МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ИВЖЕНКО ЛЮДМИЛА ИГОРЕВНА

УДК - 617.776-008-036:616.379-008.64

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14. 01. 18 – Офтальмология

Научно-квалификационная работа

на соискание ученой степени

магистра

Научный руководитель:

Бездетко Павел Андреевич,

доктор медицинских наук,

профессор

Харьков - 2014

**СОДЕРЖАНИЕ**

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ…………………………………….4

ВВЕДЕНИЕ……………………………………………………………………….5

**ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, АНАТОМИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, КЛАССИФИКАЦИИ, МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…………**…………………………………………...10

1.1.Частота, общая заболеваемость и классификация сахарного диабета…...10

1.2. Частота, этиология и факторы риска дисфункции мейбомиевых желез……………………………………………..……………………………….14

1.3. Анатомия мейбомиевых желез…………………………………………….16

1.4. Патогенез дисфункции мейбомиевых желез ……………………………..19

1.5. Диагностика дисфункции мейбомиевых желез…………………..……….20

1.6. Классификация дисфункции мейбомиевых желез ……………………….22

1.7. Методы лечения дисфункции мейбомиевых желез……………………....26

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**…………..….29

2.1. Общая характеристика пациентов…………………………………………29

2.2. Методы исследования………………………………………………………30

**ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**……………….………….36

3.1. Изучение структуры дисфункции мейбомиевых желез и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией…………………………………..……………….36

3.2. Изучение структуры дисфункции мейбомиевых желез и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией……………………….…………………………..40

3.3. Исследование структуры дисфункции мейбомиевых желез и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией……………………………….…………………..44

 3.4 Разработка алгоритма диагностики дисфункции мейбомиевых желез у больных с сахарным диабетом 2-го типа……………….…………...………....48

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ…………………………………..50

ВЫВОДЫ………………………………………………………………………...53

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ………………………………………...54

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ…………………………….55

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДМЖ - дисфункция мейбомиевых желез

МЖ – мейбомиевы железы

ССГ – синдром сухого глаза

СД – сахарный диабет

ДРП – диабетическая ретинопатия

НПДРП – непролиферативная диабетическая ретинопатия

ППДРП – препролиферативная диабетическая ретинопатия

ПДРП – пролиферативная диабетическая ретинопатия

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы**

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных ведущих причин слепоты в 20 -74 -летних лиц [1,80]. Катаракта и диабетическая ретинопатия хорошо известны как глазные проявления диабета, ведущие к слепоте. Однако в последнее время все больше внимания уделяется проблемам, связанным с патологией поверхности глаза (Scultz RO , DLV , Питерс М. А. , Klewin КМ Schutten WH 1981 г.) [80,81]. Пациенты с сахарным диабетом страдают от различных роговичных осложнений, включая поверхностные точечные кератопатии, трофические язвы, и устойчивые дефекты эпителия (Фудзисима H, J Shimazaki , Yagi Y , K Tsubota . 1996) [132,133,134]. Исследование Beaver Dam показали, что проявления, связанные с патологией глазной поверхности встречаются чаще по сравнению с другими проявлениями и осложнениями сахарного диабета [43]. В этой связи заслуживает внимания патологическое состояние переднего отрезка глаза - дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ).

 ДМЖ является хронической, диффузной патологией мейбомиевых желез, характеризуется блокадой выводных протоков и качественными или количественными изменениями в железистой секреции. Это приводит к изменению липидного слоя слезной пленки, симптомам раздражения глаз, клинически выраженному воспалению глазной поверхности [51, 52]. ДМЖ не угрожает потерей зрения, однако влияет на качество жизни пациентов. Для того чтобы получить хорошее зрение нужна хорошая поверхность глазного яблока. Аномальные липиды оказывают негативное влияние на качество слезной пленки, что приводит к дискомфорту и снижению зрения [8,150]. ДМЖ способствует росту бактерий и представляет угрозу для результатов любой глазной хирургии . Asbell отметил, что нарушение липидного слоя может изменить отображение роговицы и привести к неточным результатам расчета ИОЛ [147,149]. Кроме того, ДМЖ может привести к образованию халязиона. Для лиц с сахарным диабетом это является актуальным вопросом, поскольку и возникновение патологии поверхности глаза и риск осложнений глазной хирургии у них выше, чем у здоровых людей.

 Мейбомиевые железы (МЖ) имеют характерную архитектуру. Мышцы Riolan окружающих выводные протоки мейбомиевых желез и влияют на выработку секрета. В свою очередь для мейбомиевых желез характерна их богатая сенсорная парасимпатическая иннервация. У человека они являются единственными сальными железами, которые имеют такую иннервацию [50, 141].При сахарном диабете страдает вегетативная иннервация. Это должно сказываться на течении ДМЖ и возникновении патологии глазной поверхности у больных с сахарным диабетом. Однако на сегодняшний день закономерности протекания ДМЖ у больных сахарным диабетом изучены недостаточно, что и обуславливает актуальность выбранной темы.

**Цель работы:** повысить эффективность диагностики патологии мейбомиевых желез у больных сахарным диабетом 2-го типа путем изучения характера нарушений их функций у этой категории больных.

**Задачи работы:**

1 . Изучить структуру дисфункции мейбомиевых желез и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией;

2 . Изучить структуру дисфункции мейбомиевых желез и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией;

3 . Исследовать структуру дисфункции мейбомиевых желез и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией;

4 . Разработать алгоритм диагностики дисфункции мейбомиевых желез у больных сахарным диабетом 2-го типа.

*Объект исследования:* пациенты с диабетическойретинопатией поступившие в стационар КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МКЦ» г. Харькова (24 человека) и пришедшие на амбулаторный прием (56 человек).

*Предмет исследования*: состояние и функционирование мейбомиевых желез у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

*Методы исследования:*визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, тест Ширмера, тест Норна, глазной индекс защиты (OPI), компрессионный тест для оценки секреции (Корб и Блэки) мейбомиевых желез, LIPCOF (шкала Pult 2008), LWE,IVAD тест, мейбомиеграфия, методы статистической обработки данных.

**Научная новизна полученных результатов**

1 . Впервые изучено особенности функционирования мейбомиевых желез у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Выявлено, что у 97,5 % пациентов с СД 2-го типа имеется дисфункция мейбомиевых желез.

2 . Впервые исследовано структуру патологии мейбомиевых желез у больных с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии диабетической ретинопатии.По результатам наших исследований было выявлено, что ДМЖ встречается у 97,5 % все пациентов с СД 2-го типа. При этом у 91,7 % пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией имеется ДМЖ 1 и 2 стадии. У 71,9 % пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией имеется ДМЖ 2 и 3 стадии. У 72 % пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией имеется ДМЖ 3 и 4 стадии.

**Практическая значимость полученных результатов**

1. Разработан алгоритм диагностики ДМЖ у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Кроме стандартного офтальмологического обследования он включает: компрессионный тест для оценки секреции МЖ, тест Норна, тест Ширмера до и после компрессии.
2. Усовершенствован метод проведения компрессионной пробы для оценки секреции мейбомиевых желез, метод мейбомиеграфии и разработан метод оценки состояния липидного слоя слезной пленки (тест Ширмера до и через 30 минут после компрессии).

**Личный вклад претендента**

Идея исследования принадлежит научному руководителю доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой офтальмологии Харьковского национального медицинского университета П.А. Бездетко. Научно-квалификационная работа выполнена во время обучения в магистратуре на кафедре офтальмологии Харьковского национального медицинского университета под руководством профессора П.А. Бездетко. Автором самостоятельно был проведен патентно-информационный поиск и анализ научной литературы по теме научно-квалификационной работы. Проведен отбор пациентов и обеспечение их обследования. Велась первичная документация. Принято непосредственное участие в проведении и анализе данных всех методов исследования. Сформулированы основные выводы, оформлена научно-квалификационная работа.

**Апробация результатов работы**

Материалы по теме магистерской работы доложены и обговорены на межвузовской конференции молодых ученых и студентов (Харьков, 15 января 2013 года и 14 января 2014 года).

**Публикации**

По материалам магистерской работы опубликовано 5 работ в тезисах научно-практических конференций.

Тезисы к научно-практическим конференциям:

1)Дисфункция мейбомиевых желез у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией/ Л.И. Ивженко //Межвузовская конференция молодых ученых и студентов. Харьков, 15 января 2013 г. 270 стр.

2) Дисфункция мейбомиевых желез у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией /П. А. Бездетко, Л. И. Ивженко // Научно-практическая конференция офтальмологов с международным участием «Филатовские чтения», посвященная 80-летию тканевой терапии по методу В.П. Филатова, Одесса - 2013 г.

3) Ошибки расчета ИОЛ у больных с дисфункцией мейбомиевых желез / П. А. Бездетко, Л. И. Ивженко // Новейшая офтальмохирургия и современные возможности диагностики и лечения глазной патологии: юбилейная научно-практическая конференция при участии международных специалистов, 20-21 ноября 2013 г.:сборник тезисов. - Киев, 2013. –58 стр.

4) Meibomian gland dysfunction in patients with mildnonproliferative diabetic retinopathy / P. Bezdetko, L. Ivzhenko //SOE : -Danmark, 2013

5)Дисфункция мейбомиевых желез у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией / Л. И. Ивженко // Межвузовская конференция молодых ученых и студентов. Харьков, 14 января 2014 г.304стр.

**Объём и структура работы**

Работа изложена на 82страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 4 глав собственных наблюдений, анализа и обобщения данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

 Работа иллюстрирована 10рисунками и 20таблицами.

Библиография включает 218 источников (49 русскоязычных и 169 англоязычных).

**ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, АНАТОМИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, КЛАССИФИКАЦИИ, МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

* 1. **Частота, общая заболеваемость и классификация сахарного диабета**

По оценкам Международной диабетической федерации, на сегодняшний день в мире более 366 млн. людей с диабетом, причем половина из них не знает о своем заболевании. Зачастую сахарный диабет (СД) до поры до времени не дает о себе знать. Из общего числа больных диабетом около 5% - сахарный диабет 1-го типа, а 95% - сахарный диабет 2-го типа. По существу, это два совершенно разных, диаметрально противоположных по причинам развития, заболевания, у которых есть один общий симптом - повышение сахара крови [80].

Сахарный диабет — сложное системное заболевание, вызванное абсолютным или относительным дефицитом гормона инсулина.

По медико-социальной значимости СД находится непосредственно после сердечных и онкологических заболеваний.

Выделяют следующие клинические типы сахарного диабета: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, другие типы (при генетических дефектах, эндокринопатиях, инфекциях, болезнях поджелудочной железы, гестационный диабет).

СД 1-го типа — хроническое заболевание, вызванное абсолютным дефицитом инсулина, возникающим вследствие недостаточной его выработки поджелудочной железой. СД 1-го типа приводит к стойкой гипергликемии и развитию осложнений. Частота выявляемости — 15:100 000 населения. Развивается преимущественно в детском и подростковом возрасте.

СД 2-го типа — хроническое заболевание, вызванное относительным дефицитом инсулина (снижена чувствительность рецепторов инсулинзависимых тканей к инсулину) и проявляющееся хронической гипергликемией с развитием характерных осложнений. На долю СД 2-го типа приходится 95 % всех случаев сахарного диабета. Частота встречаемости — 300:100 000 населения. Преобладающий возраст, как правило, старше 40 лет. Чаще диагностируется у женщин. Факторы риска — генетические и ожирение [80].

Сложность СД определяется, прежде всего, его поздними осложнениями со стороны сосудов и нервов, когда значительно повышается риск сердечнососудистых катастроф (инсульты, инфаркты), почечной патологии (хронической почечной недостаточности), гангрены, слепоты и других тяжелейших осложнений.

Сахарный диабет - самое распространенное заболевание эндокринной системы, которое приводит к поражению всех структур органа зрения.

СД имеет множество осложнений, среди которых не последнюю роль занимает диабетическая офтальмопатия.

Диабетическая офтальмопатия, сопровождающаяся патологическими изменениями со стороны переднего и заднего отрезка глаза, является местным, вторичным проявлением основного заболевания и возникает на фоне общих физиологических, иммунных и метаболических нарушений, в том числе реологических свойств крови и её клеточных элементов. Основным патологическим состоянием, сопровождающимся изменениями гемостаза и активацией перекисного окисления липидов, является состоянием тяжёлой хронической тканевой гипоксии, приводящей, в частности, к поражению сетчатки, т.е. развитию диабетической ретинопатии [80,183].

Диабети́ческая ретинопати́я — одно из наиболее тяжёлых осложнений сахарного диабета, проявление диабетической микроангиопатии, поражающее сосуды сетчатой оболочки глазного яблока, наблюдаемое у 90% пациентов при сахарном диабете [80, 43]. Наиболее часто развивается при длительном течении сахарного диабета, однако своевременное офтальмологическое обследование позволяет выявить развитие ретинопатии на ранней стадии [43]. Нарушение зрения — одно из инвалидизирующих проявлений сахарного диабета [80]. Слепота у пациентов с сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем среди лиц, не страдающих этим недугом [80,81,83].

Диабетическая ретинопатия является одной из главных причин ухудшения зрения и слепоты у больных. Различные проявления (на фоне 20-летней длительности сахарного диабета) обнаруживаются у 60-80 % больных. Среди больных диабетом 1-го типа с длительностью болезни более 15 лет это осложнение наблюдается у 63-65 %, из них пролиферирующая ретинопатия - у 18-20 % и полная слепота - у 2 %. У больных диабетом 2-го типа ее признаки развиваются при меньшей длительности диабета. Значительными нарушениями зрения страдают 7,5 % больных, а полная слепота наступает у половины из них. Фактором риска в отношении развития и прогрессирования диабетической ретинопатии является длительность сахарного диабета, поскольку имеется прямая корреляционная зависимость между частотой этого синдрома и длительностью диабета I типа. По данным В. Klein и соавт., при обследовании 995 больных было обнаружено, что частота нарушения зрения возрастает с 17 % у больных с длительностью диабета, не превышающей 5 лет, до 97,5 % при его продолжительности до 10-15 лет. По данным других авторов, случаи ретинопатии колеблются до 5 % в течение первых 5 лет болезни, до 80 % - при длительности диабета более 25 лет.

В 1992 Kohner E. и Porta M. предложена принятая ВОЗ классификация диабетической ретинопатии, которая в настоящее время является общепринятой [79, 80]:

Непролиферативная ретинопатия (диабетическая ретинопатия I) — характеризуется наличием в сетчатой оболочке глаза патологических изменений в виде микроаневризм, кровоизлияний (в виде небольших точек или пятен округлой формы (встречаются и штрихообразные), тёмного цвета, локализованные в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки), экссудативных очагов (локализующихся в центральной части глазного дна, жёлтого или белого цвета с чёткими или расплывчатыми границами) и отёка сетчатки. Отёк сетчатки, локализующийся в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов — важный элемент непролиферативной диабетической ретинопатии.

Препролиферативная ретинопатия (диабетическая ретинопатия II) — характеризуется наличием венозных аномалий (чёткообразность, извитость, наличие петель, удвоение и/или выраженные колебания калибра сосудов), большим количеством твёрдых и «ватных» экссудатов, интраретинальными микрососудистыми аномалиями, множеством крупных ретинальных геморрагий.

Пролиферативная ретинопатия (диабетическая ретинопатия III) — характеризуется неоваскуляризацией диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатой оболочки глаза, кровоизлияниями в стекловидное тело, образованием фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Новообразованные сосуды весьма тонкие и хрупкие — часто возникают повторные кровоизлияния, способствующие отслойке сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки глаза (рубеоз) часто приводят к развитию вторичной (рубеозной) глаукомы [43].

Основная причина потери зрения — диабетическая ретинопатия, различные проявления которой выявляются у 80—90% пациентов. По данным академика Ефимова А. С., при офтальмологическом исследовании 5 334 лиц с сахарным диабетом ретинопатия различной степени выраженности выявлена у 55,2% пациентов (I стадия — 17,6%, II стадия — 28,1%, III стадия — у 9,5%). Полная потеря зрения среди всех обследованных составила около 2% [3].

Кроме заднего отрезка глаза при СД страдает так же и передний.

Со стороны век у больных сахарным диабетом могут появляться дистрофические изменения в виде ксантелазм и ксантом (безболезненные желтоватые плоские образования, возвышающиеся над поверхностью кожи, места отложения холестерина) [17, 51-59] и воспалительных заболеваний (блефарит, мейбомит, ячмень, экзема кожи век) [16, 23-26]. Воспалительные заболевания склонны к рецидивам и сопровождаются упорным зудом и нагноением.

Изменения конъюнктивы характеризуются хроническим конъюнктивитом, появлением сосудистых микроаневризм и впоследствии – кровоизлияниями [25, 208].

К ведущим признакам, развивающимся у больных сахарным диабетом, относится синдром сухого глаза, который проявляется сначала повышенной продукцией слезной жидкости (слезотечением), в результате нестабильности слезной пленки, а затем снижением ее. Меняется качественный и количественный состав слезы. Клиническими симптомами являются покраснение глазных яблок, сухость в конъюнктивальном мешке, гиперемия конъюнктивы век, возникновение складки бульбарной конъюнктивы, дистрофические изменения в области лимба, вплоть до ксероза роговицы.Исследование Beaver Dam показало, что почти у 20 % лиц с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 43 до 86 лет былдиагностирован синдром сухого глаза [2, 3,72-79 , 210-218].

Изменения роговицы встречаются примерно у 20 % больных сахарным диабетом и проявляются в виде точечной кератопатии, рецидивирующей эрозии, центральной или периферической дегенерации, рецидивирующего кератоконъюнктивита. Чаще развиваются после операций на глазном яблоке [36,157].

* 1. **Частота, этиология и факторы риска дисфункции мейбомиевых желез**

Термин дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ), впервые использован в начале 1980-х (Корб и Энрикес) и подходит для описания функциональных нарушений мейбомиевых желез. ДМЖ является хронической, диффузной аномалией мейбомиевых желез, обычно характеризуется обструкцией выводного протока и / или качественными / количественными изменения в железистой секреции. Это может привести к изменению слезной пленки, симптомам раздражения глаз, клиническим воспалениям, и заболеваниям поверхности глаза [152,61,62].

ДМЖ — это чрезвычайно распространенное заболевание век, на которое, тем не менее, практические офтальмологи обращают внимание очень редко. Как следствие, эта категория пациентов остается без необходимой терапии. У 38,9 % пациентов моложе 30 лет и у 71,7 % пациентов 60 лет и старше диагностируют ДМЖ. Установлено, что частота дисфункции мейбомиевых желез увеличивается с возрастом [62,144].

Эпидемиологические исследования ДМЖ были ограничены, потому что нет единого мнения относительно диагностики, не существует стандартизированной клинической оценки, которая характеризует эту болезнь. Недостаточно изучены процессы, которые вызывают ДМЖ и симптомы, которые на самом деле развиваются в процессе заболевания. Согласно данным, распространенность ДМЖ колеблется в широких пределах. Поразительным наблюдением является то, что распространенность ДМЖ по-видимому, значительно выше в азиатской популяции [51,78]. У множества людей признаки ДМЖ перекрываются симптомами сухого глаза [7-13].

Некоторые офтальмологические, системные, и лекарственные факторы могут влиять на патогенез ДМЖ. Офтальмологические факторы могут включать передний блефарит, использование контактных линз, Demodex Folliculorum и болезнь сухих глаз [19-27, 153, 154]. Системные факторы, которые могут способствовать ДМЖ, включают: андрогенную недостаточность, менопаузу, старение, синдром Шегрена, уровень холестерина в крови, псориаз, розацеа, гипертонию и доброкачественную гиперплазию предстательной железы. Лекарства, связанные с патогенезом ДМЖ включают: антиандрогены, препараты, используемые для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, гормональной терапии в постменопаузе (например, эстрогены и прогестины), антигистаминные препараты, антидепрессанты, ретиноиды, Ω-3 жирные кислоты [81-98, 170, 180].

Таким образом, ДМЖ является заболеванием, которое провоцируют факторы потенциально опасные для здоровья. Тем не менее, основная информация о его распространенности, демографическом и географическом распределении, факторах риска и влиянии на здоровье глаз и качество жизни только начинает появляться [135-141, 81-86, 211,212].

Обструкция протоков мейбомиевых желез может быть связана с блефаритом, механической травмой век, снижением температуры век и проникновением в железы микроорганизмов, а также с использованием косметических средств [62,63, 111-135].

* 1. **Анатомия мейбомиевых желез**

Мейбомиевы железы (лат. glandulae tarsales) — железы, названные в честь врача и профессора Генриха Мейбона, открывшего их. Являются видоизменёнными сальными железами и открываются в интермаргинальное пространство.

На большом протяжении хрящевой пластинки видны многочисленные разветвления железы альвеолярного типа (мейбомиевы железы; glandulae tarsales Meibomii) с длинными центрально расположенными протоками, проходящими в вертикальной плоскости параллельно друг другу. Через нормальную конъюнктиву мейбомиевы железы просвечивают в виде желтоватых полос [52,53, 67, 122].



**Рис. 1.3.1.**Расположение мейбомиевых желез: / — нижнее веко; 2— верхнее веко; 3— мейбомиевы железы

**Рис. 1.3.2.** Микроскопическое строение мейбомиевых желез: *край верхнего века.Видны мейбомиевы железы, располагающиеся в тарзальной пластинке*



**Рис. 1.3.3.** Микроскопическое строение мейбомиевых желез: *б—край нижнего века (1 — долька мейбомиевой железы; 2 - проток мейбомиевой железы; 3 — мышца Клодта; 4 — часть ресничной мышцы). Стрелками показаны секретирующие муцин клетки*

Эти железы (30-40 желез на верхнем веке и 20-30 — на нижнем) относятся к сальным железам. Как во всех сальных железах, включая железы Цейса, секреция связана с разрушением клетки. Устья мейбомиевых желез располагаются непосредственно кпереди места соединения слизистой оболочки и кожи века и хорошо видны в виде мелких точек. Протоки железы выстланы многослойным плоским ороговевающим эпителием.

Микроскопически железа представляет собой альвеолы, выстланные одним слоем кубических клеток с пенистой цитоплазмой. Клетки лежат на многослойной базальной мембране. Миоэпителиальные клетки отсутствуют [73-86].

Мейбомиевы железы интенсивно иннервированы, что отличает их от сальных желез других локализаций. Многочисленные нервные волокна окружают как железистые дольки, так и их протоки. Выявлена иммунореактивность нервных волокон к нейропептиду Y, что указывает на преобладание парасимпатической иннервации желез. Обнаружено также окрашивание на тирозин гидроксилазу, кальцитонин связанный геном пептид и вещество Р. Подобно слезной железе мейбомиевы железы обладают андрогенными рецепторами и находятся под контролем эндокринной системы [91,95,120-133].

Основными функциями мейбомиевых желез является: участие в формировании слезной пленки, покрывающей роговую оболочку, а также «смазывание» поверхности век, предохраняющее последние от мацерации. Секрет желез выполняет ряд важных функций:

1. Обеспечивает равномерность оптической поверхности роговицы и стабильность интерфейса воздух-липидный слой слезной пленки;
2. Уменьшает испарение слезной пленки;
3. Повышает стабильность слезной пленки;
4. Способствует распространению слезной пленки по поверхности глаза;
5. Предотвращает проникновение слезы за пределы края век;
6. Предотвращает загрязнение слезной пленки продуктами кожного сала.

Необходимо отметить, что нередко обнаруживаются разнообразные аномалии развития протоков мейбомиевой железы, что приводит к дисфункции желез [1-15,145,187-199, 214]. В случаях развития хронического воспалительного процесса выводных протоков мейбомиевых желез поражаются и волосяные фолликулы. Подобное сочетание не является неожиданностью. Дело в том, что в волосяных фолликулах также присутствуют сальные железы.

* 1. **Патогенез дисфункции мейбомиевых желез**

ДМЖ вызывается в первую очередь закупоркой терминальных протоков загустевшим непрозрачным секретом, содержащим кератинизированный клеточный материал. Закупорка, в свою очередь, обусловлена избыточной кератинизацией эпителия протоков и повышенной вязкостью секрета. На процесс закупорки влияют эндогенные факторы, такие как возраст, пол и гормональные нарушения, а также экзогенные факторы, такие как применение препаратов местного действия [78,79,93,121,147-159].

Закупорка может приводить к кистозному расширению желез, атрофии мейбоцитов, выпадению железы и понижению интенсивности секреции, также приводить к воспалительным процессам. В результате ДМЖ снижается доступность секрета мейбомиевых желез на границе века к слезной пленке. Следствием недостатка липидов может стать ускоренное испарение, гиперосмолярность и нестабильность слезной пленки, ускоренный рост бактерий на границе века, вызванная испарением сухость глаз, а также воспаление и повреждение поверхностных тканей глаза [11-18, 68-81].

* 1. **Диагностика дисфункции мейбомиевых желез**

Существует несколько методов оценки состояния МЖ. Наибольшую диагностическую ценность при ДМЖ имеет тест на время разрыва слезной пленки и компрессионная проба, так как они отражают состояние липидного слоя слезной пленки и количество/качество поступающих в слезу липидов. Затем следует оценить наличие у пациента признаков повреждения поверхности глаза и признаков сухого кератоконъюнктивита (тест Ширмера, окрашивание витальными красителями) [22-31, 49, 67, 83,84, 212].

Наиболее простой метод исследования — компрессионная проба, которую проводят за щелевой лампой путем легкой компрессии нижнего века кончиком пальца вблизи переднего ребра, оно позволяет определить возможность эвакуации секрета МЖ по всей длине века.

Предложен способ определения функционального состояния МЖ с помощью мейбометра. Кольцо пластиковой ленты шириной 8 мм осторожно накладывают на край нижнего века с силой 15 г. Фиксацию осуществляют в течение 10 св средней трети нижнего века. Отпечатанные липиды создают прозрачную полосу на поверхности ленты. Затем ленту сканируют через фотосенсор мейбометра. Так производят количественную оценку секрета МЖ [73-89, 115-130].

 N. Yokoi и соавт. усовершенствовали способ, предложенный C. Chew и соавт. Кольцо из пластиковой ленты помещают в считывающую головку мейбометра, которую устанавливают на нулевую отметку. Корпусом аппланационного тонометра Гольдмана, установленного на щелевой лампе, зажимают рукоятку мейбометра. При взгляде пациента вверх аккуратно оттягивают нижнее веко и снимают отпечатки пленкой мейбометра со средней трети края века; время соприкосновения 3 с. После этого ленту держат на воздухе 3 мин для испарения излишней слезы. Далее кольцо помещают в считывающую головку мейбометра. Отпечаток липидного секрета воспроизводится в виде черных полос. Далее происходит сканирование результатов, данные сохраняются в компьютере для денситометрического анализа [44, 71, 145-151].

Обследование МЖ также проводят посредством их просвечивания через веко с помощью трансиллюминатора мейбографии, когда их просвечивание осуществляют путем наложения на вывернутое нижнее веко иллюминирующего датчика. Цифровую камеру устанавливают на щелевой лампе, МЖ фотографируют на всем протяжении нижнего века. Мейбография позволяет оценить количество протоков МЖ [77,79].

Подходящая последовательность тестов для выполнения в общей офтальмологической клинике для диагностики ДМЖ выглядит следующим образом:

1.Обработка результатов опросника;

2.Измерение скорости моргания и расчета интервала между морганием;

3.Измерение высоты нижнего слезного мениска;

4.Измерение осмолярности слезы (при наличии);

5.Инстилляция флуоресцеина и измерение времени распада слезной пленки и глазной индекс защиты (OPI);

6.Классификация изменений роговицы и конъюнктивы после окрашивания флуоресцеином;

7.Тест Ширмера или альтернативный тест (фенола красного теста нить).

Положительные (ненормальные) результаты в тестах 1, 4, 5 и 6 частично свидетельствуют о наличии общей сухости глаз, без указания ее причины (дефицит слезы или ускоренное ее испарение). Доказательства водо-дефицитного сухого глаза, могут быть получены путем измерения потока слезы или оценки водного объема на основе высоты слезного мениска или с помощью теста Ширмера [34, 65,101].

* 1. **Классификация дисфункции мейбомиевых желез**

ДМЖ может быть классифицирована в соответствии с анатомическими изменениями, патофизиологическими изменениями, тяжестью заболевания. Любая система классификации должна соответствовать потребностям врача и исследователя.

По крайней мере, пять различных классификаций были опубликованы ране. Первым предложил классификацию в 1921 г. Гиффорд, который охарактеризовал изменения мейбомиевых желез при хронических блефароконъюнктивитах. Его классификация основывалась на состоянии окружающих тканей (например, конъюнктив) [54,55].

Классификация Меркулова И.И. 1966 г.:

1. Гиперсекреция или анасекреция;

2. Пассивная задержка секрета в связи с атонией желез;

3. Образование пробок в устье мейбомиевых желез (обструкция);

4.Сгущение секрета и отложение в нем солей.

В 1980-х McCulley с соавт. разделил хронический блефарит, в том числе передний и задний, на четыре основные категории: (1) стафилококковый, (2) себорейный, (3) первичные мейбомиты, и (4) другие (в том числе атопии, псориатический и грибковые). Себорейный блефарит был разделен на четыре подкатегории: (2а) себорейный, (2b) смешанный себорейный / стафилококковый, (2с) себорейный при себорее мейбомиевых желез, и (2d) себорейный со средним мейбомитом. Категории 2C, 2D, и 3 были связаны с задним краем век и мейбомиевых желез. Классификация была создана на основе наблюдений за внешним видом желез, в том числе за обструкцией выводных протоков МЖ и воспалением вокруг них [57-64].

Mathers и соавт. в 1991 году разделил хронические блефариты на четыре группы: (1) себорейная ДМЖ, (2) обструктивная ДМЖ, (3) обструкция ДМЖ с сухостью, и (4) сухой ринит. Три параметра были использованы для классификации ДМЖ: (1) морфология мейбомиевой железы с использованием мейбомиеграфии, (2) осмолярность слезы, и (3) Тест Ширмера. Эта система классификации была ориентирована в большей степени на изменение стабильности слезы, нежели на изменения в функции или анатомии мейбомиевых желез [57, 73].

Классификация по Брон и соавт.(1991 г.) была основана на детальном наблюдении за краями век. Эта классификация описывала изменения края век, наблюдаемые на щелевой лампе при биомикроскопии. Заболевания мейбомиевых желез были разделены на пять основных категорий: (1) отсутствие / недостаточность, (2) замена, (3) мейбомиевая себорея, (4) мейбомиты, и (5) мейбомиевы неоплазии. Изменения в мейбомиевой железе были описаны как изменения слизистой, ацинусов и секреторной производительности железы. Каждый фактор оценивался с помощью полуколичественной моды.

В 2003 году была опубликована классификация ДМЖ Foulks и Брон. Эта система отображает результаты наблюдения за анатомическими и функциональными изменениями железы, биохимическими изменениями в мейбомиевых железах и липидах. Брон и Тиффани представил уникальную круговую диаграмму по этиологии патологии мейбомиевой железы, первичной, вторичной и гиперсекреторной [184-193].

Классификация дисфункции мейбомиевых желез Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. 2007 г.:

ДМЖ I – аномальная гиперсекреция МЖ на фоне кистозных изменений выводных протоков МЖ;

ДМЖ II – сочетание гиперкератозного пломбирования выводного протока МЖ и гиперсекреции МЖ;

ДМЖ III – гиперкератозное пломбирование протоков МЖ;

ДМЖ IV – сочетание гиперкератозного пломбирования МЖ и рубцовых изменений выводных протоков МЖ;

ДМЖ V – рубцовые изменения выводных протоков МЖ и краев век.

Эта клиническая классификация ДМЖ, отражает не только функциональное состояние самих мейбомиевых желез, но и соответствующие изменения состояния слезной пленки, времени разрыва слезной пленки, индекса слезного мениска, ксеротических изменений бульбарной конъюнктивы и роговицы, состояние эпителия роговицы. Она отображает стадии одного патологического процесса: гиперсекреторная стадия (ДМЖ – I) с наличием активного воспаления, постепенно переходящего в хроническое и сопровождающегося процессами гиперкератинизации в структуре железы, что отражается на качественном изменении состава липидного секрета, клинически проявляющегося в изменении плотности секрета МЖ, застое его в выводных протоках (ДМЖ – II–III). Далее хроническое воспаление приводит к дистрофическим изменениям структуры МЖ с угасанием ее секреторной активности (ДМЖ – IV–V) [4, 12,21, 36].

В 2011 году на международном семинаре по ДМЖ была предложена новая классификация, которая основывается на изменении секреции желез. Согласно этой классификации ДМЖ подразделяется на две основные категории – с высокой продуктивностью и низкой продуктивностью желез.

* 1. **Методы лечения дисфункции мейбомиевых желез**

Лечение дисфункции мейбомиевых желез направлено на восстановление их функционального состояния за счет проведения гигиены век, компенсации липидного слоя слезной пленки с помощью использования слезозаменителей с устранением этиологической причины заболевания (воспалительного или токсико-аллергического фактора) и на профилактику осложнений (липидодефицитной формы синдрома сухого глаза, хронического блефароконъюнктивита и кератоконъюнктивита, деформации краев век, ячменя, халазиона, трихиаза и др.) [6-24].

Гигиена век проводится с целью опорожнения мейбомиевых желез, следовательно, восстановления липидного компонента слезной пленки, очищения кожи век, улучшения кровообращения, что, в свою очередь, снижает уровень воспалительных и аллергических реакций.

*Гигиенические процедуры* включают:

• теплые компрессы;

• массаж/самомассаж век.

• зондирование мейбомиевых желез.

 Освобождение протоков мейбомиевых желез от переполняющего их содержимого при дисфункции мейбомиевых желез является одним из основных моментов успешного лечения мейбомита.

Традиционно при лечениизаднего мейбомита применяются массажи век. Однако массажи имеют ряд отрицательных моментов, объясняющих их низкую эффективность. Это:

• необходимость большого числа повторений,

• выраженная болезненность и часто последующая воспалительная реакция век, косметически не удовлетворяющая пациентов.

• невозможность эффективно эвакуировать содержимое мейбомиевых желез, поскольку большая часть их закупорена гиперплазированным эпителием [25-36].

В течение последних лет большую популярность приобрёл метод Маскина, при котором эвакуация секрета производится с помощью специального пинцета с прокатывающимися валиками, после предварительного глубокого зондирования протоков специальными микрозондами.

Этап зондирования позволяет открыть закупоренные протоки и подготовить их к последующему удалению содержимого. Используется 2 размера зондов – 2 и 4 мм, в соответствии с необходимостью зондирования протоков различной глубины. Зондирование выполняется под микроскопом в стерильных условиях. Предварительно проводится анестезия края век.

Второй этап – это механическое выдавливание содержимого с помощью специального пинцета Маскина. Прокатывающиеся валики позволяют механически выдавить содержимое протока от начала протока к его выходу на интермаргинальной поверхности века.

Процедура оканчивается не продолжительным холодным сухим компрессом. Однократная процедура приносит значительное улучшение состояния век, которое пациенты отмечают уже на следующий день после процедуры.Эффект сохраняется в течение 2-3 месяцев, после чего при необходимости процедуру можно повторить [27].

*Медикаментозная терапия*

У большей части пациентов ДМЖ протекает в легкой и средней степени тяжести, поэтому назначение гигиены век и слезозаместительной терапии бывает достаточно для купирования патологического процесса. Однако в отдельных случаях необходимо расширение медикаментозного вмешательства.

 Антибиотикотерапия (тетрациклиновая мазь, капли Тобрекс и др.) проводится при наличии признаков присоединения бактериальной инфекции – наличие слизисто-гнойного отделяемого. Курс 7–10 дней.

 Антисептики (Витабакт, Окомистин и др.) – профилактика вторичной инфекции при наличии слизистого отделяемого из глаз. Курс 7–10 дней.

Антигистаминные препараты (Опатанол, Лекролин и др.) назначаются при наличии признаков аллергической реакции. Курс 7–10 дней.

Слезозаменители (Систейн баланс, Хило-комод и др.) назначаются с целью восстановления стабильности слезной пленки при наличии жалоб пациентов на ощущение дискомфорта и усталости глаз. Курс 1–2 месяца. Рекомендуется: увеличение частоты морганий, особенно при повышенной зрительной нагрузке.

Многочисленные научные исследования последних лет показали, что наиболее частой причиной патологических изменений глазной поверхности, связанных с нарушением стабильности слезной пленки, является дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ) [54-67].

**Резюме**

Сахарный диабет является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. Поражение глаз у людей с этой патологией является одной из основных причин слепоты среди населения развитых стран мира. Поражение органа зрения при сахарном диабете может затрагивать все его анатомические структуры. Часто СД провоцирует различные воспалительные заболевания век (блефарит, мейбомит, ячмень, экзема кожи век). Одной из причин развития блефаритов является нарушение функции мейбомиевых желез. Однако на сегодняшний день нет точных данных, которые раскрывали особенности функционирования мейбомиевых желез у больных с СД**.**

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1. Клинические характеристики обследованных пациентов.**

Под нашим наблюдением находился 81 больнойс сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 44 до 75 лет. Из них 35 мужчин (43,2 %) и 46 женщин (56,8 %). Контрольная группа составила 32 человека той же возрастной категории без сахарного диабета, из них 9 человек мужчин (28,1 %) и 23 женщин (71,8 %).

Срок наблюдения – 1,5 года. Все больные были проконсультированы терапевтом, эндокринологом. Пациенты с грубой соматической патологией и без компенсации СД для исследования не брались. Распределение пациентов по полу и по возрасту представлено на табл. 2.1

*Таблица 2.1*

**Характеристика пациентов по полу и возрасту:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Мужчины, % | Женщины, % | Абсолютное число, % |
| 44-55 лет | 12(34,3%) | 23(50%) | 35(43,2 %) |
| 56-65 лет | 14(40%) | 10(21,7%) | 24(29,6 %) |
| 66-75 лет | 9(25,7%) | 13(28,3%) | 22(27,2 %) |
| Общее кол-во | 35(43,2 %) | 46(56,8%) | 81(100%) |

Больные были разделены на 3 клинические группы по стадии ДРП, что показано на рис. 2.1:

1) Больные с непролиферативной диабетической ретинопатией – 24 пациента (29,6 %);

2) Больные с препролиферативной диабетической ретинопатией – 32 пациента (39,5 %);

3) Больные с пролиферативной диабетической ретинопатией – 25 пациентов (30,9 %);

Рис.2.1. Разделение пациентов согласно стадии ДРП.

Таким образом, группы были сопоставлены по полу, возрасту, количеству наблюдаемых пациентов, по стадиям ДРП.

**2.2. Методы исследования.**

 Всем пациентам был проведен комплекс общепринятых офтальмологических обследований (визометрия, тонометрия, биомикро­скопия, офтальмоскопия), а также исследовали компрессионный тест для оценки секреции МЖ (Корб и Блэки), проводили мейбомиеграфию, тесты Ширмера, Норна, IVAD, LVE, LIPCOF, глазной индекс защиты (OPI).

 Острота зрения с коррекцией аметропии определялась по таблицам Головина – Сивцева на аппарате Рота с использованием набора пробных линз.

 Внутриглазное давление оценивалось методом тонометрии 10,0 грузом по Маклакову.

 Биомикроскопия проводилась при помощи щелевой лампы ЩЛ – 2Б с целью оценки состояния конъюнктивы, роговицы, передней камеры, радужки, хрусталика и стекловидного тела.

Исследования глазного дна производилось с помощью прямого офтальмоскопа ОР-2М и непрямого офтальмоскопа HK 150-2 multy методом прямой и непрямой офтальмоскопии(рис. 2.2.1.).



 Рис. 2.2. Прямой офтальмоскоп ОР-2М

Компрессионный тест для оценки секреции МЖ (Корб и Блэки). Это исследование было усовершенствовано и адаптировано под наши условия. Проводилось за щелевой лампой путем пальцевой компрессии века на стеклянной палочке. При данном исследовании захватывается одна треть века(около 8 мейбомиевых желез) и после небольшой компрессии оценивается способность секреции желез.Тест позволяет определить минимальное количество желез, необходимых для обеспечения адекватного липидного слоя слезы. Если 6 из 8 желез нормально функционируют, то существует низкая вероятность развития синдрома сухого глаза, а если меньше 4-х, то высокая.

 Тест Ширмера определяли с помощью полосок фильтровальной бумаги размером в среднем 5x50 мм. У полосок загибаликонец и заводили за край нижнего века. Пробу проводили одновременно с обоими глазами. После размещения бумажных полосок пациент держал закрытыми глаза в течении 5 минут, после чего полоски извлекались, и оценивалась их степень увлажнения путём измерения длины, смоченного слезой участка.

Оценка результатов пробы Ширмера:

1. Норма: ≥15 мм (у людей старше 60 лет ≥10 мм)
2. Лёгкая степень угнетения слезообразования: 9-14 мм
3. Средняя степень угнетения слезообразования: 4-8 мм
4. Тяжёлая степень угнетения слезообразования: <4 мм

Нами был разработан метод позволяющий определить состояние липидного слоя слезной пленки. Мы провели тест Ширмера через 30 минут после пальцевой компрессии век об стеклянную палочку. 30 минут - это время, за которое восстанавливается секреция липидов МЖ. С помощью этого исследования стало возможным дифференцировать причины нарушения показателей теста Ширмера.Так как при СД нарушение водного слоя слезной пленки имеет необратимый характер, повлиять на него мы можем только путем заместительной терапии. При этом ДМЖ является обратимым состоянием и восстановив секрецию липидов МЖ мы можем непосредственно повлиять на стабильность слезной пленки, увеличив ее. Результат этого влияния отображается в изменении пробы Ширмера именно через 30 минут после компрессии.

 Тест Норна - проводился с помощью щелевой лампы. После закапывания 1 капли 0,1% раствора флюоресцеина-натрия в конъюнктивальную полость, пациента просили моргнуть и широко открыть глаза. В кобальтовом свете щелевой лампы не прикасаясь к векам мы наблюдали окрашенную поверхность роговицы. Благодаря способности красителя растворяться в воде, слезная пленка в кобальтовом свете щелевой лампы выглядит как полоска зеленого цвета. Так как слезная пленка является нестабильной структурой, то спустя некоторое время на фоне зеленого свечения в ней появляются темные пятна – места, где она рвется. Интервал между предыдущим миганием и появлением первого темного пятна в слезной пленке и является тестом Норна, или временем разрыва слезной пленки. В норме это время составляет 10 секунд и более. В дополнение к сказанному следует отметить, что как свидетельствует клиническая практика, места разрыва слезной пленки при проведении этого теста (особенно в случае отрицательной флюоресцеиновой пробы) указывают на зоны скрытой эпителиопатии.

 Глазной индекс защиты (OPI) определяли отношением показателей пробы Норна к среднему времени между миганиями. Если значение равно 1, то это значит, что каждое мигание соответствует обновлению слезной пленки. Те, у кого эти показатели ниже 1 имеют существенные проблемы со слезой.

LWE(LidWiperEpitheliopathy), определяли по шкале Корба (табл. 2.2). Измерялась длина и ширина окрашенного(флюоресцеином) края век (табл. 2.2)

*Таблица 2.2*

Шкала Korb 2005

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 0 степень | 1 степень | 2 степень | 3 степень |
| Ширина окрашиваемой полосы края век | < 2 мм | 2 - 4 мм | 5 - 9 мм | > 9 мм |
| Площадь окрашивания | < 25% | 25-50% | 50-75% | > 75% |

ОпределялиLIPCOF (Lid-parallel Conjunctival Folds). С помощью щелевой лампы оценивали наличие или отсутствие складок в нижнем квадранте бульбарной конъюнктивы, параллельных краю нижнего век.

Шкала Pult (2008 г.):

* нет складок конъюнктивы – 0 стадия,
* одна постоянная и четкая линия-1стадия,
* две постоянных и четких линий-2стадия,
* более 2-х постоянных и четких линий-3стадия.

IVAD (Interval Visual Acuity Decay) тест – проводили с помощью оптотипов Ландольта. В начале исследования пациентам определяли остроту зрения и просили максимально возможное время не моргать. После чего измеряли остроту зрения перед морганием и время до самого моргания. Метод позволяет обнаружить снижение зрительных функций, связанных с нестабильностью слезной пленки.

Мейбомиеграфия век. Нами была разработана своя методика проведения мейбомиеграфии. Этот метод был также адаптирован под наши условия и используется для наблюдения и документирования морфологии мейбомиевых желез в естественных условиях. Проводилось исследование с помощью диафаноскопа. После выворота века, к внешней его поверхности приставляли наконечник диафаноскопа, просвечивали веко и оценивали количество и состояние мейбомиевых желез(количество на протяжении одной трети века, затем фотографировали (рис.2.2.2 и рис.2.2.3).Оптимальное количество мейбомиевых желез на площади наблюдения равно 8 (Korb, 2005). Оценивание результатов проводили согласно шкале Рflugfelder и др.: класс 0 (нет потерь мейбомиевых желез), класс 1 (уменьшение количества МЖ на площади менее одной трети наблюдаемой области), класс 2 (уменьшение количества МЖ на площади от одной трети до двух третей наблюдаемой области), и класс 3 (уменьшение количества МЖ на площади более двух третей наблюдаемой области).



Рис. 2.2.2 Рис. 2.2.3

Стадию ДМЖ мы определяли по классификации Майчука Ю.Ф. и Миронковой Е.А. 2007 г. Они выделили ряд характеристик, которые соответствуют каждой стадии ДМЖ. Таким образом, все данные, которые мы получили в результате исследования, были проанализированы и распределены согласно известным величинам, которыеприведены в табл. 2.3

*Таблица 2.3*

Клиническая характеристика различных стадий ДМЖ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клинические формы ДМЖ | Тест Ширмера, мм/с | Тест Норна, с |
| ДМЖ 1 ст. | 6 ± 3,6 | 5,6 ± 0,8 |
| ДМЖ 2 ст. | 5 ± 2,1 | 4,6 ± 1,8 |
| ДМЖ 3 ст. | 4,5 ± 2,1 | 4,2 ± 1,3 |
| ДМЖ 4 ст. | 4,8 ± 2,9 | 3,5 ± 0,9 |
| ДМЖ 5 ст. | 2,9 ± 0,2 | 3 ± 0,8 |

**2.2.1.Статистическая обработка данных.** Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью методов вариационной статистики и с помощью программного компьютерного обеспечения MicrosoftExcel 2000 с использованием статистического пакета программ. Для обработки полученных данных использовали метода вариационной статистики с оценкой достоверности разницы результатов с помощью критерия Стьюдента. Рассчитывали среднюю арифметическую величину (М), стандартное отклонение (δ), стандартную ошибку среднего (mM), коэффициент вариации (Cv), дисперсию критерия значащей разницы средних (t), показатель достоверной разницы (p). При сравнении показателей более 2-х групп наблюдение учитывали поправку Бонферони. При сравнении повторных измерений использовали парный критерий Стьюдента. Для проведения корреляционного анализа рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (r). В магистерской работе принят критерий значимости разницы p< 0,05.

**ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**3.1 Изучение структуры ДМЖ и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией**

За период выполненной работы под наблюдением находилось 24 больных с непролиферативной диабетической ретинопатией в возрасте 44-73 лет (14 женщин, 10 мужчин). Контрольная группа составила 11 человек без сахарного диабета той же возрастной категории (6 мужчин и 5 женщин). Всем пациентам были проведены исследования, включенные в общую схему. Результаты тестов Ширмера и Норна представлены в табл. 3.1.

*Таблица 3.1*

Характеристика показателей теста Ширмера и Норна у больных с НПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с НПДРП (10 мужчин) | Пациенты с НПДРП (14 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Тест Ширмера, мм/с | 6 ± 3,6 | 5 ± 2,2 | 13 ± 2,1 | 12 ± 2,3 |
| Тест Норна,с | 5,7 ± 0,7 | 4,5 ± 1,3 | 8 ± 0,3 | 8 ± 0,5 |

Из полученных данных видно, что у больных с НПДРП наблюдается снижение показателей проб Ширмера и Норна как у мужчин, так и женщин. При этом у мужчин показатели теста Ширмера снижены в 2,6 разпо сравнению с нормой, а у женщин - в 3,2 раза. Показатели теста Норна у мужчин снижены в 1,8 раз по сравнению с нормой, а у женщин - в 2,2 раза(p<0,05).

Для оценки стабильности слезной пленки всем пациентам проводился IVAD тест, результаты которого представлены в таб. 3. 2.

*Таблица 3.2*

Характеристика показателей IVAD теста и у больных с НПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| IVADтест | Пациенты с НПДРП (10 мужчин) | Пациенты с НПДРП (14 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Исходная острота зрения | 0,8± 0,1 | 0,7 ± 0,09 | 0,9 ± 0,1 | 0,8 ± 0,2 |
| Время до моргани, с | 8 ± 0,2 | 8 ± 0,9 | 12 ± 1,1 | 11 ±1,7 |
| Острота зрения перед морганием | 0,6 ± 0,1 | 0,6 ± 0,09 | 0,8 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1 |

У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией данные остроты зрения перед морганием отличались от данных визометрии. У мужчин острота зрения перед морганием ухудшилась на 21,4 %,а у женщин – на 15,7 %. В контрольной группе данный показатель уменьшился у мужчин на 7,2 %, а у женщин – на 9,3%. У мужчин с непролиферативной диабетической ретинопатией время до моргания былов 1,5 раза меньше чем у мужчин из контрольной группы, а у женщин - в 1,4 раза меньше (p<0,05).

Нарушение состояния слезной пленки определяли с помощью глазного индекса защиты(OPI). Данные представлены в таблице 3.3.

*Таблица 3. 3*

Характеристика показателяглазного индекса защиты (OPI)у больных с НПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с НПДРП (10 мужчин) | Пациенты с НПДРП (14 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Глазной индекс защиты (OPI) | 0,7 ± 0,03 | 0,8 ± 0,02 | 1 ± 0,01 | 1 ± 0,01 |

У мужчин с НПДРП наблюдалось снижение этого показателя в среднем на 30%, а у женщин с НПДРП – на 20%. В контрольной группе показатель соответствовал норме (т.е. 1)

Для оценки ксеротических изменений бульбарной коньюнктивы проводили LWE и LIPCOF тесты, результаты этих исследований представлены в табл. 3. 4.

*Таблица 3.4*

Характеристика показателей LWE и LIPCOF у больных с НПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с НПДРП (10 мужчин) | Пациенты с НПДРП (14 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| LWE, степень (0-3) | 1 ± 0,23 | 1 ± 0,16 | 0 ± 0,12 | 0 ± 0,21 |
| LIPCOF, стадия (0-3) | 1 ± 0,12 | 1 ± 0,27 | 0 ± 0,11 | 0 ± 0,16 |

(p<0,05)

Из полученных данных видно, что у 100% пациентов с НПДРП имеются ксеротические изменения в бульбарной коньюнктиве. Интенсивность этих изменений соответствует 1 степени как в LWE тесте, так и в LIPCOF, что можно охарактеризовать как начальные изменения. В контрольной группе таких нарушений коньюнктивы не было обнаружено.

При проведении компрессионного теста для оценки секреции МЖ у мужчин и женщин наблюдалось снижение количества функционирующих желез на 25%, в то время как в контрольной группе данные показатели оставались в пределах нормы(p<0,05). (рис. 3.1).

Рис.3.1. Показатели компрессионный теста, для оценки секреции МЖ.

Для оценки функционирования липидного слоя мы проводили тест Ширмера до пальцевой компрессии век об стеклянную палочку и через 30 минут после нее. Данные этого теста представлены в табл. 3.6.

*Таблица 3.6*

Показатели теста Ширмера до и после компрессии у пациентов с НПДРП

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ДМЖ 1ст.18 человек(75%) | ДМЖ 2 ст.4 человека(16,7%) | ДМЖ 3 ст.2 человека(8,3%) | ДМЖ 4 ст.- | ДМЖ 5 ст.- |
| Тест Ширмера до компрессии,мм/с | 6,7± 0,1 | 5,1 ± 0,1 | 5,0 ± 0,09 | - | - |
| Тест Ширмера через 30 мин. после компрессии,мм/с | 7,8 ± 0,1 | 7.4 ± 0,1 | 7,4 ± 0,09 | - | - |

При проведении мейбомиеграфии было установлено, что у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией 0 класс определен у 9 человек (37,5 %), 1 класс – у 13 человек (54,2 %), 2 класс – у 2 человек (8,3 %) и 3 класс – у 0 человек (0 %).

Согласно описанной ранее классификации Майчука Ю.Ф. и Миронковой Е.А. все данные, полученные нами в исследовании, были распределены по группам в соответствии со стадией ДМЖ.

Исследование показало, что у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией наблюдается достоверное изменение функционального состояния мейбомиевых желез. ДМЖ 1-й стадии была выявлена у 18 человек (75%), ДМЖ 2 стадии - у 4 человек (16,7%), ДМЖ 3 стадии - у 2 человек (8,3%), ДМЖ 4 стадии - 0 человек (0%), ДМЖ 5 стадии - 0 человек (0%).

**3.2 Изучение структуры ДМЖ и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией**

Под наблюдением находилось 32 больных с препролиферативной диабетической ретинопатией в возрасте 47 – 70 лет (13 мужчин, 19 женщин). Контрольная группа составила 10 человек без сахарного диабета той же возрастной категории (5 мужчин, 5 женщин). Всем пациентам были проведены все исследования, включенные в общую схему. Результаты тестов Ширмера и Норна представлены в табл. 3.7.

*Таблица 3.7*

Характеристика показателей теста Ширмера и Норна у больных с ППДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с ППДРП (13 мужчин) | Пациенты с ППДРП (19 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (5 женщин) |
| Тест Ширмера, мм/с | 4,5 ± 2,1 | 4,2 ± 1,8 | 13 ± 2,6 | 13 ± 2,1 |
| Тест Норна,с | 4,3 ± 1,3 | 3,8 ± 0,9 | 9 ± 0,1 | 8 ± 0,6 |

Из полученных данных видно, что у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией наблюдается снижение показателей проб Ширмера и Норна как у мужчин, так и женщин. При этом у мужчин показатели теста Ширмера снижены в 3,3 раз по сравнению с нормой, а у женщин - в 3,6 раза. Показатели теста Норна у мужчин снижены в 2,3 раз по сравнению с нормой, а у женщин - в 2,6 раза (p<0,05).

Для оценки стабильности слезной пленки всем пациентам проводился IVAD тест, результаты которого представлены в табл. 3.8.

*Таблица 3.8*

Характеристика показателей IVAD теста и у больных с ППДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| IVADтест | Пациенты с ППДРП (13 мужчин) | Пациенты с ППДРП (19 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Исходная острота зрения | 0,6±0,2 | 0,5 ±0,09 | 0,8±0,3 | 0,7±0,4 |
| Время до моргани, с | 8 ± 0,3 | 8 ± 0,8 | 11± 1,2 | 11 ±1,7 |
| Острота зрения перед морганием | 0,5± 0,1 | 0,4 ± 0,01 | 0,7 ± 0,1 | 0,6 ± 0,09 |

У пациентов с ППДРП данные остроты зрения перед морганием отличались от данных визометрии. Так у мужчин острота зрения перед морганием ухудшилась на 21,4 % ,а у женщин – на 15,7 %. В контрольной группе данный показатель уменьшился у мужчин на 7,2 %, а у женщин – на 9,3%. У мужчин с непролиферативной диабетической ретинопатией время до моргания было в 1,5 раза меньше чем у мужчин из контрольной группы, а у женщин - в 1,4 раза меньше (p<0,05).

Нарушение состояния слезной пленки определяли с помощью глазного индекса защиты(OPI). Данные представлены в табл. 3.9.

*Таблица 3.9*

Характеристика показателяглазного индекса защиты (OPI) у больных с ППДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с ППДРП (10 мужчин) | Пациенты с ППДРП (14 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Глазной индекс защиты (OPI) | 0,6 ± 0,1 | 0,6 ± 0,06 | 1 ± 0,02 | 0,9 ± 0,01 |

У мужчин и у женщин с ППДРП наблюдалось снижение этого показателя в среднем на 40%. В контрольной группе показатель соответствовал норме (т.е. 1).

Состояние коньюнктивы оценивалось с помощью LWE и LIPCOF тестов, результаты которых представлены в табл. 3.9.

*Таблица № 3.9*

Характеристика показателей LWE и LIPCOF у больных с ППДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты ППДРП (13 мужчин) | Пациенты ППДРП (19 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| LWE, степень(0-3) | 2± 0,23 | 2± 0,21 | 0 ± 0,11 | 0 ± 0,20 |
| LIPCOF, стадия(0-3) | 2± 0,13 | 3± 0,17 | 0 ± 0,19 | 0 ± 0,12 |

(p<0,05)

Из полученных данных видно, что у 100% пациентов с ППДРП имеются ксеротические изменения в бульбарной коньюнктиве. Интенсивность этих изменений соответствует 2 баллам как в LWE тесте, так и в LIPCOF, что можно охарактеризовать как прогрессирующие изменения. В контрольной группе таких нарушений коньюнктивы не было обнаружено.

При проведении компрессионного теста для оценки секреции МЖ у мужчин и женщин наблюдалось снижение количества функционирующих желез на 45%, в то время как в контрольной группе данные показатели оставались в пределах нормы (p<0,05). (рис. 3.2.5).

Рис.3.2. Показатели компрессионного теста, для оценки секреции МЖ.

Для оценки функционирования липидного слоя мы проводили тест Ширмера до пальцевой компрессии век об стеклянную палочку и через 30 минут после нее. Данные этого теста представлены в табл. 3.10.

*Таблица 3.10*

Показатели теста Ширмера до и после компрессии у больных с ППДРП

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ДМЖ 1ст.3человек(9,4%) | ДМЖ 2 ст.14человека(43,8%) | ДМЖ 3 ст.9человека(28,1%) | ДМЖ 4 ст.5человека(15,6%) | ДМЖ 5 ст.1человека(3,1%) |
| Тест Ширмера до компрессии | 5,7± 0,1 | 4,9±0,1 | 4,4±0,09 | 3,2±0,09 | 2,1±0,09 |
| Тест Ширмера через 30 мин. после компрессии | 6,1± 0,1 | 5.9±0,1 | 5,9,±0,09 | 5,4±0,08 | 5,1±0,1 |

При проведении мейбомиеграфии было установлено, что у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией 0 класс определен у 4 человек(12,5 %), 1 класс – у 10 человек(31,3 %), 2 класс – у 13 человек(40,6 %) и 3 класс – у 5 человек(3,1 %).

Согласно описанной ранее классификации Майчука Ю.Ф. и Миронковой Е.А. все данные, полученные нами в исследовании, были распределены по группам в соответствии со стадией ДМЖ.

Проведенное исследование показало, что у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией наблюдается достоверное изменение функционального состояния мейбомиевых желез. ДМЖ 1-й стадии была выявлена у 3 человек (9,4%), ДМЖ 2 стадии - у 14 человек (43,8%), ДМЖ 3 стадии - у 9 человек (28,1%), ДМЖ 4 стадии - 5 человек (15,6%), ДМЖ 5 стадии - 1 человек (3,1%).

**3.3 Исследование структуры ДМЖ и особенности показателей функции мейбомиевых желез у больных спролиферативной диабетической ретинопатией**

Под наблюдением находилось 25 больных с ПДРП в возрасте 45 – 70 лет (12 мужчин, 13 женщин). Контрольная группа составила 11 человек без сахарного диабета той же возрастной категории (5 мужчин, 6 женщин). Всем пациентам были проведены все исследования, включенные в общую схему. Результаты тестов Ширмера и Норна представлены в табл. 3.11.

*Таблица 3. 11*

Характеристика показателей теста Ширмера и Норна у больных с ПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с ПДРП (12 мужчин) | Пациенты с ПДРП (13 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Тест Ширмера, мм/с | 1,1± 1,9 | 1,9±1,7 | 12 ± 0,9 | 11± 21,7 |
| Тест Норна,с | 2,6 ± 1,2 | 2,5 ± 0,2 | 7 ±1,9 | 8 ± 0,8 |

Из полученных данных видно, что у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией наблюдается снижение показателей проб Ширмера и Норна как у мужчин, так и женщин. При этом у мужчин показатели теста Ширмера снижены в 13,6 раз по сравнению с нормой, а у женщин - в 7,9 раза. Показатели теста Норна у мужчин снижены в 3,8 раз по сравнению с нормой, а у женщин - в 4 раза (p<0,05).

Для оценки стабильности слезной пленки всем пациентам проводился IVAD тест, результаты которого представлены в табл. 3.12.

*Таблица 3.12*

Характеристика показателей IVAD теста и у больных с ПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| IVADтест | Пациенты с ПДРП (12 мужчин) | Пациенты с ПДРП (13 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Исходная острота зрения | 0,2±0,1 | 0,1 ±0,09 | 0,8±0,1 | 0,9±0,2 |
| Время до моргани, с | 4± 0,3 | 3± 0,8 | 11± 1,2 | 11 ±1,7 |
| Острота зрения перед морганием | 0,08±0,1 | 0,07 ± 0,08 | 0,7 ± 0,1 | 0,8 ± 0,1 |

У пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией данные остроты зрения перед морганием отличались от данных визометрии. Умужчин острота зрения перед морганием ухудшилась на 60 % ,а у женщин – на 7 0%. В контрольной группе данный показатель уменьшился у мужчин на 12,5 %, а у женщин – на 11,1%. У мужчин с пролиферативной диабетической ретинопатией время до моргания было в 2,75 раза меньше чем у мужчин из контрольной группы, а у женщин - в 3,7,4 раза меньше (p<0,05).

Нарушение состояния слезной пленки определяли с помощью глазного индекса защиты(OPI). Данные представлены в табл. 3.13

*Таблица 3.13*

Характеристика показателяглазного индекса защиты (OPI) у больных сПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с ПДРП (10 мужчин) | Пациенты с ПДРП (14 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| Глазной индекс защиты (OPI) | 0,5 ± 0,09 | 0,4 ± 0,1 | 0,9 ± 0,08 | 0,9 ± 0,09 |

У мужчин с ПДРП наблюдалось снижение этого показателя в среднем на 50%, а у женщин с ПДРП – на 60%. В контрольной группе показатель был снижен на 10% .

Для оценки ксеротических изменений бульбарной коньюнктивы проводили LWE и LIPCOF тесты, результаты этих исследований представлены в табл. 3. 14.

*Таблица № 3.14*

Характеристика показателей LWE и LIPCOF у ПДРП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название теста | Пациенты с ПДРП (12 мужчин) | Пациенты с ПДРП (13 женщин) | Контрольная группа (5 мужчин) | Контрольная группа (6 женщин) |
| LWE, степень(0-3) | 3± 0,07 | 3± 0,11 | 1± 0,11 | 0 ± 0,13 |
| LIPCOF, стадия (0-3) |  2± 0,16 | 3± 0,04 | 0 ± 0,17 | 0 ± 0,20 |

(p<0,05)

Из полученных данных видно, что у 100% пациентов с ПДРП имеются ксеротические изменения в бульбарной коньюнктиве. Интенсивность этих изменений соответствует 3 степени как в LWE тесте, так и в LIPCOF, что можно охарактеризовать как далеко зашедшие изменения. В контрольной группе таких нарушений коньюнктивы не было обнаружено.

При проведении компрессионного теста для оценки секреции МЖ у мужчин и женщин наблюдалось снижение количества функционирующих желез на 52,5%, в то время как в контрольной группе данные показатели оставались в пределах нормы (p<0,05) (рис. 3.3).

Рис.3.3. Показатели компрессионного теста, для оценки секреции МЖ.

Для оценки функционирования липидного слоя мы проводили тест Ширмера до пальцевой компрессии век об стеклянную палочку и через 30 минут после нее. Данные этого теста представлены в табл. 3.15.

*Таблица 3.15*

Показатели теста Ширмера до и после компрессии у больных с ПДРП

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ДМЖ 1ст.1 человек(4%) | ДМЖ 2 ст.4человека(16 %) | ДМЖ 3 ст.8человека(32%) | ДМЖ 4 ст.10 человека(40%) | ДМЖ 5 ст.2человека(8%) |
| Тест Ширмера до компрессии | 3,9± 0,1 | 3,8±0,1 | 2,4±0,09 | 1,2±0,09 | 1,1±0,09 |
| Тест Ширмера через 30 мин. после компрессии | 3,9± 0,1 | 3,8±0,1 | 2,4±0,07 | 1,2±0,09 | 1,1±0,01 |

При проведении мейбомиеграфии было установлено, что у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией 0 класс определен у 2 человек (8 %), 1 класс – у 4 человек (16 %), 2 класс – у 11 человек (44 %) и 3 класс – у 8 человек (32 %).

Согласно описанной ранее классификации Майчука Ю.Ф. и Миронковой Е.А. все данные, полученные нами в исследовании, были распределены по группам в соответствии со стадией ДМЖ.

Исследование показало, что у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией наблюдается достоверное изменение функционального состояния мейбомиевых желез. ДМЖ 1-й стадии была выявлена у 1 человека (4%), ДМЖ 2 стадии - у 4 человек (16%), ДМЖ 3 стадии – у 8 человек(32%), ДМЖ 4 стадии - 10 человек (40%), ДМЖ 5 стадии - 2 человек (8%).

**3.4 Разработка алгоритма диагностики ДМЖ у больных с сахарным диабетом 2 типа.**

Все проведенные нами исследования позволили определить стадии нарушения функционирования МЖ у больных с сахарным диабетом 2 типа. Но в то же время, наиболее информативными оказались следующие методы:

1. Компрессионный тест для оценки секреции МЖ;
2. Тест Норна;
3. Тест Ширмера до и после компрессии.

Поэтому, кроме стандартного офтальмологического обследования, пациентом с СД 2 типа для установления стадии ДМЖ нужно обязательно включить эти три теста в общую схему. Они имеют большое значение, так как дают возможность оценить функциональную способность МЖ.

Данные тестов для определения стадии ДМЖ у больных с СД 2 типапредставлены в табл. 3.15.

*Таблица 3.15*

Характеристика тестов для оценки секреции МЖ, Норна, Ширмера в зависимости от стадии ДМЖ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадии ДМЖ | ДМЖ 1 ст. | ДМЖ 2 ст. | ДМЖ 3 ст. | ДМЖ 4 ст. | ДМЖ 5 ст. |
| 1.Компрессионный тест для оценки секреции МЖ, кол-во функционирующих желез | 6,2±0,7 | 5,2 ± 0,6 | 4,9 ± 0,5 | 4,2 ± 0,1 | 3,2 ± 0,7 |
| 2.Тест Норна, с | 5,6 ± 0,8 | 4,6 ± 1,8 | 4,2 ± 1,3 | 3,5 ± 0,9 | 3 ± 0,8 |
| 3.Тест Ширмера до и после 30 минут после компрессии, мм/с | 6 ± 3,67 ± 2,6 | 5 ± 2,16,1 ± 1,6 | 4,5 ± 2,15,7 ± 2,3 | 4,8 ± 2,95,9 ± 1,6 | 2,9 ± 0,24,1 ± 0,3 |

**ГЛАВА 4 АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Сахарный диабет – это распространенное заболевание эндокринной системы, которое приводит к поражению всех структур органа зрения.Слепота у пациентов с сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем среди лиц, не страдающих этим недугом.

Одним из самых тяжелых офтальмологических проявлений сахарного диабета считается диабетическая ретинопатия. При прогрессировании она осложняется рецидивирующими внутриглазными кровоизлияниями, фиброзом сетчатки и стекловидного тела, тракционной отслойкой сетчатки, неоваскулярной глаукомой, атрофией зрительных нервов и приводит к необратимой слепоте.

Однако в последнее время все больше внимания уделяется проблемам, связанным с патологией переднего отрезка глаза (Scultz RO , DLV , Питерс М. А. , Klewin КМ Schutten WH 1981 г.).Часто СД провоцирует различные воспалительные заболевания век (блефарит, мейбомит, ячмень, экзема кожи век). Одной из причин развития блефаритов является нарушение функции мейбомиевых желез.

 ДМЖ является хронической, диффузной патологией мейбомиевых желез, характеризуется блокадой выводных протоков и качественными или количественными изменениями в железистой секреции. Это приводит к изменению липидного слоя слезной пленки, симптомов раздражения глаз, клинически выраженного воспаления глазной поверхности.

Недостаточно изучены процессы, которые вызывают ДМЖ и симптомы, которые на самом деле развиваются в процессе заболевания. Согласно данным, распространенность ДМЖ колеблется в широких пределах.

ДМЖ способствует росту бактерий и представляет угрозу для результатов любой глазной хирургии . Asbell отметил, что нарушение липидного слоя может изменить отображение роговицы и привести к неточным результатам расчета ИОЛ. Кроме того, ДМЖ может привести к образованию халязиона. Для лиц с сахарным диабетом это является актуальным вопросом, поскольку и патология поверхности глаза и риск осложнений глазной хирургии в них выше, чем у здоровых людей.

Диагностика поражения МЖ у больных с СД 2-го типа продолжает оставаться сложной и актуальной задачей современной офтальмологии.Своевременная и правильная диагностика ДМЖ у больных с СД 2-го типа позволит повысить эффективность лечения этой патологии.

Подробное, скрупулезное изучение особенностей клинического течения, широкое внедрение в повседневную практику кроме обязательного офтальмологического обследования следущих методов:компрессионного теста для оценки секреции МЖ, теста Норна, теста Ширмера до и после компрессии, у больных с СД 2-го типа, дает возможность практическому врачу более точно диагностировать стадию ДМЖ.Это обусловит своевременную и квалифицированную диагностику данной патологии, а также позволит разработать правильную тактику лечения.

Проведение стандартного офтальмологического исследования с помощью таких методов, как визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, а также дополнительных методов исследования, таких как: тест Ширмера до и после компрессии, тест Норна, глазной индекс защиты (OPI), компрессионного теста для оценки секреции (Корб и Блэки) мейбомиевых желез, LIPCOF, LWE, IVAD тест, мейбомиеграфия, позволило проанализировать состояние глаз больных, а также исключить или подтвердить наличие нарушения функционирования МЖ.

По результатам наших исследований было выявлено, что ДМЖ встречается у 97,5 % все пациентов с СД 2 типа. При этом у 91,7 % пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией имеется ДМЖ 1 и 2 стадии. У 71,9 % пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией имеется ДМЖ 2 и 3 стадии. У 72 % пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией имеется ДМЖ 3 и 4 стадии.

На основании результатов, полученных в работе, нами был разработан диагностический алгоритм, который поможет практическому врачу сократить количество методов исследования у больных с СД 2 типа для определения ДМЖ, тем самым ускорив процесс постановки диагноза и назначения адекватного лечение.

**ВЫВОДЫ**

1. Дисфункция мейбомиевых желез является распространённой патологией у больных с СД.ДМЖ не угрожает потерей зрения, однако влияет на качество жизни пациентов. Она приводит к симптомам раздражения глаз, клинически выраженному воспалению глазной поверхности, способствует росту бактерий и представляет угрозу для результатов любой глазной хирургии.Для лиц с сахарным диабетом это является актуальным вопросом, поскольку и возникновение патологии поверхности глаза и риск осложнений глазной хирургии у них выше, чем у здоровых людей.
2. У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией ДМЖ 1-й стадии была выявлена у 18 человек(75%), ДМЖ 2 стадии - у 4 человек(16,7%), ДМЖ 3 стадии - у 2 человек(8,3%), ДМЖ 4 стадии - 0 человек(0%), ДМЖ 5 стадии - 0 человек(0%).
3. У пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией ДМЖ 1-й стадии была выявлена у 3 человек(9,4%), ДМЖ 2 стадии - у 14 человек(43,8%), ДМЖ 3 стадии - у 9 человек(28,1%), ДМЖ 4 стадии - 5 человек(15,6%), ДМЖ 5 стадии - 1 человек(3,1%).
4. У пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией ДМЖ 1-й стадии была выявлена у 1 человека(4%), ДМЖ 2 стадии - у 4 человек(16%), ДМЖ 3 стадии – у8 человек(32%), ДМЖ 4 стадии - 10 человек(40%), ДМЖ 5 стадии - 2 человек(8%).
5. Алгоритм диагностики ДМЖ у больных с сахарным диабетом 2-го типа включает: компрессионный тест для оценки секреции МЖ, тест Ширмера до и после компрессии, тест Норна. Именно с помощью этих методов можно судить о количестве МЖ, их функциональном состоянии и стадии поражения.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Разработанный в данной работе алгоритм диагностики дисфункции мейбомиевых желез у больных с сахарным диабетом 2-го типа, позволит в краткие сроки определить стадию ДМЖ и сократить количество используемых методов обследований.Показатели с помощью которых можно определить стадию ДМЖ у больных с СД 2-го типа представлены в табл.1

*Таблица 1*

Характеристика тестов для оценки секреции МЖ, Норна, Ширмера в зависимости от стадии ДМЖ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадии ДМЖ | ДМЖ 1 ст. | ДМЖ 2 ст. | ДМЖ 3 ст. | ДМЖ 4 ст. | ДМЖ 5 ст. |
| 1.Компрессионный тест для оценки секреции МЖ, кол-во функционирующих желез | 6,2±0,7 | 5,2 ± 0,6 | 4,9 ± 0,5 | 4,2 ± 0,1 | 3,2 ± 0,7 |
| 2.Тест Норна, с | 5,6 ± 0,8 | 4,6 ± 1,8 | 4,2 ± 1,3 | 3,5 ± 0,9 | 3 ± 0,8 |
| 3.Тест Ширмера до и после 30 минут после компрессии, мм/с | 6 ± 3,67 ± 2,6 | 5 ± 2,16,1 ± 1,6 | 4,5 ± 2,15,7 ± 2,3 | 4,8 ± 2,95,9 ± 1,6 | 2,9 ± 0,24,1 ± 0,3 |

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. Роль дисфункции мейбомиевых желез в патогенезе развития синдрома сухого глаза; выбор лекарственной терапии. // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007.– №2. С.51–53.

2. Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза. Сб.науч.статей «Современные методы диагностики в офтальмологии». 2006. - С.255-258

3. Полунин Г.С., Сафонова Т.Н., Федоров A.A., Полунина Е.Г. Блефарогели в комплексном лечении блефароконъюнктивитов и синдрома сухого глаза. Клиническая офтальмология, т.5, 2004, №1, С. 12-14.

4. Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. Глазные капли Фуциталмик в лечении инфекционных блефаритов. «Рефракционная хирургия и офтальмология», -2003, том 3, С.36-40.

5. Бржевский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза»: болезнь цивилизации// Consilium provisorum. 2002.- т.2. - №4. - С. 12-15

6. Бржевский В.В., Сомов Е.Е. Современные методы лечения роговично-конъюнктивального ксероза // 3-я ВШО. М., 2004. - С.250-257

7. Бржеский В.В:, Сомов Е.Е. Синдром сухого глаза: современные аспекты диагностики и лечения. Синдром сухого глаза. 2002. №1.- С.3-9.

8. Петрович Ю.А., Терехина H.A. Биохимия слезы и ее изменение при патологии //Вопр. мед.химии.-1990.- Вып.З.- С.13-18.

9. Чеснокова Н.Б. Клиническое значение биохимического исследования слезной жидкости //Мед. Реф.Журнал: Разд.8. 1986.- N3.- С.7-11.

10. Майчук Д.Ю., Кашинкова O.A., Кудряшов В.В. Терапия синдрома сухого глаза до и после фоторефракционной хирургии. Синдром сухого глаза. 2002.2.- С.12-14.

11. Майчук Д.Ю. Клинические формы вторичного «сухого глаза»: патогенез, терапия и профилактика.//Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. Mi, 2004. - С.702-706

12. Майчук Д.Ю. Клинические формы вторичного сухого глаза в офтальмохирургии и терапии // Eye World. 2002. - №3. - С.36-37

13. Майчук Ю.Ф., Щипанова А.И., Лазенкова A.A. Лекарственная терапия в лечении роговичных поражений при синдроме сухого глаза. Пособие для врачей Минздрава РФ.М. 1997.-С.16.

14. Пирогов Ю.И., Бржеский В.В., Давыдов В.А., Пасхина М.Н. Иммунологический статус больных с синдромом "сухих глаз" различного генеза // Боевые повреждения органа зрения. СПб., 1993. - С.135.

15. Железнякова Г.Ф., Тихомирова О.В. // Медицинская иммунология, 2004, № 3-5, С. 307.32,34.

16. Акилов. O.E.,. Казанцева С.В,.Власова И.А Особенности иммунного ответа при инвазии различных видов клещей рода Demodex Российский иммунологический журнал 2001т6№4, С. 399

17. Слепова О.С. Иммунодиагностика и обоснование иммунокоррегирующей терапии при воспалительных заболеваниях глаз. // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. М. -2001. -242 С.-21, 22.

18. Егоров Е.А., Егорова Г.Б. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия «офтагель» для коррекции синдрома сухого глаза. Клинич. Офтальмол. 2001.№3. С.123-124.

19. Майчук Д.Ю. Препараты Лекролин и Офтагель при синдроме сухого глаза, сочетающимся с аллергическим конъюнктивитом. Рефракц. Хирургия и офтальмология 2002.2.№2. С.57-61.

20. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.ИМ Позднякова В.В., Якушина JI.H. Противоаллергические глазные капли «Полинадим» экспериментально-клинические исследования.//Вестн.офтальмол.-2006. №5.-С.35-38

21. Майчук Ю.Ф. Пренацид, глазная мазь и капли. Пятнадцать лет в офтальмологической практике в России // Рефракционная хирургия и офтальмология 2004.2.- С.- 12

22. Щипанова А.И.,Майчук Д.Ю. Циклолип липосомальные глазные капли циклоспорина - при экспериментальном увейте // Иммунология - 1998.-N 2.-С.-45-47:

23. Азнабаев М.Т и др., «Демодекоз глаз», 2004 с 115

24. Майчук Ю.Ф. В кн.: Паразитарные заболевания глаз. М.: Медицина, 1988.-С. 52-53.

25. Ковалевская М. А. Разработка методов экспресс диагностики и оценки динамики терапии при некоторых инфекционных заболеваниях глаз. Дисс.: Докт. мед.наук. Москва 2006. С. 59.

26. Маценко В.П., Мальковская Е.Е., Соловьева В.В. Материалы Юбилейной научно-практической конференции. Омск.1997.Вып.З.С.162-164.

27. Раткина H.H. Массаж мейбомиевых желез в комплексном лечении дистрофии роговицы. Вестн. Межрегион.ассоц. «Здравоохранение Сибири», 2001. №2. С.45-47.

28. Г.Н.Драник, Ю.А.Гриневич, Г.М.Дизик. Иммунотропные препараты. 1994. С.-199-200.

29. Хаитов P.M., Гущин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. Экспериментальное изучение иммунотропной активности фармакологических препаратов. // Вед фармакол ком -1999.- №1: -С. 31-36.

30. Хаитов Р.М, Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения.// Клин мед -1996.- №8,: -С. 7-12.

31. Хаитов P.M., Пинегин B.Bl Вторичные иммунодефициты:-С. клиника, диагностика, лечение. // Иммунология. -1999, №1, -С.14-17.

32. Хаитов P.M., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. // Иммунология.- 2000.- №1: -С. 61-64.

33. Хаитов P.M., Пинегин Б.В., Андронова Т.М. Отечественные иммунотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения.//Леч врач: -1998. -№ 4: -С. 46-51.

34. Пинегин Б.В, Яздовский В.В, Борисов A.M., Хорошилова Н.В., Андронова Т.М., Хаитов P.M. //Методич. реком. № 96/181.- М:-2000.С.- 16

35. Хаитов Р.М:, Пинегин Б.В., Основные принципы иммуномодулирующей терапии. //Аллергия, астма клин иммунол. -2000.- №1: -С. 9-16. 317 .

36. Майчук Д.Ю.,.Яни Е.В, Шипанова А.И.,.Майчук Ю.Ф Офтальмоферон в противовоспалительной и симптоматической терапии вторичного сухого глаза.// Рефракционная хирургия и офтальмология, 2005, том 5(№1), С.61-65.

37. Майчук Ю.Ф., Е.В.Яни Офтальмоферон в лечении аденовирусных заболеванишглаз. // Окулист, № 5- 2006, С.- 18.

38. Зацепина Н.Д., Майчук Ю.Ф., Семенова Г.Я. Поражение глаз при демодекозе: метод, рекомендации; М., 1983. С- 17.

39. Быковская Г.Н., Слепова О.С. // Медицинская иммунология, 2004, №№ 35, С.- 299-300.

40. Тотолян A.A., Марфичева H.A., Тотолян H.A. «Иммуноглобулины в клинической лабораторной диагностике», С-Пб, 1996. С. 67.

41. Кукайн Э.М., Хазенсон Л.Б.// ЖМЭИ, 1978, №2 С. 56-61.

42. Кукайн Э.М.,Хазенсон Л.Б., Рыбкин А.Н. // ЖМЭИ,1977,№ 8. С.106- 111.

43. Новикова-Билак Т. А. Клинико-иммунологические подходы к профилактике развития и прогрессирования диабетической ретинопатии у больных инсулинзависимым сахарным диабетом.: Дисс. канд.мед.наук — Москва, 2003 С.67.

44. Величко Л.Н. Иммунобиологические эффекты интерферона/Юфтальмол. Журн.- 1997.-№6.- С. -14-20.

45. Жабоедов Г.Д., Киреев В.В. Диагностика и лечение дефицита слезы //Офтальмол. Журн.-1994.-№4.- С.245-249.

46. Кашникова O.A. Состояние слезной жидкости и способы стабилизации слезной пленки в фоторефракционной хирургии. Диии.канд.мед.наук. М., 2000 С.53.

47. Яковлев В.П., Литовченко К.В.// Инфекции и антимикробная терапия. 2001. т.З. №5. - С. 132-140

48. Солнцева В.К., Быков A.C., Воробьев A.A., Матюшкин А.П., Корн М.Я. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2001.- №2.- С.23-25.

49. Цветков А.Л., Терещенкова Т.Ф. Хирургическая реабилитация больных с перфорацией язвы роговицы на фоне ССГ. Вестн. Офтальмологии 2001 январь- Февраль;117(1): С48-9.

50. Gutgesell YJ, Stern GA, Hood CI.Histopathology of meibomian gland dysfunction. Am J Ophthalmol 1982; 94:383-387.

51. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfiinction.il.The role of keratinization in a rabbit model of MOD. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30:936-945.

52. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis.Cornea 1991; 10:277-285.

53. Davidorf JM. LASIK and dry eye.Ophthalmology.2002; 109:1948-1949.

54. Rozsa AJ, Guss RB, Bcucrman RW.Neural remodeling following experimental surgery of the rabbit cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983:24:1033-1051.

55. Trevor-Roper PD. The eye and its disorders. . The bony orbit, lids and lacrimal apparatus.Int Ophthalmol Clin 1974; 14:26-44.

56. Ozanics VJ, F. Prenatal development of the eye and its adenexa. In: WT Tasman and EA Jaeger, eds.) Duane's Foundations of Clinical phthalmoloy.Vol 1. Philadephia: Lippincott, 1993:2-73.

57. Seifert P, Spitznas M. Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234:648-656.

58. Meneray MA, Bennett DJ, Nguyen DH et al. Effect of sensory denervation on the structure and physiologic responsiveness of rabbit lacrimal gland; Cornea.! 998; 17:99-107.

59. Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. Exp Eye Res 1999; 68:685-692.

60. Kirch W, Horneber M, Tamm ER. Characterization of meibomian gland innervation in the cynomolgus monkey (Macacafascicularis).Anat Embryo) 1996; 193:365-375.

61. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. Cornea 1996; 15:229-234.

62. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. Eye 1991; 5:395-411.

63. Hykin PG, Bron A J. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. Cornea 1992; 11:334-342. 26,27, 28.

64. Benjamin D. Sullivan, MS; James E. Evans; M. Reza Dana, MD, MSc, MPH; David A. Sullivan, PhD Influence of Aging on the Polar and Neutral Lipid Profiles in Human Meibomian Gland Secretions . Arch Ophthalmol. 2006;124:1286-1292.

65. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry.Arch Ophthalmol 1999; 117:723-729.

66. Krenzer KL, Dana MR, Ulman MD et al. Effect of androgen deficiency on human meibomifn gland and ocular surface. J Clin Endocrinol Menab. 2000; 85: 4874-4882

67. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. JAMA.2001 ;286: 2114 2119.

68. Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR et al. Do individuals with complete androgen insensivity display the sings and symptoms of dry eye? Invest Ophthalmol Vis Sei. 1999; 40 (Suppl.):S2836.

69. Sullivan BD, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. Invest Ophthalmol Vis1. Sei. 2001; 42:S39.

70. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. Arch Ophthalmol 2002; 120:1689-1699.

71. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM et al. Is comp;ete androgen insensivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? Cornea. 2003;22:516-521. 4,5,34,38,183-186).

72. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands.PhysiolRev. 1989;69:383-416.

73. Puy LA, Turgeon C, Gagne D et al. Localization and regulation of expression of the FAR-17A gene in the hamster flank organs. J Invest Dermatol. 1996; 107: 44-50.

74. Stewart ME, Downing DT, Cook JS et al. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol 1992;128:1345-1348.

75. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH et al. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the horm onal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. J Endocrinol. 1992;133:467-475.

76. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development.EndocrRev. 2000;21:363-392.

77. Hamilton JB. Male hormone substance: A prime factor in acne. J Clin Endocrinol Metab.1941; 1:570.

78. Rony HR, Zakon SJl Effect of androgen on the sebaceous glands of human skin Arch Dermatol Syphilol. 1943;48:601-604.

79. Zouboulis CC, Akamatsu H, Stephanek K et al. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. Skin Pharmacol 1994;7:33-40.

80. Pochi PE. Acne: endocrinologie aspects. Cutis. 1982;30:212-222.

81. Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologie control of the development and activity of the human sebaceous gland. J Invest Dermatol. 1974;62:191-201.

82. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliféra tion in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. J Invest Dermatol.\992;99\509-5^\.

83. Luderschmidt C, Eiermann W, Jawny J. Steroid hormone receptors and. their relevance for sebum production in the sebaceous gland ear model of the Syrian hamster. Arch Dermatol Res. 1983;275:175-180.

84. Hall DW, van den Hoven WE, Noordzij-Kamermans NJ et al. Hormonal control of hamster ear sebaceous gland lipogenesis. Arch Dermatol Res. 1983;275:1-7.

85. Strauss JS, Pochi PE. The human sebaceous gland: its regulation by steroidal hormones and its use as an end organ for assaying androgenicity in vivo. Ree Prog Horm Res. 1963;19:385.

86. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ et al. The androgen control of sebum production.Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity.J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:524-528.

87. Miyake K, Ciletti N, Liao S et al. Androgen receptor expression in the preputial gland and its sebocytes. J Invest Dermatol. 1994; 103:721-725.

88. Luu-The V, Sugimoto Y, Puy L et al Characterization, expression, and immuno-histochemical localization of 5 alpha-reductase in human skin. J Invest Dermatol 1994; 102:221-226.

89. Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H et al. Establishment\*and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). J Invest Dermatol. 1999;113:1011-1020.

90. Ito A, Sakiguchi T, Kitamura K et al. Establishment of a tissue culture system for hamster sebaceous gland cells. Dermatology.1998; 197:238-244.

91. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD et al. Androgen influence on the meibomian gland. Invest OphthalmolVis Sei. 2000;41:3732-3742.

92. Wickham LA, Gao J, Toda I et al. Identification of androgen, estrogen and prog esterone receptor mRNAs in the eye. Ada Ophthalmol Scand. 2000;78:146-153.

93. Rocha EM, Wickham LA, da-Silveira LA et al. Identification^ of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. Br JOphthalmol. 2000;84:76-84.

94. Yamagami.H, Richards SM, Sullivan BD et al. Gender-associated differences in gene expression of the meibomian gland. Adv Exp Med Biol. 2002;506:459-A63.

95. Yamagami H, Schirra F, Liu M et al. Androgen influence on gene expression in the meibomian gland. Adv Exp Med Biol. 2002;506:477-481.

96. Steagall RJ, Cermak JM, Wickham LA et al. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sei. 1999;40: S2836.

97. Steagall RJ, Yamagami H, Wickham LA et al. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. Adv Exp Med Biol. 2002;506: 465-476.

98. Schirra F, Richards SM, Sullivan DA. Androgen influence on cholesterogenic enzyme mRNA levels in the mouse meibomian gland. Curr Eye Res. 2007 May;32(5):393-8.

99. Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. Exp Eye Res. 2006 Aug;83(2):291-6.

100. Richards SM, Yamagami H, Schirra F, Suzuki T, Jensen RV, Sullivan DA Sex-related effect on gene expression in the mouse meibomian gland.

101. Curr Eye Res. 2006 Feb;31(2):119-28.

102. Suzuki T, Schirra F, Richards SM, Treister NS, Lombardi MJ, Rowley P, Jensen RV, Sullivan DA. Estrogen's and progesterone's impact on gene expression- in the mouse lacrimal gland. Invest Ophthalmol Vis Sei. 2006 Jan;47(l):158-68.

103. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. J Clin Endocrinol Meta&.2000;85:4874-4882.

104. Sullivan BD, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human mebiomian gland secretions. Invest Ophthalmol Vis Sc/.2001;42:S39.

105. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. Arch Ophthalmol.2002; 120:1689-1699.

106. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. JAMA. 2001;286:2114-2119.

107. PharMetrics/NDC Health Information Services. Prevalence and treatment of dry eye in a managed care population. Draft Report. 2000.

108. Wirth H, Gloor M, Kimmel W. Influence of cyproterone acetate and estradiol on cell kinetics in the sebaceous gland of the golden hamster ear. Arch Dermatol Res. 1980;268:277-281.

109. Schafer G, Krause W. The effect of estradiol on the sebaceous gland of the hamster ear and its antagonism by tamoxifen. Arch Dermatol Res. 1985;277:230-234.

110. Sweeney TM, Szarnicki RJ, Strauss JS et al. The effect of estrogen and androgen on the sebaceous gland turnover time. J Invest Dermatol. 1969;53:8-10.

111. Strauss JS, Kligman AM, Pochi PE. The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands. J Invest Dermatol. 1962;39:139-155.

112. Sansone-Bazzano G, Reisner RM, Bazzano G. A possible mechanism of action of estrogen at the cellular level in a model sebaceous gland. J Invest Dermatol. 1972;59:299-304.

113. Saihan EM, Burton JL. Sebaceous gland suppression in female acne patients by combined glucocorticoid-oestrogen therapy.Br J Dermatol.1980; 103:139142.

114. Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland inhibition from combined glucocorticoid-estrogen treatment.Arch Dermatol.1976; 112:1108-1109.

115. Suzuki T, Sullivan BD, Liu M et al. Estrogen and progesterone effects on the morphology of the mouse meibomian gland. Adv Exp Med Biol. 2002; 506:483-488.

116. Suzuki T, Schaumberg DA, Sullivan BD et al. Do estrogen and progesterone play a role in the dry eye of Sjogren's syndrome? Ann NY Acad Sci. 2002;966: 223-225.

117. Suzuki T, Sullivan D. Influence of estrogen and progesterone on gene expression in the mouse meibomian gland. Submitted for publication 2004.

118. Matias JR, Malloy VL, Orentreich N. Synergistic antiandrogenic effects of topical combinations of 5 alpha-reductase and androgen receptor inhibitors in the hamster sebaceous glands. JInvest Dermatol. 1988;91:429-433.

119. Nuck BA, Fogelson SL, Lucky AW. Topical minoxidil does not act as an anti-androgen in the flank organ of the golden Syrian hamster. Arch Dermatol. 1987;123:59-61.5

120. Girard J, Barbier A, Lafille C Inhibition of testosterone metabolism and lipogenesis in animal sebaceous glands by progesterone. Arch Dermatol Res. 1980;269:281-290.

121. Smith JG, Brunot FR. Hormonal effects on aged human sebaceous glands. Acta Derm Venereol. 1961;41:61-65

122. Girard J, Barbier A, Lafille C Inhibition of testosterone metabolism and lipogenesis in animal sebaceous glands by progesterone. Arch Dermatol Res. 1980;269:281-290.

123. Hinks WM; Thody AJ, Shuster S. Proceedings: Effect of progesterone on sebaceous gland activity in the rat. J Endocrinol. 1975;64:48PAt9P.

124. Pal P, Bhattacharyya SP. Influence of progesterone on the activity of sebaceous gland in rat. Indian J Dermatol. 1985;30:1 1-19.4

125. Lely MA van der. The nature of the action of progesterone on the sebaceous gland of the rat.Dermatologica. 1966;133:452-455.

126. Bamford JT. Rosacea: current thoughts on origin. Semin Cutan Med Surg 2001; 20:199-206.

127. Barton K, Nava A, Monroy DC, Pflugfelder SC. Cytokines and tear function in ocular surface disease. Adv Exp Med Biol 1998; 438:461-469.

128. Huber-Spitzy V, Baumgartner I, Bohler-Sommeregger K, Grabner G.Blepharitis—a diagnostic and therapeutic challenge. A report on 407 consecutive cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 229:224-227 .

129. Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. Ophthalmology 1997; 104:1868-1874.

130. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear, film function. Cornea 1996; 15:110-119:

131. Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaides N, Smith RE. In vivo transillumination'biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction: A clinical study. Ophthalmology 1985; 92:1423-1426.

132. Zengin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balevi S, Endogru H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. Cornea 1995; 14:144146:

133. Lemp MA, Mahmood MA, Weiler HH. Association of, rosacea and keratoconjunctivitis sicca.Arch Ophthalmol 1984; 102:556-557.

134. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis.Ophthalmology 1982; 89:1173-1179.

135. McCulley JP, Dougherty JM. Bacterial aspects of chronic blepharitis.Trans Ophthalmol Soc UK 1986; 105:314-318.

136. Crow KD. Chloracne and its potential clinical implications.Clin Exp Dermatol 1981; 6:243-257.

137. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction.n.The role of keratinization in a rabbit model of MOD. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30:936-945.

138. Kanski J.J. Kliniche Ophthalmologie:Lehrbuch und Atlas/ 5 Auflage. — Munchen; Jena, 2003.-732 P149.' Thygeson P. The etiology and treatment of blepharitis: a study in military personnel.Military Surg 1946; 98:191-203.

139. Tetz MR, Klein U, Volcker HE, et al. Staphylococci-associated blepharo-kerato-conjunctivitis.Ophthalmologe 1997; 94:186-190.

140. Seal D, Picker L, Ramakrishnan M, Wright P. Role of staphylococcal toxin production in blepharitis. Ophthalmology 1990; 97:1684-1688:

141. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland-dysfunction.Am J Ophthalmol. 1982 Sep;94(3):383-7

142. Song CH, Choi JS, Kim DK, Kim JC. Enhanced secretory group II PLA2 activity in the tears of chronic blepharitis patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40:2744-2748.

143. Gouveia SM, Tiffany JM.Related Articles, Human tear viscosity: an interactive role for proteins and lipids. Biochim Biophys Acta. 2005 Dec 1; 1753(2): 155-63. Epub 2005 Sep 21.

144. Dougherty JM, McCulley JP.Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27:52-56.

145. Dougherty JM, McCulley JP.Bacterial Upases and chronic blepharitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27:486-491.

146. Seal DV, McGill JI, Jacobs P, Liakos GM, Goulding NJ. Microbial and immunological investigations of chronic non-ulcerative blepharitis and. meibomianitis.Br J Ophthalmol 1985; 69:604-611.

147. Groden LR, Murphy B, Rodnite J, Genvert GI. Lid flora in blepharitis.Cornea 1991; 10:50-53.

148. Shine W.E., McCulley Polar lipids in human meibomian gland secretions. Curr Eye Res. 2003 Feb;26(2):89-94.

149. Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. Arch Ophthalmol 1998; 116:849852.

150. Shine W.E., McCulley JP. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. Cornea 2000; 19:72-74.

151. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, Vargas JM, McCulley JP. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis.Br J Ophthalmol. 2006 Jul;90(7):856-60.

152. Shimazaki J, Goto E, M. O, Shimura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. Ophthamology 1998; 105:14851488.

153. Mathers WD, Lane JA. Meibomian, gland lipid, evaporation, and tear film stability. In: Sullivan DA, Stern ME, Tsuboota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB, eds. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2. New York: Plenum, 1998:349-360.

154. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. Ophthalmology 1996; 103:664-669

155. Gilbard JP. The diagnosis and management of dry eyes. Otolaryngol Clin North Am. 2005 Oct;38(5):871-85.

156. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33(10):2942-2950.

157. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye.Cornea 2000; 19:483-486.

158. Tomlinson A, Trees OR, Occhipinti JR. Tear production and evaporation in the normal eye. Ophthalmic Physiol Opt 1991; 11:44-47.

159. Bowman RW, Dougherty JM, McCulley JP. Chronic blepharitis and dry eyes.Int Ophthalmol Clin 1987; 27:27-35.

160. Stem ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye.Adv Exp Med Biol 1998; 438:643-651.

161. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. Prog Retinal Eye Res 1998; 17:565596

162. Mathers W. Why the eye becomes dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. CLAO J 2000; 26:159.

163. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes.CLAOJ. 1995;21:221-232

164. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea. 1998; 17:584589.

165. Wolff E. The Anatomy of the eye and orbit.- 4-th ed.- New York: Blakinston Co, 1954.- 491

166. Van Haeringen N.J: Clinical biochemistry of tears //Surv. Ophthalmol.-1981.- Vol.26, N.2:- P.84-96.

167. Sharma A. Energetics of corneal epithelial cell-ocular mucus-tear film interactions: Some surfase-chemical pathways of corneal defens //Biophis.Chem.-1993.- Vol.47, N1.- P.87-99

168. Lemp MA. The 1998 Castroviejo Lecture. New strategies in the treatment of dry-eye states.Cornea.1999; 18:625-632.

169. Hisatake K. Evaporation of water in a vessel. J Appl Physiol 1993; 73:73957401.

170. Kurihashi K, Yanagihara N, Honda Y. A modified Schirmcr test: the fine-thread method for measuring lacrimation. J Pedialr Ophthalmol. 1977:14:390 397.

171. Van Bijsterveld OP. Standardization of the lysozymc test for a commercially available medium.Its use for the diagnosis of the sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1974:91:432-434.

172. Mackie IA, Seal DV Diagnostic implications of tear protein profiles. Br J Ophthalmol 1984;68:321-324.

173. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy.Cornea 1997; 16:162-168.

174. Mathers WD, Binarao G, Petroll M. Ocular water evaporation and the dry eye. A new measuring device.Cornea 1993; 12:335-340.

175. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Human and rabbit lipid layer and interference pattern observations. Adv Exp Med Biol 1998; 438:305-308.

176. Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. Cornea 1994; 13:354-359.

177. Doane MG. Abnormalities of the structure of the-superficial lipid layer on the in vivo dry-eye tear film. Adv Exp Med Biol 1994; 350:489-493.

178. Prydal JI, Campbell FW.Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:1996-2005.

179. Prydal JI, Artal P, Woon H, Campbell FW.Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:2006-2011.

180. Shimazaki J, Goto E, M. O, Shimura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction, in patients with Sjogren syndrome. Ophthamology 1998; 105:14851488.

181. Lee SH, Tseng SC. Rose bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. Am J Ophthalmol 1997; 124:736-750.

182. Barton K, Nava A, Monroy DC, Pflugfelder SC. Cytokines and tear function in ocular surface disease. Adv Exp Med Biol 1998; 438:461-469.

183. Thakur A, Willcox MD. Cytokine and lipid inflammatory mediator profile of human tears during contact lens associated inflammatory diseases. Exp Eye Res 1998; 67:9-19.

184. Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjogren's syndrome. J Steroid Biochem Mol B/o/. 1997; 60:237-245. 7).

185. Gao J, Schwalb TA, Addeo J et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. Cornea. 1998:17:654-663.

186. Kirch W, Horneber M, Tamm ER. Characterization of meibomian gland innervation in the cynomolgus monkey (Macacafascicularis).Anat Embryo 1996; 193:365-375.

187. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea. 1998:17:584589.

188. Jones DT, Monroy D, Ji Z et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. Invest Ophthalmol VisSci. 1994;35:3493-3504.

189. Pflugfelder SC, Solomon A, Dursun D, Li DQ. Dry eye and delayed tear clearance: "a call to arms.". Adv Exp Med Biol. 2002; 506(Pt B):739-43.

190. Seal DV, McGill JI, Jacobs P, Liakos GM, Goulding NJ. Microbial and immunological investigations of chronic non-ulcerative blepharitis and meibomianitis Br J Ophthalmol. 1985 Aug;69(8):604-1

191. Liu SH, Tagawa Y, Prendergast RA, Franklin RM, Silverstein Secretory component of IgA: a marker for differentiation of ocular epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981 Jan;20(l): 100-9.

192. Calonge M. The treatment of dry eye. Surv Ophthalmol 2001; 45(suppl 2):S227~S239.

193. Fox RI. Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. Exp Opin Invest Drugs 2000; 9:2007-2016.

194. Howes JF. Loteprednol etabonate: a review of ophthalmic clinical studies. Pharmazie 2000; 55:178-183. 87

195. Stevenson D,Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of modcrate-to-severe dry eye disease: a doseranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology. 2000:107:967-974.

196. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction.Cornea. 2006 Feb;25(2):171-5.

197. Angelov O, Wiese A, Yuan Y, Andersen J, Acheampong A, Brar B. Preclinical safety studies of cyclosporine ophthalmic emulsion. Adv Exp Med Biol 1998;438:991-995.

198. Sail K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. Ophthalmology 2000; 107:631-639.

199. Tauber J\*. A dose-ranging clinical trial to assess the safety and efficacy of cyclosporine ophthalmic emulsion\* in patients with keratoconjunctivitis sicca.The Cyclosporine Study Group.Adv Exp Med Biol 1998; 438:969-972.88-90.

200. Tsubota K, Goto E, Fujita H et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. Br J Ophthalmol 1999:83:390-395.

201. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effect of antibiotics on\* the generation of reactive oxygen species. J Invest Dermatol 1986; 86:449—453. 93.

202. Pruzanski W, Greenwald RA, Street IP, Laliberte F, Stefanski E, Vadas P.Inhibition of enzymatic activity of phospholipases A2 by minocycline and doxycycline. Biochem Pharmacol 1992; 44:1165-1170.

203. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. Exp Eye Res 2001;73:449-459.

204. Barnhorst DA, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. Ophthalmology 1996; 103:18801883.

205. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. Eur J Clin Nutr 2003; 57:328-334. 99

206. Ambrosio RJ, Stelzner SK, Boerner CF, Honan PR, Mclntyre DJ. Nutrition and dry eye: the role of lipids. Rev Refrac Surg 2002; August:29-32.

207. Francois CA, Connor SL, Wander RC, Connor WE. Acute effects of dietary fatty acids on the fatty acids of human milk.Am J Clin Nutr 1998; 67:301-308.

208. Key JE. A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis.CLAOJ 1996; 22:209-212.

209. Weller R, Pattullo S, Smith L, Golden M, Ormerod A, Benjamin N. Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. J Invest Dermatol 1996; 107:327-331.

210. Greiner JV, Leahy CD, Glonek T, Heam SL, Auerbach D, Davies L. Effects of eyelid scrubbing on the lid margin. CLAO J 1999; 25:109-113.

211. E Goto, Y Monden, Y Takano, A Mori, S Shimmura, J Shimazaki, K Tsubota. Treatment of non-inflamed odstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. Br J Ophthalmol 2002;86:1403-1407

212. Rieger G. Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears. Ophthalmlogica 1990;201:206-12.

213. Tiffany JM. Lipid-containing eye drops letter. Ophthalmlogica 1991; 203:47-9.

214. E Goto et al. Castor Oil Eye Drops DMG. Ophthalmology V109, 11, 2002 P.2030-2034

215. Thiboutot DM, Gollnick HP. Treatment considerations for inflammatory acne: clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies J Drugs Dermatol. 2006 Sep;5(8):785-94.

216. Wolf JE .Potential anti-inflammatory effects of topical retinoids and retinoid analogues.Jr Adv Ther. 2002 May-Jun; 19(3): 109-18.

217. Elitsur Y, Neace C, Liu X, Dosescu J, Moshier JA. Vitamin A and retinoic acids immunomodulation on human gut lymphocytes Immunopharmacology. 1997 Jan;35(3):247-53.

218. Langmann T, Liebisch G, Moehle C, Schifferer R, Dayoub R, Heiduczek S, Grandl M, Dada A, Schmitz G. Gene expression profiling identifies retinoids as potent inducers of macrophage lipid efflux Biochim Biophys Acta. 2005 May 30;1740(2): 155-61.