

УДК 617.7-001.17-085

Якименко С.А., Костенко П.А.

Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

Iakymenko S., Kostenko P.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Новый комплекс метаболитических веществ и витаминов в лечении ожогов глаз и их последствий

A new complex of metabolic substances and vitamins for the
treatment of eyes burns and their consequences

Резюме

Введение. Ожоги глаз – частый и наиболее тяжелый вид повреждения органа зрения, который сопровождается нарушением всех видов обменных процессов в тканях глаза.

Цель. Изучить влияние препарата Кокарнит на течение ожогового процесса в роговице и его эффективность при лечении пациентов с ожогами глаз и их последствиями.

Материалы и методы. Экспериментальная часть работы выполнена на кроликах (8 глаз), у которых были смоделированы химические ожоги роговицы 3Б ст. Клинические исследования проведены у 144 пациентов с ожогами глаз и их последствиями, в комплекс лечения которых был дополнительно включен препарат Кокарнит.

Результаты и обсуждение. При оценке эффективности лечения в эксперименте в группе, где кролики получали внутримышечные инъекции Кокарнита, отмечалось: сокращение сроков эпителизации роговицы, уменьшение степени васкуляризации и интенсивности помутнения роговицы.

Проведенные клинические наблюдения у обследованных показали, что у всех пациентов с ожогами, получающими дополнительно Кокарнит, отмечалось уменьшение жалоб на боли в глазу, сокращение сроков эпителизации роговицы в среднем на 6–8 суток, в сравнении с контрольной группой, что позволило сократить длительность пребывания в стационаре на 7–10 дней ($p \leq 0,05$). У пациентов с исходами ожогов, что проходили курсы противорецидивной терапии с включением препарата Кокарнит, было отмечено улучшение зрительных функций в 93,6% случаев.

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования, а также полученные результаты применения препарата Кокарнит у обследуемых с ожогами глаз свидетельствуют о его положительном влиянии на течение ожоговой болезни глаз, сокращение сроков эпителизации роговицы, а также на результаты дальнейшей реабилитации пациентов, что позволяет рекомендовать препарат Кокарнит для лечения ожогов глаз и их последствий.

Ключевые слова: ожоги глаз, метаболитическая терапия.

Abstract

Introduction. Eyes burns are a frequent and most severe kind of damage to the eye, which is accompanied by a violation of all types of metabolic processes in the tissues of the eye.

Purpose. To study the effect of Cocarnit on the course of the burn process in the cornea and its effectiveness in treating patients with eye burns and their consequences.

Materials and methods. The experimental part of the work was performed on rabbits (8 eyes) in which chemical burns of the cornea 3B degree. Clinical studies were conducted in 144 patients with burns of the eyes and their consequences, in the complex of treatment of which the drug was added Cocarnit.

Result of research and discussion. When evaluating the effectiveness of treatment in an experiment in a group where rabbits received intramuscular injections of Cocarnit, it was noted that the corneal epithelialization time was shortened, the degree of vascularization and the intensity of corneal opacity decreased.

Clinical observations in patients showed that all patients with burns receiving additional Cocarnit noted a decrease in complaints of pain in the eye, a reduction in epithelialization of the cornea on average by 6–8 days, compared with the control group, which reduced the length of stay in the hospital for 7–10 days ($p \leq 0.05$). In patients with outcomes of burns, courses of preventive therapy with the inclusion of Cocarnit, an improvement in visual function in 93.6% was noted.

Conclusion. The carried out experimental studies, as well as the results obtained in patients with burns of the eyes, testify to the positive effect of Cocarnit on the course of burn eye disease, to shorten the epithelialization of the cornea, and on the results of further rehabilitation of patients, which makes it possible to recommend Cocarnit for the treatment of eye burns and their consequences.

Keywords: eye burns, metabolic therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ожоги глаз являются частым и наиболее тяжелым видом повреждения органа зрения, которые в значительном количестве случаев приводят к снижению зрения или слепоте пострадавших [1, 2, 4, 11, 19]. Ожог сопровождается нарушением всех видов обменных процессов в тканях глаза: белкового, жирового, углеводного, витаминного, окислительно-восстановительного, перекисного окисления липидов, что ведет к глобальному нарушению метаболических, энергетических и трофических процессов в тканях глаза и вследствие этого к отеку и помутнению роговицы, образованию торпидных эрозий и язв роговицы, а впоследствии к образованию бельма, симблефорона век, помутнению хрусталика, развитию вторичной глаукомы с возникновением впоследствии глаукоматозной атрофии зрительного нерва и др. [2, 5, 8, 15]. Поэтому лечение ожоговой болезни глаз должно быть направлено на нормализацию указанных выше нарушений метаболизма в тканях глаза. Одним из важных направлений в лечении ожоговой болезни глаз является терапия, влияющая на метаболизм, оказывающая цитопротективное воздействие на ткани, пострадавшие вследствие ожога, улучшающая кислородный обмен в ишемизированной конъюнктиве. Метаболическое ишемическое повреждение характеризуется снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма: лактата, ионов водорода, свободных кислородных радикалов, ионов натрия и кальция, в результате в клетке развиваются необратимые морфологические процессы, которые приводят ее к гибели. Метаболическая терапия на ткани, пострадавшие вследствие ожога, проводится с целью оптимизации процессов образования и расхода

энергии, нормализации баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой [6, 7, 9, 10, 12–19].

С этой целью применяются различные препараты и физиотерапевтические воздействия, количество которых может быть настолько значительным, что наносит пациенту дополнительную физическую и психическую травму, поэтому с целью системного воздействия на ожоговый процесс, уменьшения количества инъекций и лечебных процедур практикуется применение различных «коктейлей» и сочетаний лекарственных препаратов (в одном шприце). В связи с вышеизложенным наше внимание привлек новый комбинированный метаболический препарат Кокарнит фирмы World Medicine.

Составные части Кокарнита (никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат) направлены практически на все основные звенья патогенеза ожоговой болезни глаз – оказывают активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы, регулирующее влияние на процессы окисления жирных кислот, вызывают активизацию регенераторных процессов.

Кокарбоксилаза представляет собой кофермент тиамина. Взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Кокарбоксилаза способствует образованию ацетилкофермента А, регулирует углеводный обмен, улучшает трофические свойства нервной ткани.

Цианокобаламин обладает высокой биологической активностью и участвует в углеводном, белковом и липидном обменах. В организме цианокобаламин превращается в кофактор – кобамид, участвующий в синтезе многих ферментов. Поскольку кобамид участвует в переносе одноуглеродистых ферментов, он является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина. Под действием цианокобаламина происходит регулирование реакций образования карнитина – переносчика свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин, таким образом, является регулятором α -окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий, обеспечивая уменьшение удельного веса процессов β -окисления жирных кислот в условиях ишемии.

Никотинамид, как и никотиновая кислота, относится к простетическим компонентам фермента кодегидразы I (НАДН) и кодегидразы II (НАД-НФ), являющихся переносчиками водорода и участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие также в переносе фосфата. Никотинамид не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, при его применении не возникает покраснения кожных покровов и чувства прилива к голове, часто встречающихся в случае использования никотиновой кислоты.

Динатрия аденозинтрифосфата тригидрат относится к веществам, напоминающим по биологическому действию витамины и ферменты. Поскольку кокарнит является буферной системой, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата и тем самым обеспечивает стабильность лекарственного средства.

Кокарнит нормализует и активирует метаболические и энергетические процессы в тканях, т.к. он нормализует трансмембранные ионные потоки, оказывает активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы, а также регулирующее влияние на процессы β -окисления жирных кислот. Оказывает антигипоксическое действие, поскольку он повышает устойчивость мембран к гипоксическому воздействию. Механизм этого действия связан с ингибированием активации свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов клеточных мембран, коррекцией кислородозависимых процессов, коррекцией кислородозависимых патологических состояний, стимуляцией процессов регенерации. В результате тормозится процесс разрушения клеточных мембран, снижается проницаемость сосудов, улучшается микроциркуляция. Оказывает антиоксидантный эффект, т.к. он снижает образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена. Под воздействием цианокобаламина происходит регулирование реакций образования карнитина, который является переносчиком свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Таким образом, предотвращается накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий. Кокарнит стимулирует процессы регенерации, поскольку он улучшает трофические свойства нервной ткани. Механизм регенеративного действия включает усиление биосинтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, РНК, функциональных и ферментативных клеточных элементов, в т.ч. фосфолипидов мембран, а также стимуляцию редупликации ДНК и деления клеток. Кроме того, он обладает обезболивающим эффектом, он купирует болевой синдром, вызванный воспалительным процессом периферической нервной системы, поскольку витамины группы В являются нейротропными и существенным образом влияют на процессы в нервной системе.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние препарата Кокарнит на течение ожогового процесса в роговице и его эффективность при лечении пациентов с ожогами глаз и их последствиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на 8 глазах 8 кроликов породы шиншилла массой 1,5–2,0 кг. В подопытных группах на глазах животных были смоделированы химические ожоги роговицы 3Б ст., диаметр полученной эрозии составил 8 мм. Наблюдение за глазами кроликов проводилось ежедневно в течение первой недели после ожога, затем три раза в неделю до момента вывода животных из эксперимента. Сроки наблюдения составили 47 суток. За все время послеоперационного наблюдения животные оставались живыми, их поведение не отличалось от обычного, аппетит не нарушался, масса тела находилась в пределах естественных колебаний.

Кролики были разделены на две клинические группы: 1 группа (основная) – 4 глаза (4 кролика) и 2 группа (контроль) – 4 глаза (4 кролика). Внутримышечные инъекции исследуемого препарата (Кокарнит) в основной группе начались через сутки после ожога в дозировке 0,5 мл – №12. Дополнительно все кролики, как в основной, так и в контрольной

группе получали инстилляцию антибиотика – ципрофлоксацин (Флоксимед) по 2 капли 4 раза в день и противовоспалительного препарата – 0,1%-й раствор диклофенака (Клодифен) по 2 капли 4 раза в день.

Контрольная группа служила для изучения сроков эпителизации роговицы кроликов, которые не получали коррекции метаболизма.

Критериями эффективности проводимого лечения были выбраны: площадь послеожоговой эрозии роговицы, степень васкуляризации роговицы, интенсивность помутнения роговицы (оценивали по шкале Войно-Ясенецкого).

Клинические исследования эффективности препарата Кокарнит были проведены ретроспективно у 144 пациентов, что находились на лечении в отделе послеожоговой патологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» в период с 2011 по 2016 гг., в комплекс лечения которых был дополнительно включен препарат – Кокарнит. С ожогами глаз различной этиологии и степени тяжести было 34 (23,6%) пациента. Также было 110 (76,4%) пациентов с исходами ожогов в стадии трофических расстройств и рубцевания, которые проходили курсы противорецидивной терапии. Также для сравнения полученных результатов лечения была выделена контрольная группа 144 пациентов – куда были включены 34 (23,6%) пациента с ожогами глаз различной этиологии и степени тяжести и 110 (76,4%) пациентов с исходами ожогов в стадии трофических расстройств и рубцевания, которые не получали дополнительно препарат – Кокарнит.

Кокарнит вводился внутримышечно по 2,0 мл один раз в сутки. Длительность курса составляла 9–12 дней. В связи с наличием в составе препарата Кокарнит лидокаина перед применением препарата в обязательном порядке проводилась кожная проба на повышенную чувствительность к лидокаину.

■ МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием электронных таблиц MS Excel, программы SPSS Statistics 17.0. Определялись количество наблюдений (n), среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При анализе полученных данных использовались непараметрический метод статистики U-тест Манна – Уитни (для несвязанных групп). Разница между средними арифметическими считалась статистически значимой при уровне доверительной вероятности (p) меньше 0,05. Выбор непараметрического метода обусловлен малой численностью выборок и явной разницей распределения полученных показателей от нормального [3].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя данные, полученные в ходе эксперимента, было установлено, что после первых суток состояние глаз у всех животных практически не отличалось друг от друга, а именно: отмечался блефароспазм, светобоязнь, наблюдалась смешанная инъекция глазного яблока, роговица в месте нанесения ожога была отечная, диффузно мутная, дезэпителизирована, выделения из конъюнктивальной полости отмечались в незначительном количестве слизистого характера. Эпителизация роговичного дефекта в контрольной и основной группе завер-

шалась в среднем на 8–10 сутки. Но, начиная со второй недели после ожога, развивалась следующая стадия ожогового процесса, т.е. стадия трофических расстройств. В этот период у всех кроликов наблюдалось возникновение значительных по площади трофических язв роговицы, началась ее васкуляризация.

Была проанализирована тенденция эпителизации послеожоговой эрозии роговицы, которая достигала максимальных размеров к 18 суткам (см. таблицу).

Как видно из табл. 1 размеры эрозии роговицы на 18 сутки в основной группе были значительно меньше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о том, что внутримышечные инъекции Кокарнита, стимулируя метаболические процессы, повышают регенераторные возможности роговицы. После 18 суток, как в основной, так и в контрольной группе площадь эрозии постепенно уменьшалась. Но если в основной группе размеры эрозии на 26 сутки равнялись примерно 19% от ее размеров на 18 сутки, то в контрольной группе 42%, т.е. в этот срок (с 18 по 26 день) в контрольной группе наблюдалась задержка эпителизации роговицы. На 47 сутки наблюдалось завершение эпителизации эрозии роговицы в обеих группах.

Использованный для статистической обработки непараметрический U-критерий Манна – Уитни позволил установить, что средняя скорость эпителизации эрозии роговицы в основной и контрольной группах не отличалась, что было подтверждено отсутствием статистически значимых различий между ними, $p \geq 0,05$. Это, возможно, обусловлено небольшими размерами по численности исследуемых групп.

Анализировалась также степень васкуляризации роговицы – одно из основных осложнений ожогов глаз, приводящее к потере ее прозрачности. Патофизиологический механизм ангиогенеза роговицы (гемангиогенез и лимфангиогенез) после химического повреждения является многофакторным, включающим воспаление, гипоксический фактор, продукцию ангиогенных факторов, а также потерю естественной антиангиогенной среды. Нами была проанализирована степень васкуляризации роговицы после ожога на 47 сутки. Было установлено, что в основной группе она была слабая, а в контрольной – умеренная ($p \leq 0,05$). Полученные результаты, возможно, обу-

Сравнительная оценка скорости эпителизации эрозии роговицы в основной и контрольной группе

Сутки наблюдения	Средняя площадь эрозии, мм ² (M±SD)	
	Основная группа, (n=4)	Контрольная группа, (n=4)
11	4,5±2,12	13,31±19,8
14	6,0±4,24	17,9±17,58
18	10,5±2,12	18,9±7,4
26	2±2,8	7,93±3,8
36	0,5±0,7	1,06±1,7
$p \geq 0,05$		

Примечание: p – достоверность различий при сравнении средней площади эрозий роговицы основной и контрольной групп.

словлены корригирующим системным антигипоксическим влиянием препарата Кокарнит.

Интенсивность помутнения роговицы в среднем на 47 сутки после ожога, составила 6–8 баллов в основной группе и 7–9 баллов в контрольной ($p \geq 0,05$).

Проведенные клинические наблюдения, за особенностями течения ожоговой болезни глаз у обследованных, что дополнительно получали внутримышечные инъекции Кокарнита, показали следующее – у всех 34 (100%) пациентов с ожогами глаз отмечалось уменьшение жалоб на боли в глазу.

Сравнивались сроки эпителизации роговицы и конъюнктивы у пациентов с ожогами средней и тяжелой степени тяжести, в группе которая дополнительно получала Кокарнит – было выявлено сокращение сроков эпителизации в среднем на 6–8 суток, в сравнении с контрольной группой, что позволило сократить длительность пребывания в стационаре на 7–10 дней ($p \leq 0,05$). Хотя большей части пациентов, в связи с тяжестью состояния, помимо медикаментозного лечения потребовалось проведение различного рода хирургических вмешательств (перемещение конъюнктивы, лечебные или лечебно-тектонические кератопластики и т.д.). У большинства пациентов отмечалось более благоприятное протекание послеоперационного периода: уменьшение выраженности воспалительного процесса, ускорение эпителизации роговицы, уменьшение степени ее васкуляризации, образование менее интенсивного помутнения роговицы, вследствие чего удалось получить более высокие оптические результаты. И хотя приведенные данные основаны больше на субъективных показателях, поскольку Кокарнит применялся в комплексном лечении обследованных с ожогами глаз и их последствиями, что не позволяет отдифференцировать действие препарата от всего комплекса лечебных средств, у нас сложилось твердое убеждение о его положительном влиянии на течение ожогового процесса в глазу.

У 103 (93,6%) пациентов с исходами ожогов в стадии трофических расстройств и рубцевания, что проходили курсы противорецидивной терапии с включением препарата Кокарнит, было отмечено улучшение зрительных функций – улучшение светоощущения и остроты зрения, электрофизиологических показателей (электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва). В группе, которая не получала дополнительно препарат Кокарнит, улучшение зрительных функций отмечалось лишь у 96 (87,3%) пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования на моделированном щелочном тяжелом ожоге роговицы у кроликов, а также полученные результаты применения у обследованных с ожогами глаз свидетельствуют о положительном влиянии препарата Кокарнит на течение ожоговой болезни глаз, сокращения сроков эпителизации роговицы, а также на результаты дальнейшей реабилитации пациентов, что позволяет рекомендовать препарат Кокарнит для лечения ожогов глаз и их последствий.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Neroev V.V. (2013) *Ozhogi glaz: rukovodstvo dlya vrachei* [Ocular burns: a guide for doctors]. M.: Geotar-Media. (in Russian)
2. Puchkovskaya N.A. (2001) *Ozhogi glaz* [Ocular burns]. M.: Meditsina. (in Russian)
3. Tyurin YU.N., Makarov A.A. (2003) *Analiz danih na komp'yutere. 3-e izd. pererab. i dop* [Analyzing data on a computer]. M.:INFA-M. (in Russian)
4. CHernish V.F. (2008) *Ozhogi glaz – sostoyanie problemi i novie podhodi* [Ocular burns – the state of the problem and new approaches]. Sankt-Peterburg: Avtorskii tirazh. (in Russian)
5. Ballen PH, Hemstead NY. (1964) Treatment of chemical burns of the eye. *Eye, Ear, Nose and Throat Monthly*, 43:57–61
6. Baradaran-Rafii A. (2017) Current and Upcoming Therapies for Ocular Surface Chemical Injuries. *Ocul Surf*, Jan;15(1):48–64.
7. Brodovsky SC. (2000) Management of alkali burns: an 11 year retrospective review. *Ophthalmology*, 107:1829–35.
8. Busch L. (1977) Morphological and histochemical changes of the cornea and conjunctiva after alkali burns. *Verh Anat Ges.*, (71 Pt 2):1181–5.
9. Davis AR. (1997) Topical steroid use in the treatment of ocular alkali burns. *Br J Ophthalmol*, Sep;81(9):732–4.
10. Huang Y. (2001) Analysis of birefringence during wound healing and remodeling following alkali burns in rabbit cornea. *Exp Eye Res.*, Oct;73(4):521–32.
11. Haring RS. (2016) Epidemiologic Trends of Chemical Ocular Burns in the United States. *JAMA Ophthalmol.*, Oct 1;134(10):1119–1124.
12. Kiliç Müftüoğlu İ. (2015) Clinical Spectrum and Treatment Approaches in Corneal Burns. *Ophthalmol.*, Oct; 45(5):182–187.
13. Kuckelkorn R. (2002) Emergency treatment of chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand.*, Feb; 80(1):4–10.
14. Mackway-Jones K. (2003) Ascorbate for alkali burns to the eye. *Emerg Med J.*, Sep;20(5):465–6.
15. Reim M. (2001) Chemical and thermal injuries of the eyes. Surgical and medical treatment based on clinical and pathophysiological findings. *Arch Soc Esp Ophthalmol.*, Feb; 76(2):79–124.
16. Risa O. (2002) Analysis of immediate changes of water-soluble metabolites in alkali-burned rabbit cornea, aqueous humor and lens by high-resolution ¹H-NMR spectroscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, Jan;240(1):49–55.
17. Saika S. (1993) Ascorbic acid phosphate ester and wound healing in rabbit corneal alkali burns: epithelial basement membrane and stroma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, Apr; 231(4):221–7.
18. Schrage NF. (2004) Acute therapy for eye burns. *Klin Monbl Augenheilkd.*, Apr; 221(4):253–61.
19. Struck HG. (2016) Chemical and Thermal Eye Burns. *Klin Monbl Augenheilkd.*, Nov; 233(11): 1244–1253.

Поступила/Received: 21.04.2017
Контакты/Contacts: glaz@recipe.by