

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВ РОГОВИЦЫ РАЗЛИЧНЫМИ СПОСОБАМИ КЕРАТОПОКРЫТИЯ

В работе представлена новая методика проведения кератопокрытия с использованием лиофилизированной амниотической оболочки при различных язвенных процессах роговицы. Клинически установлено, что данный метод обеспечивает не только наиболее длительный контакт АО с пораженной роговицей, но и наиболее плотное соприкосновение амниона с роговицей больного, благодаря чему возможно максимальное использование всех известных полезных свойств амниона: регенераторное, антивирусное, антибактериальное, иммуносупрессорное. У всех пациентов получены высокие результаты относительно купирования роговичного и воспалительного процессов, повышения остроты зрения и эпителизации язвенных дефектов роговицы.

Лечение больных с воспалительными заболеваниями роговицы, сопровождающихся нарушением целостности эпителия, является одной из наиболее сложных проблем в современной офтальмологии. Очень часто подобные воспалительные процессы носят затяжной или рецидивирующий характер.

Анализ анамнестических данных показал, что практически во всех случаях развитие гнойных процессов в роговице было связано с поздним обращением больных в стационар по поводу травмы (на 5-10 сутки), отсутствием периодического тщательного контроля и ухода за роговицей (несоблюдением врачебных рекомендаций) в посттравматическом и послеоперационном периодах и, как следствие, внедрение патогенной микрофлоры в строму роговицы.

Большинство современных исследователей отмечают рост резистентности микроорганизмов ко многим часто применяемым антибактериальным препаратам, а также сдвиг в сторону более агрессивной грамотрицательной микрофлоры. Разработка и внедрение новых фармакологических препаратов, совершенствование методов консервативной терапии данной патологии часто не дает положительного эффекта даже при проведении интенсивной комплексной терапии.

Среди бактериальных заболеваний глаз особого внимания заслуживает язва роговицы, относящаяся к числу тяжелых глазных болезней, трудно поддающаяся лечению и почти всегда заканчивающаяся нарушением зрения. Распространенность гнойной язвы роговицы составляет 27,6% как первичная и 30,2% как вторичная инфекция роговицы [9].

Свойство гнойных язв роговицы быстро распространяться вглубь и по поверхности, частое возникновение перфорации и угроза развития эндофтальмита, диктуют необходимость проведения хирургического лечения язвенных процессов роговицы методом кератопластики и кератопокрытия [7]. В связи с этим, особое место в лечении язвенных процессов роговицы занимает лечебная кератопластика.

В офтальмологической литературе имеется большое количество сообщений об эффективном применении амниона для хирургической реконструкции поверхности глаза. Из способов консервации многие авторы отдают предпочтение лиофилизации – методу высушивания предварительно замороженной ткани, предназначенной для длительного хранения и последующего использования ее в клинической практике. По их мнению, высушенные в вакууме из замороженного состояния биоткани имеют ряд преимуществ перед аллотрансплантатами, другими методами консервирования. Низкое содержание воды в них позволяет сохранить их биопластические свойства в течение длительного времени (5 лет и более) при комнатной температуре. Использование физического способа заготовки ткани исключает необходимость применения химических консервантов, изменяющих биохимический состав и структуру нативной ткани [7, 13]. Мы использовали амниотическую мембрану сроком хранения не более 12 месяцев. До 1 года антимикробная активность амниона снижается по сравнению с нативной на 10,2%. Позже этого срока активность снижается существенно, в глубоких слоях соединительной

ткани в результате регидратации лиофилизированного амниона происходит расслоение на волокна и пучки различного диаметра с образованием своеобразного депо жидкости. Рекомендовано использовать эту особенность изменения морфологической структуры амниотической мембраны в ходе лиофилизации для создания депо лекарственных препаратов.

Уникальные свойства амниотической оболочки, такие как: регенераторная, антивирусная, антибактериальная, иммуносупрессорная, а также ее прочность и эластичность привлекают исследователей и клиницистов к использованию амниона при лечении патологии эпителиальных покровов [2, 3, 5, 7, 13, 18].

При различных патологических состояниях роговицы ее регенераторная способность нуждается в создании определенных условий для усиления потенциала митотической активности региональных стволовых клеток. Создание таких условий возможно посредством применения амниотической оболочки, благодаря содержащимся в ней биологически активным веществам (эпидермальный фактор роста, трансформируемый фактор, основной фибробластный фактор роста, эндотелины, усиливающие пролиферацию, миграцию и дифференцировку стволовых клеток эпителия), а также веществам, предупреждающим эпителиальный апоптоз и угнетающим развитие фиброза [1, 15].

Нами были проанализированы различные способы кератопокровов и их модификации, применяемые для лечения воспалительных заболеваний роговицы, сопровождающихся нарушением целостности эпителия.

Амниотическая мембрана – очень тонкая субстанция и легко прорезается при пришивании, поэтому наиболее трудной задачей является достижение длительного (более 7-10 дней) и надежного контакта АО с пораженной роговицей. Только при плотном и длительном контакте Ал с роговицей возможно максимально полное использование всех уникальных свойств амниотической оболочки.

Цель работы

Сравнить результаты двойного кератопокровов (ДКАП) с другими традиционными методами кератопокровов при различных язвенных процессах роговицы.

Материал и методы

Для решения поставленных в работе задач нами было обследовано 110 больных с различными воспалительными заболеваниями роговицы, находившихся на стационарном лечении в 1 и 6 хирургических отделениях Офтальмологической Клинической больницы г. Москвы в период с декабря 2003 по сентябрь 2006гг.

Всем пациентам в до- и после операционном периоде проводилась стандартная схема офтальмологического исследования, которая включала: тщательный сбор анамнеза, определение остроты зрения с оптимальной оптической коррекцией, биомикроскопическое исследование, флюоресцентную пробу (на наличие дефектов роговицы), определение чувствительности роговицы, офтальмоскопию, определение слезопродукции (проба Ширмера), пальпаторную и транспальпебральную тонометрию, определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), лабораторное исследование.

Острота зрения до операции варьировала от светоощущения до 0,4. У большинства пациентов она не превышала 0,02.

Среди наших больных наибольшую часть (35%) в структуре воспалительных заболеваний роговицы занимали глубокие язвы (кератиты), на втором месте были кератоиридоциклиты с изъязвлениями (26%). Герпетические кератиты занимали третье место (17%).

Мы не включили в свои наблюдения больных с тяжелыми гнойными процессами роговицы, сопровождающимися ее расплавлением и перфорацией. В этих случаях проводилась сквозная субтотальная или тотальная кератопластика. Своевременное проведение сквозной пересадки роговицы с необходимым объемом реконструкции переднего отрезка глаза как в острой стадии гнойного процесса роговицы, так и при его исходе, дает возможность спасти глаз как орган и получить выраженный лечеб-

ный эффект даже при терминальной стадии патологии роговицы [12].

Наиболее частыми этиологическими факторами воспалительных заболеваний глаз явились травмы (25%), герпетические поражения (17%) и хирургические вмешательства (17%). Процент воспалительных заболеваний роговицы с невыясненной этиологией был достаточно велик и составил 13%, что можно объяснить трудностями дифференциальной диагностики этой группы заболеваний и полиморфизмом клинических проявлений одной и той же инфекции.

При взятии соскоба с поверхности язвенного дефекта микрофлора обнаружилась в 67% случаев (у 74 пациентов). Чаще всего высевались *Staphylococcus aureus*-40%, *Pseudomonas aeruginosa*-7%, *Streptococcus epidermidis*-9%. В 33% случаев (36 пациентов) посев патологического отделяемого с поверхности язв и инфильтратов роговицы роста микрофлоры не дал.

В зависимости от проведенного оперативного вмешательства, больные были разделены на 3 группы:

I группа (40 больных – 40 глаз) – пациенты, которым было проведено биопокрывтие высушенной над силикагелем кадаверной роговицей по методу Пучковской Н.А. [11];

II группа (30 больных – 30 глаз) – пациенты, которым было проведено кератопокрывтие лиофилизированной амниотической оболочкой [13];

III группа (40 больных – 40 глаз) – пациенты, после проведенного двойного кератоамниопокрывтия (амниотическая оболочка + биопокрывтие).

Сроки с момента заболевания колебались от 5 дней до 2–3 месяцев.

Противопоказанием к двойному кератоамниопокрывтию являлась перфорация язвенного дефекта роговицы, так как эпителий мог врасти в рану и препятствовать закрытию дефекта роговицы.

Методика двойного кератоамниопокрывтия лиофилизированной амниотической оболочкой

Леофилизированную амниотическую оболочку перед употреблением насыщали стерильным 4% раствором гентамицина и

0,9% физиологическим раствором в соотношении 1:5 в течение 40-60 минут.

Обезболивание и обработка операционного поля проводились по общепринятым методам. На роговицу накладывали амниотическую оболочку мезенхимальной поверхностью кнутри с широким захватом конъюнктивы. Перед наложением амниотического покрытия с поверхности и краев язвы удаляли детрит и тушировали 1% раствором бриллиантовой зелени. Поверх нее накладывался диск предварительно размоченной, высушенной над силикагелем кадаверной роговицы с каймой склеры и плотно фиксировался через амнион трансконъюнктивально к эписклере 8 узловыми швами. Последним этапом биоамниопокрывтие плотно фиксировалось к эписклере, обходя крупные сосуды, непрерывным круговым швом – виргинский шелк 8/0. Под конъюнктиву вводили 0,2 мл 4% раствора гентамицина. По окончании операции на глаз накладывали асептическую повязку. После операции продолжали активную противовоспалительную и специфическую терапию.

У пациентов III-й группы (после ДКАП) через 3–4 недели после операции биоамниопокрывтие продолжало быть плотно фиксированным. В этих случаях, полагая, что терапевтический эффект был достигнут, мы под контролем щелевой лампы проводили осторожное снятие покрытия и удаление всех швов с конъюнктивы.

Во II-й группе – амниотическая мембрана в 100% случаев отторгалась через 6–7 дней после операции, т.к. происходило ее прорезывание через швы.

В I-й группе мы снимали биопокрывтие под контролем щелевой лампы через 3–4 недели после операции.

После снятия/отторжения биопокрывтия мы продолжали инстилляцию лекарственных препаратов с необходимой корректировкой при положительной динамике.

Результаты и обсуждение

Ни одного случая безуспешного лечения пациентов ни в одной группе зарегистрировано не было. У всех пациентов был купирован воспалительный процесс, явления роговичного синдрома также исчезли.

В III–й группе больных (ДКАП) контакт амниотической оболочки с пораженной роговицей составил в среднем 18 дней, что было достаточным для достижения терапевтического эффекта.

Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам: уменьшение выраженности и продолжительности роговичного и воспалительного процесса, купирование роговичного синдрома, эпителизация дефекта, прозрачность роговицы, сроки исчезновения перифокального отека роговицы, очищение дна и краев язвы от некротических масс, регенерации дна язвы, динамика зрительных функций, рецидив эрозии или язвы роговицы. Отмечали также субъективную положительную оценку лечения пациентами.

Следует напомнить о зависимости послеоперационных результатов лечения пациентов от исходного состояния роговицы и от наличия сопутствующих заболеваний органа зрения: глаукоматозного процесса, состояния стекловидного тела, зрительного нерва и т.д.

Результаты лечения оценивались отдельно для каждой группы по каждому заболеванию: кератоиридоциклитов с изъязвлением, герпетических кератитов с изъязвлением, длительно персистирующих дефектов эпителия сквозного роговичного трансплантата, глубоких язв роговицы и буллезных кератопатий с изъязвлением.

Как мы и предполагали, наилучшие результаты лечения были получены в группе после проведенного двойного кератоамниоопокртытия. Это было связано с тем, что разработанный нами метод операции позволил добиться длительного и плотного контакта амниотической оболочки с пораженной роговицей больного и максимально полно использовать для лечения все уникальные, вышеречисленные свойства амниона.

Выздоровлений в I–й группе больных было констатировано в 52,5% случаев, улучшений – 47,5%; во II–й группе – 50% выздоровлений, 50% – улучшений; в III–й группе – 90% выздоровлений и у 10% больных отмечена выраженная положительная динамика.

Выраженное действие предложенной нами методики ДКАП было отмечено при лечении кератоиридоциклитов с изъязвлением буллез-

ных кератопатий, длительно персистирующих дефектов эпителия сквозного роговичного трансплантата и рецидивирующих эрозий роговицы, где выздоровление отмечалось в 100% случаев. Заживление герпетических кератитов и глубоких язв роговицы наступало в более поздние сроки во всех трех группах.

В I–й группе помутнения в той или иной степени отмечались более чем в 70% всех случаев (глубоких и поверхностных язвенных процессов), в 42,5% случаев образовались интенсивные, стойкие помутнения.

Во II–й группе после самостоятельного отторжения АО через 7–8 дней после операции отмечалось более «мягкое» рубцевание роговичной ткани, по сравнению с I–й группой, происходила полная прозрачная эпителизация или формировались полупрозрачные помутнения (у 12% больных) в исходе поверхностных воспалительных процессов. В исходе глубоких язв (33% больных) отмечались стойкие интенсивные помутнения с новообразованными сосудами.

Двойное кератоамниоопокртытие (III–я группа) обеспечило прозрачную эпителизацию роговицы более чем в 80% всех случаев; поверхностные процессы характеризовались полным прозрачным заживлением в 100% случаев, глубокие язвы с формированием «облаковидного» помутнения с единичными сосудами (17,5% больных). В этих случаях наложение ДКАП служило предварительным этапом перед проведением радикального хирургического лечения – сквозной субтотальной кератопластики.

Высокая эффективность в отношении эпителизации дефектов роговицы объясняется действием различных факторов роста, содержащихся в амниотической мембране, эндотелинами, усиливающими пролиферацию и миграцию стволовых клеток эпителия, а также веществами, угнетающими развитие фиброза.

В отношении влияния на неоваскуляризацию пораженной роговицы также отмечены различия в трех группах. В I–й и II–й группах не наблюдалось ни одного случая «запустевания» новообразованных сосудов, в III–й группе (после ДКАП) угнетение неоваскуляризации отмечено в 100% случаев (40% от общего числа пациентов этой груп-

пы). Влияние на неоваскуляризацию, как мы уже говорили, обусловлено наличием ангиоидного фактора, вызывающим гемолиз эритроцитов и общим антигипоксическим действием амниотической мембраны. По нашему мнению, для того, чтобы добиться уменьшения неоваскуляризации необходимо достаточно плотный и длительный контакт амниотической оболочки со всей плоскостью роговицы не менее 14 дней, что имело место в III-й группе больных с применением двойного кератоамниопокрытия.

Купирование воспалительного процесса в I-й группе (биопокрытие) отмечалось в среднем на 13 – 15 сутки, во II-й группе (амниопокрытие) – на 9 – 10 сутки, в III-й группе (ДКАП) воспалительный процесс купировался в течение 5 – 7 дней.

У всех пациентов в III-й группе отмечалось исчезновение болей, уменьшение слезотечения и светобоязни, т.е. купирование роговичного синдрома уже в первые сутки после операции, то же отмечалось и во II-й группе, в I-й группе купирование вышеперечисленных клинических симптомов отмечалось не ранее 4-х суток.

Сравнительный анализ результатов лечения всех 3 групп показал, что острота зрения при методике ДКАП (III группа) выше по сравнению с пациентами после проведенного биопокрытия (I группа) и амниопокрытия (II группа): в III-й группе острота зрения выше исходных данных на 0,5 – 0,7; во II-й группе зрительные функции повысились на 0,3 – 0,4; в I-й группе острота зрения после лечения на $0,2 \pm 0,02$ выше исходных данных.

Максимальная послеоперационная острота зрения в первой группе составила 0,4 (50% больных этой группы); во второй группе в результате лечения с остротой зрения 0,8 был 1 человек (3%), острота зрения 0,5 – 0,7 отмечена у 6 человек (20%); в третьей группе с остротой зрения 0,8 – 1,0 после ДКАП было 2 человека (5%), с 0,5 – 0,7 – 13 человек (32,5%). Полученные результаты свидетельствуют о возможности получения высокой остроты зрения у значительной части больных при данном виде хирургического лечения.

Средний койко-день пребывания в стационаре больных с воспалительными забо-

леваниями роговицы I-й группы составил 18-20 дней, II группы – 10 -15 дней, III группы составил 5–7 дней.

Несмотря на то, что различные виды кератопокрований эффективны не во всех случаях, однако их применение по показаниям может сохранить глаз даже при очень тяжелых процессах и этим подготовить глаз к последующим оптическим операциям.

Реабилитационный период пациентов III-й группы, после проведенной СКП, был значительно короче, чем у пациентов других групп. Проведение оперативного вмешательства – сквозной субтотальной кератопластики на глазах с улучшенной трофикой и при отсутствии признаков воспаления, предопределяет достижение хорошего послеоперационного эффекта.

До начала нашей работы мы не рассчитывали на длительный терапевтический эффект применения ДКАП у больных с буллезной кератопатией. Однако у ряда больных лечебный эффект сохранялся после ДКАП в течение многих месяцев. Прекращали появляться буллезные пузырьки, в результате чего купировался болевой синдром.

По данным литературы, вероятность рецидива после перенесенного впервые герпетического кератита достигает 33% (каждый третий больной). Вероятность повторных обострений после первого рецидива возрастает до 50% (Каспаров А. А, 1994г). В нашем клиническом материале случаев рецидивирования воспалительного процесса среди пациентов III-й группы отмечено не было. Во II-й группе наблюдалось 2 случая рецидивирования герпетического кератита; в одном случае мы повторно провели амниопокрытие, т.к. АО «сползла» с пораженной роговицы. В I-й группе также отмечалось 2 случая рецидивирования герпетического кератита через 6 и 7 месяцев после биопокрытия.

Пациенты, у которых этиологическим фактором язвенного процесса роговицы явился синдром сухого глаза, в послеоперационном периоде продолжали капать препараты искусственной слезы, но случаев повторной деэпителизации роговицы не было отмечено за все сроки наблюдения.

При глубоких язвах ДКАП предотвратило перфорацию роговицы, ее гнойное расплавление и распространение инфекции, что в свою очередь, исключило необходимость в экстренной кератопластике и устранило угрозу гибели глаза.

Аллергических реакций на биопокрытие из лиофилизированной амниотической оболочки не было отмечено ни у одного больного. Кератопокрытие также выполняло роль мягкой контактной линзы, исключая негативное влияние на эпителизацию роговицы мигательных движений век.

Описанная нами методика проведения кератопокрытия способствовала улучшению регенерации, выравниванию поверхности, сохранению и восстановлению прозрачности роговицы, что подтверждалось повышением остроты зрения и восстановлением чувствительности. Антимикробная активность амниотической мембраны была еще раз подтверждена купированием воспалительного процесса путем инактивации продуктов интоксикации микроорганизмов на пораженных глазах.

В ходе клинических наблюдений за результатами лечения больных, нами подтверждена высокая эффективность лиофилизированной АО, которая оказала не только антимикробное действие, но и положительно повлияла на

процессы регенерации ткани роговицы, на характер течения воспалительного процесса, сократила сроки лечения больных, улучшила исходы травм и глубоких язв роговицы.

Выводы

1. Предложенный метод лечения воспалительных заболеваний роговицы, сопровождающихся нарушением целостности эпителия, оказался значительно эффективнее традиционных методов кератопокрытия. Двойное кератоамниопокрытие оказалось в 90% случаев эффективно в отношении эпителизации роговицы и предотвращения или уменьшения ее неоваскуляризации.

2. Операция двойное кератоамниопокрытие показана при безуспешности медикаментозной терапии в течение 3-х суток. При глубоких и распространенных язвах роговицы двойное кератоамниопокрытие позволяет отложить сквозную кератопластику и выиграть время для поиска подходящего донорского материала.

3. Разработанный метод двойного кератоамниопокрытия обеспечил надежную и более длительную фиксацию амниона. Контакт амниотической оболочки с пораженной роговицей составил в среднем 18 дней, что было достаточным для достижения терапевтического эффекта.

Список использованной литературы:

1. Айламазян Э.К., Калашникова Е.П., Танаков А.И. Морфофункциональные особенности амниона при нормальной и патологической беременности. // *Акушерство и гинекология* 1993 N5 С.3-6.
2. Алешаев М.И., Алешаев А.М. Применение амниона в лечении вирусных заболеваний роговицы. *Офтальмохирургия* 1999. N1 С. 56-57.
3. Батманов Ю.Е. Егорова К.С., Колесникова Л.Н. Применение свежего амниона в лечении заболеваний роговицы. *Вест. офтальм.* Том 106 1990 N5 С. 17-19.
4. Гайдамака Т. Б., Дрожжина Г. И. Кератопластика у больных с деструктивными инфекционно-воспалительными процессами роговицы. // *Материалы научно-практической конференции Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз.* Москва 2001. С.308-310.
5. Галиулина Р.Ш. Кератоамниопластика. Автореф: дисс...канд. мед. наук. М 1992 С.22.
6. Гундорова Р.А., Ченцова Е.В., Полякова Л.Я. Реконструктивная кератопластика при эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // *Вестн. офтальмологии*– 1990– №6.– С. 11-14.
7. Каспаров А. А. Хирургическое лечение длительно незаживающих язв роговицы парацентральной локализации // *Актуальные проблемы офтальмологии.* – Баку, 1977. – Ч. П. – С. 333-335.
8. Майчук Ю.Ф. Язва роговицы // *Окулист.* – 1999.– №4.– С. 9-10.
9. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра. // *Материалы научно-практической конференции Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз.* Москва 2001. С.7-17
10. Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Флоксал в терапии воспалительных заболеваний переднего отдела глаза. // *РМЖ,* №3, 2002.
11. Пучковская Н.А. Лечебная кератопластика и возможности стимуляции регенеративной способности роговой оболочки // *Офтальмол. журн.* – 1983. – №2. – С. 69–71.
12. Слонимский А.Ю. Возможности сквозной кератопластики при разной стадии гнойных процессов роговицы. *Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз.* Москва 2001. С.349-351.
13. Федорова Е.А. Применение лиофилизированной амниотической оболочки в лечении воспалительных заболеваний роговицы. Автореф. дис...канд. мед. наук М.2004. 24с.

Мурзабекова Ф.А. Сравнительные результаты лечения язв роговицы различными способами...

14. Azuaro-Blanco A., C T Pillai, Harminder S Dua Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction // Brit. J. Ophthal. – 1999. N83, – P. 399-402.
15. Harminder S Dua, Azuaro-Blanco A. Amniotic membrane transplantation // Brit. J. Ophthal. / – 1999. N83, – P. 748-752.
16. Kuhnt H. // Elschnigs Operatioslehre – 1905. – Bd. 1, P. 560.
17. Momose A., Xia X., Junsuke A. Lyophilised Human Amniotic Membrane Patching in Ocular Surface Disorders// Ophthalmosurgery. – 2001. – №3. – P.3-9.
18. Shimmura S., Shimazaki J., Ohashi Y. Antiinflammatory Effects of Amniotic Membrane Transplantation in Ocular Surface Disorders // Cornea / – 2001. May. 20(4), – P. 408-413.
19. Tseng SC, Prabhasawat P., Barton K., Gray T., Meller D. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency // Arch. Ophthal. – 1998 – Apr., N116 (4), – P. 431-4
20. Whitcher J.P. Neonatal ophthalmia // Int. Ophthalmol. Clin. -1990. -Vol.30, №1. -P. 39-41.
21. Yamada K., Yagi N., et al. Digitalis-like activity in human plasma: relation to blood pressure and sodium balance. – Pharmacol. Rev. – 1992. – 44:377-399.