

**ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ім. В.П. ФІЛАТОВА АМН УКРАЇНИ**

***ПЕНІШКЕВИЧ
ЯРОСЛАВ ІВАНОВИЧ***

УДК 617.7–001.4–06:616–002.1–615.276

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНО-ОРІЄНТОВАНИХ
МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ
В КЛІНІЦІ ТРАВМ ОКА**

14.01.18 – очні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Одеса – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України (м. Чернівці) та Донецькому державному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України

Науковий консультант: член-кореспондент НАН та АМН України, доктор медичних наук, професор **Сергієнко Микола Маркович**, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри очних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Леус Микола Федорович**, Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України, завідувач лабораторії біохімії

доктор медичних наук, професор **Петруня Андрій Михайлович**, Луганський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри очних хвороб

доктор медичних наук, професор **Новицький Ігор Ярославович**, Львівський міський медичний центр “Мікрохірургія ока” МОЗ України, керівник

Провідна установа: Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра очних хвороб, МОЗ України, м. Харків

Захист відбудеться “_17_” _грудня_ 2004 р. о 10_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.556.01 в Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України за адресою: 65061, Одеса, Французький бульвар, 49/51.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України за адресою: 65061, Одеса, Французький бульвар, 49/51.

Автореферат розісланий “_15_” листопада__ 2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор

Пономарчук В.С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Травма ока – це не тільки медична, але й важлива соціальна проблема, оскільки останнім часом спостерігається збільшення частоти тяжких поєднаних травм, які призводять до втрати функції зору та інвалідності в осіб працездатного віку [Н.М. Сергиенко, Т.В. Крыжановская, 2001]. Проникні поранення очного яблука та їх ускладнення займають одне з перших місць серед причин первинної інвалідності людей молодого віку [Б.С. Безуглый и др., 1996; Е.И. Ковалевский, 1996; Т.В. Крыжановская, 1998; Е.А. Батищева и др., 2000; Р.А. Гундорова и др., 2000]. Розповсюдженість травм органа зору в середньому в Україні становить 2,45‰ з коливаннями від 15,4 до 31,7 випадків на 10000 населення [Т.В. Крыжановская, 1996].

Ушкодження органа зору в 30–60% випадках призводять до одно– або двобічної сліпоти. У багатьох випадках патологічний процес в ушкодженому оці викликає такі зміни структур очного яблука, що збережений у ньому зір не перевищує 10%. Серед осіб із тяжкою травмою очей 89% становлять чоловіки, причому половина з них – у віці до 40 років [Е.С. Либман, Е.В. Шахова, 2000]. Аналіз частоти механічних ушкоджень очного яблука не виявив тенденції до її скорочення останніми роками [Б.О. Сулеева, 1994; Р.А. Гундорова, О.И. Кваша, 1996]. Високою залишається частота післятравматичних ускладнень, яка досягає в різних вікових групах, залежно від виду травм, 22,5–30,0% [В.Ф. Даниличев, И.Б. Максимов, 1994], що зумовлено інтраокулярним фіброзогенезом, порушуючим гемо– і ліквородинаміку травмованого ока [И.М. Логай, А.М. Петруня, С.В. Воротников и др., 1999]. Найбільшу небезпеку становлять травми ока, які ускладнюються утворенням шварт і синехій з тривалим перебігом післятравматичного процесу й нерідко закінчуються гіпотонією та атрофією очного яблука [Г.Е. Венгер и др., 1991; Н.Ф. Боброва и др., 1992].

Незважаючи на певні успіхи у вивченні особливостей післятравматичного запалення ока (з’ясування патогенетичної ролі змін синтезу тканинного активатора плазміногену,

простагландину E₂, фібронектину) [Г.Д. Жабоедов и др., 1994; Xu Jin–Tang, Chen Jian, 1996; И.П. Метелицына и др., 1997; Л.А. Сухина и др., 1997; L. Hesse, 1997; А.Ф. Возианов и др., 1998; Н.Ф. Леус, И.М. Логай, 1999; В.С. Пономарчук, С.К. Дмитриев, 1999; Т.А. Красновид та ін., 2000], ціла низка питань патогенезу такого запалення залишається невизначеною. Зокрема, не встановлено значення ейкозаноїдів у змінах тканинного фібринолізу і протеолізу, ліпопероксидації і протирадикального захисту, не з'ясовано місце і роль ейкозаноїдів при інфікованій травмі ока, при пораненнях ока, ускладнених крововиливами, не досліджено вплив екзогенних простаноїдів на перебіг післятравматичного запалення, залишається вузьким арсенал лікарських засобів, здатних спрямовано корегувати окислювальний метаболізм арахідонової кислоти [І.Я. Новицький, О. Олай, 1998].

Вищенаведені факти свідчать про необхідність подальшого удосконалення лікувальної тактики і пошуку нових медичних препаратів для ефективного впливу на перебіг післятравматичного запалення при проникних пораненнях ока.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою частиною планової наукової роботи центральної науково–дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії (Чернівці) “Вивчення вікових особливостей взаємоз'язку центральних і периферичних механізмів регуляції імунологічної реактивності та гемокоагуляційного потенціалу в нормі і при ендо– та екзогенних інтоксикаціях” (номер держреєстрації 0199U004598), де автор був співвиконавцем, а також частиною передклінічних досліджень і клінічних випробувань нової лікарської форми препарату “ПАРАЦЕТАМОЛ”, розробленої в Україні для використання в офтальмології.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих з проникними пораненнями ока шляхом патогенетично обґрунтованої корекції окислювального метаболізму арахідонової кислоти за допомогою спрямованої блокади її метаболізму в програмах комплексного лікування проникних травм ока.

Задачі дослідження:

1. Встановити загальні закономірності та з'ясувати особливості змін окислювального метаболізму арахідонової кислоти при різних видах проникних травм ока в експерименті.

2. Визначити зв'язок між змінами утворення ейкозаноїдів у травмованому оці і післятравматичною динамікою пероксидного окислення ліпідів та активності ферментів антирадикального захисту при пораненні структур очного яблука.

3. З'ясувати роль ейкозаноїдів у порушеннях тканинного протеолізу і фібринолізу, кровопостачання ока та електроретинографічних параметрів, які виникли після травматичного ушкодження структур очного яблука в експерименті.

4. Встановити особливості перебігу післятравматичного запального процесу при експериментальних травмах ока, ускладнених крововиливами та інфікуванням очного яблука.

5. Провести порівняльний аналіз ефективності парацетамолу і дексаметазону в комплексному лікуванні післятравматичного запалення ока при різних видах очних проникних

поранень у людей.

6. Визначити ефективність комплексного лікування з використанням парацетамолу і дексаметазону щодо корекції змін кровопостачання і електроретинографічних характеристик у людей з різними видами проникних поранень очного яблука.

7. Впровадити у практичну медицину патогенетично і клінічно обґрунтовану лікарську очну форму парацетамолу в комплексі засобів корекції гострого післятравматичного запалення ока для підвищення ефективності лікування і попередження ускладнень при проникних пораненнях очного яблука.

Об'єкт дослідження: післятравматичне запалення в оці.

Предмет дослідження: динаміка змін спектру ейкозаноїдів, тканинного протеолізу і фібринолізу, пероксидного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, очного кровотоку і біоелектричної активності сітківки під впливом блокаторів метаболізму арахідонату, а також похідних арахідонової кислоти.

Методи дослідження: зміни ейкозаноїдного спектру в травмованому оці досліджували радіоімунологічним аналізом вмісту простагландинів (PG) E₂, F_{2α}, 6-keto-PGF_{1α}, тромбоксану (Tx) A₂ і лейкотрієну (LT) B₄. Роль ейкозаноїдів у післятравматичному запаленні ока аналізували шляхом визначення впливу екзогенних PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, а також парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на інтенсивність ліпопероксидації, протеолізу, фібринолізу, на параметри електроретинограми та офтальмореограми у кроликів з різними видами проникних травм ока. Стан протеолізу і фібринолізу в травмованому оці визначали за лізисом азосполук (азоальбуміну, азоказеїну, азоколу і азофібрину). Баланс про- та антиоксидантних систем у травмованому оці визначали за тканинним вмістом дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) та активністю супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГПО). Функцію зорового аналізатора досліджували методом електроретинографії та офтальмореографії.

У клініко-функціональному дослідженні визначали гостроту зору, поле зору, проводили біомікроскопію, офтальмоскопію (пряму та зворотну), тонометрію, ультразвукову ехометрію, рентгенографію, електроретинографію та офтальмореографію, вивчали електричну чутливість і лабільність зорового нерва за фосфеном та за показаннями виконували гоніо- і циклоскопію.

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано експериментальну модель інфікованого поранення склери, що розкриває особливості патогенезу проникної інфікованої травми заднього сегмента ока (Патент України G 09 B 23/28, № 49145 А, від 16.09.2002).

Уперше встановлено, що при проникних пораненнях очного яблука у травмованому оці закономірно зростає прозапальний ейкозаноїдний автокоїдний потенціал, який характеризується збільшенням співвідношення PGE₂/PGF_{2α}.

Вперше визначено, що особливістю проникних травм ока, обтяжених крововиливами, є тривале одночасне підвищення рівня PGE₂ і TxB₂ при збільшенні співвідношення TxB₂/6-keto-PGF_{1α}, а в разі інфікування структур ока додатково відбувається різке підвищення вмісту LTВ₄.

Доповнено твердження, що порушення функціонального стану ока характеризуються субнормальним типом електроретинографічної кривої незалежно від виду проникної травми.

Розширені знання, що загальною закономірністю проникних травм ока є активація процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ).

Вперше показано, що при проникних пораненнях ока PGE₂ виявляє прооксидативний ефект, тоді як PGE₁, PGF_{2α}, парацетамол, дексаметазон і диклофенак сприяють пригніченню вільнорадикальних реакцій.

Доведено, що при проникних травмах очного яблука зменшення кровопостачання ока викликає блокаду адаптивної реакції індукційних ферментів протирадикального захисту – СОД і ГПО, яка підсилюється під впливом PGE₂, тоді як PGE₁, PGF_{2α}, парацетамол, диклофенак і дексаметазон, навпаки, сприяють збільшенню активності СОД і ГПО через підвищення інтраокулярного кровотоку.

Вперше з'ясовано, що інтенсифікація протеолізу на тлі пригнічення колагенолітичної активності в тканинах травмованого ока обумовлена ефектами PGE₂, і показано, що спрямованість впливу PGE₁ і PGF_{2α} на колагеноліз залежить від виду травми, тоді як парацетамол, диклофенак і дексаметазон виявляють здатність корегувати порушення протеолізу в травмованому оці.

Встановлено, що при проникних пораненнях ока виникає закономірне і тривале пригнічення ферментативного фібринолізу, який підвищується під впливом PGE₁ і PGF_{2α} та, в меншій мірі, при використанні парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону.

Вперше запропоновано спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності, що характеризує стан фібринолізу вологи передньої камери (ПК) при проникних пораненнях ока (Патент України G 01 N 33/48, № 30727A, від 15.12.2000).

Доповнено знання про механізми лікувального ефекту парацетамолу при проникних пораненнях очного яблука, що полягає у зниженні вмісту в травмованому оці прозапальних і вазоконстрикторних ейкозаноїдів (PGE₂, TxV₂, LTB₄) при одночасному збереженні високого рівня цитопротекторних PGF_{2α} і 6-keto-PGF_{1α}, які забезпечують реалізацію репараційних процесів і запобігають післятравматичному внутрішньоочному фіброзогенезу.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами клінічних випробувань, які увійшли до звіту, переданого у Фармакологічний центр МОЗ України, отримано посвідчення №P.01.02/04187 від 10.01.2002 р. МОЗ України про державну реєстрацію нового офтальмологічного лікарського засобу під назвою “ПАРАЦЕТАМОЛ”.

Розроблено і зареєстровано у Державному департаменті з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України, а також упроваджено в практичну медицину систему електронних приладів для діагностики травм і захворювань ока (свідоцтво про державну реєстрацію № 1682/2003 “Система для офтальмодіагностики ДСЗО–01” від 16 квітня 2003 р.).

Вдосконалена методика визначення кровопостачання ока при проникних пораненнях очного яблука (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 7805: комп’ютерна програма “Програмне забезпечення для реєстрації та аналізу електроретинограми та реографії ока людини”, видане Державним департаментом інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України 18.06.2003 року).

Вперше доведено, що при комплексному лікуванні проникних травм ока парацетамол ефективніше за дексаметазон сприяє загоєнню рани, попереджає набряк епітелію рогівки і злиття центральних мікрокист та зменшує частоту десцеметиту, запобігає утворенню синехій і порушенню циркуляції очної рідини, знижує ступінь помутніння вологи ПК травмованого ока, фібринозний випіт і утворення фібринозно-пластичних ускладнень, локалізує післятравматичне запалення, зменшує частоту випадків деформування зіниці ока, яке виникає внаслідок утворення часткових задніх синехій, і значно швидше відновлює реакцію зіниці на світло (Патент України А 61 F 9/00, А 61 К 31/00, № 58336 А, від 15.07.2003).

Отримані результати впроваджені на кафедрах очних хвороб Буковинської державної медичної академії, Вінницького державного медичного університету, Дніпропетровської державної медичної академії, Донецького державного медичного університету, Івано–Франківської державної медичної академії, Тернопільської державної медичної академії, Харківського державного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто обрано напрямок дослідження, здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведений аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно виконував набір та обробку матеріалів експериментальних і клінічних досліджень. Визначення вмісту LTB_4 , PGE_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, PGF $_{2\alpha}$, TxB_2 , динаміки змін пероксидного окислення ліпідів, фібринолітичної та протеолітичної активності вологи ПК, а також впливу на зазначені показники блокаторів і похідних метаболізму арахіднової кислоти виконано автором на базі центральної науково–дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Запис електроретинограм та офтальмоореограм в експерименті здобувач особисто проводив в умовах віварію Буковинської державної медичної академії. Клінічну ефективність парацетамолу у хворих з проникними пораненнями ока вивчено на базі Донецького обласного офтальмо–травматологічного центру “Мікрохірургія ока” за консультативної допомоги доктора мед. наук Л.О. Сухіної. Автором особисто виконано загальноофтальмологічні та електрофізіологічні обстеження 979 хворих з проникними пораненнями ока у динаміці післятравматичного періоду. Здобувач у повній мірі оволодів методами патофізіологічних досліджень, самостійно провів набір та обробку фактичного матеріалу, написав усі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації, підготував матеріали до опублікування та звіти у Фармакологічний центр МОЗ України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на II Міжнародному симпозиумі “Хірургічні проблеми і екологія” (Чернівці, 1998); IV Міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Польща, Катовіце, 1998); IV Міжнародній конференції з офтальмології (Київ, 1998); науковій конференції “Фізіологія і патологія перекисного окислення ліпідів, гемостазу та імуногенезу” (Полтава, 1999); міжнародному симпозиумі “Актуальні питання медичної допомоги населенню” (Чернівці, 2000); IV Міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Тернопіль, 2000); V Міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Польща, Катовіце, 2000); науковій медичній конференції молодих вчених (Київ, 2000); підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 1999, 2000); VII З’їзді офтальмологів Росії (Москва, 2000); міжобласній конференції офтальмологів Івано–Франківської, Тернопільської та Чернівецької областей (Яремча, 2000); XII Міжнародному (Одеса–Генуя) офтальмологічному симпозиумі (Чернівці, 2001); X З’їзді офтальмологів України (Одеса, 2002). Отримано диплом за участь у Першій міжнародній спеціалізованій виставці “СВІТ АВІА” (Одеса, 2003).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 42 наукові праці, з них – 26 одноосібних статей у наукових фахових медичних виданнях, перелік яких затверджений ВАК України, написано 6 розділів у двох монографіях, отримано 3 деклараційні патенти на винахід, матеріали дисертації оприлюднено в 11 тезах з’їздів, конференцій, симпозиумів тощо.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 354 сторінках і складається зі вступу, 10–ти розділів основної частини роботи, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 212 таблицями, 27 фотографіями, 164 рисунками, які займають 294 окремі сторінки. Список літератури включає 581 джерело і займає 59 сторінок, додаток – 208 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Характеристика експериментальних досліджень. У роботі використано 355 кроликів породи Шиншила (маса тіла 2,5-3,0 кг). Моделювали наступні види травм ока: проникне поранення рогівки; проникне поранення рогівки, обтяжене ушкодженням райдужки; проникне

поранення рогівки, обтяжене ушкодженням кришталика; проникне поранення корнеосклеральної зони (війчастого тіла); проникне поранення склери; подвійне проникне поранення склери; проникне поранення рогівки, обтяжене гіфемою; проникне поранення рогівки, обтяжене інфікуванням; проникне поранення склери, обтяжене гемофтальмом; проникне поранення склери, обтяжене інфікуванням.

Лікування травм ока кроликів проводили 1% розчином парацетамолу, 0,1% розчином диклофенаку і 0,1% розчином дексаметазону, які інстилювали в око шість разів на день протягом двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закрапували 20% сульфацил натрію (альбуцид) – щоденні триразові інстиляції. PGE₁ та PGF_{2α} вводили методом інстиляції в дозах, відповідно: 115 нг 2 рази на день, та 250 нг 3 рази на день. PGE₁ закрапували впродовж трьох діб, а PGF_{2α} – двох тижнів. PGE₂ у дозі 20 мкг закладали за повіку у вигляді мазі 1 раз на день протягом трьох діб. Групу порівняння склали тварини з травмою ока, яким вводили фізіологічний розчин. Як контроль використовували несправжньо-оперованих тварин. Дослідження виконували через 24 год після проведення первинної хірургічної обробки ран на 1, 3, 7, 14, 21, 28 та 60-ту добу експерименту. Електроретинографію та офтальмореографію проводили на 1-шу, 3-тю, 14-ту та 28-му добу після травми ока.

По закінченні офтальмологічних досліджень проводили забір вологи ПК за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцем (голка 0,36 мм × 13 мм), під місцевою анестезією. Вологу ПК ока заморожували в рідкому азоті до проведення біохімічних та радіоімунологічних досліджень. Вміст LTB₄, PGE₂, 6-keto-PGF_{1α}, PGF_{2α}, TxV₂ визначали радіоімунологічним методом за допомогою реактивів фірми “Amersham” (Великобританія). Збагачуючу екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках C₈ Amprep™ (Великобританія). Активність СОД [КФ. 1.15.1.1] визначали за методикою С. Чеварі та ін.(1985), МДА – за методикою І.Д. Стальної та ін. (1977), ДК – за методом В.Б. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1983), а активність ГПО [КФ 1.11.1.9.] – за методом І.Ф. Мещишена (1987, 1991). Визначення фібринолітичної і протеолітичної активності у волозі ПК ока проводили за лізисом азосполук із використанням реактивів фірми “Simko Ltd” (Україна).

Методи і параметри клінічних досліджень. Клінічні дослідження щодо вивчення лікувальної ефективності 1% розчину парацетамолу в комплексній терапії хворих із проникними пораненнями ока проведені у 239 пацієнтів. Результати лікування, отримані при використанні парацетамолу, порівнювались з результатами терапії хворих, котрі в якості протизапального агента отримували у комплексі стандартного лікування розчин дексаметазону (740 осіб).

Усім хворим проводились загальноклінічні обстеження для виявлення супутньої патології. Загальноофтальмологічне обстеження включало визначення гостроти зору, біомікроскопію, пряму та зворотню офтальмоскопію, тонометрію, за показаннями виконували УЗД за допомогою А- та В-методик, рентгенографію, визначали чутливість і лабільність зорового нерва по фосфену. До стандартного комплексу базисної терапії включали антибактеріальну, розсмоктуючу терапію, фібринолітики, ангіопротектори, судиннорозширюючі засоби. Особливістю лікування крововиливів у порожнини ока було призначення гемостатиків і антикоагулянтів. Оцінку основних параметрів клінічного перебігу післятравматичного запального процесу здійснювали за розробленою схемою порівняння клінічних ознак у балах та показниками електроретинограми і офтальмореограми.

Статистична обробка отриманих результатів. Розрахунки проведені з використанням різних критеріїв значимості диференційовано – залежно від типу вихідних даних. Застосовували критерії Уїлкі–Хана–Шапіро, Ліллієфорса, Колмогорова–Смірнова (з урахуванням величин асиметрії та ексцесу), непарний критерій Ст'юдента та для парних досліджень в динаміці процесу – парний критерій Ст'юдента. Додатково використовували непараметричні критерії значимості непарного Уїлкоксона–Манна–Уїтні та для парних досліджень парного – Т-критерія Уїлкоксона. Застосовували критерій Хі-квадрат за принципом,

що й при визначенні поліхоричного коефіцієнту зв'язку між якісними показниками (коефіцієнт Чупрова), а також кутове Фі-перетворення Фішера для показників, виражених у долях одиниці або процентах.

Клінічна характеристика досліджуваних груп хворих. Загалом під спостереженням перебувало 979 хворих віком від 14 до 77 років із проникними пораненнями ока різної локалізації. З них 121 жінка (12,4%) та 825 чоловіків (84,3%). Середній вік пацієнтів складав 33,1 ($\pm 2,82$) роки. Найбільш частою причиною поранення ока були побутові травми (57,5%), за ними йдуть виробничі (36,4%) та кримінальні (6,1%).

За основними критеріями локалізації поранення та ускладнень, відповідно виду проникних травм ока, розподіл хворих здійснено на дві групи: 1) проникне поранення рогівки та проникне поранення рогівки, обтяжене ураженням райдужки (395 хворих); 2) проникне корнеосклеральне поранення; проникне корнеосклеральне поранення, обтяжене гіфемою; проникне корнеосклеральне поранення, обтяжене поєднанням гемофтальму і гіфеми, та проникне поранення склери (584 хворих).

Серед 395 хворих з проникним пораненням рогівки, а також пораненням, обтяженим ушкодженням райдужки, більше ніж половина (57,7%) хворих при госпіталізації мали набряк кон'юнктиви легкого ступеня з виразною гіперемією кон'юнктиви та незначним венозним стазом крові. У 60,5% пацієнтів виявлено чисті адаптовані краї рани, а у 30,1% – набряк країв рани рогівки, який не перевищував 1 мм. Зниження оптичної прозорості рогівки в гострому періоді післятравматичного запалення у 66,58% хворих було викликане помірним набряком епітелію та строми усієї рогівки, а у 16,4% – ознаками інтенсивного набряку строми рогівки з формуванням поодиноких локальних складок десцеметової оболонки. При госпіталізації 43,4% пацієнтів з проникним пораненням рогівки, а також пораненням, обтяженим ушкодженням райдужки, мали ознаки помірних, середнього ступеня помутнінь, при яких біомікроскопічно чітко визначались деталі райдужки та кришталика, а ще у 31,5% хворих спостерігались значні помутніння, коли візуалізувати деталі цих структур було важко. Клінічний перебіг гострої фази післятравматичного запалення при зверненні у 33,7% хворих ускладнився серозним випотом у вологу ПК, а у 27,8% – виявляли відкладання фібрину у ПК травмованого ока. Круглу, але нерухому у відповідь на подразнення світлом зіницю мали 66,9% хворих, тоді як фізіологічно круглу, рухому зіницю візуалізували у 24,2% пацієнтів. Післятравматичний міоз (діаметр у межах до 3,0 мм) встановлено при зверненні у 25,8% випадків, у 47,5% діаметр зіниці перебував у межах 3,0 мм. Різноманітного ступеня крововиливи у ПК при зверненні спостерігали у 68 хворих з проникним пораненням рогівки, та пораненням, обтяженим ушкодженням райдужки. З них у 51,5% виявляли мазки крові на райдужці, ще у 48,5% хворих – згустки крові у ПК. Мікрокрововиливи у склоподібне тіло (СТ) встановлено у 30 хворих. При госпіталізації гостроту зору в межах світловідчуття з вірною проекцією світла виявлено у 30,6% випадків, зір в межах 0,01-0,04 мали 17,2% хворих, у 13,2% пацієнтів гострота зору перебувала в межах 0,05-0,09, а у 20,8% хворих – досягала 0,1-0,3.

З проникним корнеосклеральним пораненням, проникним корнеосклеральним пораненням, обтяженим гіфемою, проникним корнеосклеральним пораненням, обтяженим поєднанням гемофтальму і гіфеми, а також проникним пораненням склери під спостереженням перебувало 584 хворих, з них 84 жінки (14,4%) та 500 чоловіків (85,6%). Стан у переважній більшості (60,5%) хворих при госпіталізації ускладнювався набряком кон'юнктиви середнього ступеня тяжкості, що супроводжувалось значним стазом крові у судинах, інтенсивною гіперемією та/або крововиливами під кон'юнктиву. У 32,0% хворих встановлено набряк кон'юнктиви легкого ступеня з виразною гіперемією кон'юнктиви та незначним венозним стазом крові. Стан рани у переважній більшості хворих (84,4%) при зверненні характеризувався набряком країв, що не перевищував 1 мм. Зниження оптичної прозорості рогівки в гострому періоді післятравматичного запалення у 12,2% хворих було обумовлено десцеметитом усієї рогівки і у стількох же хворих – інтенсивним набряком строми рогівки з формуванням поодиноких локальних складок десцеметової оболонки. Майже половина хворих (49,1%) звернулися з

помірним набряком епітелію та строми усієї рогівки. Стан бар'єру кров–очна рідина за показником прозорості вологи ПК досліджено у 569 хворих. З них у 29,5% пацієнтів стан ока обтяжився інтенсивними помутніннями (фіксовані конгломерати) вологи ПК зі значною кількістю фібрину, преципітатів, у 36,2% хворих виявлено значні, у 22,3% пацієнтів – помірні, середнього ступеня помутніння. Оцінити стан ока при госпіталізації у 162 хворих через різного ступеня помутніння оптичних середовищ ока було неможливо. У решти хворих цієї групи клінічний перебіг гострої фази післятравматичного запалення у 31,9% випадків обтяжився серозним випотом у вологу ПК, у 8,8% випадків – у СТ. Відкладання фібрину у ПК травмованого ока виявляли у 23,2% хворих, у 24,8% пацієнтів – у СТ. У більшій частини хворих (70,4%) при госпіталізації виявляли круглу, але нерухому у відповідь на подразнення світлом зіницю, тоді як фізіологічно круглу, рухому зіницю мали 22,2% пацієнтів. Міотично вузьку зіницю (діаметр в межах до 3,0 мм) встановлено у 20,4% випадків. У 39,3% хворих діаметр зіниці перебував у межах 3,0 мм, а у 38,8% – в межах 3,5–5,0 мм. Різноманітного ступеня крововиливи у ПК спостерігали у 304 хворих з проникним корнеосклеральним пораненням, проникним корнеосклеральним пораненням, обтяженим гіфемою, і проникним корнеосклеральним пораненням, обтяженим поєднанням гемофтальму та гіфемі, а також проникним пораненням склери. Стан травмованого ока у 5,3% постраждалих при зверненні був обтяжений мазками крові на райдужці, ще у 11,2% – виявляли згустки крові у ПК. Незначну (мінімальну) гіфему висотою менше 1/3 ПК ока виявлено у 10,2% хворих, у 29,9% пацієнтів – часткову гіфему (1/3 – 1/2 глибини ПК). Субтотальну гіфему, висотою більше 1/2 глибини ПК встановлено у 16,8% хворих, у 25,9% виявлено тотальну гіфему. При госпіталізації ознаки різного ступеня крововиливів у СТ мали 213 пацієнтів. У 15,5% з них спостерігався тотальний, у 37,6% – субтотальний гемофтальм. Функціональний стан ока у 16,4% хворих при зверненні до стаціонару був обтяжений формуванням часткового гемофтальму, а множинні незливні крововиливи на периферії СТ визначались у 17,8% хворих, тоді як у 12,7% пацієнтів поодинокі незливні крапчасті крововиливи локалізувались на периферії СТ. Гостроту зору в межах світловідчуття з невірною проекцією світла при госпіталізації встановлено у 18,8% хворих, світловідчуття з вірною проекцією світла виявлено у 27,4% випадків. Відсутність форменого зору при зверненні мали 7,0% хворих. Зір в межах 0,01–0,04 встановлено у 9,9% випадків. У 5,3% пацієнтів гострота зору перебувала в межах 0,05–0,09, а у 15,2% хворих досягала 0,1–0,3. У гострому періоді післятравматичного запалення гостроту зору 0,4–0,6 мали лише 7,0% хворих, тоді як високу гостроту зору, що відповідає ознакам клінічного видужання, встановлено у 8,6% пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ступеня змін утворення окремих простагландинів при травмах переднього сегмента ока показав, що максимальний рівень продукції PGE₂ на початку дослідження спостерігався при пораненні війчастого тіла, вміст якого в 1,5 разу (p<0,01) перевищував такий у тварин з проникною травмою рогівки, ускладненою гіфемою, та був на 26,1% (p<0,01) більшим за дані тварин з травмою рогівки і введенням в ПК ока ендотоксину. Вміст у волозі ПК ока PGF_{2α} перевищував контрольні показники при всіх видах травм, але при проникній травмі рогівки з введенням в ПК ока ендотоксину набував максимальної величини. Співвідношення PGE₂ та PGF_{2α}, яке визначає регуляторний вплив на ступінь запальної реакції, у жодному випадку модельованих травм ока не характеризувалось зменшенням даного коефіцієнту, а найбільшого рівня він досягав при травмі війчастого тіла. Кількість 6-keto-PGF_{1α} зростала при всіх видах травм у рівній мірі, за винятком поранення війчастого тіла. Вміст TxV₂ у волозі ПК травмованого ока досягав максимального рівня за умов проникного поранення рогівки з гіфемою і був мінімальним при травмі війчастого тіла. Коефіцієнт співвідношення стабільних метаболітів простагліну і TxA₂ зменшувався лише в одному випадку – при проникній травмі рогівки з крововиливом у ПК ока і досягав найвищого рівня при пораненні війчастого тіла, що свідчить про переважання вазоконстрикторних впливів на рівні регуляції інтраокулярної

мікрогемодинаміки при цих видах травм переднього сегмента ока. Вміст LTB_4 залишався високим при всіх видах травм переднього сегмента ока, але найбільших величин досягав при проникному пораненні рогівки з гіфемою та, особливо, за умов введення в ПК ока ендотоксину, що тривало впродовж усього терміну спостереження.

При травмах заднього сегмента ока максимальний рівень PGE_2 спостерігався у випадку проникного поранення склери, ускладненого введенням ендотоксину в СТ, що утримувалося впродовж усього експерименту. Найбільші величини вмісту $PGF_{2\alpha}$ у волозі ПК ока були зафіксовані при подвійній проникній травмі склери та за умов введення ендотоксину в СТ, а мінімальні – при проникній травмі склери. Найбільший прозапальний потенціал, який створюють похідні арахідонової кислоти, на початку експерименту спостерігався за умов проникної травми склери з введенням ендотоксину в СТ та при подвійній проникній травмі склери. Істотних відмінностей вмісту 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ у тварин з різними видами травм заднього сегмента впродовж усього експерименту не визначалось. Найбільша кількість TxB_2 спостерігалась при проникній травмі склери з крововиливом у СТ та при введенні ендотоксину в СТ. Коефіцієнт співвідношення стабільних похідних простагліцину і TxA_2 при проникній травмі склери з крововиливом у СТ набував мінімальних величин на початку дослідження, проте надалі підвищувався за умов проникної травми склери з гемофтальмом та в разі введення ендотоксину в СТ. Рівень LTB_4 значно збільшувався впродовж усього експерименту у двох випадках – при проникній травмі склери з гемофтальмом та в разі введення в СТ ендотоксину. Вплив інгібіторів синтезу ейкозаноїдів на спектр похідних окислювального метаболізму арахідонової кислоти (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$, TxB_2 і LTB_4) у динаміці лікування тварин засвідчив, що парацетамол ефективно корегує надмірне підвищення прозапального PGE_2 , знижує вміст у травмованому оці TxB_2 і LTB_4 та водночас, на відміну від дексаметазону і диклофенаку, сприяє збереженню високого рівня цитопротекторних $PGF_{2\alpha}$ і 6-keto- $PGF_{1\alpha}$. Зокрема, при проникній травмі рогівки і райдужки впродовж експерименту парацетамол зменшував рівень PGE_2 у волозі ПК травмованого ока на 31,1–34,4%, диклофенак – на 31,9–49,6%, а дексаметазон – на 20,3–63,5% і на 14-ту добу кількість PGE_2 в усіх трьох випадках дорівнювала контрольним показникам (таблиця 1). Відповідне зменшення інтраокулярного вмісту $PGF_{2\alpha}$ на 1-шу добу призначення парацетамолу складало 8,3, 22,9 та 23,8%. Тобто парацетамол під час дослідження практично не впливав на кількість у травмованому оці $PGF_{2\alpha}$, проте зменшував рівень прозапального PGE_2 . Застосування диклофенаку і дексаметазону викликало зменшення вмісту $PGF_{2\alpha}$ у волозі ПК травмованого ока на 24,4–51,6% та 37,4–75,7%, відповідно, що в підсумку призводило до різкого зниження рівня цього ейкозаноїду відносно контрольних величин. Співвідношення зазначених ейкозаноїдів (коефіцієнт $PGF_{2\alpha}/PGE_2$) складало при застосуванні парацетамолу 3,2–5,7, диклофенаку – 2,5–4,5 і дексаметазону – 2,2–5,2. Подібні зміни спостерігались і з боку двох інших функціональних антагоністів – 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ та TxB_2 . Інтраокулярний вміст 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ при використанні парацетамолу істотних змін не зазнавав і залишався на 14-ту добу вищим за контроль на 34,5%. Диклофенак і дексаметазон зменшували рівень 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ відповідно на 46,2 та 33,2%. Водночас усі три інгібітори окислювального метаболізму арахідонової кислоти (парацетамол, диклофенак і дексаметазон) знижували рівень TxB_2 у волозі ПК ока з проникною травмою рогівки і райдужки на 30,0–53,4%, відповідно. Кількість LTB_4 знижувалась на початку дослідження під впливом диклофенаку на 57,0–60,0%, дексаметазону – на 58,3–63,4% і суттєво від контрольних величин не відрізнялась. Парацетамол викликав неістотне зменшення рівня LTB_4 , який залишався на 94,7% більшим, ніж у контролі.

Таблиця 1

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів (пг/мл) у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки, обтяженою пошкодженням райдужки ($x \pm Sx$)

| Період Серія | 1-ша доба спостережень | | | | | 3-тя доба спостережень | | | | | 14-га доба спостережень | | | | |
|--|---|--|--|--|---------------------------------------|---|---|---|---|---------------------------------------|--|--|---|--|--|
| | ПГЕ ₂ | ПГФ _{2α} | 6КПГФ _{1α} | ТxB ₂ | ЛТВ ₄ | ПГЕ ₂ | ПГФ _{2α} | 6КПГФ _{1α} | ТxB ₂ | ЛТВ ₄ | ПГЕ ₂ | ПГФ _{2α} | 6КПГФ _{1α} | ТxB ₂ | ЛТВ ₄ |
| Контроль , n=5 | 39,45± 1,88 | 348,56± 11,59 | 13,75± 0,99 | 10,83± 0,78 | 2,25± 0,17 | 44,26± 1,96 | 312,98± 12,74 | 17,41± 1,77 | 12,39± 1,10 | 2,02± 0,15 | 50,17± 3,22 | 362,33± 13,75 | 12,56± 1,15 | 9,55± 0,96 | 2,97± 0,31 |
| Травма , n=5 <i>1 група</i> | 271,80± 32,72 p<0,001 | 612,75± 55,08 p<0,01 | 36,00± 4,27 p<0,001 | 28,13± 3,00 p<0,001 | 7,19± 1,32 p<0,01 | 156,52± 14,31 p<0,001 | 470,86± 41,25 p<0,01 | 28,19± 3,10 p<0,02 | 22,66± 2,41 p<0,01 | 5,30± 1,12 p<0,02 | 81,40± 7,55 p<0,01 | 398,16± 31,47 p<0,02 | 19,70± 2,13 p<0,02 | 18,62± 1,75 p<0,01 | 3,95± 0,48 |
| Травма + парацетамол , n=5 <i>2 група</i> | 178,39± 19,25 p<0,001 p ₁ <0,05 | 562,08± 45,21 p<0,001 | 29,86± 3,45 p<0,001 | 22,56± 2,81 p<0,01 | 4,38± 0,98 p<0,05 | 91,85± 7,33 p<0,001 p ₁ <0,01 | 519,64± 50,82 p<0,01 | 21,93± 2,76 | 15,86± 1,74 p ₁ <0,05 | 2,69± 0,44 p ₁ <0,05 | 56,10± 4,23 p ₁ <0,05 | 385,00± 36,67 | 16,89± 1,72 p<0,05 | 13,45± 1,54 p<0,05 p ₁ <0,05 | 3,03± 0,28 |
| Травма + диклофенак , n=5 <i>3 група</i> | 185,10± 16,84 p<0,001 p ₁ <0,05 | 472,00± 39,12 p<0,01 p ₁ <0,05 | 21,38± 2,23 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 | 17,94± 1,80 p<0,01 p ₁ <0,05 | 3,09± 0,86 p ₁ <0,05 | 78,94± 6,76 p<0,001 p ₁ <0,001 | 355,83± 33,02 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 15,18± 1,65 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 | 13,79± 1,40 p ₁ <0,01 | 2,12± 0,27 p ₁ <0,05 | 46,95± 4,77 p ₁ <0,01 | 192,84± 17,39 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 13,98± 1,46 p ₁ <0,05 | 8,15± 0,93 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 | 1,68± 0,21 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Травма + дексаметазон , n=5 <i>4 група</i> | 216,75± 20,03 p<0,001 | 466,83± 42,17 p<0,05 p ₁ <0,05 | 15,89± 1,60 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05 | 14,92± 1,56 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 | 3,00± 0,75 p ₁ <0,05 | 57,08± 4,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05 | 294,68± 26,43 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 | 12,80± 1,32 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 | 10,55± 1,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 | 1,94± 0,18 p ₁ <0,05 | 41,60± 3,85 p ₁ <0,01 | 96,72± 7,65 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 | 8,39± 0,92 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 | 6,28± 0,70 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 | 1,13± 0,15 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 |

Примітки:

- p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи;
p₂ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи;
p₃ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи;
n - число спостережень.

Таблиця А.3.16

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою склери, обтяженою інтравітреальним введенням ендотоксину ($x \pm Sx$)

| Період Серія | 1-ша доба спостережень | | | | | 3-тя доба спостережень | | | | | 14-та доба спостережень | | | | |
|---|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|--|--|---|---|---|
| | PGE ₂ | PGF _{2α} | 6KPG- F _{1α} | TxB ₂ | LTB ₄ | PGE ₂ | PGF _{2α} | 6KPG- F _{1α} | TxB ₂ | LTB ₄ | PGE ₂ | PGF _{2α} | 6KPG- F _{1α} | TxB ₂ | LTB ₄ |
| Контроль, n=5 | 39,45± 1,88 | 348,56± 11,59 | 13,75± 0,99 | 10,83± 0,78 | 2,25± 0,17 | 44,26± 1,96 | 312,98± 12,74 | 17,41± 1,77 | 12,39± 1,10 | 2,02± 0,15 | 50,17± 3,22 | 362,33± 13,75 | 12,56± 1,15 | 9,55± 0,96 | 2,97± 0,31 |
| Травма, n=5 <i>1 група</i> | 269,45± 24,73 p<0,001 | 394,72± 33,40 p<0,001 | 17,84± 1,36 p<0,05 | 35,30± 3,24 p<0,001 | 11,47± 2,16 p<0,01 | 332,56± 29,40 p<0,001 | 416,51± 32,77 p<0,02 | 22,36± 1,53 p<0,001 | 46,88± 4,10 p<0,001 | 26,60± 2,45 p<0,001 | 218,92± 17,68 p<0,001 | 435,72± 39,30 p<0,001 | 15,69± 1,34 p<0,001 | 41,74± 3,58 p<0,001 | 13,83± 1,25 p<0,001 |
| Травма + парацета- мол, n=5 <i>2 група</i> | 190,35± 16,22 p<0,001 p ₁ <0,05 | 273,61± 21,36 p<0,02 p ₁ <0,02 | 18,29± 1,25 p<0,05 | 20,71± 1,83 p<0,05 p ₁ <0,01 | 19,61± 1,38 p<0,001 p ₁ <0,02 | 63,73± 5,81 p<0,02 p ₁ <0,001 | 294,72± 19,60 p<0,01 p ₁ <0,02 | 29,88± 2,61 p<0,01 p ₁ <0,05 | 22,17± 1,81 p<0,01 p ₁ <0,001 | 16,45± 1,57 p<0,001 p ₁ <0,01 | 71,83± 6,39 p<0,02 p ₁ <0,001 | 188,60± 15,81 p<0,001 p ₁ <0,001 | 34,88± 4,05 p<0,001 p ₁ <0,01 | 15,28± 1,33 p<0,01 p ₁ <0,001 | 6,22± 0,85 p<0,02 p ₁ <0,01 |
| Травма + диклофе- нак, n=5 <i>3 група</i> | 181,56± 15,48 p<0,001 p ₁ <0,02 | 285,19± 23,54 p<0,05 p ₁ <0,05 | 16,53± 1,61 p<0,05 | 18,15± 1,48 p<0,01 p ₁ <0,01 | 5,38± 0,82 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 | 43,96± 2,94 p<0,001 p ₂ <0,02 | 50,92± 3,86 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 23,50± 2,17 p<0,001 | 47,52± 3,94 p<0,001 p ₂ <0,001 | 8,46± 1,33 p<0,01 p ₂ <0,01 | 31,37± 3,92 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 35,48± 4,12 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 18,90± 1,79 p<0,02 | 33,55± 4,60 p<0,001 | 4,10± 0,86 p<0,001 |
| Травма + дексамета- зон, n=5 <i>4 група</i> | 212,32± 19,52 p<0,001 | 318,48± 26,37 | 11,26± 0,94 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05 | 24,52± 2,14 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05 | 7,55± 0,94 p<0,001 p ₂ <0,001 | 139,31± 14,45 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001 | 120,76± 8,24 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 | 14,93± 1,45 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,02 | 19,16± 1,77 p<0,02 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001 | 11,90± 1,84 p<0,001 p ₁ <0,01 | 106,28± 9,16 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,02 p ₃ <0,001 | 98,70± 7,50 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 | 10,45± 1,22 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01 | 17,84± 1,59 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₃ <0,02 | 7,63± 0,95 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05 |

Примітки:

p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи;

p₂ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи;

p_3 - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи тварин;
 n - число спостережень.

Подібні ефекти парацетамолу на вміст спектру ейкозаноїдів у волозі ПК травмованого ока спостерігались і при пораненнях структур заднього сегмента ока. За умов проникної травми склери з інтравітреальним введенням ендотоксину грамнегативної мікрофлори на початку досліджу усі три препарати виявились неефективними щодо корекції внутрішньоочного рівня PGE_2 , який залишався вищим за контроль у 4,8, 4,6 та 5,4 рази при використанні відповідно парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону (таблиця 2). Надалі помічалось різке зменшення кількості PGE_2 у травмованому оці: під впливом парацетамолу – в 5,2 разу – на 67,2%, диклофенаку – у 7,0–7,6 разу, дексаметазону – у 2,1–2,4 разу. Нормалізація інтраокулярного вмісту PGE_2 відбувалась тільки за дії диклофенаку, а при використанні парацетамолу і дексаметазону даний показник перевищував контрольні величини. Вміст $\text{PGF}_{2\alpha}$ у травмованому оці зменшувався на 29,2% при його нормалізації за дії парацетамолу, тоді як диклофенак і дексаметазон викликали надмірне зниження кількості в травмованому оці $\text{PGF}_{2\alpha}$ – у 8,2 та 3,4 разу, відповідно, що спричиняло зменшення цього показника відносно контролю відповідно в 6,1 разу та на 61,4%. Вміст 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ за умов призначення парацетамолу збільшувався на 33,6% – в 2,2 разу, проте за умов використання диклофенаку і дексаметазону суттєво від контрольних показників не відрізнявся (був найменшим у разі застосування дексаметазону). Водночас, інтраокулярний рівень TxB_2 перевищував контрольні величини при застосуванні всіх трьох препаратів: парацетамолу – на 60,0% – в 1,8 разу, диклофенаку – на 67,7% – в 3,8 разу, дексаметазону – на 86,8% – в 1,6 разу, хоча і зменшувався в порівнянні з показниками псевдолікованих тварин. Вміст LTB_4 у волозі ПК ока при проникному пораненні склери, ускладненому введенням ендотоксину в СТ, під впливом парацетамолу зменшувався на 38,2% – в 2,2 разу, диклофенаку – в 3,1 разу, дексаметазону – в 2,2–2,6 разу, але нормалізації не зазнавав і перевищував контрольні показники. Отже, загальною закономірністю лікувальної дії парацетамолу є зниження вмісту в травмованому оці прозапальних і вазоконстрикторних ейкозаноїдів (PGE_2 , TxB_2 , LTB_4) на тлі збереження достатньо високого рівня цитопротекторних $\text{PGF}_{2\alpha}$ і 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$.

Для визначення ролі ейкозаноїдів у механізмах післятравматичного запалення в оці досліджували вплив PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ та інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на вміст у волозі ПК ока ДК і МДА, рівень яких відповідає інтенсивності одного з універсальних процесів ушкодження клітин – пероксидного окислення ліпідів, а також визначали активність СОД і ГПО, як основних ферментів протирадикального захисту. Встановлено, що активація ПОЛ на тлі пригнічення активності антиоксидантної системи притаманна всім видам проникних поранень ока.

Зокрема, при проникній травмі рогівки, обтяженій введенням ендотоксину в ПК ока, рівень ДК різко зростає і перевищує контрольні показники в 5,5–1,8 рази ($p < 0,001$). PGE_1 знижує вміст ДК з 1-ої по 7-му добу – на 39,9, 76,6 та 66,3% ($p < 0,001$), однак після відміни препарату рівень ДК знову зростає. PGE_2 , навпаки, з 3-ої по 14-ту добу підвищує кількість ДК у травмованому оці – відповідно на 49,9 ($p < 0,01$), 79,2 ($p < 0,01$) та 48,2% ($p < 0,05$). Зниження ДК спостерігалось з 1-ої по 14-ту добу інстиляцій в травмоване око $\text{PGF}_{2\alpha}$, що супроводжувалось наступним підвищенням після відміни препарату. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон викликали зменшення рівня ДК у волозі ПК – відповідно на 36,6–49,9% ($p < 0,01$ – $p < 0,001$), 58,7–100,0% ($p < 0,001$ – $p < 0,05$) та 17,3–34,9% ($p < 0,01$ – $p < 0,05$).

Вміст МДА у волозі ПК травмованих очей значно збільшувався впродовж усього експерименту, перевищуючи контроль в 7,7–2,0 рази ($p < 0,001$ – $p < 0,001$). PGE_1 зменшує вміст МДА на 3-тю і 60-ту добу на 37,9 ($p < 0,05$) та 59,0% ($p < 0,001$) відповідно. PGE_2 істотно підвищує вміст МДА в травмованому оці: з 55,4 ($p < 0,01$) до 67,9% ($p < 0,001$), а $\text{PGF}_{2\alpha}$ викликає його зменшення на 84,4–41,0% ($p < 0,001$ – $p < 0,01$). Вплив парацетамолу позначився у зменшенні рівня МДА на 38,0–28,3% ($p < 0,01$ – $p < 0,05$), диклофенаку – на 46,3–50,5% ($p < 0,001$ – $p < 0,001$), а дексаметазону – лише на 7-му і 14-ту добу – на 25,3 ($p < 0,05$) та 23,5% ($p < 0,05$), відповідно. Разом з тим, після відміни препаратів кількість

МДА в травмованому оці залишалась або підвищеною, або відповідала контрольним величинам.

Проникне поранення рогівки, обтяжене введенням ендотоксину в ПК ока викликало значне зменшення активності СОД відносно контролю на 53,7–24,2% ($p < 0,001$ – $p < 0,01$). PGE₁ надзвичайно різко підвищував активність даного ферменту: в 7,3–2,1 разу ($p < 0,001$ – $p < 0,05$), що перевищувало контрольні показники. PGE₂, навпаки, істотно і тривало знижував активність СОД: з 83,9 ($p < 0,001$) до 43,1% ($p < 0,01$). PGF_{2α} викликав хвилеподібні зміни активності СОД, підвищуючи її на 1-шу і 3-тю доби лікування – в 2,6 ($p < 0,01$) та 5,5 ($p < 0,001$) разу відповідно. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон суттєво підвищували і нормалізували інтенсивність супероксиддисмутазної реакції з 3-ої доби лікування, але після відміни парацетамолу і дексаметазону активність СОД наприкінці досліду була меншою за контрольні показники.

Динаміка змін активності ГПО при проникній травмі рогівки, обтяженій введенням ендотоксину в ПК ока, характеризувалась пригніченням активності ферменту впродовж дослідження на 43,3–14,8% ($p < 0,001$ – $p < 0,05$). Інстиляції PGE₁ у травмоване око підвищували активність ГПО в період безпосередньої дії препарату, але нормалізації даного показника впродовж усього досліду не відбувалось. PGE₂ викликав додаткове пригнічення глутатіонпероксидазної реакції, а PGF_{2α}, навпаки, значно збільшував активність ГПО, так само як і парацетамол, диклофенак та дексаметазон.

Ще одним універсальним механізмом ушкодження тканин є необмежений протеоліз, зміни якого спостерігали при всіх видах експериментальних поранень ока. Зокрема, проникна травма склери з крововиливом у СТ характеризувалась значним і тривалим підвищенням деградації низькомолекулярних білків (НМБ), лізис яких не змінювався при введенні PGE₁, зростав в період введення PGE₂ і значно зменшувався під впливом PGF_{2α}, парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону.

Подібних змін зазнавав і лізис високомолекулярних білків (ВМБ). PGE₁ впродовж 1-го тижня лікування значно зменшував казеїнолітичну активність у волозі ПК травмованого ока: на 29,4% ($p < 0,001$) на 3-тю та нормалізував на 14-ту добу спостереження. PGE₂ на початку досліду додатково збільшував на 56,7–81,3% ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) лізис азоказеїну і до 28-ї доби включно лізис ВМБ значно перевищував контрольні величини. PGF_{2α} на 1-шу, 28-му і 60-ту добу спостереження викликав зменшення інтенсивності протеолітичної деградації ВМБ (нижче контрольних показників), яка в інші періоди експерименту від контролю не відрізнялась. При застосуванні парацетамолу і дексаметазону з 3-ої доби, а диклофенаку – з 14-ої, відбувалось підвищення лізису азоколу, що тривало включно до 28-ої доби і змінювалось нормалізацією лізису ВМБ лише наприкінці експерименту.

Динаміка змін колагеназної активності у волозі ПК ока кроликів з проникною травмою склери, ускладненою гемофтальмом, була більш складною і характеризувалась хвилеподібним перебігом. PGE₁ ефективно корегував порушення колагенлізу, коли лізис азоколу зростав і перевищував навіть контрольні величини на 25,9–91,9% ($p < 0,001$ – $p < 0,01$), проте наприкінці експерименту знижувався і був менше за контрольні показники на 12,6% ($p < 0,01$). PGE₂ викликав різке зниження колагенлітичної активності, яка зменшувалась порівняно з даними у контрольних та псевдолікованих тварин у 6,4 разу ($p < 0,001$). Після відміни препарату інтенсивність колагенлізу зростала і перевищувала контрольний рівень. PGF_{2α} сприяв збільшенню даного показника відносно контролю на 69,8% ($p < 0,01$), після чого лізис азоколу знову знижувався і наприкінці досліду був значно меншим за контрольні величини. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон нормалізували інтенсивність колагенлізу у волозі ПК травмованого ока вже з 1-ої доби лікування і надалі значно підвищували лізис азоколу.

Післятравматичний період супроводжувався істотними змінами тканинного фібринолізу. Зокрема, при проникному пораненні склери післятравматичне запалення в оці характеризувалось суттєвою перебудовою структури тканинного фібринолізу –

ферментативна фібринолітична активність (ФФА) у волозі ПК ока протягом двох тижнів була нижчою за контрольні дані в 1,7 разу – на 17,7% (таблиця №3).

Таблиця 3

Динаміка змін ферментативної фібринолітичної активності (мкг азофібрину на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми склери ($\bar{x} \pm Sx$)

| Серії досліджень | 1 доба | 3 доба | 7 доба | 14 доба | 28 доба | 60 доба |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| Контроль, n=5 | 22,77±1,14 | 22,88±1,52 | 22,46±0,79 | 25,72±1,00 | 24,17±1,09 | 17,99±1,38 |
| Травма, n=5 | 18,03±1,45 ● | 13,20±1,25 ●● | 18,18±1,21 ● | 21,16±1,58 ● | 24,08±1,58 | 15,13±1,03 |
| Травма + PGE ₁ , n=5 | 10,72±0,59 ●●● ** | 29,08±1,39 ● *** | 22,91±0,79 * | 17,01±0,48 ●●● * | 27,76±1,13 | |
| Травма + PGE ₂ , n=5 | 23,24±1,49 * | 23,91±1,92 ** | 22,96±1,29 * | 16,74±1,42 ●●● | 14,53±1,08 ●●● ** | 13,12±1,01 ● |
| Травма + PGF _{2α} , n=5 | 14,03±1,19 ●●● | 15,63±1,29 ●● | 25,42±1,89 * | 54,63±2,36 ●●● *** | 18,81±0,95 ●● * | 13,28±1,07 ● |
| Травма + парацетамол, n=5 | 20,37±0,79 | 18,06±0,75 ● * | 25,57±1,00 ● ** | 30,69±0,89 ●● *** | 28,80±1,00 ● * | 17,04±0,31 |
| Травма + диклофенак, n=5 | 20,97±0,24 | 26,53±0,59 *** | 32,47±0,53 ●●● *** | 38,27±0,50 ●●● *** | 31,62±0,26 ●●● ** | 20,43±0,11 *** |
| Травма + дексаметазон, n=5 | 20,11±0,20 | 22,78±0,11 *** | 29,14±0,18 ●●● *** | 33,28±0,24 ●●● *** | 26,70±0,35 | 16,63±0,18 |

Примітки:

- - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
- - p<0,05; ●● - p<0,01; ●●● - p<0,001; * - ступінь достовірності різниць показників відносно даних групи тварин з травмою ока без лікування; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; n - число спостережень.

Водночас неферментативна фібринолітична (НФА) активність відносно контролю значно зростала у 5–2,7 разу (p<0,001). ФФА у період призначення PGE₁ перевищувала показники контролю на 26,1% – в 2,2 разу. PGE₂ в меншій мірі, але також підвищував ензиматичний лізис фібрину на 26,3–81,1%, що змінювалось істотним пригніченням ферментативного фібринолізу на 28-му добу експерименту – на 41,3%. Вплив PGF_{2α} у період його введення викликав підвищення інтенсивності ензиматичного лізису фібрину, перевищуючи дані групи порівняння на 39,9% – в 2,6 разу. Призначення парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону призводило до збільшення ФФА у волозі ПК ока кроликів з проникною травмою склери з 3-ої по 14-ту добу спостереження, тобто стимулюючий ефект зберігався тільки в час застосування препаратів. Інтенсивність НФА істотно зменшувалась у протягом інстиляцій PGE₁ і була на 25,3% – в 3,5 разу (p<0,01–p<0,001) нижче, ніж у тварин групи порівняння, але наприкінці експерименту відбувалось її підвищення на 48,2% (p<0,001). PGE₂ протягом 1-го тижня спостереження викликав збільшення НФА на 17,7–12,3% (p<0,01–p<0,05). Надалі зазначений показник не відрізнявся від такого у тварин групи порівняння. PGF_{2α} з меншою силою, аніж PGE₁, пригнічував НФА, проте мав більшу тривалість дії – наприкінці спостереження НФА була в 1,5 разу (p<0,01) нижчою за дані тварин групи порівняння. Блокада окислювального

метаболізму арахідонової кислоти парацетамолом, диклофенаком і дексаметазоном зменшувала НФА у волозі ПК травмованого ока тільки впродовж лікувального періоду, тобто без ефекту післядії препаратів.

Електроретинографія як один з найбільш інформативних електро-фізіологічних методів дослідження дозволяє оцінити функцію сітківки, її центральних та периферичних відділів на ранніх етапах залучення у патологічний процес, навіть за відсутності офтальмоскопічно видимих змін на очному дні, а також в експерименті. а-хвиля загальної електроретинограми, що характеризує функцію фоторецепторів сітківки, як початкової частини пізнього рецепторного потенціалу при різних видах проникних травм ока характеризувалась зниженням амплітуди впродовж усього терміну спостереження. Зокрема, при проникному пораненні рогівки, обтяженому ушкодженням райдужки, впродовж 2 тижнів спостереження в контрольній групі виявлено зниження амплітуди а-хвилі на 49,7 ($p<0,01$), 67,0 ($p<0,001$) та 63,4% ($p<0,001$). Під впливом PGE₁ протягом 1-го тижня амплітуда а-хвилі загальної ЕРГ зростала навіть відносно контролю на 56,7% ($p<0,05$) – в 1,2 разу ($p<0,01$), а на 14-ту добу залишалась нижче за таку в інтактних очах на 55,5% ($p<0,01$). Призначення PGE₂, навпаки, сприяло зменшенню амплітуди а-хвилі на 42,3% ($p<0,05$) стосовно контролю та на 74,4–32,4% ($p<0,001$ – $p<0,05$) порівняно з інтактними очима. PGF_{2 α} викликав збільшення значень амплітуди а-хвилі проти контролю на 53,6–141,4% ($p<0,05$ – $p<0,01$). Лікування дексаметазоном, парацетамолом і диклофенаком у різній мірі супроводжувалось пригніченням амплітуди а-хвилі відносно інтактних очей і перевищувало показники контрольної групи. б-хвиля загальної ЕРГ, що характеризує функцію біполярів, гліальних та Мюлерівських клітин сітківки, упродовж 2 тижнів спостереження в контрольній групі була нижчою, ніж в інтактних очах, відповідно на 37,91% ($p<0,05$), 55,41% ($p<0,01$) та 35,86% ($p<0,05$). Інстиляції PGE₁ викликали збільшення амплітуди б-хвилі загальної ЕРГ порівняно з контролем на 45,7–83,7% ($p<0,05$ – $p<0,01$), а на 14-ту добу вона залишалась нижчою за рівень інтактних очей на 31,4% ($p<0,05$). Призначення PGE₂, навпаки, сприяло виключно зменшенню значень амплітуди б-хвилі відносно інтактних очей на 52,5–67,2% ($p<0,01$ – $p<0,01$), а вплив PGF_{2 α} позначився у збільшенні даного показника проти контролю на 42,0–90,0% ($p<0,05$ – $p<0,01$). Лікування дексаметазоном та диклофенаком у різній мірі супроводжувалось пригніченням амплітуди б-хвилі загальної ЕРГ у порівнянні з інтактними очима, тоді як парацетамол сприяв зростанню значень показника стосовно контролю на 69,5% ($p<0,01$) на 7-му добу спостереження.

Офтальмореографія також відноситься до найінформативніших електро-фізіологічних методів дослідження дає змогу оцінити стан кровопостачання ока, тим самим – контролювати ефективність лікування. Загальною закономірністю відповіді офтальмореографічної хвилі на різні види експериментальних проникних травм ока було зменшення реографічного індексу (PI), за виключенням проникного поранення рогівки, коли зазначений показник істотних змін не зазнавав. Зокрема, динаміка амплітуди офтальмореографічної кривої при проникному корнеосклеральному пораненні в контрольній групі кроликів порівняно з інтактними очима на 3–28-му добу характеризувалась зменшенням абсолютних значень PI, відповідно, на 64,4–42,0% ($p<0,001$ – $p<0,05$). Стан кровопостачання травмованого ока за умов призначення PGE₁ характеризувався збільшенням PI відносно контролю на 3-тю добу – на 88,8% ($p<0,01$), проте в наступні терміни спостереження (7–28-ма доба) даний показник залишався нижче рівня інтактних очей. Введення PGE₂, навпаки, сприяло зменшенню амплітуди офтальмореограми, а PI був нижчим за такий в інтактних очах на 73,6–45,1% ($p<0,01$ – $p<0,05$). Вплив PGF_{2 α} на динаміку змін PI протягом 2 тижнів спостереження характеризувався зменшенням зазначеного показника стосовно контролю відповідно на 75,3–32,6% ($p<0,001$ – $p<0,05$). Лікування дексаметазоном, парацетамолом і диклофенаком у різній мірі супроводжувалось зменшенням амплітуди офтальмореограми порівняно з

інтактними очима, а на 14-ту добу даний показник перевищував параметри контрольної групи.

Результати лікування проникних поранень ока свідчать, що клінічний перебіг післятравматичного запалення при *проникному пораненні рогівки* характеризується досить високою частотою порушень функції ока – це обумовлено як судинними реакціями на ушкодження, так і ексудативно-проліферативними процесами, особливо пов'язаними з відкладанням фібрину в прозорих середовищах на тлі діapedезних мікрокрововиливів, первинної і вторинної альтерації епітелію структур переднього сегмента очного яблука. Комплексне лікування з використанням парацетамолу сприяє більш швидкій адаптації та зникненню інфільтрації країв рани, гіперемії, набряку і хемозу кон'юнктиви очного яблука. Легкий локальний набряк епітелію рогівки в разі призначення парацетамолу розвивається у три рази ($p < 0,05$) рідше, ніж при використанні у комплексному лікуванні дексаметазону. Парацетамол на 16,7% ($p < 0,05$) ефективніше, ніж дексаметазон, попереджає інтенсивний набряк строми та формування складок десцементової оболонки, запобігає утворенню синехій. При застосуванні в комплексному лікуванні парацетамолу вдвічі швидше зменшується ступінь помутніння вологи ПК ока, спостерігається на 10,0% ($p < 0,05$) менше випадків фібринозного випоту у СТ, а перебіг післятравматичного запалення у 2,3 рази ($p < 0,05$) рідше ускладнюється фібринозно-пластичними та у 2,1 рази ($p < 0,05$) синехіоутворенням у ПК травмованого ока. Парацетамол порівнянно з дексаметазоном удвічі ефективніше зменшує частоту розповсюдження післятравматичного запалення із залученням у патологічний процес райдужки, у 4,4 рази ($p < 0,01$) знижує випадки деформування зіниці ока внаслідок утворення часткових задніх синехій і значно швидше відновлює реакцію зіниці на світло. Дексаметазон і парацетамол однаково ефективні щодо впливу на процеси розсмоктування незначних крововиливів, як-то мазки крові на райдужці та поодинокі незливні крапчасті крововиливи у СТ.

При *проникному пораненні рогівки, обтяженому ушкодженням райдужної оболонки ока*, перебіг післятравматичного запалення характеризується високою частотою фібринозного випоту у вологу ПК, набряком рогівки і кон'юнктиви та ушкодженням гемато-офтальмічного бар'єру з помутнінням оптичних середовищ, що на тлі крововиливу в ПК ока створює умови для інтраокулярного фіброзогенезу з формуванням гоніосинехій, деформації та порушенням функції діафрагми ока. За даних умов дексаметазон ефективніше впливає на процеси загоєння рани, однак парацетамол в 1,7 рази ($p < 0,05$) швидше усуває явища запалення кон'юнктиви, втричі ($p < 0,05$) ефективніше за дексаметазон запобігає розвитку набряку рогівки, в 4,8 рази ($p < 0,05$) скоріше відновлює прозорість оптичних середовищ ока. При використанні в комплексному лікуванні парацетамолу рідше розвиваються фібринозно-пластичні утворення у ПК ока, в 5,1 ($p < 0,05$) рази швидше пригнічуються процеси синехіоутворення і в 3,2 рази ($p < 0,05$) ефективніше відновлюється нормальна форма та реакція зіниці на світло. Завдяки дії парацетамолу швидше розсмоктовуються згустки крові у ПК ока і нормалізуються параметри електроретинограми.

За умов *проникного поранення склери* парацетамол удвічі ($p < 0,05$) швидше за дексаметазон усуває гіперемію кон'юнктиви в області поранення, у такому ж співвідношенні зменшує частоту прояву та набряку легкого ступеня, виразної гіперемії та явищ незначного стазу крові в поверхневих судинах кон'юнктиви травмованого ока, а також виявляє значно більшу ефективність щодо терапевтичного впливу на ушкодження рогової оболонки ока: на 14-ту добу лікування ознаки локального набряку епітелію рогівки були відсутні у 5,0% ($p < 0,05$) хворих контрольної групи, котрі в комплексі терапевтичних засобів отримували дексаметазон, та у 33,3% пацієнтів основної групи, котрі лікувалися з використанням парацетамолу. Окрім того, парацетамол є більш ефективним засобом для корекції порушень функції гемато-офтальмічного бар'єру: на 3-тю добу лікування ледь помітні помутніння вологи ПК спостерігались у 35,3% хворих, котрі отримували дексаметазон, проти 64,0% ($p < 0,05$) випадків у пацієнтів, котрим у

комплексі лікувальних засобів призначали парацетамол. Крім того, парацетамол ефективніше за дексаметазон відновлює як загальні, так і локальні електроретинографічні параметри та усуває порушення кровопостачання травмованого ока.

За умов лікування проникного поранення *корнеосклеральної зони ока* парацетамол ефективніше за дексаметазон зменшує інтенсивність запалення кон'юнктиви очного яблука та наприкінці 2-го тижня повністю усуває явища набряку кон'юнктиви у 23,5% випадків, тоді як за умов лікування дексаметазоном кількість таких хворих становить лише 1,6% ($p < 0,05$). Парацетамол у 5,3 разу ($p < 0,05$) швидше, ніж дексаметазон, відновлює оптичну прозорість рогівки, усуваючи явища набряку її епітелію та стріми. Парацетамол виявляє більшу ефективність щодо відновлення функціонального стану бар'єру кров–очна рідина: наприкінці 2-го тижня лікування дексаметазоном ледь помітні помутніння вологи ПК ока виявляються в 23,5% випадків, тоді як за дії парацетамолу кількість таких хворих становить 57,8% ($p < 0,05$). Парацетамол у 2,6 ($p < 0,05$) разу ефективніше ніж дексаметазон запобігає розвиткові пластичних утворень (синехій) у ПК травмованого ока. Розповсюдження післятравматичного запалення із залученням у патологічний процес райдужки при лікуванні парацетамолом спостерігається в п'ять ($p < 0,05$) разів рідше, ніж при використанні у комплексному лікуванні дексаметазону. Парацетамол виявляє більшу ефективність щодо покращення електро-ретинографічних і офтальмографічних характеристик травмованого ока.

Перебіг післятравматичного запалення при *корнеосклеральному проникному пораненні, обтяженому гіфемою*, характеризується (таблиця 4) високою частотою фібринозного випоту у вологу ПК, набряком рогівки і кон'юнктиви та ушкодженням гемато–офтальмічного бар'єру з помутнінням оптичних середовищ, що на тлі крововиливу в ПК ока створює умови для інтраокулярного фіброзогенезу з формуванням гоніосинехій, деформації та порушення функції діафрагми ока. Лікування дексаметазоном більш ефективно впливає на процеси загоєння рани та скоріше усуває явища запалення кон'юнктиви. Проте парацетамол втричі ($p < 0,05$) ефективніше, ніж дексаметазон, запобігає розвиткові набряку рогівки, вдвічі ($p < 0,05$) швидше відновлює прозорість оптичних середовищ ока. При використанні в комплексному лікуванні парацетамолу в 2,2 ($p < 0,05$) разу рідше розвиваються фібринозно-пластичні утворення у ПК ока, швидше пригнічуються процеси синехіоутворення і відновлюється нормальна форма та реакція зіниці на світло (таблиця 4). За умов застосування парацетамолу в 2,8 ($p < 0,05$) разу швидше розсмоктовуються згустки крові у ПК ока і нормалізуються параметри електроретинограми, що сприяє ефективному відновленню гостроти зору.

У хворих з *проникнимorneосклеральним пораненням ока, обтяженим поєднанням гіфемі та гемофтальму* за дії парацетамолу в 3,6 разу ($p < 0,05$) інтенсивніше перебігають процеси загоєння рани, ніж при використанні дексаметазону, та у 2,3 ($p < 0,05$) разу швидше усувається набряк та гіперемія кон'юнктиви травмованого ока. На 10-ту добу комплексного лікування з використанням парацетамолу ознаки десцеметиту всієї рогівки виявляються в 4,4 ($p < 0,05$) разу рідше, а відновлення прозорості вологи ПК травмованого ока відбувається в 1,8 ($p < 0,05$) разу швидше, ніж при застосуванні в подібному комплексному лікуванні дексаметазону. Парацетамол втричі ($p < 0,05$) ефективніше за дексаметазон запобігає утворенню синехій у ПК травмованого ока. За умов використання в комплексному лікуванні парацетамолу деформування зіниці через утворення часткової задньої синехії спостерігається в 4,6 ($p < 0,01$) разу рідше, ніж при застосуванні дексаметазону. Парацетамол втричі ($p < 0,05$) швидше за дексаметазон відновлює нормальний діаметр зіниці. За дії парацетамолу розсмоктування згустків крові в травмованому оці відбувається в п'ять ($p < 0,05$) разів скоріше, ніж при використанні дексаметазону. Парацетамол істотно скоріше відновлює загальну і локальну електричну активність сітківки травмованого ока та значно ефективніше, ніж дексаметазон, покращує його кровопостачання.

Характеристика динаміки змін клінічних ознак післятравматичного запалення у хворих з корнеосклеральним проникним пораненням, ускладненим гіфемою, під впливом комплексного лікування з використанням дексаметазону або парацетамолу

| Клінічні ознаки перебігу після травматичного запалення | Періоди обстеження хворих | | | | | | | | |
|--|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Г | 1 доба | 3 доба | 7 доба | 10 доба | 14 доба | 21 доба | 28 доба | 60 доба |
| Дексаметазон (кількість у групі, n) | 58 | 68 | 78 | 85 | 85 | 81 | 68 | 53 | 31 |
| Відсутність ознак запалення та ексудації | 0 | 0 | 2 | 5 | 10 | 14 | 14 | 15 | 7 |
| Серозний випіт у вологу ПК | 17 | 9 | 8 | 8 | 4 | 9 | 2 | 2 | 1 |
| Серозний випіт у СТ | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Відкладання фібрину у ПК | 22 | 28 | 36 | 23 | 13 | 3 | 4 | 1 | 1 |
| Відкладання фібрину у СТ | 15 | 25 | 15 | 5 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Фібринозно-пластичні утворення у ПК | 1 | 2 | 9 | 26 | 15 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| Фібринозно-пластичні утворення у СТ | 0 | 0 | 0 | 4 | 9 | 5 | 4 | 2 | 0 |
| Пластичні утворення у ПК (синехії) | 0 | 0 | 3 | 8 | 26 | 28 | 34 | 27 | 19 |
| Пластичні утворення у СТ | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 6 | 4 | 2 |
| Визначити не вдається | 49 | 39 | 25 | 13 | 8 | 7 | 7 | 2 | 1 |
| Парацетамол (кількість у групі, n) | 23 | 37 | 47 | 48 | 46 | 40 | 28 | 22 | 15 |
| Відсутність ознак запалення та ексудації | 0 | 0 | 6 | 9 | 12 | 14 | 12 | 11 | 8 |
| Серозний випіт у вологу ПК | | | 20 | | | | | | |
| | 4 | 10 | ••• | 11 | 7 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| Серозний випіт у СТ | 0 | 0 | 3 | 9 | 6 | 4 | 5 | 2 | 2 |
| Відкладання фібрину у ПК | 9 | 10 | 9 •• | 6 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Відкладання фібрину у СТ | 10 | 17 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Фібринозно-пластичні утворення у ПК | 0 | 0 | 3 | 6 • | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Фібринозно-пластичні утворення у СТ | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Пластичні утворення у ПК (синехії) | 0 | 0 | 0 | 3 | 6 • | 6 • | 8 | 6 | 4 |
| Пластичні утворення у СТ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 |
| Визначити не вдається | 28 | 14 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |

Примітки:

Г – при госпіталізації хворого;

ПК – передня камера;

СТ – склоподібне тіло;

• - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю:

• - $p < 0,05$;

n - число спостережень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено концептуальне узагальнення результатів експериментального вивчення ролі ейкозаноїдів у розвитку й клінічному перебігу післятравматичного запалення ока при різних видах поранення структур очного яблука та нове вирішення науково-практичного завдання, що полягає у патогенетичному обґрунтуванні використання парацетамолу як нової лікарської форми в комплексному лікуванні проникних травм ока і впровадження його в клініку.

1. Проникні поранення ока та їх наслідки залишаються однією з основних причин інвалідності та сліпоти осіб працездатного віку. Патогенез післятравматичного запалення ока щодо метаболізму арахідонової кислоти, фібринолізу, протеолізу, кровопостачання і антиоксидантного захисту недостатньо вивчені, що обумовлює актуальність і необхідність спрямованої корекції в комплексному лікуванні проникних травм ока.

2. При різних видах експериментальних проникних поранень очного яблука у волозі передньої камери травмованого ока закономірно підвищується вміст прозапальних

ейкозаноїдів PGE₂ і 6-keto-PGF_{1α}, а також різко зростає співвідношення функціонально антагоністичних протаноїдів PGE₂/PGF_{2α}. При травмах, ускладнених крововиливами в передню камеру ока або у склоподібне тіло, значно підвищується рівень TxV₂, збільшується коефіцієнт співвідношення TxV₂/6-keto-PGF_{1α}, а приєднання інфекційного агенту призводить до різкого підвищення вмісту LTB₄. Порушення функціонального стану ока при проникних пораненнях характеризуються субнормальним типом ЕРГ-кривої.

3. Загальною закономірністю проникних травм ока є активація процесів ПОЛ. При цьому PGE₂ збільшує інтенсивність ліпопероксидації, PGE₁ та PGF_{2α} зменшують її, а парацетамол, диклофенак і дексаметазон у різній мірі сприяють пригніченню вільнорадикальних реакцій. Істотно і тривало пригнічується активність СОД і ГПО, що відбувається на тлі зниження кровопостачання травмованого ока. PGE₂ додатково знижує інтенсивність антиоксидантних реакцій, які каталізуються СОД і ГПО. PGE₁, PGF_{2α}, а також парацетамол, диклофенак і дексаметазон, навпаки, сприяють інтенсифікації супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази реакцій, що є одним з механізмів їх захисної дії при післятравматичному запаленні тканин очного яблука.

4. При проникних пораненнях ока PGE₂ сприяє інтенсифікації протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків та істотно пригнічує колагеноліз. PGE₁ та PGF_{2α} виявляють різноспрямовану дію на колагенолітичну активність, що залежить від виду травми, а парацетамол, диклофенак і дексаметазон з різною ефективністю корегують порушення внутрішньоочного протеолізу. Лізис низькомолекулярних білків не змінюється при введенні PGE₁, зростає в період введення PGE₂ і значно зменшується під впливом PGF_{2α}, парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону. PGE₂ підсилює, а PGE₁, PGF_{2α}, парацетамол, диклофенак і дексаметазон у різній мірі знижують казеїнолітичну активність у волозі передньої камери травмованого ока.

5. Проникні травми ока характеризуються тривалим пригніченням ферментативного фібринолізу. ФФА у волозі передньої камери травмованого ока підвищується за умов дії PGE₁, тоді як PGE₂ збільшує ферментативний фібриноліз тільки на 3-тю добу лікування, а PGF_{2α} спричиняє тривалу і значну інтенсифікацію ензиматичного лізису фібрину. Суттєве збільшення ФФА на 3-тю добу використання парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону змінюється поступовим зменшенням інтенсивності ферментативного фібринолізу.

6. Загальною закономірністю лікувальної дії парацетамолу при проникних пораненнях ока є зниження вмісту у волозі передньої камери травмованого ока прозапальних і вазоконстрикторних ейкозаноїдів (PGE₂, TxV₂, LTB₄) на тлі збереження високого рівня цитопротекторних PGF_{2α} і 6-keto-PGF_{1α}, які забезпечують інтенсифікацію репараційних процесів і запобігають післятравматичному внутрішньоочному фіброзогенезу.

7. У комплексі післятравматичного лікування хворих з проникним пораненням рогівки парацетамол сприяє швидкому загоєнню рани, запобігає набряку рогівки, ефективніше за дексаметазон зменшує ступінь помутніння вологи передньої камери ока, відкладання фібрину, синехіоутворення та частоту деформування зіниці, а також значно швидше відновлює реакцію зіниці на світло та сприяє підвищенню гостроти зору.

8. Комплексне лікування післятравматичного запалення при проникному пораненні рогівки, обтяженому ушкодженням райдужки, з використанням парацетамолу втричі ефективніше за дексаметазон запобігає набряку рогівки і вдвічі швидше відновлює прозорість вологи передньої камери ока. При використанні парацетамолу в 1,9 рази рідше розвиваються процеси синехіоутворення та швидше відновлюються показники ЕРГ і офтальмографи.

9. У хворих з проникним пораненням склери парацетамол удвічі швидше за дексаметазон усуває набряк і гіперемію кон'юнктиви травмованого ока, відновлює прозорість рогівки й вологи передньої камери, сприяє нормалізації показників загальної та локальної ЕРГ, усуваючи, крім того, порушення кровопостачання травмованого ока.

10. При проникному пораненні корнеосклеральної зони у комплексі післятравматичного лікування парацетамол вдвічі ефективніше за дексаметазон усуває явища набряку кон'юнктиви, в 5,3 разу швидше відновлює оптичну прозорість рогівки і функціональний стан бар'єру кров-очна рідина, а також у 2,6 разу ефективніше запобігає розвитку синехіоутворення. Парацетамол швидше відновлює показники загальної та локальної ЕРГ і значення реографічного індексу офтальмоареограми.

11. Включення дексаметазону до комплексного лікування хворих з корнеосклеральним проникним пораненням, обтяженим гіфемою, прискорює загоєння рани та швидше усуває явища запалення кон'юнктиви, проте парацетамол втричі ефективніше за дексаметазон попереджає набряк рогівки і вдвічі швидше відновлює прозорість вологи передньої камери. За умов дії парацетамолу пригнічуються процеси синехіоутворення, відновлюється реакція зіниці на світло, розсмоктуються згустки крові та нормалізуються параметри ЕРГ і офтальмоареограми.

12. У хворих з проникним корнеосклеральним пораненням ока, обтяженим поєднанням гемофтальму і гіфеми, парацетамол вдвічі скоріше усуває набряк країв рани, набряк і гіперемію кон'юнктиви, тоді як ознаки десцеметиту виявляються в 4,4 разу рідше, а відновлення прозорості вологи передньої камери травмованого ока відбувається скоріше, аніж при використанні в комплексному лікуванні дексаметазону. Парацетамол втричі ефективніше за дексаметазон запобігає утворенню синехій у передній камері травмованого ока, а розсмоктування крововиливів у травмованому оці відбувається в 5 разів скоріше, швидше відновлюються показники загальної і локальної ЕРГ та покращується кровопостачання травмованого ока.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Встановлені загальні патогенетичні закономірності динаміки запального процесу в травмованому оці розширюють уявлення про роль ейкозаноїдів у механізмах розвитку післятравматичних ускладнень, що призводять до зниження гостроти зору, зменшення прозорості оптичних середовищ ока і провокують інтраокулярний фіброзогенез. За результатами клінічних випробувань, які увійшли до звіту, переданого у Фармакологічний центр МОЗ України, 10 січня 2002 року отримано реєстраційне посвідчення № Р.01.02/04187 МОЗ України про державну реєстрацію нового офтальмологічного лікарського засобу під назвою ПАРАЦЕТАМОЛ (краплі очні 1%, по 10 мл у флаконах).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пенішкевич Я.І. Простагландини і око // Простагландини: Навчальний посібник. – Чернівці: Чернівецький медінститут, 1997. – С. 51–57.

2. Медична техніка: Посібник / Стеценко Г.С., Пенішкевич Я.І., Грищенко В.І., Голяченко О.М., Компанець В.С., Тарасюк В.С. – Луцьк: Надстир'я, 2002. – 372 с.

3. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів, стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів на колагенолітичну активність у волозі передньої камери ока за проникної травми рогівки, райдужки і кришталика // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2001. – №2. – С. 340–342.

4. Пенішкевич Я.І. Вплив екзогенних простаноїдів та інгібіторів їх синтезу на інтенсивність пероксидного окислення ліпідів у травмованому оці за проникного поранення склери, ускладненого гемофтальмом // Український медичний альманах. – 2001. – №6. – С. 128–131.

5. Пенішкевич Я.І. Зміни локальної ліпопероксидації у травмованому оці за проникного поранення рогівки, ускладненого введенням ендотоксину в передню камеру

ока: вплив екзогенних простаноїдів та інгібіторів їх синтезу // Ліки. – 2001. – №5–6. – С. 37–41.

6. Пенішкевич Я.І. Ефективність використання парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону для корекції змін вмісту ейкозаноїдів у травмованому оці за проникного поранення склери, обтяженого гемофтальмом // Вісник наукових досліджень. – 2001. – №4. – С. 86–89.

7. Пенішкевич Я.І. Вплив стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів на спектр ейкозаноїдів травмованого ока при проникному пораненні рогівки, обтяженому гіфемою // Вісник фармації. – 2001. – №4 (28). – С. 77–81.

8. Пенішкевич Я.І. Зміни фібринолізу в оці кролів з проникним пораненням склери, ускладненим введенням ендотоксину в склисте тіло, за дії простагландинів та інгібіторів їх синтезу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2001. – №4 (16). – С. 29–35.

9. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів та інгібіторів їх синтезу на динаміку змін локального фібринолізу у волозі передньої камери ока при проникній травмі рогівки // Медицина сьогодні і завтра. – 2001. – №4. – С. 41–44.

10. Пенішкевич Я.І. Динаміка змін локального фібринолізу в травмованому оці за проникного поранення рогівки і райдужки: вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону та простагландинів E_1 , E_2 і $F_{2\alpha}$ // Український медичний альманах. – 2001. – №4. – С. 128–132.

11. Пенішкевич Я.І. Динаміка змін фібринолізу у волозі передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом: вплив простагландинів E_1 , E_2 і $F_{2\alpha}$ та інгібіторів їх синтезу // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8. – №4. – С. 87–90.

12. Пенішкевич Я.І. Вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону та простагландинів E_1 , E_2 і F_2 на динаміку змін ферментативного фібринолізу у волозі передньої камери ока за проникної травми рогівки, райдужки і кришталика // Вісник морської медицини. – 2001. – №4. – С. 103–107.

13. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів, стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів на колагенолітичну активність вологи передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, № 1. – С. 103–106.

14. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів, парацетамолу, диклофенаку та дексаметазону на динаміку змін інтенсивності локального колагенолізу за проникної травми рогівки, обтяженої введенням ендотоксину в передню камеру ока // Шпитальна хірургія. – 2002. – № 2. – С. 70–72.

15. Пенішкевич Я.І. Зміни інтенсивності колагенолізу у волозі передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої введенням ендотоксину в склоподібне тіло: вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону і простагландинів E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2002. – вип. 17. – С. 161–164.

16. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів E_1 , E_2 та F_2 стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів на колагенолітичну активність у волозі передньої камери ока, при проникній травмі рогівки, обтяженій гіфемою // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. – №1. – С. 65–67.

17. Пенішкевич Я.І. Вплив простаноїдів та інгібіторів їх синтезу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у травмованому оці за проникного поранення рогівки, обтяженого гіфемою // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №2. – С. 126–129.

18. Пенішкевич Я.І. Зміни пероксидного окиснення ліпідів у травмованому оці при проникному пораненні склери, ускладненому введенням ендотоксину в склоподібне тіло: вплив екзогенних простаноїдів та інгібіторів їх синтезу // Медичні перспективи. – 2002. – Т.7. – №1. – С. 100–104.

19. Пенішкевич Я.І. Зміни вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока за проникної травми рогівки: вплив парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону // Одеський медичний журнал. – 2002. – №2(70). – С. 18–21.

20. Пенішкевич Я.І. Вплив стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів на вміст цитопротекторних ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока за проникного поранення рогівки та райдужки // Експериментальна та клінічна фізіологія і біологія. – 2002. – №2 (18). – С. 86–91.

21. Пенішкевич Я.І. Роль ейкозаноїдів у післятравматичному запальному процесі внаслідок проникаючої травми війчастого тіла // Офтальмологічний журнал. – 2002. – №4. – С. 42–45.

22. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів та інгібіторів їх синтезу на динаміку локального фібринолізу у волозі передньої камери ока за подвійного проникного поранення склери // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – №1 (17). – С. 32–37.

23. Пенішкевич Я.І. Локальний фібриноліз у травмованому оці при проникаючому пораненні склери // Лікарська справа. – 2002. – №3–4 (1063). – С. 109–113.

24. Пенішкевич Я.І. Зміни локального фібринолізу у кроликів з проникаючою травмою рогівки, ускладненою гіфемою: вплив простагландинів та інгібіторів їх синтезу // Офтальмологічний журнал. – 2002. – №3. – С. 44–48.

25. Пенішкевич Я.І. Корекція порушень біоелектричної активності сітківки та гемодинаміки 1% парацетамолом у хворих з корнеосклеральним проникним пораненням ока // Довкілля та здоров'я. – 2003. – №3 (26). – С. 30–32.

26. Пенішкевич Я.І. Вплив 1% парацетамолу на біоелектричну активність сітківки та гемодинаміку ока у хворих з проникним пораненням рогівки, обтяженим пошкодженням райдужки // Вісник морської медицини. – 2003. – №1. – С. 62–66.

27. Пенішкевич Я.І. Вплив 1% парацетамолу на динаміку клінічних показників ока хворих з проникаючим пораненням рогівки // Офтальмологічний журнал. – 2003. – №4. – С. 73–81.

28. Пенішкевич Я.І. Динаміка змін клінічних показників ока хворих з проникним пораненням рогівки, обтяженого пошкодженням райдужки, під впливом 1% парацетамолу // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – 2003. – Вип. 4 (50). – С. 329–338.

29. Патент України G 01 N 33/48, №30727A. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності / Боднар Б.М., Кухарчук О.Л., Магальяс В.М., Пенішкевич Я.І., Пішак О.В., Роговий Ю.Є., Сливка В.І., Шаповалов В.П. Заявл. 28.04.98; Опубл. 15.12.00 // Промислова власність.– Офіційний бюлетень. №7. – С. 1.199.

30. Патент України G 09 B 23/28, №49145 A. Спосіб стандартизації моделювання проникної інфікованої травми заднього сегмента ока / Пенішкевич Я.І., Кучук О.П., Кухарчук О.Л., Карлійчук М.А., Пінчук С.В., Магальяс В.М. Заявл. 03.08.00; Опубл. 16.09.02 // Промислова власність. – Офіційний бюлетень. №9. – С. 4.187.

31. Патент України А 61 F 9/00, А 61 К 31/00, №58336 А. Спосіб лікування післятравматичного запалення в офтальмології / Пенішкевич Я.І., Карлійчук М.А., Пінчук С.В. Заявл. 27.11.02; Опубл. 15.07.03 // Промислова власність. – Офіційний бюлетень. №7. – С. 4.27.

32. Пенішкевич Я.І. Значення порушень тканинного фібринолізу в посттравматичній патології ока // Хірургічні проблеми і екологія: Матеріали симпозиуму з міжнародною участю. – Чернівці, 1995. – С. 103.

33. Пенішкевич Я.І. Про значення метаболітів арахідонової кислоти в посттравматичному запальному процесі ока // Тези доповідей ІХ З'їзду офтальмологів України. – Одеса, 1996. – С. 317–318.

34. Пенішкевич Я.І., Пінчук С.В., Карлійчук М.А., Кучук О.П. Стан системи ліпопероксидації при проникних пораненнях ока // Тези ІV Міжнародної конференції з офтальмології. – Київ, 1998. – С. 164.
35. Пенішкевич Я.І., Кучук О.П., Карлійчук М.А., Пінчук С.В., Шуленіна Н.В. Зміни метаболізму арахідонової кислоти при травмах ока у білих щурів // Екологічні проблеми в хірургії та інших галузях медицини. – Чернівці, 1998. – С. 61.
36. Y.I. Penishkevich, Kuchuk O.P., Karlychuk M.O., Pinchuck S.V., L.P.Bilinska. Arachidonic acid metabolism` changes induced by eye trauma in white rats // Congress Book of 4th International Medical Students` Congress. – Katowice, 1998. – P. 136.
37. Красновид Т.А., Пенішкевич Я.І., Ковиліна І.В. Ефективність застосування парацетамолу для профілактики ускладнень післяопераційного та післятравматичного запального процесу ока // Тези наукової конференції офтальмологів, присвяченої 125-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова. – Одеса, 2000. – С. 244–245.
38. Пенішкевич Я.І. Порівняльна ефективність впливу парацетамолу та дексаметазону на функціональний стан сітківки при післятравматичному запальному процесі ока // Тези XII Міжнародного симпозіуму Одеса–Генуя "Хірургічне та медикаментозне відновлення органа зору". – Чернівці, 2001. – С. 121.
39. Пенішкевич Я.І., Карлійчук М.А., Пінчук С.В. Біоелектрична активність сітківки хворих із проникними пораненнями ока з пошкодженням війчастого тіла // Українські медичні вісті: Матеріали VI З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. – Чернівці, 2001. – Т.4. – №1 (62). – С. 89.
40. Пенішкевич Я.І., Карлійчук М.А., Пінчук С.В. Електрофізіологічне дослідження функціонального стану сітківки хворих із проникними корнеосклеральними пораненнями ока // Актуальні питання клініко–лабораторної діагностики захворювань людини: Матеріали науково–практичної конференції, присвяченої 10-річчю Чернівецького обласного медичного діагностичного центру. – Чернівці, 2001. – С. 195–197.
41. Пенішкевич Я.І., Карлійчук М.А., Пінчук С.В. Порівняльна ефективність впливу парацетамолу та дексаметазону на біоелектричну активність сітківки після екстракції катаракти // Праці II симпозіуму "Сучасна хірургія катаракти в Україні". – Київ, 2001. – С. 72–73.
42. Пенішкевич Я.І., Ловля Г.Д., Шуленін В.О., Карлійчук М.А., Пінчук С.В. Клінічна оцінка ефективності застосування парацетамолу в перед– та післяопераційному періодах хірургії катаракти // Тези XII Міжнародного симпозіуму Одеса–Генуя "Хірургічне та медикаментозне відновлення органа зору". – Чернівці, 2001. – С. 122–123.

АНОТАЦІЯ

Пенішкевич Я.І. Ефективність диференційованих патогенетично–орієнтованих методик лікування в клініці травм ока. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – очні хвороби. – Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України, Одеса, 2004.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих з проникними пораненнями ока шляхом патогенетично обґрунтованої корекції окислювального метаболізму арахідонової кислоти за допомогою спрямованої блокади її метаболізму в програмах комплексного лікування проникних травм ока. Експериментальні проникні поранення ока викликають підвищення вмісту у волозі передньої камери PGE₂, 6-keto-PGF_{1α}, TxB₂ (при крововиливах), LTB₄ (при інфікуванні), активують процеси ПОЛ, колагеноліз, ферментативний фібриноліз і протеолітичну деструкцію низько– і високомолекулярних білків, пригнічують антиоксидантні реакції. Інстиляції PGE₁, PGF_{2α} парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону у різній мірі пригнічують вільнорадикальні та інтенсифікують антиоксидантні реакції, ензиматичний лізис фібрину, нормалізують або

зменшують казеїнолітичну активність та лізис низько- і високомолекулярних білків. Введення PGE₂ виявляє протилежний вплив. Парацетамол зменшує вміст PGE₂, TxV₂, LTB₄ на тлі збереження високого рівня PGF_{2α} і 6-keto-PGF_{1α}. У комплексі лікування хворих з проникними пораненнями ока парацетамол у різній мірі покращує перебіг післятравматичного періоду і запобігає розвитку ексудативно-проліферативних ускладнень, що супроводжується зменшенням запалення, прискоренням загоєння рани, відновленням прозорості оптичних середовищ травмованого ока, а також параметрів електроретино- і офтальмограм.

Ключові слова: око, травма, запалення, ейкозаноїди, пероксидне окислення ліпідів, протеоліз, фібриноліз, функція (сітківки), кровопостачання, парацетамол.

АННОТАЦІЯ

Пенишкевич Я.И. Эффективность дифференцированных патогенетически-ориентированных методик лечения в клинике травм глаза. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – глазные болезни. – Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова АМН Украины, Одесса, 2004.

Диссертация посвящена вопросам повышения эффективности лечения больных с проникающими ранениями глаза путём патогенетически обоснованной коррекции окислительного метаболизма арахидоновой кислоты с помощью направленной блокады ее метаболизма в программах комплексного лечения проникающих ранений глаза.

Экспериментальные исследования, проведенные на 355 кроликах, посвящены обоснованию применения блокаторов и производных метаболизма арахидоновой кислоты в лечении посттравматического воспаления при проникающих ранениях глаза. В качестве модели использовали проникающие ранения роговицы, склеры, корнеосклеральной зоны, а также осложненные введением аутокрови и эндотоксина S. Typhimurium во влагу передней камеры травмированного глаза или в стекловидное тело (Патент Украины G 09 B 23/28, № 49145 A, от 16.09.2002). Опытные глаза лечили 1% раствором парацетамола, 0,1% – диклофенака, 0,1% – дексаметазона, а также простагландинами E₁, E₂ и F_{2α}. Проводили радиоиммунологические исследования влаги передней камеры травмированного глаза на предмет содержания лейкотриена V₄, простагландинов E₂, 6-keto-F_{1α}, F_{2α}, тромбксана V₂, а также биохимические исследования активности супероксиддисмутазы, малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, глутатионпероксидазы и оригинальной методики определения фибринолитической и протеолитической активности (Патент Украины G 01 N 33/48, № 30727A, от 15.12.2000).

Экспериментальные проникающие ранения глаз сопровождаются закономерным повышением во влаге передней камеры провоспалительных эйкозаноидов PGE₂ и 6-keto-PGF_{1α}, резким увеличением коэффициента соотношения PGE₂/PGF_{2α}. При травмах, осложненных кровоизлияниями, значительно повышается уровень TxV₂, увеличивается коэффициент соотношения TxV₂/6-keto-PGF_{1α}, а присоединение инфекционного агента резко повышает количество LTB₄. Общей закономерностью проникающих ранений глаза является активация процессов перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантных реакций, интенсификация коллагенолиза, ферментативного фибринолиза и протеолитической деструкции низко- и высокомолекулярных белков. Введение PGE₂ дополнительно увеличивает интенсивность липопероксидации, угнетает систему антиоксидантной защиты и коллагенолиз, усиливает ферментативный фибринолиз и деструкцию низко- и высокомолекулярных белков. Инстилляцией PGE₁, PGF_{2α}, парацетамола, диклофенака и дексаметазона в разной мере угнетают свободнорадикальные и интенсифицируют антиоксидантные реакции, энзиматический лизис фибрина, нормализуют или уменьшают казеинолитическую активность, лизис низко- и высокомолекулярных белков. PGE₁ и PGF_{2α} разно направленно влияют на коллагенолитическую активность, а ингибиторы синтеза эйкозаноидов с разной

эффективностью коррегируют внутриглазной протеолиз. Особенностью лечебного действия парацетамола является снижение во влаге ПК травмированного глаза провоспалительных и вазоконстрикторных эйкозаноидов (PGE₂, TxB₂, LTB₄) на фоне сохранения высокого уровня цитопротекторных PGF_{2α} и 6-keto-PGF_{1α}.

Проникающие ранения глаза преимущественно вызывают снижение амплитуды а-волны общей ЕРГ, как начальной части позднего рецепторного потенциала, так и b-волны, характеризующей функцию биполяров, глиальных и Мюллеровских клеток сетчатки. PGE₁ и PGF_{2α}, особенно в период их введения, вызывают увеличение амплитуд волн общей ЕРГ. Назначение PGE₂, наоборот, содействует уменьшению величины ответа нейрорецепторов. Лечение дексаметазоном, парацетамолом и диклофенаком в разной степени сопровождается угнетением амплитуды а- и b-волны общей ЕРГ. Общей закономерностью ответа офтальмоэографической волны на экспериментальные проникающие ранения глаза является уменьшения реографического индекса (РИ) (исключение – проникающее ранение роговицы). Состояние кровоснабжения травмированного глаза при назначении PGE₁ характеризуется увеличением РИ в сравнении с контролем; PGE₂, PGF_{2α}, наоборот, в течение всего времени введения содействуют уменьшению амплитуды офтальмоэограммы, а лечение дексаметазоном, парацетамолом и диклофенаком в разной мере сопровождается уменьшением последней.

Результаты экспериментальных исследований явились обоснованием клинической апробации новой глазной лекарственной формы “ПАРАЦЕТАМОЛ”, 1% раствор. Клиническую эффективность использования в качестве местного лечебного средства 1% раствора парацетамола изучали у 239 пациентов с проникающими ранениями роговицы, склеры, корнеосклеральной зоны, а также осложненными кровоизлияниями различной степени в полости глаза.

В комплексе посттравматического лечения больных с проникающим ранением роговицы, склеры, корнеосклеральной зоны и отягощенным повреждением радужки и кровоизлияниями парацетамол в разной степени улучшает течение посттравматического периода и предотвращает развитие осложнений, что сопровождается уменьшением интенсивности воспаления, ускорением заживления раны, восстановлением прозрачности оптических сред травмированного глаза, параметров электроретино- и офтальмоэограмм, а также уменьшением частоты развития экссудативно-пролиферативных осложнений (Патент Украины А 61 F 9/00, А 61 К 31/00, № 58336 А, от 15.07.2003).

Ключевые слова: глаз, травма, воспаление, эйкозаноиды, перекисное окисление липидов, протеолиз, фибринолиз, функция (сетчатки), кровоснабжение, парацетамол.

ANNOTATION

Penishkevich Ya.I. The efficiency of differential pathogenically-oriented procedures of treatment in eye trauma clinic. – Manuscript.

Thesis for a doctor's degree by speciality 14.01.18 – eye diseases. – The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy, Academy of medical Science of Ukraine, Odessa, 2004.

The dissertation is dedicated to increase the efficiency of treatment of patients with penetrating eye injuries due to pathogenically-oriented correction of an arachidonic acid oxidative metabolism with the use of its inhibitors in a complex treatment of penetrating eye injuries. Experimental penetrating eye injuries induce the increase content of PGE₂, 6-keto-PGF_{1α}, TxB₂ (with hemorrhages), LTB₄ (with infection), activate lipids oxidation, tissue collagenolysis, an enzymatic fibrinolysis and a proteolytic destruction of low- and high molecular proteins and also inhibit antioxidative defence. PGE₁, PGF_{2α}, Paracetamol, Diclofenak and Dexamethasone instillations inhibit to a certain extent free-radical and intensify antioxidative reactions, both enzymatic fibrin and low- and high molecular proteins lysis, reduce caseinolytic activity. PGE₂ shows adverse effect. Paracetamol decreases the level of PGE₂, TxB₂, LTB₄ while keeping high level of PGF_{2α} and 6-keto-PGF_{1α}. Paracetamol in a complex treatment

of patients with penetrating eye injuries improves the time course of posttraumatic period and prevents the development of complications, reduces eye inflammation, accelerate wound healing, restore the transparency of optical mediums of an injured eye and also parameters of electroretino- and ophthalmoreograms.

Key words: an eye, trauma, inflammation, eicosanoids, lipids oxidation, an intraocular proteolysis, fibrinolysis, retina, blood supply, Paracetamol.