

**Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Иванов А.М., Шацких А.В.\***

Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии»

\*ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова  
Росмедтехнологии», г. Москва

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ УДАЛЕНИИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ, ВКОЛОЧЕННЫХ В ЗАДНИЙ ПОЛЮС ГЛАЗА**

Авторами в эксперименте оценены возможности применения фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда для профилактики интра- и послеоперационных осложнений перед удалением инородных тел, вколоченных в оболочки заднего полюса глаза.

### **Актуальность**

Травма глаза является одной из основных причин слепоты и инвалидности по зрению. В структуре глазной травмы проникающие ранения составляют от 67% до 84%, из них ранения с локализацией инородного тела в заднем отрезке глаза занимают 37-51% (Гундорова Р.Л., 2002).

Несмотря на внедрение современных методов витреоретинальной хирургии, удаление внутриглазных инородных тел (ВИТ), вколоченных в оболочки заднего отдела глаза, сопряжено с развитием целого ряда осложнений: гемофтальма, отслойки сетчатки, ятрогенных повреждений сетчатки, частота которых оценивается в 25-30% как во время операции, так и в послеоперационном периоде [5-8, 10, 11, 12].

Поэтому в настоящее время продолжают поиски новых методов профилактики послеоперационных осложнений перед удалением инородных тел, вколоченных в оболочки заднего отдела глаза, направленных на адаптацию краев ретинального дефекта после удаления ВИТ, снижающих частоту кровоизлияний и препятствующих развитию пролиферативной ПВР в послеоперационном периоде.

**Цель работы** – в эксперименте оценить возможности применения фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда для профилактики интра- и послеоперационных осложнений перед удалением инородных тел, вколоченных в оболочки заднего полюса глаза.

### **Материалы и методы**

Первым этапом исследований являлось создание экспериментальной модели ВИТ, вколоченного в оболочки заднего полюса глаза, у 10 кроликов (20 глаз) породы «Шиншилла».

Методика операции. Все животные получали общую анестезию: внутримышечные инъекции калипсола в дозировке 6-8 мг/кг массы тела. Операцию начинали с выделения и отсечения верхней прямой мышцы для максимального отведения глаза книзу.

В качестве инородного тела использовали экстрасклеральные «гвозди» оригинальной конструкции, состоящие из основания для фиксации к склере с помощью лигатуры и тела с острым наконечником для перфорации оболочек глаза. Инородное тело внедряли в область заднего полюса глаза в 3-5 мм от диска зрительного нерва и прочно фиксировали узловыми швами к склере. Далее на 6-ти часах, в 1,0 мм от лимба, трансконъюнктивально производили прокол оболочек глаза иглой диаметром 0,15-0,2 мм, что имитировало формирование входного отверстия ВИТ и раневого канала в стекловидном теле. Операцию завершали наложением узловых швов на разрез конъюнктивы и субконъюнктивальной инъекцией антибиотиков.

На втором этапе экспериментальные животные были разделены на две группы. Опытную группу составили 5 кроликов (5 глаз), которым проводили транспупиллярную фотодинамическую терапию (ФДТ) вокруг ВИТ и прилегающей сетчатки через 1 сутки после моделирования ВИТ.

Контрольную группу составили 5 кроликов (5 глаз) без проведения ФДТ после моделирования ВИТ.

В качестве фотосенсибилизаторов (ФС) использовались ФС хлоринового ряда: «Фотолон» производства РУП «Белмедпрепараты» (г. Минск, Беларусь), представляющий собой молекулярный комплекс хлорина  $e_6$  и его производных с поливинилпирролидоном (регистрационное удостоверение МЗ РФ П №015948 от 17.09.2004), и «Фотодитазин» (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина  $e_6$ ) производства ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) (регистрационное удостоверение №ЛС – 001246 от 10.02.2006).

Для проведения ФДТ использовался лазерный офтальмо-микрохирургический комплекс, включающий диодный лазерный аппарат «АЛОД-01»-«Алком» (длина волны –  $660 \pm 2$  нм) (ООО «Алком-Медика», С-Петербург), оснащенный приставкой для транспупиллярного лазерного облучения (ПФК-«АЛОД»-02«Алком»), адаптированной на модифицированную щелевую лампу «Takagi SM-2N» (Япония).

Методика проведения ФДТ. ФС вводили внутривенно болюсно на физрастворе: «Фотолон» – из расчета 1,8 мг/кг веса животного, «Фотодитазин» – 1,5 мг/кг, двум и трем животным, соответственно. Интервал от начала введения ФС до лазерного облучения составлял 10 минут. Параметры ФДТ: плотность энергии лазерного излучения – 80 Дж/см<sup>2</sup>; диаметр пятна на глазном дне – 3 мм (дозировка препарата и плотность лазерной энергии подобраны ранее в экспериментальных работах по изучению фотоповреждающего воздействия лазерного излучения при проведении ФДТ на область интактной сетчатки у кроликов [2, 3]).

В послеоперационном периоде для контроля положения инородного тела в глазу кроликов и оценки повреждения внутренних структур глаза проводили В-сканирование, оптическую когерентную томографию на аппарате Stratus OCT-3000 (Zeiss), фоторегистрацию изображений глазного дна проводили с использованием диагностической ретинальной системы «RetCam-120».

Третим этапом являлись морфологические исследования изменений структур

глазного яблока без и после проведения ФДТ с ВИТ.

Материалом для исследования послужили 5 глазных яблок кроликов, энуклеированных через 3 недели после проведения ФДТ ВИТ, и 5 глаз кроликов с моделью ВИТ без проведения ФДТ. Глазные яблоки фиксировали в растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин и целлоидин, затем выполняли серии меридиональных гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином, а также окраски по методике Ван Гизон. Препараты изучались под микроскопом фирмы Leica DM LB2 при 50-, 100-, 200-, 400-кратном увеличении с последующим фотографированием.

### Результаты

Первый этап (экспериментальное моделирование ВИТ, вколоченного в оболочки заднего полюса глаза). В ходе операции ни в одном случае осложнений не наблюдалось. В первые сутки после вмешательства офтальмоскопическая картина глазного дна у всех кроликов была идентична. В 3-5 мм от диска зрительного нерва визуализировалось металлическое инородное тело, выступающее в витреальную полость на 1-2 мм, с зоной перифокального отека диаметром 0,2-0,5 мм, в двух случаях с незначительными субретинальными кровоизлияниями.

В первые сутки на томограммах были отчетливо видны сквозной дефект оболочек глазного яблока и оптическая тень, соответствующая расположению инородного тела. В зоне 0,2-0,5 мм вокруг инородного тела определялось увеличение толщины сетчатки на 30-40 микрон по сравнению с интактной сетчаткой (зона перифокального отека). По данным В-сканирования, в области заднего полюса глаза определялась акустическая тень от инородного тела. Признаков отслойки сетчатки и изменений со стороны стекловидного тела обнаружено не было.

Повторные обследования проводились на 7-е и 14-е сутки после операции. В указанные сроки на обзорных снимках глазного дна отмечалась полная резорбция пе-

рифокального отека вокруг инородного тела. Дислокации инородного тела ни в одном случае не произошло. Признаков формирования капсулы вокруг инородного тела не обнаружено. Во всех случаях отмечалось полное прилегание оболочек, признаков патологических изменений в стекловидном теле не было.

Второй этап (транспупиллярная ФДТ ВИТ и прилежащей сетчатки). В первые сутки после проведения ФДТ вокруг инородного тела отмечалось появление зоны белесоватого отека сетчатки. В дальнейшем, на 2-3-е сутки, наблюдалось усиление ретинального отека, достигавшего максимума к 5-7-му дню. По данным ОСТ к 5-7-му дню происходило увеличение толщины сетчатки вокруг инородного тела в зоне диаметром 2,5-3,0 мм на 80-120 микрон.

Через две недели отмечали резорбцию отека с формированием неравномерно пигментированного атрофического хориоретинального очага вокруг инородного тела. Дислокации инородного тела ни в одном случае не произошло. Признаков формирования капсулы вокруг инородного тела не обнаружено. Во всех случаях отмечалось полное прилегание оболочек.

Клинически видимых различий при использовании в ходе ФДТ «Фотолон» и «Фотодитазин» нами выявлено не было.

Третий этап (морфологические исследования). На серийных срезах всех 10 глаз определяли канал экстрасклерального инородного тела в заднем полюсе глаза.

В опытной группе стенка канала представляла собой более выраженную, по сравнению с контролем, соединительнотканную капсулу, состоящую из упорядоченно расположенных волокон, отделяющую инородное тело от окружающих тканей (рис. 1 а, б).

При детальном изучении внутренних оболочек глазного яблока выявлено, что имеются различия в строении хориоидеи и сетчатки вблизи инородного тела в опытной и контрольной группах.

В опытной группе было отмечено появление участков атрофии сетчатки с образованием субретинальных мембран. При этом сетчатка была представлена фиброз-

ным тяжом, без дифференцировки слоев, плотно прилежала к хориоидеи. Кроме того, наблюдали разрушение пигментного эпителия, с участками «облысения» мембраны Бруха. Пигмент разрушенных клеток приобретал вид округлых гранул различных размеров, иногда вдвое превышающих размеры клеток. Единичные клетки пигментного эпителия успели мигрировать в слои сетчатки, но атрофические изменения последней не позволили им проникнуть в стекловидное тело и способствовать развитию пролиферативной витреоретинопатии (ПВР). Сосуды хориоидеи в области фотодинамического воздействия имели суженный просвет, с участками полной облитерации. Очаги фотодинамического воздействия были резко ограничены, близлежащие участки оболочек имели нормальное строение. В зоне перехода наблюдали восстановление анатомической целостности сетчатки с сохранением единичных сращений с хориоидеей (рис. 2 а, б).

В глазах контрольной группы сетчатка была наиболее повреждена в области, прилежащей к инородному телу. Ограниченное разрушение не приводило к атрофическим изменениям в сетчатке, на всем протяжении сохранялась хорошая дифференцировка слоев. Особенностью изменений сетчатки явились признаки ПВР. Внедрение инородного тела в оболочки было сопряжено с кровоизлияниями различной степени в полость стекловидного тела. Форменные элементы крови, в частности тромбоциты, оседали на поверхности внутренней пограничной мембраны и повреждали ее. Это приводило к пролиферации глиальных клеток с образованием эпиретинальных мембран (рис. 3 а). Сосуды хориоидеи были полнокровны и эктазированы (рис. 3 б), и минимальное смещение гвоздя во время движения глаза кролика, приводило к повреждению хориоидальных сосудов и появлению новых порций крови в стекловидном теле, что усугубляло течение ПВР. Краевые изменения оболочек около инородного тела носили фиброзный характер, нередко объединенный с процессом капсулообразования за пределами глаза.

### Обсуждение

В настоящее время распространенным методом профилактики интраокулярных осложнений перед удалением ВИТ является отграничительная лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки [4,9]. Преимущество метода заключается в том, что не требуется производить пломбирование разрыва сетчатки при удалении ВИТ, так как формируется хориоретинальная спайка, фиксирующая края разрыва. Вместе с тем, барьерная ЛК не препятствует развитию и прогрессированию ПВР на участке вокруг инородного тела [1].

Проведенная серия экспериментов показывает, что транспупиллярная ФДТ вокруг ВИТ с использованием ФС хлоринового ряда может использоваться как альтернативный метод классической барьерной лазеркоагуляции.

Морфологические исследования показали, что в зоне воздействия ФДТ клетки пигментного эпителия мигрируют только в слои

сетчатки, атрофические изменения которой не позволяют им попадать в стекловидное тело. В прилежащих тканях происходит фототромбоз сосудов хориоидеи в области вокруг инородного тела.

### Заключение

Таким образом, транспупиллярная ФДТ вокруг ВИТ способствовала отграничению процессов фиброзного перерождения оболочек глаза и не позволяла прогрессировать ПВР за счет создания локального ограниченного хориоретинального очага, что может использоваться как метод профилактики геморрагических осложнений и ПВР на этапе перед удалением ВИТ.

Полученные экспериментальные данные доказывают перспективность использования ФДТ с препаратами хлоринового ряда для профилактики интра- и послеоперационных осложнений на этапе перед интравитреальным удалением ВИТ.

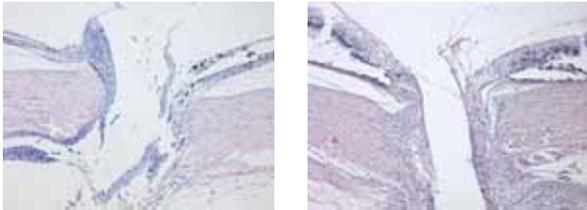
### Список использованной литературы:

1. Балашова Л.М., Саксонова Е.О., Хорошилова-Маслова И.П. и др. Моделирование витреоретинальной пролиферации // Вестн. офтальмол. – 1996. – Т. 112. – №5. – С. 30-31.
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А., Пономарев Г.В. Флюоресцентно-ангиографические критерии фотодинамического повреждения сосудистой системы заднего отрезка глаза в эксперименте // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2006. – №1. – С. 38-40.
3. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Каплан М.А., Володин П.Л. Экспериментальная установка для проведения фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики в офтальмологии // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии: Сб. науч. ст. – М.: Экономика, 2004. – С. 182-184.
4. Бочкарева А.А., Иванишко Ю.А. Применение фотокоагуляции для профилактики и лечения травматических отслоек сетчатки // Вестн. офтальмол. – 1981. – №1. – С. 17-19.
5. Волков В.В., Даль Г.А., Гаврилова Н.К., Николаенко В.П. Об уточнении показаний к трансквитреальному извлечению инородных тел из задних отделов глаза // Вестн. офтальмол. – 1999. – №2 С. 5-7.
6. Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза – М.: 1986.
7. Дмитриев С.К. Возможности трансклиарного подхода при удалении инородных тел, расположенных на крайней периферии глазного дна // Офтальмол. журн. – 2000. -№1. – С. 56-59.
8. Красновид Т.А., Дмитриев С.К. Результаты трансклиарного удаления инородных тел из заднего сегмента глаза // Офтальмол. журн. – 1999. – №5. – С. 311-315.
9. Нурмамедов Н.Н., Беренов С.Н. Профилактика посттравматических отслоек сетчатки фотокоагуляцией // Офтальмол. журн. – 1983. – №8. – С. 471-474.
10. Сороколетова Н.В., Киселева О.А. Основные аспекты проблемы возникновения и профилактики отслойки сетчатки при осколочной травме глазного яблока // Офтальмология. – 2006. – Т. 3. – №4. – С. 5-12.
11. Чичуа Г.А., Быков В.П. Современные данные об этиологии и патогенезе посттравматической пролиферативной витреоретинопатии // Вестн. офтальмол. – 1997. – Т. 113. – №3. – С. 43-44.
12. Шкворченко Д.О., Кислицина Н.М., Узунян Д.Г. Особенности диагностики и хирургического лечения последствий проникающих ранений глазного яблока. – М.: 2005.

Иллюстрации на стр. 189

## ИЛЛЮСТРАЦИИ

Белый Ю.А., Терещенко А.В.,  
Володин П.Л., Иванов А.М., Шацких А.В.  
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ  
В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПРИ УДАЛЕНИИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ  
ИНОРОДНЫХ ТЕЛ, ВКЛОЧЕННЫХ  
В ЗАДНИЙ ПОЛЮС ГЛАЗА (Стр. 15)**

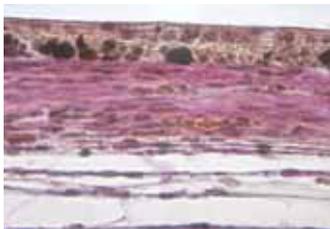


а) б)

Рисунок 1. Канал инородного тела в заднем полюсе глазного яблока: а – опытная группа: выраженная капсула вокруг инородного тела; б – контроль: воспалительная инфильтрация по ходу канала инородного тела. Окраска гематоксилин – эозин. Ув. x100



а)



б)

Рисунок 2. Сетчатка и хориоидея после воздействия ФДТ. Локальный ограниченный очаг фотодинамического воздействия, близлежащие участки оболочек имеют нормальное строение: а – окраска гематоксилин – эозин, б – по методике Ван Гизон. Ув. x200



а) б)

Рисунок 3. Сетчатка и хориоидея, контрольная группа: а – сетчатка пролиферативно изменена, на поверхности эпиретинальные мембраны, б – сосуды хориоидеи полнокровны и эктазированы. Окраска гематоксилин – эозин Ув. x400

Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Шацких А.В., Каплан М.А., Бродский Р.А., Бандурко Л.Н.  
**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ  
С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОДИТАЗИН»  
НА СТРУКТУРУ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ  
ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА (Стр. 19)**

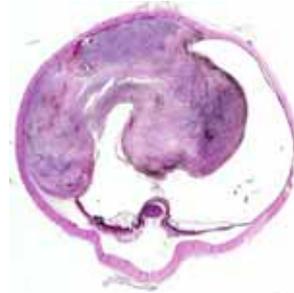


Рисунок 1. Гистологический срез максимального размера меланомы глаза б-го К. после ФДТ. Окраска г-э

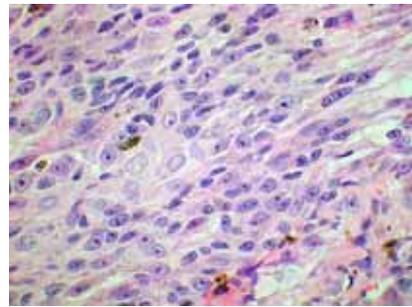


Рисунок 2. Гистоструктура меланомы при большом увеличении. Окраска г-э. Об. 40, ок. 7

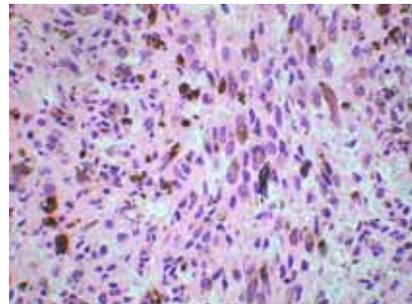


Рисунок 3. Патоморфоз клеток меланомы в области верхушки опухоли. Окраска г-э. Об. 40, ок. 7

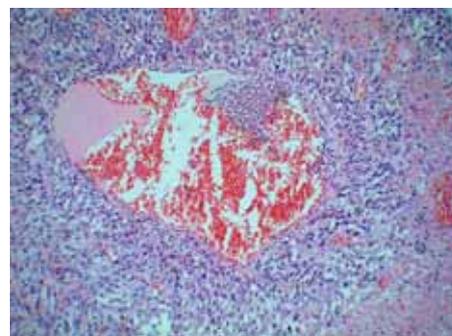


Рисунок 4. Формирование лейкоцитарно-эритроцитарного тромба в просвете сосуда. Окраска г-э. Об. 40, ок. 7