

Дутчин Игорь Владимирович

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСИМЕРЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ  
МИОПИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ  
РЕГЕНЕРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В РОГОВИЦЕ

14.00.08. – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Красноярск

2007

Работа выполнена в Хабаровском филиале ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика  
С.Н. Федорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ»

Научный руководитель: академик РАЕН, заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Егоров Виктор Васильевич**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Шатилова Римма Ивановна**  
кандидат медицинских наук  
**Гетто Олег Геннадьевич**

Ведущее учреждение: Новосибирский государственный медицинский  
университет

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета  
Д 208.037.02 при ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального  
агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрава» по адресу: 660022, г.  
Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Красноярская государственная  
медицинская академия».

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Л.В. Кочетова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В последние годы наиболее популярным методом коррекции миопии стали эксимерлазерные операции. Это обусловлено их высокой эффективностью и достаточной безопасностью (А.Д. Семенов, 1994; И.М. Корниловский, 1995; В.В. Куренков, 2002; N. Kasetsuwan, 2000). Лидирующие позиции методов ФРК и LASIK на современном этапе подтверждаются большим количеством (более 1 млн.) ежегодно выполняемых операций в мире, достаточной их безопасностью и высокой эффективностью (Е.П. Тарутта, 2002; Э.Н. Эскина, 2002). Вместе с тем, на сегодняшний день даже самая совершенная техника выполнения ФРК и LASIK не может гарантировать абсолютно прозрачного заживления роговицы и высокого качества зрения (КЗ) (К.Б. Першин, 2001; Е.В. Смиренная, 2002; О.А. Румянцева, 2003).

Среди возможных причин нарушения оптических свойств роговицы и снижения качества зрения особое место занимают регенераторные осложнения: образование раннего и позднего субэпителиального флера после ФРК, врастание эпителия и интрастромальный флер после LASIK, помутнение и микродефекты новообразованного эпителия. Частота этих осложнений, по данным разных авторов, варьирует от 1,3 до 25% случаев (В.В. Куренков, 2000; О.А. Румянцева, 2002; H.V. Gimbel, 1995; I. Lipshitz, 1997). Несмотря на разнообразие научных подходов к их изучению, проблема неудовлетворительной регенерации роговицы после рефракционных операций остается пока нерешенной. До сих пор четко не определено место регенераторных нарушений в структуре причин, снижающих качество зрения после проведения ФРК и LASIK, недостаточно изучены патогенетические механизмы их возникновения, нет объективных способов прогнозирования и эффективного предупреждения этих нарушений.

Известно, что направленность регенераторных реакций в любой ткани, в том числе, и в роговице, определяют иммуномодуляторы (Б.В. Пинегин, 1996; M.F. Cordeo, 2000; J. Oppenheim, 2000). Среди них наибольшее значение имеют про- (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительный (IL-4) цитокины (Н.Ю. Громыхина, 1997; Е.А. Лукина, 1998; M. Eukuda, 1997). При физиологическом течении процессов регенерации локальное содержание данных иммуноцитокинов в очаге повреждения обычно тонко сбалансировано. При нарушениях их равновесия в регенерирующей ткани возникают патологические сдвиги, и восстановительный процесс биохимически и морфологически приобретает дисадаптивную и апоптогенную направленность (А.А. Ярилин, 1997; А.С. Симбирцев, 2002).

Считается, что ультрафиолетовое излучение эксимерного лазера является индуктором иммуноцитокиновых изменений, которые могут негативно повлиять на регенерацию роговицы (W. Forster, 1993). В связи с изложенным, иммунологический подход к изучению патогенеза регенераторных осложнений, разработка методов их прогнозирования и предупреждения после эксимерлазерной коррекции миопии представляются нам весьма перспективными.

### **Цель работы:**

Изучение клинико-иммунологических особенностей регенерации роговицы при коррекции миопии методами ФПК и LASIK для обоснования принципов прогнозирования и профилактики ее нарушений.

### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ качества зрения после проведения операций ФПК и LASIK у больных с миопией и определить роль регенераторных осложнений в нозологической структуре причин его снижения.
2. Изучить клинические особенности послеоперационной регенерации роговицы во взаимосвязи с качеством зрения и выявить факторы риска в прогнозе развития регенераторных нарушений.
3. Изучить в динамике послеоперационного периода после ФПК и LASIK показатели провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов в слезной жидкости и определить их влияние на течение регенераторных процессов в роговице.
4. Разработать новую технологию прогнозирования и способы профилактики регенераторных нарушений в роговице после операций ФПК и LASIK при миопии.
5. Оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия методами иммуномодуляции у пациентов, имеющих риск возникновения регенераторных нарушений.

### **Научная новизна исследования:**

Впервые после коррекции миопии методами ФПК и LASIK выявлено три клинических типа регенерации роговицы: адаптивный, пролонгированный, дисадаптивный, и установлена прямая зависимость качества зрения от клинического типа послеоперационной регенерации роговицы.

Впервые дана характеристика и проанализирована динамика изменений цитокинового профиля слезной жидкости после проведения ФПК и LASIK у пациентов с миопией, а также выявлена сопряженная взаимосвязь между клиническими типами регенерации роговицы и особенностями ее иммунологических изменений.

Установлено наличие трех вариантов локального иммунного ответа при фоторефракционных операциях: компенсаторный, гиперреактивный и гипореактивный.

Выявлены факторы риска развития регенераторных нарушений в роговице при коррекции миопии методами ФПК и LASIK.

На основании математического критерия информативности разработан диагностический алгоритм, позволяющий повысить качество отбора пациентов к рефракционным операциям, прогнозировать характер течения регенерации роговицы и определять тактику послеоперационного ведения лиц с риском ее нарушения.

Впервые определено место иммуномодуляторов в системе лечебно-профилактических мероприятий после выполнения операций ФПК и LASIK у пациентов с миопией: аралии маньчжурской, дерината и суперлимфа.

### **Практическая значимость работы:**

Предложены и внедрены в клиническую практику способы лечения роговичных осложнений в фоторефракционной хирургии (Патент РФ № 2284822) и прогнозирования роговичных осложнений после фоторефракционной кератэктомии (Патент РФ 2288632).

Выделены иммунологические тесты, повышающие объективность прогнозирования регенераторных нарушений у пациентов с миопией после выполнения ФПК и LASIK и подтверждающие необходимость проведения послеоперационной иммуномодуляции.

Даны рекомендации по использованию в системе превентивных лечебных мероприятий у пациентов с риском регенераторных нарушений дерината, аралии маньчжурской и суперлимфа. Внедрение их в практику рефракционной хирургии позволило оптимизировать характер течения регенераторных процессов в роговице и уменьшить частоту возникновения их нарушений.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Качество зрения у больных с миопией после ФПК и LASIK взаимосвязано с клиническими особенностями течения регенерации роговицы.
2. На регенераторные процессы в роговице после рефракционных операций ФПК и LASIK при миопии оказывают влияние факторы риска и изменение иммуноцитокинового профиля слезной жидкости.
3. Методика прогнозирования процессов заживления роговицы после ФПК и LASIK осуществляется на основании показателей гомеостатического резерва роговицы и иммунологической константы соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости.
4. Новые подходы с использованием лекарственных препаратов, нормализующих иммуноцитокиновый профиль слезной жидкости (аралия маньчжурская, деринат и суперлимф) оптимизируют регенераторные процессы в роговице при риске их нарушения в послеоперационном периоде.

### **Внедрение результатов исследования:**

Материалы диссертационной работы внедрены в практику рефракционного отделения Хабаровского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава», а также в тематику лекционных и практических занятий факультета усовершенствования врачей

Дальневосточного Государственного медицинского университета и Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Министерства здравоохранения Хабаровского края.

**Личный вклад автора** состоит в разработке диагностической схемы-алгоритма для прогнозирования нарушений регенерации роговицы после эксимерлазерной коррекции миопии, реализации основных этапов исследования, сборе и систематизации материала, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

#### **Апробация работы:**

Основные положения работы были представлены на: заседаниях краевого научно-практического общества офтальмологов Приамурья (г. Хабаровск, 11 апреля 2002); научно-практическом семинаре офтальмологов (г. Благовещенск, 2004); региональной научно-практической конференции офтальмологов Дальнего Востока (г. Владивосток, 2004); юбилейной научно-практической конференции, посв. 15-летию Хабаровского филиала «ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава» (Хабаровск, 2006); совместном заседании кафедры глазных болезней ДВГМУ, Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края и офтальмологов Хабаровского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава» (Хабаровск, 12 октября 2006).

#### **Публикации :**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 2 в центральной печати. Получено 2 патента РФ на способы лечения роговичных осложнений в фоторефракционной хирургии и прогнозирования роговичных осложнений после фоторефракционной кератэктомии.

#### **Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии, включающей 290 источников, из которых 193 - отечественных и 97 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 23 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе отделения лазерной рефракционной хирургии Хабаровского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава» и ЦНИЛ ДВГМУ. Исследования состояли из общепринятых методов, обязательных для определения целесообразности и объема лазерной коррекции зрения: выявление жалоб и изучение анамнеза, проверка остроты зрения без коррекции и с оптимальной очковой коррекцией, авторефрактометрия на узком и широком зрачке, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, периметрия, а также компьютерная кератотопография роговицы.

Для решения поставленных в работе задач необходимыми явились дополнительные офтальмологические и иммунологические исследования. С целью объективного анализа качества зрения, являющегося универсальным показателем эффективности фоторефракционных операций, пациентов тестировали по специально разработанной нами анкете, включающей в себя количественную оценку субъективных зрительных ощущений пациента, биомикроскопических изменений новообразованного эпителия и роговичной стромы, степени потери некорректируемой остроты зрения и регресса рефракционного эффекта. Среднестатистическую оценку КЗ выражали в баллах: 5,0 - 4,7 баллов соответствовало отличному, 4,6 - 4,0 – хорошему, 3,9 - 3,0 – удовлетворительному и менее 3 баллов - неудовлетворительному результатам операции. За вариант нормы было взято КЗ в диапазоне от 5,0 до 4,7 баллов (в среднем  $4,9 \pm 0,05$  баллов), полученное в процессе тестирования 30 практически здоровых лиц с эметропической рефракцией.

Для характеристики коэффициента гомеостатических резервов (КГР) роговицы, необходимых для проведения процедуры прогнозирования ее регенерации, проводилась нагрузочная вакуум-проба (Т.Н. Диденко, 2001). Клиническими критериями послеоперационной регенерации роговицы явились: сроки завершения эпителизации; состояние новообразованного эпителия и роговичной стромы; сроки восстановления нормального порога чувствительности роговицы (ПЧР), измеряемого с помощью модифицированного альгизиметра (Т.Н. Диденко, 2001); время разрыва слезной пленки (ВРСП) (проба Норна) (А.А. Киваев, 2000).

Иммунологические методы включали в себя определение в СЖ содержания провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов с использованием тест-систем ЗАО «БиоХимМак». При выборе направления исследований принимались во внимание данные литературы о ведущей роли местного иммунологического дисбаланса в патогенезе регенераторных нарушений. Для его выявления дополнительно рассчитывался индекс воспалительной активности (ИВА), представленный константой соотношения суммарного уровня двух провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  к их основному антагонисту - противовоспалительному цитокину IL-4.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере Pentium IV с использованием статистических программ Excel-5 и критерия Стьюдента.

### **Общая характеристика клинического материала**

Клинический материал представлен результатами обследования 724 человек (1448 глаз). Возраст пациентов составлял от 19 до 42 лет (в среднем  $30,1 \pm 3,4$  лет). Из всей группы обследованных было прооперированно по поводу миопии 669 пациентов (1338 глаз): методами ФРК - 375 чел. (750 глаз) и LASIK - 294 чел. (588 глаз). Исходная степень миопии у них

варьировала от 2 до 12 (в среднем  $5,75 \pm 0,23$  дптр.) Остальные 55 чел. (110 глаз) имели эмметропическую рефракцию и составляли группы контроля.

Операции выполнялись на эксимерлазерной установке «Микроскан 2000» по технологии, принятой в ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава».

Работа является комплексным клинико-иммунологическим исследованием и включает в себя несколько взаимосвязанных направлений:

1. Проведение многофакторного анализа причин снижения качества зрения и сопоставление его с клиническими особенностями послеоперационной регенерации роговицы у 240 пациентов (480 глаз). Из них оперированных методом ФРК - 120 чел. (240 глаз), LASIK - 120 чел. (240 глаз) и 30 чел. (60 глаз) - в качестве контроля с эмметропической рефракцией.
2. Анализ факторов риска в прогнозе развития регенераторных осложнений в роговице: 100 чел. (200 глаз), из них с нормальными регенераторными процессами - 56 чел. (112 глаз) и 44 чел. (88 глаз) - с различными нарушениями в процессе регенерации роговицы.
3. Изучение изменений иммуноцитокинового профиля слезной жидкости в динамике послеоперационной регенерации роговицы и выявление иммунологических критериев, характерных для ее физиологического и патологического течения 104 чел. (208 глаз) с миопией. Из них оперированных методом ФРК - 64 чел. (128 глаза), LASIK - 40 чел. (80 глаз) и 25 чел. (50 глаз) - офтальмологически и соматически здоровых лиц контрольной группы.
4. Разработка диагностической технологии для прогнозирования риска регенераторных нарушений и определения лечебной тактики, направленной на повышение качества регенерации - 168 чел. (336 глаз).
5. Оценка клинической эффективности послеоперационного применения иммуномодулирующей терапии - аралии маньчжурской, дерината и суперлимфа: 57 чел. (114 глаз) с риском регенераторных нарушений.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Анализ качества зрения и причин его снижения после рефракционных операций по поводу миопии**

Для объективной оценки качества зрения анкетное тестирование пациентов проводилось через 12-18 месяцев (в среднем  $15,2 \pm 3,0$  мес.) после эксимерлазерной коррекции миопии, так как в эти сроки можно говорить об окончательной эффективности проведенных фоторефракционных

операций (Г.М. Соловьева, 2001). Исследования показали, что качество зрения у оперированных пациентов варьировало от 5,0 до 2,9 баллов.

У 204 пациентов (85,0%) была выявлена самая высокая оценка качества зрения (в среднем  $4,8 \pm 0,05$  баллов), соответствующая отличному результату операции. У них на заключительном этапе наблюдения были зарегистрированы наиболее высокие показатели остроты зрения – ( $0,88 \pm 0,19$ ). Все пациенты отмечали полную удовлетворенность достигнутым качеством зрения в результате операции.

Хорошую оценку качества зрения (в среднем  $4,45 \pm 0,02$  баллов) имели 22 пациента (9,2%). Некорригированная острота зрения при этом оказалась достаточно высокой и в среднем равной  $0,83 \pm 0,16$ . Вместе с тем у 13 пациентов этой группы были отмечены жалобы на периодическое зрительное утомление и эпизодическое возникновение зрительных расстройств, связанных с глэр- и галозэффектами; 9 человек предъявляли жалобы на появление преходящих, субъективных окулярных реакций, которые являлись клиническим выражением симптоматического синдрома сухого глаза (ССГ) легкой степени тяжести. Его развитие нами расценивалось как следствие повреждающего воздействия эксимерного излучения на нервно-рецепторный аппарат роговицы и механизмы, определяющие взаимодействие эпителия и слезной пленки (О.А. Румянцева, 2002; Д.Ю. Майчук, 2004).

Удовлетворительная оценка качества зрения ( $3,5 \pm 0,06$  баллов) была обнаружена у 13 чел. (5,4%). Показатели остроты зрения у них оказались худшими и в среднем составили  $0,73 \pm 0,15$ . К удовлетворительному результату операции у данных пациентов привели: морфологические изменения новообразованного эпителия (5 чел., 10 глаз); последствия субэпителиальной фиброплазии после ФРК (3 чел., 6 глаз) и перенесенного DLK после LASIK (1 чел., 2 глаза); постоянные жалобы пациентов на дискомфорт и сухость глаз при отсутствии изменений со стороны эпителия роговицы (2 чел., 4 глаза); зрительные расстройства, связанные с оптическими аберрациями (2 чел., 4 глаза).

Неудовлетворительная оценка качества зрения (2,9 баллов) была выявлена только у одного пациента (0,4%) после ФРК. Некорригированная острота зрения у него на обоих глазах составила 0,6 и 0,65. Основной причиной резкого снижения качества зрения у этого пациента явилась остаточная фиброплазия роговицы, приведшая к потере некорригированной остроты зрения на 0,2 с регрессом рефракционного эффекта на 1,5 дптр.

Полученные нами данные о качестве зрения пациентов после фоторефракционных операций соответствовали накопленному клиническому опыту проведения подобных операций другими авторами (К.Б. Першин, 2001; Т.Э. Азербайев, 2001). Принимая во внимание, что согласно нашим исследованиям, к снижению качества зрения у пациентов после эксимерлазерной коррекции миопии в основном приводили причины, напрямую связанные с проблемой

регенерации роговицы, представлялось целесообразным проанализировать и систематизировать ее особенности в клинические типы.

### **Клинические разновидности послеоперационной регенерации роговицы при коррекции миопии методами ФРК и LASIK**

Результаты проведенных исследований, основанные на детальном анализе сроков завершения эпителизации роговицы, состояния роговичной стромы и новообразованного эпителия, скорости восстановления нервно-трофического гомеостаза роговицы и структурной организации слезной пленки позволили нам суммировать выявленные различия в течении регенераторных реакций в три клинических типа: адаптивный, пролонгированный и дисадаптивный.

Большинство обследованных (219 чел., 91,2%) составили пациенты с адаптивным типом послеоперационной регенерации роговицы. Скорость восстановления структурно-функциональных элементов и нервно-трофического гомеостаза роговицы у всех обследованных пациентов данной группы соответствовала вариантам среднестатистической нормы, полученной по опыту ведущих рефракционных центров нашей страны (О.А. Румянцева, 2003; О.И. Митягина, 1999; К.Б. Першин, 2001; В.В. Куренков, 2002). При адаптивном типе регенерации через 1-1,5 года после лазерного вмешательства были получены самые высокие показатели некорригированной остроты зрения –  $0,83 \pm 0,08$ . Для пациентов данной группы характерными оказались довольно высокие показатели качества зрения.

Пролонгированный тип регенерации наблюдался у 11 чел. (4,6%). Его клиническим выражением явилось, прежде всего замедление скорости эпителизации роговицы в 2,2-4,1 раза, увеличение в 2-2,5 раза по сравнению с адаптивным типом сроков восстановления до варианта нормы порога чувствительности роговицы и времени разрыва слезной пленки ( $p < 0,05$ ). Задержка в развитии регенераторных реакций привела у части пациентов (9 чел., 18 глаз) данной группы в динамике первых 2-4 месяцев послеоперационного периода к развитию транзиторных роговичных осложнений. Из них у 2-х человек (4 глаза) после ФРК наблюдалось возникновение ранней субэпителиальной фиброплазии роговицы интенсивностью, не превышающей один балл. У 7 человек (14 глаз) выявлялась эпителиопатия роговицы, возникшая на почве симптоматического «синдрома сухого глаза». У всех этих пациентов к заключительному этапу наблюдения регенерация благополучно завершилась восстановлением архитектоники и прозрачности роговицы. В исходе операции у пациентов с пролонгированным типом регенерации были выявлены довольно высокие показатели остроты зрения без коррекции ( $0,75 \pm 0,06$ ), достоверно не отличающиеся от данных, полученных у лиц с адаптивным типом ( $p > 0,05$ ). При этом оценка КЗ в данной группе обследованных слабо коррелировала с остротой зрения и оказалась достоверно ниже, чем при адаптивном типе регенерации ( $p < 0,05$ ).

Дисадаптивный тип послеоперационной регенерации роговицы был выявлен нами у 10 человек (4,2%). Клинически он характеризовался еще большим снижением скорости эпителизации роговицы, а время разрыва слезной пленки и порог чувствительности роговицы так и не достигли своих нормальных исходных значений. При данном типе отмечена высокая частота осложнений. Так, у 5 человек (10 глаз) через 2-4 месяца после операции было зарегистрировано развитие симптоматического «синдрома сухого глаза» средней степени тяжести. У всех пациентов этой группы после ФРК (7 чел., 14 глаз) развилась субэпителиальная фиброплазия разной степени выраженности (1 - 2 балла), у 4-х пациентов (8 глаз) в исходе наблюдения она закончилась регрессом рефракционного эффекта. В динамике послеоперационного периода у 3-х пациентов (6 глаз) после LASIK наблюдалось развитие диффузного ламелярного кератита, у одного пациента (2 глаза) он завершился грубым заживлением по краю роговичного клапана со снижением остроты зрения на 0,2. Анализ данных визометрии показал, что у пациентов с дисадаптивным типом регенерации роговицы некорригированная острота зрения в среднем составила  $0,62 \pm 0,08$ . При анкетировании пациентов с дисадаптивным типом регенерации показатели качества зрения оказались самыми низкими (от 2,9 до 3,8 баллов).

Для изучения роли различных факторов в прогнозе развития регенераторных нарушений проведен ретроспективный анализ специально созданной нами клинической базы данных (100 чел., 200 глаз). Из них: 56 пациентов (112 глаз) с адаптивным, 29 пациентов (58 глаз) с пролонгированным, 15 пациентов (30 глаз) с дисадаптивными типами регенерации. На основании аналитического отбора было выделено 7 прогностически значимых признаков, с которыми достоверно коррелировало качество регенерации: возраст пациентов старше 35 лет, наличие миопии высокой степени, ношение контактных линз более 5 лет, периферической витреохориоретинальной дистрофии, повышение фонового показателя ПЧР и снижение фоновых значений ВРСР и КГРР. В зависимости от суммарного веса факторов (СВФ), нами было выделено 3 группы риска: группа низкого риска – СВФ от 1 до 2 баллов, риск регенераторных нарушений - от 3 до 10% случаев; группа среднего риска - СВФ от 2 до 3 баллов, риск регенераторных нарушений - от 10 до 20% случаев; группа высокого риска - СВФ более 3 баллов, риск регенераторных нарушений - от 20 до 40% случаев.

#### **Клинико-иммунологические особенности фоторефракционных операций с учетом факторов риска и типов послеоперационной регенерации роговицы**

Выбор иммунологического направления с изучением про-(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов в СЖ определялся их приоритетным значением в формировании тканевого ответа на любое повреждение (О.С. Кетлинская, 1995; А.Ф. Котов, 1994; О.С. Слепова, 1998; В.А. Шаимова, 2004).

Детальный анализ обнаруженных изменений иммуноцитокинового статуса СЖ позволил выявить общие иммунологические закономерности, присущие обоим методам фоторефракционных операций, которые можно выразить в следующих положениях: изменения иммуноцитокинового профиля слезной жидкости наблюдаются с первых дней после операции до 3-4-х месяцев и более после - ФРК и до 1-2-х месяцев и более – после LASIK с частотой выявления положительных проб на различных этапах обследования от 20 до 100% случаев; существует прямая зависимость между выраженностью иммуноцитокиновых изменений слезной жидкости и степенью риска регенераторных нарушений; наблюдаются пиковые повышения в слезной жидкости уровней цитокинов с разнонаправленным действием (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и (IL-4) в первые трое суток после операции, степень которых не выходит за пределы границ умеренного повышения (100 пкг/мл) у пациентов без факторов риска и низкого риска, и на 20-40% случаев превышает их значения при наличии факторов среднего и высокого рисков; степень пикового повышения иммуноцитокинов с про- и противовоспалительной активностью превалирует на 30-35% случаев после ФРК по сравнению с LASIK; у 74,0% пациентов после рефракционных операций сохраняется иммунологический баланс в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов в СЖ (ИВА 0,94-1,1), что указывает на компенсаторный характер процессов иммунного ответа; у 26,0 % пациентов диагностирован иммунологический дисбаланс, из них, у 20,2% пациентов - по гиперреактивному типу (ИВА>1,1), у 5,8% - по гипореактивному типу иммунного ответа (ИВА<0,9), что одинаково неблагоприятно для течения послеоперационной регенерации роговицы. Выявлена взаимосвязь между вариантами иммунологических изменений СЖ и клиническими типами послеоперационного заживления роговицы. Так, адаптивный тип регенерации роговицы ассоциируется с компенсаторным, а пролонгированный и дисадаптивный – с гипер- либо гипореактивными вариантами иммунного ответа; значения ИВА являются информативным иммунологическим критерием, который позволяет в 94% случаев прогнозировать клинический тип регенерации роговицы, что способствует адекватному выбору необходимой лечебной тактики.

#### **Диагностический алгоритм для прогнозирования характера течения послеоперационной регенерации роговицы**

Создание системы прогнозирования регенераторного ответа роговицы на эксимерлазерное вмешательство позволяет оценить целесообразность выполнения операции, возможность развития регенераторных нарушений и необходимость их профилактики в каждом конкретном случае.

Для объективного решения задачи прогнозирования нами была разработана диагностическая схема-алгоритм, основанная на количественной оценке информативно значимых факторов риска и иммунологических показателей СЖ в прогнозе развития регенераторных нарушений роговицы при коррекции миопии методами ФРК и LASIK (рис. 1).

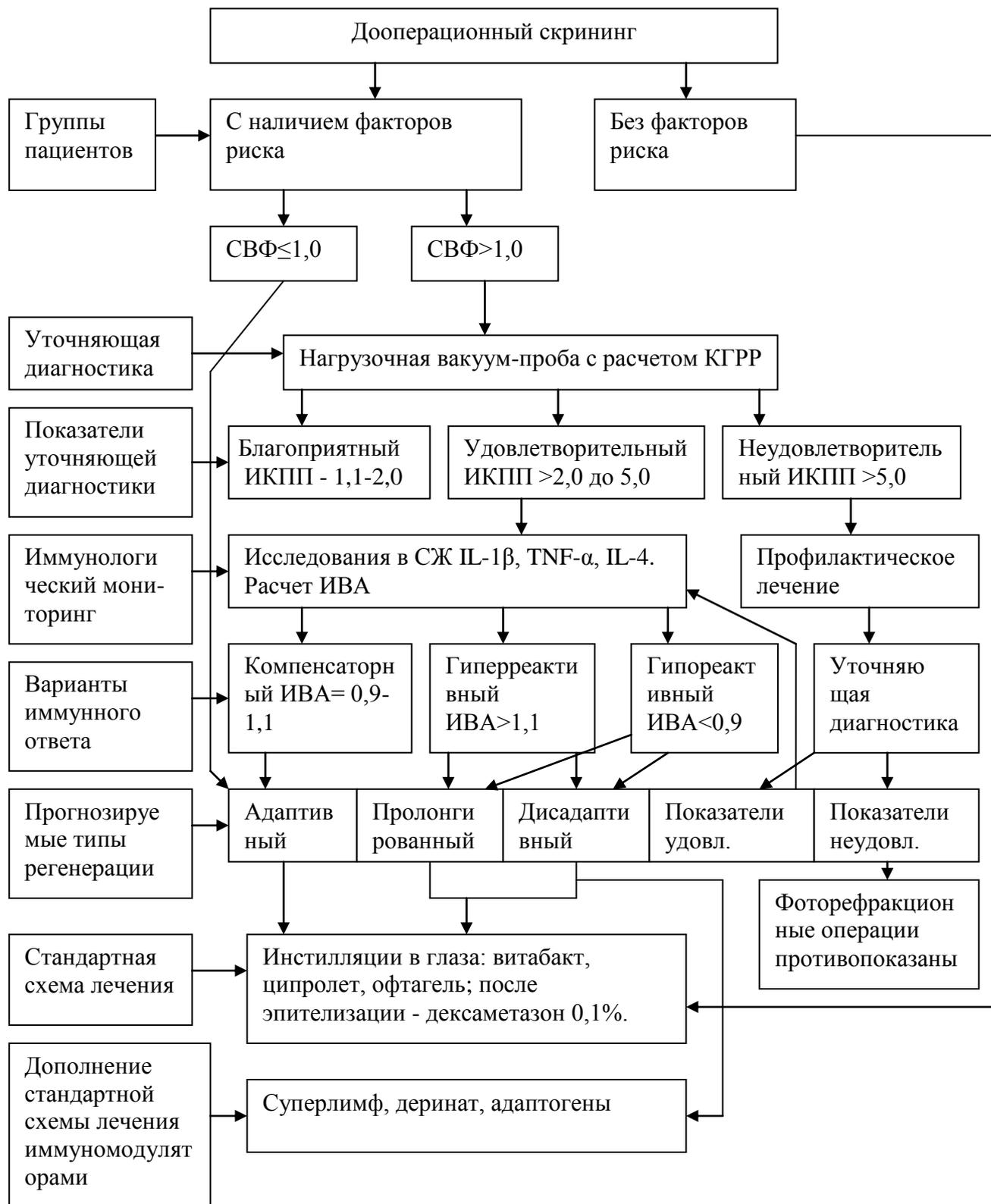


Рис.1. Диагностическая схема-алгоритм для прогнозирования характера регенераторных реакций роговицы при коррекции миопии методами ФРК и LASIK

При последовательной процедуре прогнозирования на первом дооперационном этапе путем использования дихотомической пошаговой стратегии определяется диагностическая информативность (ДИ) каждого отдельного фактора риска, присущего конкретному пациенту и суммарный вес всех выявленных у него факторов риска (СВФ). При значениях СВФ,

превышающих критический уровень ( $СВФ \geq 1,0$ ), проводится уточняющая вакуум-диагностика и на основе константы соотношения СВФ к КГТР рассчитывается интегральный коэффициент предоперационного прогноза (ИКПП). Если уровень ИКПП  $\geq 2,1$  баллов, то необходимо проведение иммунологического мониторинга - второго послеоперационного этапа процедуры прогнозирования.

На основании полученных результатов рассчитывается иммунологический ИВА, делается вывод о характере иммунного ответа, прогнозируется клинический тип регенераторной реакции роговицы и определяется необходимость проведения послеоперационной иммуномодуляции.

### **Иммуномодуляция как патогенетический компонент послеоперационного ведения пациентов группы риска при коррекции миопии методами ФРК и LASIK**

Среди известных иммуностропных средств, используемых в клинической медицине, наше внимание привлекли давно известный в лечебной практике дальневосточный адаптоген – аралия маньчжурская и препараты нового поколения – суперлимф (стандартизированный комплекс естественных цитокинов – ИЛ-1,2,6, ФНО-а и т.д.) и деринат (высокоочищенная натриевая соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты), разрешенные к клиническому применению Фармкомитетом РФ (Протокол № 316 от 13.06.96, регистрационное удостоверение № 31616/96 и Протокол ЗП от 27.03.03, регистрационный номер 002916/02). Основанием для их использования у пациентов группы риска после фоторефракционных операций явилась способность указанных лекарственных средств выравнивать соотношение факторов местного иммунитета до практически нормальных значений как в случаях их повышения, так и снижения. Кроме того, все они обладают целым рядом и других положительных биологических свойств: антиоксидантным, противовоспалительным и регенераторным, которые ускоряют процессы эпителизации после травматических дефектов и восстановление поврежденных нервных волокон. (В.И. Новиков, 1999; Э.Н.Каплина, 2000; Л. В.Ковальчук, 2000).

Для оценки клинической эффективности различных подходов к иммуномодуляции нами из группы риска было отобрано 57 чел. (114 глаз), оперированных методами ФРК (34 чел., 68 глаз) и LASIK (23 чел., 46 глаз). Основными критериями для их включения в состав выборки явились значения ИКПП в пределах 3,75-4,75 баллов и иммуноцитокинный дисбаланс СЖ, выявленный в первые сутки послеоперационного периода.

С первого дня после операции всем пациентам проводилась стандартная схема лечения: инстилляцией витабакта, офтагеля и после эпителизации роговицы - 0,1% раствора дексаметазона. Контрольную группу составили 14 человек (28 глаз), которым назначалось выше указанное лечение. Остальные пациенты (43 чел., 86 глаз) вошли в состав основной группы и получали дополнительно к стандартной схеме лечения настойку аралии маньчжурской перорально по 15-20

капель 3 раза в день в течение 1,5-2 месяцев. В зависимости от других особенностей послеоперационной иммуномодуляции, основная группа была разделена на 3 подгруппы.

1А подгруппа (12 чел., 24 глаза) - комбинированная с аравией маньчжурской стандартная схема лечения дополнялась с первых дней после операции ежедневными инстилляциями в конъюнктивальную полость 0,25% раствора дерината – 3 раза в день на протяжении двух недель.

1В подгруппа (15 чел., 30 глаз) - вместо дерината пациентам этой подгруппы проводилось закапывание в том же режиме раствора суперлимфа.

1С подгруппа (16 чел., 32 глаза) - с первых дней после операции на протяжении 2-х недель пациенты получали ежедневно инстилляцию суперлимфа, а затем дерината продолжительностью 2 недели: после ФРК – 3 курса; после LASIK – 2 курса. Перерыв между курсами составлял 10 дней.

Соотношение типов послеоперационной регенерации роговицы при различных методах иммуномодуляции представлено на рисунке 2.

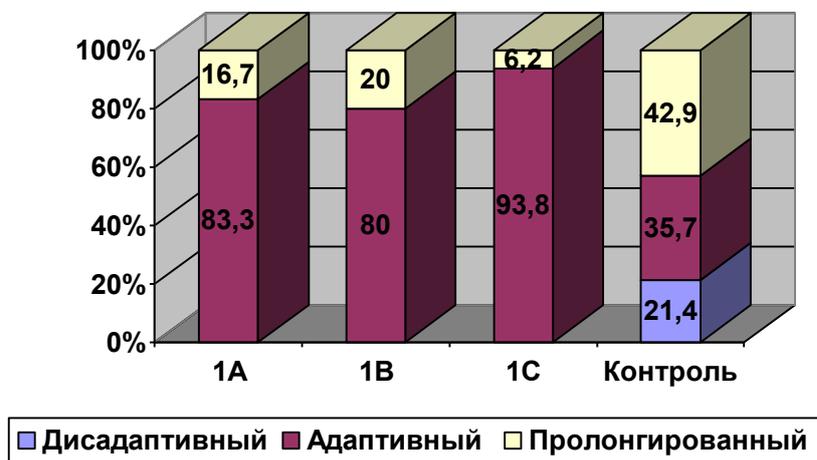


Рис. 2. Частота соотношения типов послеоперационной регенерации роговицы при различных методах иммуномодуляции:

- 1А – получавшие деринат;
- 1В – получавшие суперлимф;
- 1С – поэтапно суперлимф и деринат;
- Контрольная группа

По результатам исследования лишь у 35,7% пациентов контрольной группы наблюдался адаптивный тип регенерации, у 42,9% - пролонгированный и у 21,4% пациентов - дисадаптивный типы регенерации.

Иммунологический анализ СЖ свидетельствовал о том, что только 57,2% пациентов контрольной группы к 3-4 месяцу после операции имели иммунологический ИВА в пределах физиологического варианта нормы. КЗ у пациентов данной группы составило в среднем  $3,6 \pm 0,09$  баллов, что соответствовало удовлетворительному результату операции.

В подгруппе 1А частота адаптивного типа регенерации, по сравнению с группой контроля, возросла в 2,3 раза, а нарушения в процессах регенерации снизились в 3,8 раза. Число пациентов с благоприятным иммунологическим соотношением цитокинов в СЖ к 3-4 месяцу после операции в данной подгруппе обследованных имело место у 75% пациентов, что достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). КЗ пациентов возросло в среднем до  $4,6 \pm 0,05$  баллов и соответствовало высокой удовлетворенности результатами операций.

В подгруппе 1В сохранялись закономерности, присущие пациентам подгруппы 1А. Количество пациентов с адаптивным типом регенерации, по сравнению с контролем, увеличилось в 2,2 раза, а с нарушениями регенерации уменьшилось в 3,2 раза. К 3-4 месяцу после операции физиологические показатели иммунологического ИВА выявлялись в 80% случаев. КЗ у пациентов было равно  $4,52 \pm 0,05$  баллов и не отличалось достоверно от КЗ пациентов подгруппы 1А ( $p > 0,05$ ).

В подгруппе 1С выявлены наиболее выраженные клинические и иммунологические эффекты: частота адаптивного типа регенерации возросла до 93,8% случаев, а нарушения регенерации снизились до 6,2%. Иммунологический ИВА у всех пациентов к 3-4 месяцу после операции соответствовал варианту нормы. КЗ оказалось самым высоким и составило  $4,75 \pm 0,12$  баллов у пациентов этой подгруппы.

Приведенные данные подтверждают патогенетическую эффективность иммуномодуляции с применением аравии маньчжурской, дерината и суперлимфа в профилактике регенераторных нарушений у пациентов с риском их возникновения после фоторефракционных операций. Итоговый иммунологический эффект поэтапного применения суперлимфа и дерината оказался более выраженным и стабильным, чем при отдельном их использовании.

### **Выводы**

1. У большинства пациентов (94,2%) после фоторефракционной коррекции миопии достигнуто оптимальное качество зрения. Низкое качество зрения получено в 5,8% случаев, их основная часть (5,0% случаев) является следствием регенераторных нарушений.

2. Выявлены адаптивный, пролонгированный и дисадаптивный типы регенерации роговицы, различающиеся скоростью завершения эпителизации, восстановления нервно-трофического гомеостаза, состоянием стромы роговой оболочки и новообразованного эпителия.

3. Возможность развития регенераторных нарушений обуславливают факторы риска: возраст пациента старше 35 лет, наличие миопии высокой степени и/или периферической витреохориоретинальной дистрофии, ношение контактных линз более 5 лет, исходно низкое время разрыва слезной пленки и коэффициент гомеостатических резервов роговицы, повышение порога чувствительности роговицы. Суммарный вес этих факторов определяет вероятность риска развития регенераторных нарушений.

4. Цитокиновый баланс слезной жидкости, выявленный в первые сутки после эксимерлазерного воздействия, является характерным для адаптивного типа регенерации роговицы. Иммуноцитокиновый дисбаланс в слезной жидкости с гиперреактивным (ИВА $>1,1$ ), либо гипореактивным (ИВА $<0,9$ ) вариантами иммунного ответа ассоциируется с пролонгированным, либо дисадаптивным типами регенерации.

5. Разработанный диагностический алгоритм позволяет с большой долей вероятности (94,5%) прогнозировать характер регенерации роговицы и определить на дооперационном этапе нуждающихся в иммуномодуляции пациентов.

6. Включение адаптогенов в послеоперационное лечение у пациентов группы риска позволило сократить сроки эпителизации роговицы в 1,7 раза, увеличить скорость восстановления порога чувствительности роговицы и времени разрыва слезной пленки в 2,9 и 1,7 раз, соответственно, уменьшить частоту возникновения патологических изменений новообразованного эпителия и роговичной стромы в 5,7 раза; повысить качество зрения на 28%.

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендуем для улучшения оптических исходов и качество зрения пациентов при фоторефракционной коррекции миопии использовать диагностическую схему-алгоритм, облегчающую до операции выявить пациентов, предрасположенных к послеоперационным нарушениям регенерации роговицы.

2. Необходимо в первые сутки после операции у пациентов группы риска выполнять иммунологическое исследование и определение ИВА, что позволит предупредить патологическую направленность регенераторных реакций.

3. Рекомендуем для повышения качества регенерации у пациентов группы риска применять иммуномодулирующие средства - аралию маньчжурскую, суперлимф и деринат.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Анализ качества зрения и причины его снижения при коррекции миопии методами ФРК и ЛАСИК / И. В. Дутчин, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова, и др. // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Сб. науч. тр. / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 2006. – С. 53-57.

2. Дутчин, И. В. Хирургическая коррекция миопии и сложного миопического астигматизма методами фоторефракционной кератэктомии и “LASIK”/ И. В. Дутчин, В. В. Егоров, В. Д. Посвалюк // Актуальные проблемы здравоохранения и внедрение передовых медицинских технологий в ДВ регионе и КНР: Матер. междунар. науч.-практ. конф. - Биробиджан-Хэган, 2001. - С. 120-122.

3. Дутчин, И. В. Рефракционная хирургия / И. В. Дутчин, В. Д. Посвалюк, И. В. Васильева //

- Патогенетически ориентированные подходы в диагностике, лечении и профилактике глазных заболеваний: Сб. науч. ст. – Хабаровск, 2003. – С. 52-61.
4. Дутчин, И. В. Анализ структуры осложнений после проведения Lasik / И. В. Дутчин // Бюлл. Вост.-Сиб. научного центра: матер. конф., посв. 15-летию Иркутского филиала ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». – Иркутск, 2004. - №2. – С. 87-89.
  5. Дутчин, И. В. Изучение факторов риска в развитии регенераторных нарушений после фоторефракционных операций / И. В. Дутчин, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова // Доказательная медицина-основа современного здравоохранения: Матер. междунар. симп. – Хабаровск, 2006. - Ч. II. – С. 105-107.
  6. Дутчин, И. В. Оценка клинической эффективности иммуномодуляции деринатом и суперлимфом у пациентов с риском регенераторных нарушений после эксимерлазерной коррекции миопии методами ФРК и ЛАСИК / И. В. Дутчин, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова// Доказательная медицина-основа современного здравоохранения: Матер. междунар. симп. – Хабаровск, 2006. - Ч. II. – С. 107-110.
  7. Дутчин, И. В. Эффективность применения дерината и суперлимфа у пациентов с риском регенераторных осложнений при коррекции миопии методами ФРК и Ласик / И. В. Дутчин, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова // Доказательная медицина-основа современного здравоохранения: Матер. междунар. симп. – Хабаровск, 2006. -Ч. II. – С.110-112.
  8. Изучение иммуноцитокинетического профиля слезной жидкости и его влияние на характер регенераторных реакций роговицы при фоторефракционной коррекции миопии / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова, и др.// IV Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии: Матер. конф. – Екатеринбург, 2006. – С. 37.
  9. Клинико-физиологические закономерности процессов адаптации зрительной системы после эксимерлазерной коррекции близорукости / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова, и др.// IV школа офтальмолога: Сб. науч. тр. – М., 2005. - С. 423-424.
  10. Посвалюк, В. Д. Закономерности ранней послеоперационной регенерации роговицы после ФРК при различных степенях миопии / В. Д. Посвалюк, И. В. Дутчин // Новые лазерные технологии в офтальмологии: Сб. науч. тр. и ст. – Калуга, 2002. – С. 50-51.
  11. Посвалюк, В. Д. Динамика визометрических показателей в раннем послеоперационном периоде после операции LASIK у больных со сложным миопическим астигматизмом / В. Д. Посвалюк, И. В. Дутчин // Новые технологии в эксимер-лазерной хирургии: Тез. VII междунар. симп. – М., 2002. – С.45.
  12. Посвалюк, В. Д. Первые результаты коррекции близорукости методом ЛАСИК на эксимерлазерном аппарате «Микроскан-2000» / В. Д. Посвалюк, И. В. Дутчин // Технологии нового поколения в офтальмохирургии: Сб. науч. тр. – Чебоксары, 2002. – С. 104.

13. Рефракционные исходы эксимерлазерной коррекции близорукости во взаимосвязи с самооценкой качества зрительной жизни / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова, и др.// Новые технологии микрохирургии глаза: Сб.ст. юбил. конф. - Оренбург, 2004. – С. 143-146.

14. Роль и значение провоспалительных иммуноцитоклинов в патогенезе субэпителиального флера роговицы при хирургической коррекции методом ФРК / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова и др.// Новые технологии микрохирургии глаза: Сб.ст. юбил. конф. - Оренбург, 2004. – С. 140-143.

15. Структура качества зрения и причины его снижения после эксимерлазерных рефракционных операций / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова и др. // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Сб. науч. ст. – М., 2005. – С. 360-364.

16. Физиология и патология механизмов зрительной адаптации после проведения фоторефракционных операций у пациентов с близорукостью / Г. П. Смолякова, И. В. Дутчин, К. В. Соколов и др. // VIII съезд офтальмологов России: Тез. докл. – М., 2005. – С. 268-269.

17. Эксимерлазерная хирургия и регенерация роговицы. Часть 1. Клинические разновидности регенерации роговицы при коррекции миопии методами ФРК и ЛАСИК / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова и др. // Рефракционная хирургия и офтальмол. – 2006. - №3. – С. 4-9.

18. Эксимерлазерная хирургия и регенерация роговицы. Часть 2. Клинико-иммунологические особенности фоторефракционной коррекции миопии и их значение в прогнозировании регенераторных нарушений роговицы / В. В. Егоров, И. В. Дутчин, Г. П. Смолякова, и др. // Рефракционная хирургия и офтальмол. – 2006. - №3. – С. 10-15.

### **Изобретения и рационализаторские предложения по теме диссертации**

1. Пат. № 2284822, Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/713, А 61 К 35/16, А 61 Р 27/02. Способ лечения роговичных осложнений в фоторефракционной хирургии [Текст] / Дутчин И.В. ; заявитель и патентообладатель ГУ «МНТК» «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗСР РФ. № 2005105534/14 ; заявл. 01.03.05 ; опубл. 10.10.06, Бюл. № 28 – 3 с. : ил.

2. Пат. № 2288632 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А 61 В 5/01, G 01 N 33/53. Способ прогнозирования роговичных осложнений после фоторефракционной кератэктомии: [Текст] / И.В. Дутчин. ; заявитель и патентообладатель ФГУ «МНТК» «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию. № 2005115207/14 ; заявл. 19.05.05 ; опубл. 10.12.06, Бюл. № 34 – 4 с. : ил.

3. Способ отбора пациентов, склонных к дезадаптационным расстройствам после фоторефракционных операций: Рацпредложение № 18 от 04.11.04./ И.В. Дутчин, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова.

4. Способ эксимерлазерной коррекции индуцированного астигматизма: Рацпредложение № 60 от 29.03.05./ И.В. Дутчин.
5. Выбор способа коррекции индуцированного астигматизма: Рацпредложение № 62 от 29.03.05. / И.В. Дутчин.
6. Способ ведения раннего послеоперационного периода после операции трансэпителиальной ФРК: Рацпредложение № 103 от 25.05.05. / И.В. Дутчин, В.Д. Посвалюк, И.В. Васильева.
7. Анкета для количественной оценки КЗ пациентов: Рацпредложение № 107 от 30.05.05./ И.В. Дутчин, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова.
8. Способ расчета операции LASIK при коррекции индуцированной аметропии: Анкета для количественной оценки КЗ пациентов: Рацпредложение № 134 от 29.06.05. / И.В. Дутчин, В.Д. Посвалюк.

### **Список сокращений**

ВРСП - время разрыва слезной пленки  
ДИ - диагностическая информативность  
ИВА – индекс воспалительной активности  
ИКПП - интегральный коэффициент предоперационного прогноза  
КГРР - коэффициент гомеостатических резервов роговицы  
КЗ – качество зрения  
КЗЖ – качество зрительной жизни  
КИС – клетки иммунной системы  
МКЛ – мягкие контактные линзы  
ОЗ – острота зрения  
ПВХРД – периферическая витрео-хориоретинальная дистрофия  
ПЧР - порог чувствительности роговицы  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СВФ - суммарный вес факторов  
СЖ – слезная жидкость  
ССГ – «синдром сухого глаза»  
ФРК – фоторефракционная кератэктомия  
DLK – диффузный ламеллярный кератит  
IL-1 $\beta$  – провоспалительный цитокин - интерлейкин 1 $\beta$   
IL-4 – противовоспалительный цитокин - интерлейкин 4  
LASIK – лазерный специализированный кератомилез  
TNF- $\alpha$  – провоспалительный цитокин - фактор некроза опухоли