



З.В. БОЙКО, С.И. ГРАБОВЕЦКИЙ, Т.Г. САЖИН, С.В. ЧУРАШОВ, В.П. РУМАКИН, М.В. СУХИНИН
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Влияние различных способов введения триамцинолона ацетонида на течение открытой травмы глаза

УДК 617.7-001

Грабовецкий Сергей Иванович

помощник начальника клиники офтальмологии по лечебной работе

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. 8-931-243-86-30, e-mail: grably77@mail.ru

Открытая травма глаза — один из наиболее тяжелых видов поражения органа зрения, представляет собой важную медико-социальную проблему. В комплексном лечении открытой травмы глаза широко применяют глюкокортикоиды, в частности триамцинолона ацетонид. Однако до настоящего времени нет единой точки зрения среди практикующих офтальмотравматологов о способе введения данного препарата больным с открытой травмой глаза. В исследовании проведена сравнительная оценка влияния интравитреального и перibuльбарного введения триамцинолона ацетонида на течение раневого процесса открытой травмы глаза в эксперименте на кроликах.

Ключевые слова: открытая травма глаза, эксперимент, триамцинолона ацетонид.

E.V. BOIKO, S.I. GRABOVETSKIY, T.G. SAZHIN, S.V. CHURASHOV, V.P. RUMAKIN, M.V. SUHININ
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

Influence different routes of administration triamcinolone acetonide on the course of an open eye injury

Open eye injury — one of the most severe types of eye injuries, represents important medical and social problem. In the complex treatment of an open eye injury commonly used glucocorticoids, in particular — triamcinolone acetonide. However, now there is no single point of view among ophthalmologists of a way to introduce this medicine to patients with open eye injuries. It was conducted comparative study of intraocular wound process with an open eye injury in the intravitreal and peribulbar introduction of triamcinolone acetonide in experiments on rabbits.

Keywords: open eye injury, experiment, triamcinolone acetonide.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 283

Открытая травма глаза (ОТГ) является одним из наиболее тяжелых видов поражения органа зрения, регистрируется, по данным литературы, в 20-42 % случаев всех травм глаз [1-6] и представляет собой важную медико-социальную проблему [7-9]. Однако, несмотря на накопленный опыт в отечественной и зарубежной офтальмологии по лечению, диагностике и профилактике ОТГ, в тяжелых случаях эффективность ее лечения невысока и зачастую не может удовлетворить как пациента, так и врача [2, 8-10].

В комплексном консервативном лечении травматических повреждений глаз широко применяют глюкокортикостероиды

(ГКС), оказывающие угнетающее действие на все фазы воспалительного процесса. Использование мощных ГКС короткого действия (дексаметазон) при лечении пациентов с ОТГ требует ежедневного субконъюнктивального и (или) парабульбарного введения препарата, что при количестве инъекций до 7-20 в остром периоде травмы наносит дополнительную травматизацию вспомогательного аппарата глаза, вызывает кровоизлияния (гипосфагма, гематома века), рубцевание конъюнктивы и т.д. Как правило, после выписки из стационара инъекции не выполняют, а переходят на закапывание глазных капель, что порой не обеспечивает высокую концентрацию ГКС в за-

днем сегменте глаза. Избежать частых ежедневных инъекций и связанных с ними последствий можно при использовании депонированных ГКС. Одним из современных, используемых в офтальмологии депонированных глюкокортикоидных препаратов является триамцинолона ацетонид (ТА). Благодаря твердой кристаллической структуре и слабой растворимости в воде — данный препарат обладает пролонгированным действием. В современной литературе имеется большое количество публикаций об эффективности интравитреального способа введения ТА при лечении заболеваний, связанных с отеком и неоваскуляризацией сетчатки. [6, 11, 12]. Однако, до настоящего времени нет единой точки зрения среди практикующих офтальмотравматологов о целесообразности интравитреального введения ТА в комплексной терапии пациентов с ОТГ.

С одной стороны, при интравитреальном введении ТА моментально достигается необходимая, сохраняющаяся достаточно длительное время концентрация препарата внутри глаза; такой способ введения имеет ряд недостатков: это инвазивное вмешательство, кристаллы ТА нарушают прозрачность оптических сред, могут являться остоном для развития витреоретинальной пролиферации (ВРП), оказывать механическое травмирующее воздействие на сетчатку и другие интраокулярные структуры и др. [6, 13, 14]. Такой способ введения препарата также, по данным литературы, чреват следующими осложнениями: офтальмогипертензия, асептический эндофтальмит и др. [12-14]. С другой стороны, при перibuльбарном введении ТА осложнения, характерные для интравитреального введения, выражены в меньшей степени, но ввиду слабого проникновения препарата через интактную фиброзную оболочку внутрь глаза, накопление его в стекловидной камере идет медленно и не достигает такой же концентрации, как при интравитреальном введении. Однако при ОТГ происходит нарушение целостности фиброзной оболочки и, несмотря на герметизацию глаза путем ушивания раны в ходе первичной хирургической обработки (ПХО), при перibuльбарном введении поступление препарата внутрь глаза может увеличиваться. Достигается ли при этом нужная интраокулярная концентрация ТА, способная конкурировать с интравитреальным введением; должен ли врач-офтальмолог прибегать к интравитреальному введению ТА при лечении пациентов с ОТГ, несмотря на возможные осложнения, или же будет достаточным в таких ситуациях выполнять введение препарата более щадящим перibuльбарным способом, неясно. Решение этих вопросов представляется важным и требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования — провести сравнительную оценку влияния интравитреального и перibuльбарного введения ТА на течение раневого процесса при ОТГ в эксперименте на кроликах.

Материал и методы

Использованная в эксперименте модель проникающего ранения склеры с локализацией в области цилиарного тела и базального витреума служила основой в изучении течения травматического процесса при применении ТА, вводимого разными способами. Эксперименты выполнены на 30 здоровых половозрелых кроликах (60 глаз) породы «Шиншилла» весом от 2,0 до 2,5 кг. Животные были распределены на три экспериментальные группы по 10 кроликов (20 глаз) в каждой. Всем кроликам было смоделировано проникающее склеральное ранение в области базального витреума и цилиарного тела длиной 5 мм перпендикулярно лимбу на расстоянии 1 мм от лимба, глубиной 5 мм, с последующим ушиванием склеральной раны. Сразу же после моделирования ранения животным 1-й группы вводили ТА интравитреально в дозе 0,1 мл — 0,4%; 2-й

группы — перibuльбарно в дозе 0,5 мл — 0,4%. В 3-й группе ТА не вводили.

В ходе работы использовались следующие методы исследования:

1. Клинические:

а) офтальмомобиомикроскопия с оценкой:

- воспалительной реакции переднего сегмента глаза;
- экссудативно-пролиферативного процесса в стекловидном теле (СТ);

б) ультразвуковое В-сканирование с оценкой эхо-плотности СТ.

2. Морфологические:

а) исследование макропрепаратов глаз с оценкой степени выраженности патологических изменений в СТ и оболочках глаза;

б) световая микроскопия структур глазного яблока, с оценкой частоты обнаружения:

- отслойки сетчатки;
- преретинального фиброза;
- лейкоцитарной инфильтрации оболочек;
- экссудативно-пролиферативных изменений СТ.

Воспалительную реакцию переднего сегмента глаза, экссудативно-пролиферативные изменения в СТ оценивали на 2-е, 4-е, 7-е, 14-е, 30-е сутки эксперимента.

Степень выраженности воспалительной реакции со стороны переднего сегмента глаза оценивали в баллах по разработанной нами схеме: 0 баллов — отсутствие патологических изменений со стороны переднего сегмента глаза; 1 балл — незначительная инъекция конъюнктивы, прозрачная влага передней камеры (рис. 1а); 2 балла — выраженная конъюнктивальная инъекция, умеренная опалесценция влаги передней камеры (рис. 1б); 3 балла — выраженная инъекция, хемоз конъюнктивы, значительная опалесценция влаги передней камеры, отложения преципитатов на эндотелии роговицы (рис. 1в).

Степень выраженности пролиферативного процесса в стекловидном теле (СТ) также оценивали в баллах по разработанной схеме: 0 баллов — отсутствие патологических изменений; 1 балл — единичные слабовыраженные фибриновые тяжи (рис. 2а); 2 балла — выраженные фибриновые тяжи, формирующие фиброзную пленку (рис. 2б); 3 балла — выраженные фибриновые тяжи с массивными экссудатами в стекловидное тело (рис. 2в).

Степень распространенности кровоизлияния и экссудативной реакции в СТ оценивали на основе «индекса гемофтальма» (ИГ) [15, 16], рассчитываемого по данным непрямой бинокулярной офтальмоскопии с линзой +30 дптр. При этом сетчатку делили на 4 квадранта и видимости деталей сетчатки оценивали в баллах от 0 до 3: 0 баллов — видны все детали сетчатки; 1 балл — детали сетчатки видны в тумане; 2 балла — определяется слабый розовый рефлекс, детали видны с трудом; 3 балла — розовый рефлекс отсутствует, детали сетчатки неразличимы. Результаты осмотра в баллах по каждому квадранту складывали и получали ИГ.

Ультразвуковое В-сканирование выполняли в двух проекциях на 7-е и 14-е сутки эксперимента, при этом стекловидную камеру делили на 4 квадранта и наличие эхо-плотных включений оценивали в баллах от 0 до 3: 0 баллов — эхо-плотные включения отсутствуют; 1 балл — единичные эхо-плотные включения; 2 балла — множественные эхо-плотные включения; 3 балла — эхо-плотные включения полностью занимают весь квадрант. Результаты в баллах по каждому квадранту складывали, с расчетом среднего значения по каждому исследуемому глазу.



Таблица 1.

Сравнение средних показателей выраженности клинических проявлений раневого процесса при ОТГ в исследуемых группах, в баллах

Признак	Группа	Сроки наблюдения, сутки				
		2	4	7	14	30
Изменения переднего сегмента глаза	I	1,12±0,18*	0,44±0,17**	0,00	0,00	0,00
	II	1,70±0,39	0,55±0,24**	0,00	0,00	0,00
	III	2,40±0,32	1,66±0,33	0,00	0,00	0,00
Экссудат в СТ и гемофтальм	I	2,20±0,30	1,70±0,36	0,40±0,16*	0,30±0,15*	0,20±0,13**
	II	2,40±0,22	2,10±0,28	1,40±0,43	1,20±0,36	0,50±0,27
	III	2,65±0,15	2,30±0,26	1,80±0,39	1,50±0,34	0,70±0,30
Пролиферация в СТ	I	0,00	0,00	0,00	0,40±0,16*	1,50±0,27*
	II	0,00	0,00	0,00	1,20±0,33	2,30±0,26
	III	0,00	0,00	0,00	1,40±0,37	2,40±0,27

Прим.: * — достоверное отличие ($p < 0,05$) от 2-й 3-й групп, ** — достоверное отличие ($p < 0,05$) от 3-й группы

Таблица 2.

Сравнение среднего показателя эхо-плотности СТ по результатам В-сканирования в исследуемых группах, в баллах

Экспериментальные группы	количество глаз	Сроки наблюдения, сутки	
		7	14
I	20	1,40±0,30**	0,80±0,22*
II	20	2,10±0,40	1,9±0,35
III	20	2,50±0,34	2,30±0,32

Прим.: * — достоверное отличие ($p < 0,05$) от 2-й 3-й групп, ** — достоверное отличие ($p < 0,05$) от 3-й группы

Таблица 3.

Результаты световой микроскопии препаратов глаз экспериментальных животных

Экспериментальные группы	Количество глаз	Частота регистрации исследуемого признака, абс. (%)			
		Отслойка сетчатки	Преретинальный фиброз	Лейкоцитарная инфильтрация оболочек	Экссудативно-пролиферативные изменения СТ
I	20	0 (0%)	5 (25%)	8 (40%)	9 (45%)
II	20	7 (35%)	13 (65%)	20 (100%)	12 (60%)
III	20	15 (75%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Статистическую обработку результатов проведенных исследований выполняли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows. При этом вычислялись средние величины с оценкой достоверности различий при помощи t-критерия Стьюдента.

Патоморфологические исследования (исследование макро- и микропрепаратов) выполнялись на глазах животных, энуклеированных на 30-е сутки эксперимента. Препараты обрабатывали по общепринятой методике с окраской гематоксилином.

При оценке патоморфологических изменений макропрепараты условно были разделены на три категории в зависимости от степени выраженности патологических изменений:

1. Максимальные патологические изменения — выраженное тотальное помутнение, деструкция стекловидного тела, отслой-

ка сетчатки (рис. 3а). 2. Патологические изменения средней степени — выраженное субтотальное помутнение, деструкция стекловидного тела, без отслойки сетчатки (рис. 3б). 3. Минимальные патологические изменения — помутнение, деструкция стекловидного тела минимальны, отслойки сетчатки нет (рис. 3в). В каждой экспериментальной группе определяли процентное соотношение макропрепаратов наиболее соответствующих той или иной категории.

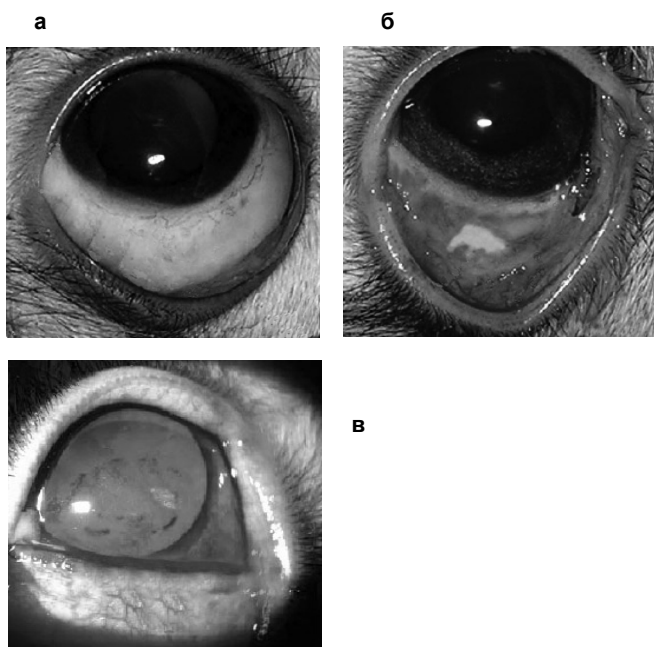
При световой микроскопии препаратов глаз животных в каждой группе определяли общее количество и процентное соотношение таких патологических изменений, как: отслойка сетчатки, экссудативно-пролиферативные изменения СТ, лейкоцитарная инфильтрация оболочек, преретинальный фиброз.

Работу с животными проводили в соответствии с требованиями нормативного документа Министерства Здравоохранения

«Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1977), животных выводили из эксперимента на 30-е сутки после моделирования ранения.

Рисунок 1.

Патологические изменения переднего сегмента глаз экспериментальных животных:



а — 1 балл — незначительная инъекция конъюнктивы, прозрачная влага передней камеры; **б** — 2 балла — выраженная конъюнктивальная инъекция, а также умеренная опалесценция влаги передней камеры; **в** — 3 балла — выраженная инъекция, хемоз конъюнктивы, значительная опалесценция влаги передней камеры, отложения преципитатов на эндотелии роговицы

Результаты и их обсуждение

При сравнении динамики клинических проявлений течения раневого процесса между экспериментальными группами было установлено, что в 1-й группе достоверно меньше выражены патологические изменения переднего сегмента глаза на 2-е сутки; экссудат в стекловидном теле и гемофтальм на 7-е и 14-е сутки; пролиферативный процесс в СТ на 14-е и 30-е сутки — в сравнении с другими экспериментальными группами. Во 2-й группе достоверное различие было получено лишь по изменениям переднего сегмента глаза на 4-е сутки в сравнении с 3-й группой (табл. 1).

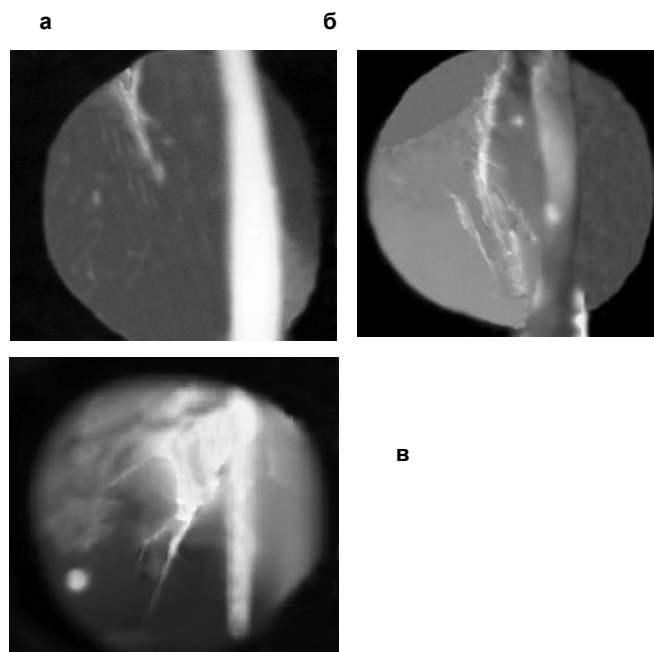
При оценке эхо-плотности СТ по результатам В-сканирования в 1-й группе на 7-е сутки получена достоверная разница по сравнению с 3-й группой, на 14-е сутки — по сравнению со 2-й и 3-й группами. Статистически достоверных различий между 2-й и 3-й группами не выявлено (табл. 2).

В макропрепаратах глаз животных 1-й группы минимальные патологические изменения выявлены в 55%; средней степени — в 45%; максимальные — не выявлены ни в одном случае. Во 2-й группе минимальные патологические изменения составили по 25%; изменения средней степени — 60%; максимальные — 15%. В 3-й группе максимальные — в 65%, средней

степени в 35%; минимальные не обнаружены ни в одном случае (рис. 4).

Рисунок 2.

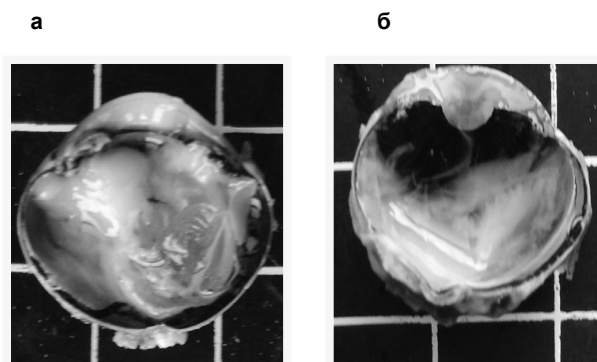
Патологические изменения в СТ глаз экспериментальных животных:



а — 1 балл — единичные слабовыраженные фибриновые тяжи; **б** — 2 балла — выраженные фибриновые тяжи, формирующие фиброзную пленку; **в** — 3 балла — выраженные фибриновые тяжи с массивными экссудатами в стекловидное тело

Рисунок 3.

Макропрепараты глаз экспериментальных животных: **а** — максимальные патологические изменения — выраженное тотальное помутнение, деструкция стекловидного тела, отслойка сетчатки; **б** — патологические изменения средней степени — выраженное субтотальное помутнение, деструкция стекловидного тела, без отслойки сетчатки; **в** — минимальные патологические изменения — помутнение, деструкция стекловидного тела минимальны, отслойки сетчатки нет



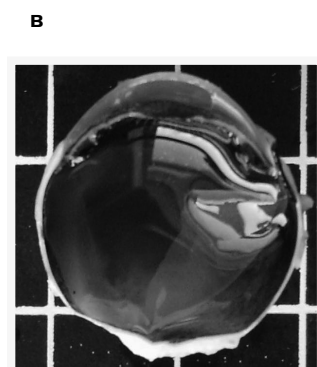
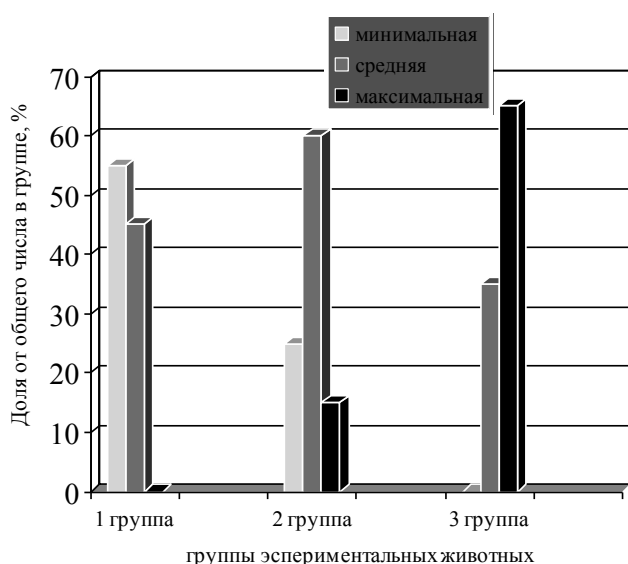


Рисунок 4.
Распределение макропрепаратов глаз экспериментальных животных в зависимости от степени патоморфологических изменений



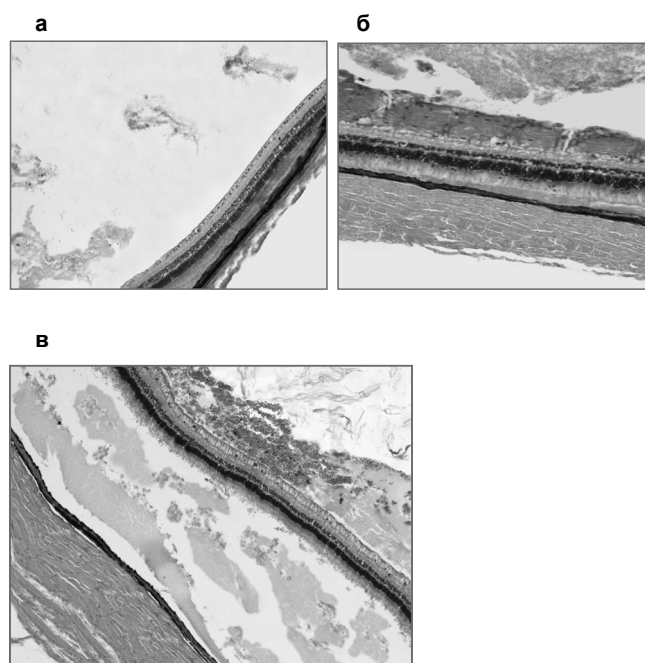
По результатам световой микроскопии 1-я группа характеризовалась минимальными патологическими изменениями (рис. 5а); 2-я группа — средней выраженностью патологических изменений (рис. 5б); 3-я группа — максимально выраженными патологическими изменениями (рис. 5в). Распределение обнаруженных при световой микроскопии патологических изменений представлено в таблице 3.

Таким образом, в эксперименте на кроликах по полученным данным клинических и морфологических исследований в группах, где вводили ТА как интравитреально, так и перibuльбарно — исследуемые патологические изменения (воспалительная реакция, экссудативно-пролиферативный процесс в СТ, отслойка сетчатки и др.) максимальной степени выраженности встречались значительно реже, чем в группе, где ТА не применялся, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном, десенсибилизирующем и иммунодепрессивном действии ТА при ОТГ.

В ходе работы также проводилась оценка динамики уровня внутриглазного давления, но на протяжении всего эксперимента статистически значимых различий между группами, а также в сравнении с нормой получено не было, хотя отмечалось бо-

Рисунок 5.

Световая микроскопия глаз кроликов экспериментальных групп на 30 сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$): а — сетчатка прилежит, незначительное количество лейкоцитов со стороны внутренних слоев сетчатки, инфильтрирующих стекловидное тело; б — отслойки сетчатки нет, умеренная лейкоцитарная инфильтрация, разрастание соединительной ткани на поверхности сетчатки (исход воспалительного процесса), уплотнение, деструкция стекловидного тела; в — отслойка сетчатки, над и под нейрорепителием выраженная лейкоцитарная экссудация, соединительнотканые тяжи в стекловидном теле



лее быстрое восстановление нормального офтальмотонуса в первые сутки после травмы в группах, где применялся ТА.

Несмотря на то, что при перibuльбарном введении ТА патологические изменения выражены все-таки в большей степени, чем при интравитреальном применении, этот способ введения также эффективен, и его можно рекомендовать в случаях, когда нет возможности обеспечить безопасную интравитреальную инъекцию (при существенном снижении визуализации глазного дна, выраженной гипотонии глаза и др.).

Выводы

1. Экспериментальные данные свидетельствуют, что интравитреальное введение ТА является эффективной мерой по снижению воспалительного и иммунного ответа на ОТГ.
2. При экспериментальном моделировании ОТГ на животных интравитреальное введение ТА по сравнению с перibuльбарным более эффективно снижает воспалительно-пролиферативную реакцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Э.В. Сравнительный анализ структуры санитарных потерь офтальмологического профиля в ходе контртеррористической операции на Северном Кавказе / Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, С.В. Чурашов и др. // Неотложная помощь, реабилитация и лечение осложнений при травмах органа зрения и чрезвычайных ситуациях: материалы. науч.-практ. конф. МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 2003. — С. 133-134.



2. Бойко Э.В. Оказание специализированной офтальмологической помощи раненым с открытой травмой глаза в военных конфликтах / Э.В. Бойко, С.В. Чурашов, И.Ф. Савченко // Актуальные проблемы современной клинической медицины: материалы конференции: регион. науч.-практ. конф. / под общ. ред. В.А. Ульянова. — Подольск, 2005. — С. 19-20.
3. Волков В.В. Повреждения органа зрения: тр. Воен.-мед. акад. / В.В. Волков. — Л., 1989. — Т. 226. — С. 9-24.
4. Волков В.В. Об объеме помощи при открытой травме заднего отдела глаза применительно к условиям экстремальных ситуаций / В.В. Волков // Лечение посттравматической патологии заднего отдела глаза у пострадавших в экстремальных ситуациях: материалы науч.-практ. конф. МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 2004. — С. 44-47.
5. Волков В.В. К систематизации показателей глазного травматизма и характера повреждений глаз / В.В. Волков, Г.Л. Старков // Офтальмол. журн. — 1980. — № 7. — С. 411-415.
6. Гильманшин Т.Р. Интравитреальное введение кеналога в витреоретинальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Р. Гильманшин. — М., 2008. — 42 с.
7. Гундорова Р.А. Проникающие ранения и контузии глаза / Р.А. Гундорова, Г.А. Петропавловская. — М.: Медицина, 1975. — 311 с.
8. Гундорова Р.А. Приоритетные направления в проблеме глазного травматизма / Р.А. Гундорова // Вестн. офтальмол. — 2001. — № 1. — С. 12-15.
9. Мошетьева Л.К. Смешанная травма глаза / Л.К. Мошетьева, С.А. Кочергин, Д.Н. Смиренин [и др.] // Травмы глаза: сб. науч. тр. — М., 1994. — С. 111-112.
10. Волков В.В. Микрохирургическая обработка прободных ран и тяжелых контузий глаза / В.В. Волков, Р.Л. Трояновский. — СПб., 2000. — 18 с.
11. Beer P.M., Barki S.J., Singh R.J. et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection / P.M. Beer, S.J. Barki, R.J. Singh et al. // Ophthalmol. — 2003. — Vol. 110. — P. 681-686.
12. Jonas J.B., Degenring R., Kreissig I. et al. Safety of intravitreal high-dose reinjection of triamcinolone acetonide / J.B. Jonas, R. Degenring, I. Kreissig et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 138. — P. 1054-1055.
13. Bitter C., Suter K., Figueiredo V. et al. Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection / C. Bitter, K. Suter, V. Figueiredo et al. // J. Of Ocular Pharmacol. And Therap. — 2008. — Vol. 24. — P. 62-69.
14. Jonas J.B., Kreissig I., Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide / J.B. Jonas, I. Kreissig, R. Degenring // Br. J. Ophthalmol. — 2003 — Vol. 84. — P. 24-27.
15. Бойко Э.В. Оптимизация витреальных вмешательств при гемофтальме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Э.В. Бойко — СПб, 1994. — 45 с.
16. Johnson R.N., Olsen K., Hernandez E. Intravitreal tissue plasminogen activator treatment of experimental vitreous hemorrhage / R.N. Johnson, K. Olsen, E. Hernandez // Arch. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 107, № 6. — P. 891-894.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель).
- Текст статьи должен быть в формате .doc, но не .docx.
- Резюме 8-10 строк на русском и английском языках должно отражать полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.