

УДК 617.7-089-089.168.1-07

ЗАЩИТА ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЛАСИК

М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова,
ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»

Сергеева Мария Игоревна – e-mail: misergeeva@gmail.com

Цель. Разработка и оценка метода оптимизации состояния глазной поверхности перед и после рефракционных вмешательств. Методы. Оценивали состояние глазной поверхности, качества слезы и слезопродукции до и после ее оптимизации перед и после операции ЛАСИК в 2 клинических случаях. Клинических пример 1 – пациент – носитель контактных линз с миопией высокой степени, клинический пример 2 – пациент – носитель контактных линз с миопией средней степени до и после ЛАСИК. Критериями для проведения медикаментозной коррекции до и после рефракционной хирургии служили следующие диагностические блоки: диагностика сухого глаза и состояния роговицы, оценка толщины роговицы, определение вида клинической рефракции, степени ее изменения, возраста пациента, показателей антиоксидантной и иммунной активности слезы. Результаты. Использование препарата, содержащего гидроксипропилгуар и сорбитол, в клиническом примере 1 и препарата, содержащего гидроксипропилгуар, в клиническом примере 2 перед и после ЛАСИК приводит к снижению количества осложнений рефракционного вмешательства. Заключение. Выявлена зависимость выбора препарата для оптимизации глазной поверхности от показателей пробы Норна, теста Липкоф, окраски, толщины роговицы (мкм), вида рефракции и степени ее изменения (миопия и ее степень), возраста пациента (до 35 и старше 35 лет), показателей антиоксидантной и иммунной активности слезы (концентрация пероксиредоксина 6 (PRDX6), наличие или отсутствие гамма-глобулина).

Ключевые слова: ЛАСИК, глазная поверхность, оптимизация.

Purpose: Development and evaluation of the method of optimizing the ocular surface before and after the refractive intervention. Methods: Overall, 2 patients in case-control study. Assessed the ocular surface, tear film and tear production before and after optimization of pre- and postoperative LASIK patients in 2 clinical cases. Example 1 – contact lens wearer, high myopia, (2) – contact lens wearer, medium myopia before and after the refractive intervention. The criteria for preoperative drug correction of refractive surgery to the stage were the following diagnostic blocks: clinical data in diagnosis of dry eye and corneal status, corneal thickness, the definition of clinical refraction, including patient age, antioxidant and immune activity of tears. Results: The use of a preparation containing hydroxypropylguar and sorbitol in patients 1, and a preparation containing hydroxypropylguar in patients 2 before and after LASIK reduces the number of complications refractive surgery. Conclusion: The correlation between the choice of ocular surface drug correction and the evaluation of the Norn, Lipkof, cornea vital coloring tests, cornea thickness (mm), the type of refractive error and degree of change (and its degree of myopia), antioxidant and immune activity of tears (the concentration of peroxyredoxin 6 (PRDX6), the presence or absence of gamma globulin).

Key words: LASIK, ocular surface, optimization.

Введение

При аномалиях рефракции астигматизм встречается от 10 до 95%. Именно такой вид аметропии наиболее часто дает неудовлетворенность оптической коррекцией. Отмечается увеличение количества пациентов, которые предпочитают рефракционную хирургию индивидуальной контактной коррекции, при этом ЛАСИК нередко осуществляется повторно. Чаще всего повторные лазерные операции выполняют при наличии остаточных рефракционных ошибок, в частности, незначительного астигматизма, недостаточной

или избыточной коррекции. Это может быть обусловлено неоптимальным состоянием поверхности глазного яблока до выполнения рефракционного вмешательства или нарушением режима закапывания препаратов искусственной слезы в послеоперационном периоде [1].

Однако большинство авторов научных исследований оценивают функциональные результаты двухэтапного метода лазерной коррекции в сравнении с проведением одноэтапного ЛАСИК с учетом технических особенностей метода, пренебрегая анализом состояния глазной поверхности,

качества слезы и слезопродукции [2, 3, 4]. Ранее изучались особенности нейротрофических механизмов в повреждении нервных волокон роговицы, биохимических маркеров слезной жидкости до и после одноэтапных рефракционных вмешательств (плазмин и плазминоген, которые не являются единственными показателями воспалительно-экссудативной активности) [5, 6, 7]. В то же время данные по оценке состояния глазной поверхности, качества слезы и слезопродукции в сочетании с исследованием протеомных маркеров слезной жидкости при двухэтапном проведении ЛАСИК в доступной литературе отсутствуют.

Целью исследования является разработка и оценка метода оптимизации состояния глазной поверхности до и после рефракционных вмешательств.

Материал и методы

Мы оценивали состояние глазной поверхности до и после операции ЛАСИК. Клинический пример № 1 – пациент – носитель контактных линз, миопия высокой степени, астигматизм пример № 2 – пациент – носитель контактных линз, миопия средней степени, астигматизм, которые сделали выбор в пользу рефракционного вмешательства. Им требовалась не только отмена контактной коррекции, но и назначение слезозаместительной терапии.

Критериями для проведения медикаментозной коррекции до этапа рефракционной хирургии служили следующие диагностические блоки:

1. Диагностика сухого глаза и состояния роговицы (Липкоф тест, проба Норна, окраска роговицы). Тест Липкоф выполняли с помощью биомикроскопии на щелевой лампе Racher 255, инстиллировали 1% раствор флуоресцеина в конъюнктивальный мешок для визуализации конъюнктивальных складок. Наибольшую диагностическую ценность имели складки в области нижнего века с височной стороны. Оценивали по стадиям: 0 стадия, нет складок конъюнктивы, 1-я стадия – малые складки, 2-я стадия – средние складки, 3-я стадия – большие складки [8, 9, 10]. Для выполнения пробы Норна 1% раствор флуоресцеина инстиллировали в область бульбарной конъюнктивы с помощью диагностических полосок, после моргания без сильного сжатия век для распространения флуоресцеина пациенту предлагали смотреть прямо перед собой, не моргая. Затем осматривали на щелевой лампе (Racher 255) на предмет появления темных пятен на окрашенной слезной пленке и отмечали время, за которое эти пятна появлялись. Результат оценивали по Lemp и Abelson: резкое снижение пробы Норна, снижение, умеренное снижение, среднее снижение, норма [11, 12, 13, 14, 15]. После окрашивания роговицы витальными красителями определяли интенсивность окраски (стадии по Bron A.J., 2003): I стадия – слабой интенсивности (минимальная), II – умеренной интенсивности, III – средней интенсивности, IV – высокой интенсивности [16].

2. Оценка толщины роговицы (мкм) проводилась с помощью пахиметрии на А-скане (Alcon): «тонкая» – меньше 530 мкм, «средняя» – от 530 до 580 мкм, «толстая» – больше 580 мкм [17].

3. Вид клинической рефракции, степень ее изменения (миопия и ее степень), а также степень астигматизма оценивали методом скиаскопии с помощью скиаскопических линеек в условиях максимального мидриаза и рефрактометрии (автоматический рефрактометр Nidek RT-2100).

4. Возраст пациента определялся анкетированием.

5. Определяли показатели антиоксидантной и иммунной активности слезы: концентрацию пероксида водорода (PRDX6), а также наличие или отсутствие гамма-глобулина (протеомные технологии). Осуществляли забор слезной жидкости для исследования белкового состава слезы (с помощью канюли, которую помещали в нижний свод конъюнктивального мешка, слезную жидкость замораживали сразу после взятия и хранили без повторного размораживания). Проводили ПААГ электрофорез, среднюю концентрацию белка в пробах определяли спектрофотометрически с использованием спектрофотометра Nano-Drop 1000, для дальнейшего иммуноферментного анализа использовали Western-блоттинг. Основные белки слезы анализировали методом MALDI-TOF – триптический гидролиз белка в полиакриламидном геле, надгелевый раствор использовали для получения MALDI-масс-спектров. Подготовку образцов для масс-спектрометрии проводили смешиванием на мишени раствора образца и раствора 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, масс-спектры получали на MALDI-времяпролетном масс-спектрометре Ultraflex II BRUKER (Германия), оснащенном УФ лазером (Nd) в режиме положительных ионов с использованием рефлектрона. Идентификацию белков осуществляли при помощи программы Mascot (www.matrixscience.com). Поиск проводили в базе данных NCBI среди белков всех организмов с указанной точностью с учетом возможного окисления метионинов кислородом воздуха и возможной модификации цистеинов акриламидом. Исследование проводилось на базе лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки Российской Академии Наук (ИБК РАН) при поддержке гранта Президента по поддержке ведущих научных школ № НШ-2741.2008.4 и гранта РФФИ № 08-04-00707.

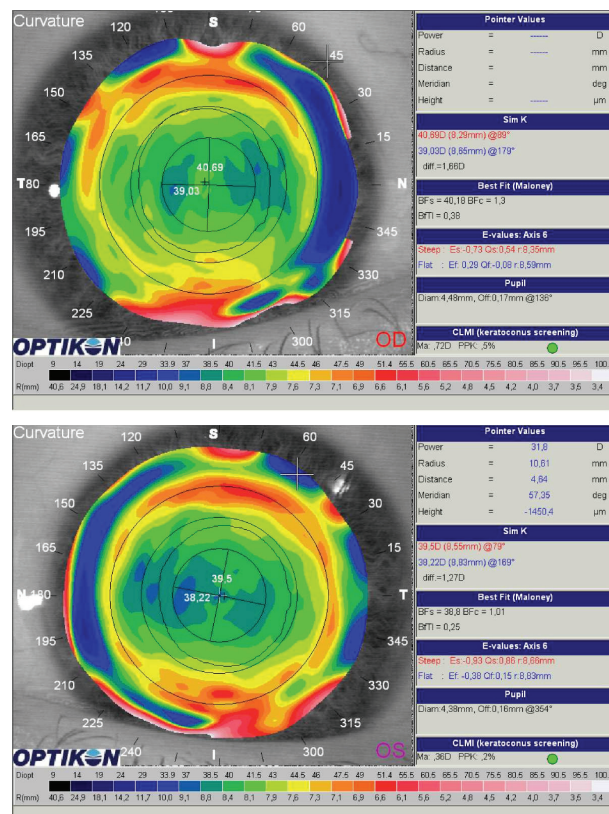
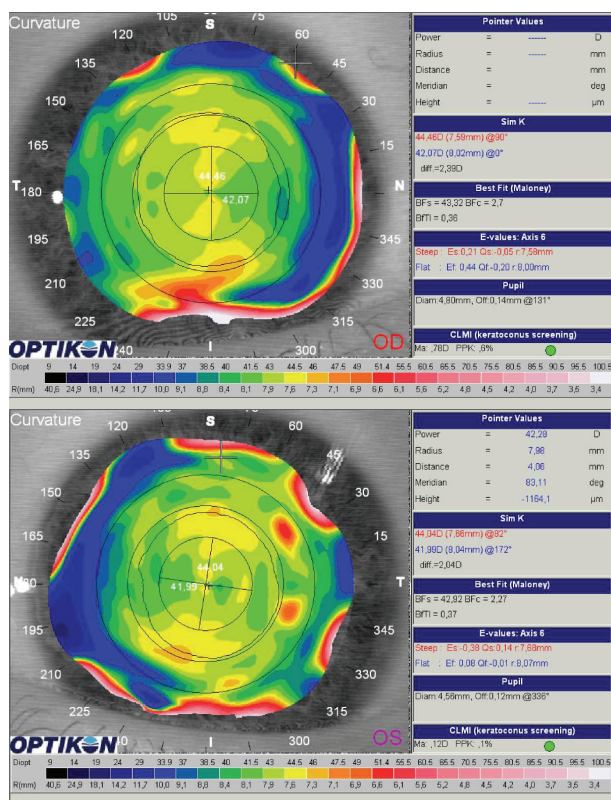
Таким образом, в клиническом примере представлены патогенетические, функциональные, клинические, физиологические, иммуно-биохимические данные пациента. Кроме того, предложенный нами комплексный подход к диагностике состояния глазной поверхности перед рефракционным вмешательством позволяет выявить наиболее достоверные пробы на этапах предоперационной подготовки к рефракционным вмешательствам. На основе предлагаемой нами предоперационной подготовки перед операцией ЛАСИК пациенту проводилась оптимизация состояния глазной поверхности с учетом характера нарушения качества слезы, толщины роговицы, степени нарушения рефракции, возраста, а также содержания PRDX6 и фрагментов гамма-глобулина слезы.

Результаты и их обсуждение

При оценке состояния глазной поверхности до и после ее оптимизации перед и после операции ЛАСИК стало известно, что носители контактных линз имели нарушение слезопродукции и качества слезы.

Пример 1. Пациент К., 18 лет, диагноз: OU миопия высокой степени, астигматизм. Ношение контактных линз около 5 лет.

При обследовании правого глаза: тест Липкоф 1,48 мм (стадия 2), проба Норна 11,8 сек. (норма), окраска флуоресцеином роговицы 2,5 балла (средней интенсивности), толщина роговицы – 538 мкм (тонкая), рефрактометрия – 6,25D (миопия высокой степени), что соответствует визометрии 0,08.



При обследовании левого глаза – тест Липкоф 1,41 мм (стадия 2), проба Норна 11,2 сек. (норма), окраска флюоресцеином роговицы 2,5 балла (средней интенсивности), толщина роговицы 539 мкм (тонкая), рефрактометрия – 6,5D (миопия высокой степени), что соответствует визометрии 0,08.

Содержание PRDX6 в слезе 17,93 (наличие), гамма-глобулин в слезе отсутствует.

На основании полученных результатов назначен препарат «Систейн ультра» (препарат содержащий гидроксипропилгуар и сорбитол) по 1 капле 4 раза в день 15 дней. Гидроксипропилгуар позволяет улучшить защиту глазной поверхности от лазерного вмешательства и способствует реэпителизации дефектов роговицы, а сорбитол позволяет препарату дольше задерживаться на глазной поверхности.

Произведена операция ЛАСИК одним этапом.

При обследовании правого глаза: тест Липкоф 1,51 мм (стадия 2), проба Норна 7,8 сек. (снижение), окраска флюоресцеином роговицы 3,0 балла (средней интенсивности), толщина роговицы – 468 мкм (тонкая), рефрактометрия – 0,25D, соответственно визометрия показала следующий результат – 1,0, что в 12,5 раз выше исходной остроты зрения. Такая динамика остроты зрения объясняется не только техникой операции, но и тем, что величина остаточного астигматизма минимальна, что обусловлено состоянием глазной поверхности.

При обследовании левого глаза – тест Липкоф 1,53 мм (стадия 2), проба Норна 7,9 сек. (снижение), окраска флюоресцеином роговицы 3,0 балла (средней интенсивности), толщина роговицы 469 мкм (тонкая), рефрактометрия – 0,5 D, соответственно визометрия показала следующий результат – 1,0, что в 12,5 раз выше исходной остроты зрения. Такая динамика остроты зрения объясняется не только техникой операции, но и величина остаточного астигма-

тизма минимальна, что зависит от состояния глазной поверхности.

Содержание PRDX6 в слезе 19,86 (среднее содержание), гамма-глобулин в слезе ++ (наличие). При оценке риска продуктивновоспаления назначен Моксифлоксацин 0,5% по 1 капле 3 раза в день 12 дней. Слезозаместительная терапия включала применение Систейна ультра в режиме «по требованию».

Пример 2. Пациент Н., 21 лет, диагноз: OU миопия средней степени, астигматизм. Ношение контактных линз около 2 лет.

При обследовании правого глаза: тест Липкоф 1,27 мм (стадия 1), проба Норна 10,7 сек. (норма), окраска флюоресцеином роговицы 1,5 балла (слабой интенсивности), толщина роговицы 559 мкм (средняя), рефрактометрия -5,75 (миопия средней степени), что соответствует визометрии 0,1.

При обследовании левого глаза – тест Липкоф 1,25 мм (стадия 1), проба Норна 10,8 сек. (норма), окраска флюоресцеином роговицы 1,5 балла (слабой интенсивности), толщина роговицы 549 мкм (средняя), рефрактометрия – 3,25D (миопия средней степени), что соответствует визометрии 0,1.

Содержание PRDX6 в слезе 31,48 (высокое), гамма-глобулин в слезе отсутствует.

На основании полученных результатов назначен препарат «Систейн» (препарат содержащий гидроксипропилгуар) по 1 капле 4 раза в день 7 дней.

Произведена операция ЛАСИК

При обследовании правого глаза: тест Липкоф 1,46 мм (стадия 1), проба Норна 8,1 сек. (умеренное снижение), окраска флюоресцеином роговицы 2,0 баллов (слабой интенсивности), толщина роговицы 486 мкм (тонкая),



рефрактометрия – 0,5D, соответственно визометрия показала следующий результат – 1,0, что в 10 раз выше исходной остроты зрения. Такая динамика остроты зрения объясняется не только техникой операции, но и величина остаточного астигматизма минимальна, что зависит от состояния глазной поверхности.

При обследовании левого глаза – тест Липкоф 1,44 мм (стадия 1), проба Норна 8,7 сек. (умеренное снижение), окраска флюоресцеином роговицы 2,0 баллов (слабой интенсивности), толщина роговицы 489 мкм (тонкая), рефрактометрия – 0,25D, соответственно визометрия показала следующий результат – 1,0, что в 10 раз выше исходной остроты зрения. Такая динамика остроты зрения объясняется не только техникой операции, но и величина остаточного астигматизма минимальна, что зависит от состояния глазной поверхности.

Содержание PRDX6 в слезе 31,13 (уменьшение содержания), гамма-глобулин в слезе + (наличие). Учитывая низкий уровень антиоксидантной защиты и минимальные признаки возможной воспалительной реакции нами применялся Моксифлоксацин 0,5% по 1 капле 3 раза в день 12 дней. Слезозаместительная терапия включала применение Систейна в режиме «по требованию».

Выводы

Нами выявлена зависимость выбора препарата для оптимизации глазной поверхности от показателей пробы Норна, теста Липкоф, окраски, толщины роговицы (мкм), вида рефракции и степени ее изменения (миопия и ее степень), показателей антиоксидантной и иммунной активности слезы (концентрация пероксиредоксина 6 (PRDX6), наличие или отсутствие гамма-глобулина).

Чем выше степень миопии, тем выше показатели теста Липкоф и степени окраски роговицы, тем более выражен вторичный синдром сухого глаза. Необходимо выбрать патогенетически обоснованный препарат, действующий конкретно на определенные нарушения слезопродукции и конкретные изменения глазной поверхности. Таким образом, у пациента № 1, с миопией высокой степени и астигматизмом тонкой роговицей, до ЛАСИК предпочтительно использовать гидроксипропилгуар и сорбитол (Систейн Ультра), у пациента № 2 с миопией средней степени и астигматизмом, средней толщиной роговицы достаточно назначить гидроксипропилгуар (Систейн). Нами было выделено профилактическое и терапевтическое направления предоперационной подготовки. Используемые фармакологические агенты применялись нами, так как их действие на слезопродукцию соответствовало точкам приложения патогенеза развития синдрома сухого глаза при определенных параметрах: рефракция, толщина роговицы, возраст, степень антиоксидантной защиты глазной поверхности. Кроме того, степень достижения эффекта базируется на высокой доказательной составляющей, которую, несомненно, демонстрируют Систейн и Систейн Ультра.

Наибольшее снижение пробы Норна и самая интенсивная окраска роговицы отмечалось в клиническом примере № 1, что свидетельствует о наибольшей выраженности синдрома сухого глаза. Следовательно, можно говорить о наиболее высокой степени риска развития осложнений после ЛАСИК.

Наличие гамма-глобулина в слезной жидкости у пациентов в клинических примерах № 1 и № 2 свидетельствует о высоком уровне продуктивного воспаления в данных группах и о необходимости назначать антибактериальную терапию (Моксифлоксацин 0,5%). Используемые фармакологические агенты применялись нами, так как их действие на слезопродукцию соответствовало точкам приложения патогенеза развития синдрома сухого глаза при определенных параметрах: рефракция, толщина роговицы, возраст, степень антиоксидантной защиты глазной поверхности. Применение антибактериального препарата широкого спектра действия и создания с помощью Моксифлоксацина высоких концентраций во всех слоях роговицы гарантировало отсутствие воспалительных осложнений и в 1 и во 2 клинических примерах. Кроме того, степень достижения эффекта базируется на высокой доказательной составляющей, которую, несомненно, демонстрируют Систейн, Систейн Ультра и Вигамокс [18, 19, 20, 21].



ЛИТЕРАТУРА

1. Maxine Lipner Повторные операции у военнослужащих. Шагом марш к хорошим результатам // EyeWorld Россия. – 2010. – Т.3, №3. – С. 22-23.
2. Rashad KM. Laser in situ keratomileusis retreatment for residual myopia and astigmatism. // J Refract Surg. – 2000. – Vol. 16. – P. 170-176.
3. Tervo T.M.T., Tuunanen, T.H. Photorefractive keratectomy (PRK): results and factors impairing outcome. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – Vol. 35. – P. 2142 - 2145.
4. Tuunanen, T.H., Tervo, T.M.T. Schirmer test values and the outcome of photorefractive keratectomy. // J. Cataract Refract. Surg. – 1996. Vol. 22. – P.702-708.
5. Lohmann C. P., Marshall J. Plasmin and plasminogen activator inhibitors after excimer laser photorefractive keratectomy: new concept in prevention of postoperative myopic regression and haze. // Refract. Corneal Surg. – 1993. Vol. 9. – P. 301-302.
6. Tervo, T.M.T., Virtanen, T., Honkanen, N. Harkonen, M., Tarkkanen, A. Tear fluid plasmin activity after excimer laser photorefractive keratectomy. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – Vol. 35. – P. 3045-3050.
7. Trabucchi, G., Brancato, R., and Verdi, M.: Corneal nerve damage and regeneration after excimer laser photokeratectomy in rabbit eyes. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – Vol. 35, № 1. – P. 229 - 235.
8. H h H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye. // Ophthalmologie. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 802-808.
9. Meller D, Tseng SCG. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology. // Surv Ophthalmol. – 1998. – Vol. 43, № 3. – P. 225-232.
10. Schirra F, H h H, Kienecker C, Ruprecht KW. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye, it is essential to observe the exact position of that specific fold. // Adv Exp Med Biol. – 1998. – Vol. 438. – P. 853-858.
11. Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations // Adv Exp Med Biol. – 2002. – Vol. 506 (Part B). – P. 1121-1125.
12. Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. // Ann Ophthalmol. – 1970. – Vol. 284. – P. 258-261.
13. Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. // CLAO J. – 1995. Vol. 21, №4. – P. 221-232.
14. Marquardt R, Stodtmeier R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability, in Holly FJ, ed. The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear. // Lubbock, Texas: Dry Eye Institute. – 1986. – P. 57-63.
15. Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. // Ann Rheum Dis. – 1994. – Vol. 53, № 10. – P. 637-647.

16. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests // *Cornea*. – 2003. – Vol. 22, № 7. – P. 640 – 650.

17. Киселева О.А., Якубова Л.В., Еремина М.В. Корреляции биомеханических показателей роговицы и морфометрических показателей диска зрительного нерва больных начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы с умеренно повышенным офальмотонусом. // *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. – 2009. - Т.10, № 4. - С.20 -21.

18. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-Guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. US-based study. // *Curr Eye Res*. - 2004. – Vol. 28, №1. – P. 55–62.

19. Harrison D. Cavanagh, M.D. Effects of Systane Versus Saline in Maintaining Tear Film Stability at Determined Time Points. // *University of Texas Southwestern Medical Center. ClinicalTrials*. - 2008.

20. Petricek I, MD. The Effect of Ocular Lubricant Eyedrops on Lid Parallel Conjunctival Folds and Other Signs and Symptoms of Dry Eye (LIPCOF). // *6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance*. - 2010. – P. 98-99.

21. Versura P., Profazio V., Campos E. One month use of Systane® improves ocular surface parameters in subjects with moderate symptoms of ocular dryness. // *Clin Ophthalmol*. - 2008. – Vol. 2, № 3. – P. 629–635.