина // Офтальмол. журн. – 1986. – №1. – С. 52-55.

47. Полунина Е. В. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки» / Е. В. Полунина, Г. С. Полунин, Е. Г. Полунина // Офтальмология. – 2012. – Т. 9. – №2. – С. 4-7.

48. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова // Ленинград : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
49. Пучковская Н. А. Ожоги глаз / Н. А. Пучковская, С. А. Якименко, В. М. Непомящая // М. : Медицина, 2001. – 272 с.
50. Пучковская Н. А. Оперативное лечение обширных и полных симблефаронов / Н. А. Пучковская // Вестн. офтальмол. – 1951. – Т. 30, № 4. – С. 4-6.
51. Пучковская Н. А. Патогенез и лечение ожогов глаз и их последствий / Н. А. Пучковская, Н. С. Шульгина, В. М. Непомящая // М.: Медицина, 1973. – 192 с.
52. Пучковская Н. А. Пересадка роговой оболочки при осложненных бельмах / Н. А. Пучковская // К. : Гос. мед. изд-во УССР, 1960. – 158 с.
53. Расін О. Г. Ефективність поверхнево-активного препарату мірамістин в лікуванні хімічних опіків очей тяжкого ступеня : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.18 «Очні хвороби» / О. Г. Расін. – Одеса, 2004. – 20 с.
54. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
55. Рыков С. А. Лечение и диагностика глаукомы / С. А. Рыков, И. В. Шаргородская, И. И. Бакбардина, И. В. Симчук и др. // Киев : Здоров'я, 2014. – С. 37-46.
56. Скорняков В. И. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой / В. И. Скорняков, Л. А. Кожемякин, В. В. Смирнов и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 14-16.
57. Сомов Е. Е. Этиопатогенетические основы синдрома сухого глаза и принципы подхода к его лечению / Е. Е. Сомов // Юбилейная научно-практическая конф., посвящ. 75- летию основания первой в России

кафедры детской офтальмологии : материалы. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 482-487.

58. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная; в кн. под ред. В. Н. Ореховича // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 63-64.

59. Терехина Н. А. Прогнозирование рецидивов герпетического кератита с помощью определения активности дегидрогеназ слезной жидкости / Н. А. Терехина, Н. Г. Петрович // Офтальмол. журн. – 1988. – № 5. – С. 42-44.

60. Якименко С. А. Активность ферментов в слезной жидкости у больных с тяжелыми последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 2. – С. 22-26.

61. Якименко С. А. Исследование антиоксидантного потенциала слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз, осложненных синдромом сухого глаза, и возможности его коррекции / С. А. Якименко, С. Г. Коломийчук, Альбин Амжад // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (22). – С. 107-115.

62. Якименко С. А. Исследование продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после ожогов глаз / С. А. Якименко, Альбин Амжад, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 4. – С. 14-18.

63. Якименко С. А. К вопросу о классификации стадий ожогового процесса в глазу / С. А. Якименко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 2. – С. 92-94.

64. Якименко С. А. Клинико-морфологическая оценка синдрома сухого глаза после реконструктивно-пластических операций у больных с последствиями тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Альбин Амжад // Філатовські читання – 2015 : наук.-практ. конф.

офтальмологів з міжнародною участю, 21-22 травня 2015 р. : матеріали. – Одеса, 2015. – С. 88-89.

65. Якименко С. А. Конъюнктивально-роговичный рубцовый ксероз глаза и возможности его лечения / С. А. Якименко, Альбин Амжад // Філатовські читання – 2015 : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнародною участю, 21-22 травня 2015 р. : матеріали. – Одеса, 2015. – С. 89-90.

66. Якименко С. А. Морфологическая характеристика конъюнктивы и слизистой оболочки губы у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз после реконструктивно-пластических операций / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Альбин Амжад // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (24). – С. 30-36.

67. Якименко С. А. Новая классификация ожогов глаз с учетом клинического значения современных данных об их патогенезе / С. А. Якименко // Офтальмол. журн. – 2006. – № 3. – С. 246-249.

68. Якименко С. А. Определение уровня защитных компонентов слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями ожогов глаз и явлениями синдрома сухого глаза / С. А. Якименко, Альбин Амжад, С. Г. Коломийчук // Офтальмол. журн. – 2014. – № 3. – С. 19-23.

69. Якименко С. А. Оптимизация лечения синдрома сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Альбин Амжад // Офтальмол. журн. – 2021. – № 2. – С. 36-39.

70. Якименко С. А. Ретроспективный анализ разработки и результатов применения кератопротезирования в институте им. В. П. Филатова за 40 лет / С. А. Якименко // Офтальмол. журн. – 2006. – № 6. – С. 63-68.

71. Якименко С. А. Синдром сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Альбин Амжад // Філатовські читання – 2015 : наук.-практ.

конф. офтальмологів з міжнародною участю, 21-22 травня 2015 р. : матеріали. – Одеса, 2015. – С. 90.

72. Якименко С. А. Синдром сухого ока у хворих з наслідками важких опіків очей: частота виникнення та результати лікування / С. А. Якименко, О. І. Бузник, Г. Г. Шишкова, О. А. Хрустальова // XII з'їзд офтальмологів України, 26-28 травня 2010 р. : матеріали. – Одеса, 2010. С. – 192.

73. Якименко С. А. Состояние слезопродукции при конъюнктивально-роговичном рубцовом ксерозе глаза и возможности его лечения / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2015. – № 2. – С. 16-22.

74. Якименко С. А. Состояние слезопродукции у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз и изучение возможности лечения синдрома сухого глаза у этих больных / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2015. – № 1. – С. 5-8.

75. Якименко С. А. Частота і результати лікування синдрому сухого ока у хворих з наслідками важких опіків очей гелем «Відісік» і краплями «Штучна сльоза» / С. А. Якименко // Фармакотерапія в офтальмологів – 2007 : наук.-практ. конф. офтальмологів, 20-21 березня 2007 р. : матеріали. – Харків, 2007. – С. 106-108.

76. Якименко С.А. Особенности ферментативных свойств слезной жидкости у больных с последствиями ожогов глаз / С. А Якименко, Амжад Альбин // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 р. : матеріали. – Одеса, 2014. – С. 135.

77. Antia N. H. The soap and water treatment of burns / N. H. Antia // Natl. Med. J. India. – 2001. – Vol. 14. – P. 316-320.

78. Asmussen K. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective

long-term study / Asmussen K., Andersen V., Bendixen G., Schiodt M. [et al.]// J. Intern. Med. – 1996. – Vol. 239. – P. 475-482.

79. Balazs E. A. Use of hyaluronic acid in eye surgery / E. A. Balazs // Clin. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 33. – P. 95-110.

80. Bandeen-Roche K. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting / K. Bandeen-Roche, B. Muñoz, J. M. Tielsch et al // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1997. – Vol. 38. – № 12. – P. 2469-2475.

81. Becker B. A., Gaspari A. A. Pemphigus vulgaris and vegetans // Dermatology Clin. – 1993. – Vol. 11. – P.429-452.

82. Bendeddouche K. Air bags and eye injuries: chemical burns and major traumatic ocular lesions - a case study / K. Bendeddouche, E. Assaf, H. Emadisson // J. Fr. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 26. – P. 819-823.

83. Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse. – Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. – Berlin. – 1986. – P. 2198-2203.

84. Bergmeyer H. U. Lactatdehydrogenase. UV- Test mit Pyruvat und NADH. In: Methoden der enzymatischen Analyse / Herausgegeben von H. U. Bergmeyer, E. Bernt. – Berlin : Akademie-Verlag. – 1970. – P. 533-538.

85. Brodovsky S. C. Management of alkali burns. An 11 year retrospective review / S. C. Brodovsky, C. A. McCarty // Ophthalmol. – 2000. – Vol. 107. – P. 1829-1835.

86. Caffery B. E. The Canadian Dry Eye Epidemiology Study / B. E. Caffery, D. Richter, T. Simpson et al. // Adv. Exp. Med. Biol. – 1998. – Vol. 438. – P. 805-806.

87. Cochran A. The relationship of serum lactate and base deficit in burn patients to mortality /A. Cochran, L. S. Edelman, J. R. Saffle // J. Burn Care Res. – 2007. – Vol. 28. – P. 231-240.

88. Condon P. A randomized clinical trial of feeder vessel photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. II. Update and analysis of risk factors / P. Condon, L. M. Jampol, M. D. Farber et al // Ophthalmol. – 1984. – Vol. 91. – № 12. – P. 1496-1498.

89. Crouch R. C. Antioxidant enzymes in human tears/ R. C. Crouch, P. Goletz // *J. Ocul. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 7. – P. 253-258.
90. De Luise V. P. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome / V. P. De Luise, W. S. Peterson // *Ann. Ophthalmol.* –1984. – Vol. 16. – № 9. – P. 823-824.
91. Elizabeth Shay. Thiamine supplementation increases serum thiamine and reduces pyruvate and lactate levels in burn patients/ Shay Elizabeth, Ahmad Kheirkhah, Lingyi Liang et al // *Burns.* – 2010. – Vol. 36. – P. 261-269.
92. Friend J. Biochemistry of the cornea / J. Friend, J.R. Hassell // *The Cornea* / H. E. Kaufman, B. A. Barron, H. B. McDonalds eds. // New York : Churchill Livingstone. – 1998. – P. 47-67.
93. Fukuda M. Hyaluronic acid concentration in human tear fluids / M. Fukuda, Y. Miyamoto, Y. Miyara et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* – 1996. – Vol. 37 (Suppl). – P. 848.
94. Heiligenhaus A. Diagnosis and and differentiation of dry eye disorders / A. Heiligenhaus, J. M. Koch, F. E. Kruse, C. Schwarz, T. N. Waubke // *Ophthalmologe.* – 1995. – Vol. 92(1). – P. 6-11.
95. Höh H. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye / H. Höh, F. Schirra, C. Kienecker, K.W. Ruprecht // *Ophthalmologe.* – 1995. – Vol. 92 (6). – P. 802-808.
96. Hoffman H. M. Corneal epithelial testing strategies for safety evaluation of ophthalmic formulations / H. M. Hoffman, J. H. Choi, D. P. Clousing // *Cut. Ocul. Toxicol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 311-327.
97. Kahan I. L. Lactate dehydrogenase of tears and corneal epithelium / I. L. Kahan, E. Ottovay // *Exp. Eye Res.* – 1975. – Vol. 20. – P. 129-133.
98. Karabeyoglu M. The protective effect of ethyl pyruvate on lung injury after burn in rats / M. Karabeyoglu, B. Kocer, U.Ozel // *Saudi Med. J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1489-1492.

99. Klyce S. D. Stromal lactate accumulation can account for corneal oedema osmotically following epithelial hypoxia in the rabbit / S. D. Klyce // *J. Physiol.* – 1981. – Vol. 321. – P. 49-64.
100. Kruse F. E. Diseases of the eye surface / F. E. Kruse // *Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 100. – № 11. – P. 897-898.
101. Kuckelkorn R. Emergency treatment of chemical and thermal eye burns / R. Kuckelkorn, N. Schrage, G. Keller // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2002. – Vol. 80. – P. 4-10.
102. Kuizengo A. Inhibition of hydroxyl radical formation by human tears / A. Kuizengo, N. J. Haeringen // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1987. – Vol. 28. – P. 305-313.
103. Larson E. Artificial Reductant Enhancement of the Lowry Method for Protein Determination / E. Larson, B. Howlet, A. Jagendorf // *Analytical Biochemistry.* – 1986. – Vol. 155. – P. 243-248.
104. Lee D. Endocrine mechanisms of diseases: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication / D. Lee, C. Chang // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4043-4054.
105. Liang H. LPS-stimulated inflammation and apoptosis in corneal injury models / H. Liang, F. Brignole-Baudouin, A. Labbe // *Mol. Vis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1169-1180.
106. Lohr G. W. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. In: *Methoden der enzymatischen Analyse* / G. W. Lohr, H. D. Waller // Herausgegeben von H. U. Bergmeyer / Berlin : Akademie-Verlag, 1970. – P. 599-606.
107. McDonald C. C. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1 % (w/v) sodium hyaluronate with 1.4 % (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome/ C. C. McDonald, S. B. Kaye, F. C. Figueiredo et al // *Eye (Lond).* – 2002. – Vol. 16. – № 5. – P. 601-607.
108. Messmer E.M. Hypopyon after amniotic membrane transplantation / E.M. Messmer // *Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 108. – № 10. – P. 1714-1715.

109. Miller W.L., Narayanan S., Jackson J. et al. The association of bulbar conjunctival folds with other clinical findings in normal and moderate dry eye subjects // *Optometry*. – 2003. – Vol. 74. – P.576–582.

110. Milner M., Beckman K., Luchs J., Allen Q. et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment / M. Milner, K. Beckman, J. Luchs, Q. Allen et al. // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 27 (Suppl 1). – P.3-47.

111. Mokline A. Lactate in burn patients: biomarker of sepsis and mortality / A. Mokline, L. Charsallah, A. Abdenneji // *Critical Care*. – 2012. – Vol. 16. – P. 258.

112. Murube J. The important developments in dry eye / J. Murube, St. Wilson, J. Ramos-Esteban // *Highlist Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 29. – №5. – P. 54-66.

113. Murube J. The triple classification of dry eye for practical clinical use / J. Murube, J. Németh, H. Höh et al. // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 15 (6). – P. 660–667.

114. Murube J. Treatment of the dry eye by blocking the lacrimal canaliculi / J. Murube, E. Murube // *Surv. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 40. – P. 463-480.

115. Nasser S. Relevance of blood lactate measurements as a marker of resuscitation in patients with severe burns / S. Nasser, A. Magdy, A. El-Barbary // *Egypt. J. Plast. Reconstr. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 293-297.

116. Norn M. S. Diagnosis of Dry Eye. – In: *The Dry Eye*. – Springer, 1992. – P. 133-182.

117. Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (The definition and classification of dry eye disease) / *Ocular Surf.* – 2007. – Vol. 5. – № 2. – P. 61-204.

118. Schaumberg D. A. Prevalence of dry eye syndrome among US women / D. A. Schaumberg, S. Nasser, A. Magdy, A. El-Barbary // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136. – № 2. – P. 318-326.

119. Schein O. D. Routine preoperative medical testing for cataract surgery / O. D. Schein, L. Keay, K. Lindsley, J. Tielsch // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 15. – № 2. – CD007293.

120. Schrage N. F. Eye burns: an emergency and continuing problem / N. F. Schrage, S. Langefeld, J. Zschocke // *Burns.* – 2000. – Vol. 26. – P. 689-699.

121. Scot E. Moss Long-term incidence of dry eye in an older population / S. E. Moss, R. Klein, B. E. Klein // *Optom. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 85. – № 8. – P. 668-674.

122. Seong M. C. Chemical burns of the cornea due to soda lime used for line marking on the playground / M. C. Seong, M. J. Kim, H. W. Tchah // *J. Korean Ophthalmol. Soc.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1737-1740.

123. Shirzadeh E. Bilateral Chemical Burns of the Cornea Due to Limewater: A Specific case / E. Shirzadeh // *Iran. Red Cresc. Med. J.* – 2013. – Vol. 15. – P. 11-12.

124. Spurr-Michaud S. Assay of mucins in human tear fluid / S. Spurr-Michaud, P. Argueso // *Exp. Eye Res.* – 2007. – Vol. 84. – P. 939-950.

125. The international Dry Eye Workshop (DEWS) // *The Ocular Surface.* – 2007. – Vol. 5. – P. 65-90.

126. The international Dry Eye Workshop (DEWS II) // *The Ocular Surface.* – 2017. – Vol. 15. – P. 269-275.

127. The tripe classification of dry eye for practical clinical use / *European Journal of Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 15. – № 6. – P. 610-667.

128. Tristan Bourcier. Decreased Corneal Sensitivity in Patients With Dry Eye / Bourcier Tristan, M. Carmen Acosta, Vincent Borderie et al. // *Investigative Ophthalmol. And Vis. Sc.* – 2005. – Vol. 46. – № 7. – P. 2341-2345.

129. Van Haeringen N. J. Clinical Biochemistry of tears / N. J. Van Haeringen // *Surv. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 26. – P. 84-96.

130. Varikooty J. Variations in observable lid wiper epitheliopathy (LWE) staining patterns in wearers of silicone hydrogel lenses / J. Varikooty, S.

Srinivasan, L. Subbaraman, C. Woods, D. Fonn, T. Simpson, L. Jones // *Cont Lens Anterior Eye*. – 2015. – Vol. 38 (6). – P.471-476.

131. Wilson S. E. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease / S. E. Wilson, M. Netto, R. Ambrosio // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136. – P. 530-536.

ДОДАТОК 1

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Якименко С. А. Активность ферментов в слезной жидкости у больных с тяжелыми последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 2. – С. 22-26 (автором особисто було проведено збір матеріалу, оцінку та статистичну обробку отриманих даних та написання статті).

2. Якименко С. А. Определение уровня защитных компонентов слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями ожогов глаз и явлениями синдрома сухого глаза / С. А. Якименко, Амжад Альбин, С. Г. Коломийчук // Офтальмол. журн. – 2014. – № 3. – С. 19-23 (автором особисто було проведено збір матеріалу, його аналіз, статистичну обробку одержаних результатів та написання статті).

3. Якименко С. А. Исследование продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2014. – № 4. – С. 14-18 (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень, зборі первинного матеріалу, аналізі матеріалу, статистичній обробці одержаних результатів та формулюванні висновків).

4. Якименко С. А. Исследование антиоксидантного потенциала слезной жидкости у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз, осложненных синдромом сухого глаза, и возможности его коррекции / С. А. Якименко, С. Г. Коломийчук, Амжад Альбин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (22). – С. 107-115 (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень та лікуванні хворих, статистичній обробці та аналізі матеріалу, формулюванні висновків)

5. Якименко С. А. Состояние слезопродукции у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз и изучение возможности лечения синдрома сухого глаза у этих больных / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2015. – № 1. – С. 5-8 (автором особисто проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу, написано статтю).

6. Якименко С. А. Морфологическая характеристика конъюнктивы и слизистой оболочки губы у больных с рубцовыми последствиями тяжелых ожогов глаз после реконструктивно-пластических операций / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Амжад Альбин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (24). – С. 30-36 (автор брав участь в зборі первинного матеріалу, клінічному обстеженні хворих, аналізі матеріалу та узагальненні висновків).

7. Якименко С. А. Оптимизация лечения синдрома сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // Офтальмол. журн. – 2021. – № 2. – С. 36-39. (автор брав участь у проведенні клінічних обстежень та лікуванні пацієнтів, зборі матеріалу та його статистичній обробці, формулюванні висновків).

8. Якименко С. А. Особенности ферментативных свойств слезной жидкости у больных с последствиями ожогов глаз / С. А. Якименко, Амжад Альбин // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 року : матеріали. – Одеса, 2014. – С.135.

9. Якименко С. А. Клинико-морфологическая оценка синдрома сухого глаза после реконструктивно-пластических операций у больных с последствиями тяжелых ожогов глаз / С. А. Якименко, А. В. Артемов, Амжад Альбин // Філатовські читання – 2015 : науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова : матеріали. – Одеса, 2015. – С.88-89.

10. Якименко С. А. Синдром сухого глаза у больных с рубцовыми изменениями конъюнктивы и роговицы после тяжелых ожогов глаз / С. А.

Якименко, Амжад Альбін // Філатовські читання – 2015 : науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова : матеріали. – Одеса, 2015. – С.90.

11. Альбін Амжад. Стан ліпідного обміну в слъзовій рідині при лікуванні хворих з рубцевими наслідками опіків очей і синдромом сухого ока / Амжад Альбін, С. А. Якименко // Лютневі зустрічі з офтальмології : наук.-практ. конф., 3–4 лютого 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 3–4.

ДОДАТОК 2

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи були викладені та обговорені на XIII З'їзді офтальмологів України (Одеса, 2014) – *усна доповідь*, науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2015», присвяченій 140-річчю з дня народження академіка В.П.Філатова (Одеса, 2015) – *стендова доповідь*; науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмологією» (Одеса, 2021) – *публікація*, засіданні Одеського наукового товариства офтальмологів (Одеса, 2015) – *усна доповідь*.

ДОДАТОК 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заст. директора з наукової роботи
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Віт
20 / 4 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* Спосіб лікування синдрому “сухого ока” у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей
2. *Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:* ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; д.м.н. Якименко С.А., Амжад Альбин
3. *Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, №АС і т.п.):* Амжад Альбин Кон'юнктивально-роговичний рубцовий ксероз глаза и возможности его лечения / С.А. Якименко, Амжад Альбин // Филатовские чтения: научно-практ. конф. Офтальмологов с международным участием: материалы. – Одесса, 2015. – С.89
4. *Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу):* у відділі післяопікової патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.
5. *Область застосування методу:*
 - А) *лікувально-профілактична робота:* проводили лікування на 32 очах у 23 хворих.
 - Б) *педагогічний процес:* -
 - В) *наукова діяльність:* спосіб розроблений та використаний при виконанні дисертаційної роботи “Особливості патогенезу та оптимізація лікування синдрому “сухого ока” у хворих з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей” в рамках науково-дослідної роботи “Розробити нові аналоги донорської рогівки людини на основі рекомбінантного людського колагену та кріоліофілізованої рогівки свині та вивчити можливості їх застосування в якості матеріалу для кератопластики при виразках та помутніннях рогівки опікової та іншої етіології”, 0114U002515, 2014-2016 рр.
6. *Строки впровадження:* з січня 2015 р. до грудня 2017 р.
7. *Ефективність впровадження (скорочення терміну лікування, тимчасової непрацездатності, профілактика розвитку тяжких ускладнень, економічний ефекти і інші показники):*
8. у пацієнтів з рубцевими змінами кон'юнктиви і рогівки після важких опіків очей при проведенні комплексного противорецепдивного медикаментозного лікування з включенням сльозозамінних препаратів частково покращувалась сльозопродукція - до 6,42 мм; 4,50 мм і 2,5 мм. Також відмічено покращення гостроти зору. Частково збільшувалась кількість сльози в кон'юнктивальному мішку в середньому на 2-3 мм.
9. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

12.10.2017р.

Зав. відділом післяопікової патології ока
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
д.мед.н., проф.

С.А. Якименко