

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА И АНТИОКСИДАНТА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

И.В. Жданович^{1,2}, А.С. Разгулин^{1,3}, В.В. Столярова¹, С.Л. Малиновская¹, Г.В. Рудакова¹, Н.Г. Чекалова¹, Р.Д. Лапшин¹, А.Р. Лобач¹, Жерард М. Акпекли¹,

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

² Международная клиника им. Б.И. Филоненко, «Визус 1»,

³ Фармацевтическая компания «Такеда», г. Н. Новгород

Столярова Валентина Васильевна – e-mail: valentina00@inbox.ru

В работе представлены результаты показателей пахиметрии, продукции слезной жидкости и динамического наблюдения клинических проявлений роговично-конъюнктивального ксероза при сочетанном применении дерината, эмоксипина и стиллавита в сопровождении стандартной терапии у пациентов с постоперационным роговично-конъюнктивальным ксерозом и на экспериментальной модели животных (кроликов) с воспроизведенным роговично-конъюнктивальным ксерозом. Выявлено, что указанная схема оказывает влияние на толщину роговицы, функцию слезообразования, уменьшая воспалительные проявления при терапии роговично-конъюнктивального ксероза.

Ключевые слова: роговично-конъюнктивальный ксероз, деринат, эмоксипин, стиллавит.

The results of pachymetry and dynamic observation of clinical manifestations corneal-conjunctival xerosis, the parameters of tear fluid production and, on an experimental animal model (rabbits) from the reproduced Corneal-conjunctival xerosis and patients with post operational corneal-conjunctival xerosis with concomitant use derinat, emoxipine, stillavit accompanied by traditional therapy. It was revealed that this scheme has an impact on corneal thickness, tear fluid production, reducing the inflammatory symptoms in the treatment corneal-conjunctival xerosis.

Key words: corneal conjunctival xerosis, derinat, emoxipin, stillavit.

Введение

В настоящее время роговично-конъюнктивальный ксероз (РКК, синдром «сухого глаза») является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний органов зрения. По данным различных источников примерно двадцать пять процентов пациентов, которые проходят офтальмологическое обследование, имеют симптомы РКК, что делает его растущей проблемой общественного здравоохранения, влияющей на качество жизни пациентов [1]. В 2007 году международный семинар «сухого глаза» (РОС) определил синдром «сухого глаза» (ССГ) как «многофакторное заболевание, вызывающее ощущение дискомфорта, нарушение зрения, нестабильность слезной пленки с потенциальным повреждением переднего отрезка глаза». При этом происходит увеличение осмолярности слезной пленки, что сопровождается воспалением переднего отрезка глаза. РКК может развиваться как следствие проявления побочного действия общих анестетиков, кроме того при операционных вмешательствах на различных слоях роговицы происходит нарушение слезной пленки ее поверхности [2, 3, 4]. Это в свою очередь провоцирует развитие состояния, связанного с недостаточной слезопродукцией. Пациент начинает испытывать дискомфорт и раздражение в глазах, что может снижать зрительный эффект операции. Терапия синдрома «сухого глаза» предусматривает назначение препаратов, которые эффективно восстанавливают слезопродукцию и репарацию эпителия переднего отрезка глаза [5, 6]. Эффективность терапии может быть объективно оценена при использовании различных экспериментальных моделей воспроизведения РКК с воздействием ряда факторов, вызывающих повреждение конъюнктивы и роговицы [7, 8]. В основе этого и лежат основные положения исследования, отраженные в настоящей работе.

Цель исследования: на основании данных пахиметрии и показателей слезопродукции провести сравнительный анализ результатов терапии синдрома «сухого глаза» с использованием стандартной терапии и сочетанного применения дерината, эмоксипина и стиллавита в сопровождении стандартной терапии у пациентов и на экспериментальной модели животных с РКК.

Задачи исследования: создать модифицированную фармакологическую экспериментальную модель РКК, оценить влияние комплексной терапии с сочетанным применением дерината, эмоксипина и стиллавита на динамику клинических проявлений РКК, толщину центральной части роговицы, слезопродукцию в эксперименте и у пациентов, страдающих РКК.

Материал и методы

Исследование включало два этапа. На первом этапе проведено исследование биопроб и результатов пахиметрии, полученных от 8 кроликов (16 глаз) породы «Советская шиншилла» с экспериментально воспроизведенным РКК. Животные находились на протяжении всего эксперимента в виварии Нижегородской государственной медицинской академии. Общая анестезия с целью воспроизведения РКК осуществлялась введением анестетика рометар (Bioveta, Чешская Республика) в дозе 5,0 мг/кг и механического нарушения целостности роговицы. Группы были рандомизированы по возрасту, полу, весу ($p > 0,05$). Исследование было одобрено Этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии, протокол № 13 от 5 ноября 2015 г. При проведении исследования соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в

Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.). Согласно дизайну исследования были выделены следующие экспериментальные группы: группа сравнения (4 кролика, 8 глаз), получавшая стандартную терапию: местно тобрадекс, препарат натуральной слезы; основная группа (4 кролика, 8 глаз), получавшая деринат, эмоксипин, стиллавит в сопровождении стандартной терапии. Между инстилляциями препаратов соблюдались временные интервалы, исключающие их фармацевтическое взаимодействие. Для измерения толщины роговой оболочки применялся «Pachymeter UP-1000» (диапазон измерения 0,2–1,3 мм, частота 11 МГц, 33 точки измерения, 5 боксов памяти в каждой точке). Объектами исследования явились: данные пахиметрии, образцы биопроб слезной жидкости, полученные в первые сутки, через 1, 2, 3, 4 недели после начала лечения. Забор слезы был произведен из нижнего конъюнктивального свода глаза при отсутствии стимуляции слезообразования. Биопробы слезной жидкости помещались в пробирки Эппендорфа (2 мл).

На втором этапе в исследование были включены пациенты 45–65 лет после рефракционной операции LASIK при РКК, выявленном на основании: анамнеза, биомикроскопии век, конъюнктивы и роговицы, тестов на слезопродукцию. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), одобрено Этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии, протокол № 13 от 5 ноября 2015 г. Группы, выделенные согласно дизайну исследования: группа сравнения, пациенты, получавшие стандартную терапию (n=20; 40 глаз), основная (n=20; 40 глаз), получавшая стиллавит, деринат и эмоксипин в сопровождении стандартной терапии. Между инстилляциями препаратов соблюдались временные интервалы, исключающие их фармацевтическое взаимодействие. Объектами исследования явились: данные пахиметрии, образцы биопроб слезной жидкости, полученные в первые сутки, через 1, 2, 3 и 4 недели после начала лечения. Функцию слезных желез оценивали с помощью пробы Ширмера I (мм/5 мин) и пробы Норна

(с использованием 0,2% раствора флюоресцеина натрия, с). Пахиметрия проводилась с применением «Pachymeter UP-1000».

Результаты и их обсуждение

При экспериментально воспроизведенном роговично-конъюнктивальным ксерозе у кроликов обеих групп отмечались специфические поведенческие реакции, указывающие на дискомфорт, болезненность, чувство инородного тела в глазу, выражавшиеся в светобоязни, боязни инстилляций препаратов. Объективно было выявлено наличие воспалительных инъекций, отека, покраснения конъюнктивы и роговицы (рис. 1). На основании диагностических тестов – проба Ширмера I (мм/мин), было обнаружено изменение показателей слезопродукции, что свидетельствовало о наличии РКК и явилось основанием для включения их в исследование. По данным результатов теста Ширмера I у всех кроликов в первые сутки наблюдалось резкое увеличение и затем постепенное снижение суммарной слезопродукции, что характерно для развивающегося РКК при недостоверном межгрупповом статистическом различии (p>0,05) (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Динамика показателей слезопродукции при экспериментально воспроизведенном роговично-конъюнктивальном ксерозе

№ животного	Время									
	1-е сутки		1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	-	-	+	+	+	+	0	+	+	+
2	-	-	+	+	+	0	+	+	+	+
3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	0
4	0	-	+	+	+	+	+	+	+	+
5	-	-	+	+	-	-	-	-	0	-
6	-	-	+	+	-	-	-	-	0	+
7	-	-	+	+	-	-	-	-	0	0
8	0	-	+	+	-	-	+	-	+	+

Примечание: «-» – уменьшение слезопродукции; «+» – увеличение слезопродукции; «0» – без изменения.

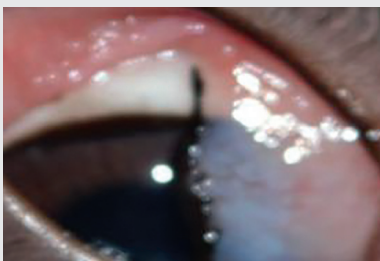


РИС. 1.
Данные фоторегистрации кролика основной группы с экспериментально воспроизведенным роговично-конъюнктивальным ксерозом при проведении обследования до начала терапии: выявлены отек, покраснение и воспалительные инъекции, дефекты эпителия.



РИС. 2.
Данные фоторегистрации кролика группы сравнения при проведении контрольного обследования через четыре недели после начала терапии: уменьшение воспалительных инъекций, отека.

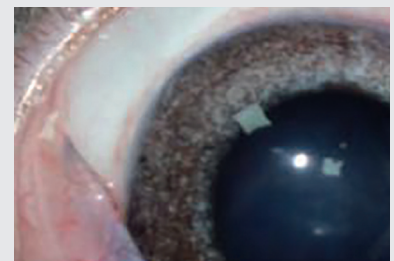


РИС. 3.
Данные фоторегистрации кролика основной группы при проведении контрольного обследования через четыре недели после начала терапии, выявлено: остаточные воспалительные инъекции.

При исследовании слезопродукции после проведенной терапии было выявлено изменение слезообразования в основной группе и группе сравнения. При исследовании биопроб теста Ширмера I, проведенном на второй, третьей и четвертой неделе, выявилась разнонаправленная динамика функции слезообразования при достоверном статистическом различии ($p < 0,05$) у животных основной группы и группы сравнения. При этом более значительное увеличение функции слезопродукции было выявлено в основной группе (таблица 1), так же, как и уменьшение воспалительных проявлений (рис. 3).

В группе сравнения по данным контрольного обследования было выявлено более замедленное восстановление показателей слезопродукции, отмечались остаточные конъюнктивальные инъекции, свидетельствующие о воспалении (рис. 2), наблюдались поведенческие реакции, являющиеся следствием субъективного дискомфорта, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету, изменению интенсивности движения воздуха и негативной реакцией на закапывание препаратов.

При анализе результатов пахиметрии в первые сутки воспроизведения РКК данные толщины роговицы были однородны в основной группе и группе сравнения (таблица 2). В ходе терапии была выявлена разнонаправленная динамика показателей толщины роговицы основной группы и группы сравнения. При этом на четвертой неделе после начала терапии в основной группе наблюдалось более выраженное увеличение толщины центральной ча-

сти роговицы при достоверном статистическом различии ($p = 0,05$).

При обследовании пациентов до начала терапии в обеих группах отмечались жалобы на дискомфорт в глазу при выраженном слезотечении, повышение чувствительности глаз к неблагоприятным факторам внешней среды и инстилляциям глазных капель. При этом выявлялись изменения показателей суммарной слезопродукции и времени разрыва пре-корнеальной слезной пленки на основании результатов диагностических тестов: пробы Ширмера I (мм/5 мин) и Норна (с), свидетельствующие о нарушении функции слезообразования. В этот период пациенты были обследованы.

Результат пахиметрии пациентов, проведенной на первой неделе, выявил значительное уменьшение толщины центральной части роговицы (таблица 3). При этом у всех пациентов, страдающих РКК, выявлялась эпителиопатия, умеренная воспалительная инъекция глазного яблока, гиперемия конъюнктивы и век при субъективном дискомфорте, чувстве инородного тела, покалывания в глазах.

При контрольном обследовании через четыре недели процессы восстановления роговицы и слезной пленки были наиболее выражены в основной группе и коррелировали с данными слезообразующей функции: пробы Ширмера I и Норна ($p < 0,01$) при достоверном статистическом различии с показателями до начала терапии и динамикой проявления клинических симптомов РКК. При анализе показателей пахиметрии основной группы, проведенном через четыре недели, выявилось статистически значимое увеличение толщины центральной части роговицы по сравнению с показателями группы сравнения при $p = 0,05$ (таблица 3).

Закключение. На созданной модифицированной фармакологической модели животных был воспроизведен в эксперименте роговично-конъюнктивальный ксероз и исследованы его клинические проявления, динамика слезопродукции и результаты пахиметрии экспериментальных животных при применении комплексной терапии, включающей иммуномодулятор и антиоксидант.

При контрольном исследовании результатов пахиметрии экспериментальной основной группы и у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое увеличение толщины центральной зоны роговицы по сравнению с показателями группы сравнения.

Сравнительный анализ результатов терапии в эксперименте и у пациентов, страдающих роговично-конъюнктивальным ксерозом, показал, что сочетанное применение дерината, эмоксипина и стиллавита в комплексной терапии РКК уменьшает воспалительные проявления конъюнктивы и повышает функцию слезообразования.

ТАБЛИЦА 2.

Динамика показателей пахиметрии при экспериментальном воспроизведенном роговично-конъюнктивальном ксерозе

Время									
1-е сутки		1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя	
OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Основная группа									
381,5 ±4,2	381,5 ±3,0	322,5 ±2,2	326,3 ±1,9	346,0 ±2,0	348,8 ±3,7	374,8 ±3,1	373,8 ±3,8	418,3* ±6,4	413,3* ±2,1
Группа сравнения									
384,8 ±3,5	385,3 ±3,2	322,3 ±1,3	322,8 ±0,8	343,0 ±1,3	399,8 ±0,4	339,8 ±1,3	340,0 ±0,4	350,3* ±2,3	353,0* ±2,0

Примечание: * доверительная вероятность $\alpha = 0,95$ ($p = 0,05$) при межгрупповом сравнении.

ТАБЛИЦА 3.

Динамика показателей пахиметрии пациентов с роговично-конъюнктивальным ксерозом

Время									
1-е сутки		1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя	
OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Основная группа									
301,4 ±0,6	302,1 ±0,5	301,4 ±0,6	302,1 ±0,5	421,0 ±0,9	422,1 ±0,8	537,7 ±3,8	540,3 ±3,9	616,5* ±1,6	616,6* ±1,4
Группа сравнения									
303,6 ±0,5	303,7 ±0,6	303,6 ±0,5	303,7 ±0,6	303, ±0,7	303,9 ±0,5	417,4 ±1,4	417,9 ±1,6	502,4* ±2,0	500,2* ±2,1

Примечание: * доверительная вероятность $\alpha = 0,95$ ($p = 0,05$) при межгрупповом сравнении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза. Современные методы диагностики в офтальмологии: Сб. науч. статей. М. 2006. С. 412.
Maychuk D.Yu. Patogeneticheskaya rol' vospaleniya v formirovaniy vtorichnogo sukhogo glaza. Sovremennyye metody diagnostiki v oftal'mologii: Sb. nauch. statey. M. 2006. S. 412.
2. Michael A. Lemp, Benjamin D. Sullivan, Leslie A. Crews. Biomarkers in Dry Eye Disease Journal: European Ophthalmic Review. 2012. № 6 (3). P. 157-163.
3. Жданович И.В., Разгулин А.С., Столярова В.В., Рудакова Г.В., Малиновская С.В. Применение метода оптической когерентной томографии

в комплексной сравнительной оценке результатов терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. Медицинский альманах. 2016. № 2 (42). С. 159-162.

Zhdanovich I.V., Rasgulin A.S., Stolyarova V.V., Rudakova G.V., Malinovskaia S.L. *Primenenie metoda opticheskoy kogerentnoy tomografiji v complexnoj sravnitel'noj ozenke rezultatov terapii posleoperacionnogo tranzitnogo rogovichno-con'junctival'nogo xeroza. Medicinsky Al'manah. 2016. № 2 (42). S. 159-162.*

4. Жданович И.В., Разгулина А.С., Столярова В.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. Медицинский альманах. 2016. № 1 (41). С. 89-92.

Zhdanovich I.V., Rasgulin A.S., Stolyarova V.V. *Patogeneticheskie osnovy terapii posleoperacionnogo tranzitnogo rogovichno-con'junctival'nogo xeroza. Medicinsky Al'manah. 2016. № 1 (41). S. 89-92.*

5. Разгулин А.С., Жданович И.В., Столярова В.В., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р. Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным

фармакоэкономического анализа и экспериментальной модели. Уральский медицинский журнал. 2016. № 11 (144). С. 46-49.

Razgulin A.S., Zhdanovich I.V., Stolyarova V.V., Lapshin R.D., Lobach A.R. *Obosnovaniye kompleksnoj terapii sindroma «suhogo glaza» po dannym farmakoeconomicheskogo analiza i experimental'noj modeli. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2016. № 11 (144). S. 46-49.*

6. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: «Левша», 2003. 119 с.

Brgzhevsky V.V., Somov E.E. *Rogovichno-con'junctival'ny xeroz (diagnostika, klinika, lechenie). SPb.: «Levsha», 2003. 119 s.*

7. Vasilis Achtsidis, Eleftheria Kozanidou Dry Eye and Clinical Disease of Tear Film, Diagnosis and Management European Ophthalmic Review. 2014. № 8 (1). P. 17-22.

8. Mohammad-Ali Javadi, Sepehr Feizi. Dry Eye Syndrome. J Ophthalmic Vis Res. 2011. Jul. Vol. 6 (3). P. 192-198.



УДК: 617.7-007.681-089.844-074

Код специальности ВАК: 14.01.07

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННОГО ИМПЛАНТА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМЫ

М.В. Радайкина, Е.В. Карлова, А.В. Золотарев,

ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского»

Радайкина Мария Владимировна – e-mail: Maria-lmv@mail.ru

Проведен анализ результатов имплантации дренажа Molteno-3 пациентам с рефрактерной глаукомой. Были прооперированы 46 пациентов (46 глаз) в возрасте от 33 до 87 лет. Для имплантации использовалась модель с размером площадки 175 мм². Среди осложнений раннего послеоперационного периода наиболее часто встречалась отслойка сосудистой оболочки (17,4%). В общем частота осложнений раннего послеоперационного периода составила 21,7%. Гипотензивный эффект был достигнут в 82,6% случаев.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, дренаж, хирургическое лечение.

We performed the analysis of first results of Molteno-3 drainage implantation in patients with refractory glaucoma. 46 patients (46 eyes) aged from 33 to 87 years was operated. We used model 3 with 175 mm² to implant. The most frequently complication of early postoperative period was choroidal detachment (17,4%). In general, the frequency of complications of early postoperative period was 21,7%. The hypotensive effect was achieved in 82,6% of cases.

Key words: refractory glaucoma, drainage, surgery.

Введение

Лечение рефрактерной глаукомы является одной из актуальных проблем современной офтальмологии. Под рефрактерными понимают устойчивые к традиционному лечению формы глаукомы, такие как вторичная (травматическая, увеальная, неоваскулярная), ранее оперированная первичная глаукома и некоторые другие формы. Характерной особенностью рефрактерной глаукомы является раннее избыточное рубцевание путей оттока внутриглазной жидкости, созданных в ходе традиционных хирургических вмешательств [1, 2].

Одним из способов лечения рефрактерной глаукомы является применение циклодеструктивных операций, в частности диодной циклофотокоагуляции. Эффективность эндоскопической циклокоагуляции составляет от 17 до 43%. Трансклеральная циклофотокоагуляция показывает более высокую эффективность, которая в первый год составляет от 55 до 92%, однако на второй год эффективность вмешательства снижается до 27,7%, в связи с чем данные операции приходится повторять. Кроме того, циклодеструктивные операции могут сопровождаться такими осложнениями,

как транзитная гипертензия, болевой синдром после вмешательства, требующий применения анальгетиков, воспалительные реакции, гифема, гемофтальм, симпатическая офтальмия, гипотония и субатрофия глазного яблока, некоторые авторы отмечают потерю зрительных функций у 41% пациентов. Таким образом, циклодеструктивные вмешательства целесообразно рекомендовать после неудачной шунтирующей операции, при невозможности проведения хирургического вмешательства по состоянию здоровья и при лечении терминальной болящей глаукомы [3].

Эффективность классической трабекулэтомии при рефрактерной глаукоме в первый год после операции составляет 20%. Применение антимагнетиков может улучшить результат хирургии до 56% [3], однако, риск осложнений, обусловленных действием препаратов, заставляет применять их с осторожностью и строго по показаниям [4, 5]. Еще одним способом повышения эффективности гипотензивных хирургических вмешательств является использование дренажей. В зависимости от материала антиглаукомные дренажи делятся на ауто-, алло- и