

OPTIMIZATION OF THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC TRACTION RETINAL DETACHMENT

Zhmuryk D. V., Milienko M. V.

Kiev, Ukraine

There were 30 patients under the observation. We used our proposed integrated approach to vitrectomy: pre-operative intravitreal injection of the inhibitor of the vascular endothelial growth factor, retinotomy and/or retinectomy, temporary tamponade of perfluoroorganic compounds (5–7 days). Further on we performed endolaser photocoagulation with simultaneous replacement of perfluoroorganic compounds by silicone oil.

A multistaged surgical treatment allowed to restore anatomical attachment of the retina in all cases. Visual acuity improved in 83.35 % of cases, did not change in 13.3 % of patients and deteriorated in 3.35 %.



УДК 617.764.1–008.811.4:617.7–001.37–085

ПРИМЕНЕНИЕ 0,15 % РАСТВОРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ («ОКСИАЛ») ПРИ СИНДРОМЕ СУХОГО ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИСХОДАМИ ТЯЖЕЛЫХ ОЖОГОВ ГЛАЗ

С. А. Якименко, д-р мед. наук, проф., А. И. Бузник, канд. мед. наук,

Г. И. Шишкова, врач

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины», г. Одесса

Вивчався вплив 0,15% розчину гіалуронової кислоти («Оксіал») на суб'єктивні та об'єктивні симптоми синдрому сухого ока (ССО) у пацієнтів з наслідками важких опіків очей, у яких поверхні очного яблука та повік вкриті слизовою губи. Дизайн роботи — рандомізоване, перехресне дослідження, в яке включалися пацієнти, що закінчили лікування препаратом «Оксіал» та плацебо (ізотонічний розчин натрію хлориду). Термін лікування кожним препаратом — один тиждень. На початку дослідження та через 1 і 2 тижні після початку дослідження визначали важкість симптомів по опитувачу для оцінки важкості ССО та частоти побічних ефектів. У 20 з 24 пацієнтів, що були включені у дослідження, після лікування обома препаратами «Оксіал» викликав значне зменшення виразності симптомів ССО ($p = 0,016$, 95% довірчий інтервал = від $-11,3$ до $-1,2$) та добре переносився цими пацієнтами (різниця в частоті побічних ефектів порівняно з плацебо не значима — $p = 0,235$). Таким чином, 0,15% розчин гіалуронової кислоти є безпечним та ефективним засобом для лікування ССО важкого ступеня у пацієнтів з наслідками важких опіків очей, у яких поверхні очного яблука та повік вкриті слизовою губи.

Ключевые слова: ожоги глаз, синдром сухого глаза, гиалуроновая кислота, оксиал

Ключові слова: опіки очей, синдром сухого ока, гіалуронова кислота, оксіал

Введение. Синдром сухого глаза (ССГ) развивается вследствие снижения слезопродукции либо в результате изменения качественного состава слезы [1]. У пациентов с исходами тяжелых ожогов глаз, или у тех, которым производились пластические операции по восстановлению конъюнктивальной полости с использованием слизистой губы, резко снижается или отсутствует продукция слезы вследствие рубцевания выводных протоков слезных желез [3]. Качественный состав слезы у этих пациентов изменяется по причине полного или почти полного отсутствия конъюнктивы, и соответственно, бокаловидных клеток, синтезирующих муциновый слой слезной пленки. Из-за частого повреждения ресничного края век поражаются выводные протоки мейбомиевых желез, что приводит к нарушению синтеза липидного слоя слезной пленки.

Гиалуроновая кислота (ГК) является линейным полимером, состоящим из длинных цепей повторяющихся дисахаридов — N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Она входит в состав почти всех соединительных тканей позвоночных. В глазу ГК обнаружена в стекловидном теле и, в значительно меньшей концентрации, во влаге передней камеры и в соединительных тканях угла передней камеры [5]. ГК — естественный компонент слезы, синтезируемый клетками роговичного эпителия [9].

Рядом клинических испытаний было показано, что местное применение ГК снижает выраженность субъективных и объективных симптомов у пациентов с ССГ после сухого кератоконъюнктивита, синдрома Сьегрена, ношения контактных линз [2, 8,

© С. А. Якименко, А. И. Бузник, Г. И. Шишкова, 2011

12]. Работы по изучению лечения ССГ гиалуроно-вой кислотой у пациентов с исходами ожогов глаз, у которых поверхность глазного яблока покрыта слизистой губы, до настоящего времени не проводились.

Целью работы стало изучить влияние 0,15 % раствора гиалуроновой кислоты (препарат «Оксиал») на субъективные и объективные симптомы ССГ у пациентов с исходами тяжелых ожогов глаз, поверхность глазного яблока и век которых покрыта слизистой губы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Работа была утверждена биотической комиссией ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины» (протокол № 6–2010). Информированное согласие бралось у всех пациентов.

Дизайн исследования — проспективное, двойное слепое, рандомизированное, перекрестное, плацебо контролируемое исследование. Критерии включения: в исследование включались пациенты с исходами ожогов глаз с минимальным форменным зрением (острота зрения $\geq 0,01$), у которых поверхность глазного яблока (роговица и/или склера) и век покрыта слизистой губы, предъявлявшими как минимум две жалобы, характерные для ССГ (сухость, жжение, затуманивание зрения и др.). Критерии исключения: хирургические вмешательства на глазном яблоке в сроки менее трех месяцев до начала исследования, прием местных и общих β -блокаторов.

Перед началом исследования у всех пациентов оценивалась выраженность симптомов ССГ по специальному вопросу [6]. Данный вопросник содержит шкалы в баллах (от 0 до 4) для оценки распространенности, частоты, интенсивности и навязчивости типичных симптомов ССГ — дискомфорт, сухость, снижение зрения, болезненность, жжение, ощущение инородного тела, светочувствительность и зуд (всего 12 вопросов). После ответа на вопросы по специальной формуле вычисляется индекс ССГ (OSDI): 0–12 — норма, 13–22 — легкая степень, 23–32 — средняя степень и 33–100 — тяжелая степень выраженности симптомов ССГ.

Затем пациенты были рандомизированы в две группы: первой группе назначался 0,15 % раствор ГК («Оксиал») по 1–2 капле 4 и более раз в течение семи дней; второй группе назначался изотонический раствор натрия хлорида (NaCl) по 1–2 капле 4 и более раз в день в течение 7 дней. Спустя семь дней у пациентов обеих групп снова определялся индекс ССГ и пациентам первой группы на последующие 7 дней назначался изотонический раствор NaCl, пациентам второй группы — «Оксиал» по вышеуказанной схеме. По окончании второй недели у пациентов обеих групп повторно определялся индекс ССГ. Кроме того, перед началом исследования, через 7 и 14 дней определялся уровень слезопродукции по тесту Ширмера (тестовая полоска закладывалась в наружную часть нижнего свода на 5 минут, после чего оценивалась длина полоски, смоченной слезой, в миллиметрах) и время разрыва слезной пленки — ВРСП (промежуток между последним морганием и первым разрывом слезной пленки в секундах). Препараты находились в одинаковых контейнерах. Исследователю, проводившему опросы пациентов, тест Ширмера и определявшему время разрыва слезной пленки, было не известно, какой препарат назначен больному.

Первичным критерием эффективности препарата было снижение выраженности субъективных симптомов ССГ, вторичным критерием эффективности была переносимость препарата, оцениваемая по количеству побочных эффектов, и выраженность объективных симптомов ССГ (тест Ширмера и ВРСП).

Использованные препараты. «Оксиал» (Santen Oy, Финляндия) — 0,15 % высоко гидрофильный раствор гиалуроно-вой кислоты, полученной с помощью процессов ферментации не животного происхождения. В состав препарата также входит биораспадающийся консервант, который при контакте с белками и ферментами, естественно присутствующими в слезной жидкости, превращается в хлорид натрия и кислород. В качестве контрольного препарата был выбран изотонический раствор NaCl, который часто применяется в качестве слезозаменителя у пациентов с исходами ожогов, поверхность глазного яблока которых покрыта слизистой губы.

Статистическая обработка результатов. Рандомизация проводилась с помощью онлайн генератора случайных чисел: при выпадении четного числа пациент включался в первую группу (ГК→NaCl), при выпадении нечетного — во вторую группу (NaCl→ГК). Тест Колмогорова-Смирнова показал, что полученные цифровые данные укладывались в нормальное распределение, поэтому результаты оценивались параметрическими методами — применялся двусторонний критерий Стьюдента. Разницу в частоте побочных эффектов в группах пациентов, применявших «Оксиал» и изотонический раствор NaCl, оценивали с помощью двустороннего точного критерия Fisher. В анализ включались пациенты, завершившие лечение обоими препаратами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Всего в исследование было включено 24 пациента, у 4 из них исследование было прервано из-за побочных эффектов (по 2 пациента в каждой из групп). Анализ результатов проведен по данным 20 пациентов (26 глаз), характеристика которых представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группы пациентов	ГК→NaCl	NaCl→ГК	Всего
Возраст, годы (M±SD)	49,7±11,7	51,5±10,0	50,4±10,8
Пол: м	7	6	13
ж	3	4	7

Примечание. Пациентам в 1й группе (ГК→NaCl) назначался 0,15 % раствор ГК с первого по 7й день исследования и изотонический раствор натрия хлорида с 8го по 14 день исследования, во 2й группе (NaCl→ГК) назначался изотонический раствор натрия хлорида с первого по 7й день исследования и 0,15 % раствор ГК с 8го по 14 день исследования.

Применение «Оксиала» приводило к значительному снижению степени выраженности симптомов ССГ, определявшемуся по индексу ССГ, средние значения которого в двух исследуемых группах приведены в табл. 2 ($p = 0,016$, 95 % доверительный интервал (ДИ) = от -11,3 до -1,2). В то же время инстилляцией изотонического раствора NaCl не вызывали значимого улучшения субъективных симптомов ССГ ($p = 0,623$).

Таблица 2

Средние значения индекса ССГ ($M \pm SD$) в начале исследования (день 1), через одну (день 7) и две (день 14) недели после начала исследования.

Группы пациентов	ГК→NaCl	NaCl→ГК
День 1	32,7±11,5	36,4±18,0
День 7	17,2±10,6	35,7±19,1
День 14	21,9±9,1	27,6±22,7

Инстилляции «Оксиала» и изотонического раствора NaCl не вызывали значимых изменений и в уровне слезопродукции, средние значения которой в двух группах представлены в табл. 3 (р для «Оксиала» = 0,235, для NaCl = 0,378).

Таблица 3

Средние значения теста Ширмера, мм ($M \pm SD$) в начале исследования (день 1), через одну (день 7) и две (день 14) недели после начала исследования.

Группы пациентов	ГК→NaCl	NaCl→ГК
День 1	4,7±3,8	7,7±5,9
День 7	7,1±4,7	7,7±5,8
День 14	5,3±4,3	8,4±5,4

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) у всех пациентов было меньше 1 секунды и не изменялось после инстилляций «Оксиала» и изотонического раствора NaCl.

У трех пациентов при применении 0,15 % раствора ГК («Оксиал») и у одного — при применении изотонического раствора NaCl наблюдалось усиление выраженности симптомов ССГ, что вынудило прекратить исследование. Разница в частоте возникновения таких побочных эффектов в двух группах оказалась незначимой (р = 0,608). У остальных 20 пациентов побочных эффектов не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Результаты исследования показывают значительное влияние 0,15 % раствора гиалуроновой кислоты на выраженность субъективных симптомов ССГ у пациентов с исходами ожогов, у которых поверхность глазного яблока покрыта слизистой губы, по сравнению с плацебо (изотонический раствор NaCl) — р = 0,016, 95 % ДИ = от -11,3 до -1,2, что совпадает с данными других работ относительно снижения выраженности симптомов ССГ у пациентов с синдромом Сьегрена и сухим кератоконъюнктивитом [4, 7, 12]. Нами впервые показано, что «Оксиал» хорошо переносится этими пациентами (разница в частоте побочных эффектов по сравнению с плацебо незначима — р = 0,235), не вызывает ухудшения зрения, что особенно важно, поскольку эти глаза часто являются ведущими или единственными. Препарат не вызывал значимого улучшения уровня слезопродукции, определявшегося тестом Ширмера, и стабильности слезной пленки, определявшейся по ВРСП, что также подтверждается данными других исследователей [4, 10].

Вывод. 0,15 % раствор гиалуроновой кислоты («Оксиал») является безопасным и эффективным средством для лечения ССГ тяжелой степени у пациентов с исходами ожогов глаз, поверхность глазного яблока и век которых покрыта слизистой губы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз. СПб., 2003. 119 с.
2. Егорова Г. Б., Зуева Ю. С., Митичкина Т. С. Оксиал как средство медикаментозной коррекции синдрома сухого глаза при ношении контактных линз // Рус. мед. журн. — 2010. — Т.11(№ 1). — С. 14–16.
3. Якименко С. А., Бузник О. І., Чаланова Р. І. и др. Частота і результати лікування синдрому сухого ока у хворих з наслідками важких опіків очей гелем «Відісік» і краплями «Штучна слеза» // І Всеукр. конф. «Фармакотерапія в офтальмології», тези. — Харків, 2007. — С. 106–108.
4. Aragona P., Di Stefano G., Ferreri F., et al. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86. — P. 879–884.
5. Balazs E. A., Armand G. Glycosaminoglycans and proteoglycans of ocular tissues. In: Varma R. S., Varma R. (eds) Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body Systems. Karger: Basle. — 1982. — P. 480–489.
6. Begley C. G., Chalmers R. L., Mitchell G. L., et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America // Cornea. — 2001. — Vol. 20(6). — P. 610–618.
7. Condon P., McEwan C. G., Wright M. et al. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0,1 % (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc®) in the treatment of dry eye syndrome // Br. J. Ophthalmol. 1999. — Vol. 83. — P. 1121–1124.
8. DeLuise V. P., Peterson W. S. The use of topical sodium hyaluronate (Healon) in the management of refractory dry eye syndrome // Ann. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 16. — P. 823–824.
9. Fukuda M., Miyamoto Y., Miyara Y. et al. Hyaluronic acid in tear fluid and its synthesis by corneal epithelial cells // Asia-Pacific J. Ophthalmol. 1998. — Vol. 10. — P. 20–22.
10. McDonald C. C., Kaye S. B., Figueiredo F. C. et al. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0,1 % (w/v) sodium hyaluronate with 1,4 % (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. — Eye. — 2002. — Vol. 16. — P. 601–607.
11. Sand B. B., Marner K., Nom M. S. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca // Acta Ophthalmol. — 1989. — Vol. 67. — P. 181–183.
12. Vogela R., Crockett R. S., Odenc N. et al. Demonstration of Efficacy in the Treatment of Dry Eye Disease with 0,18 % Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution (Vismed, Rejena) // Am. J. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 149 (4). — P. 594–601.

Поступила 21.12.2010

Рецензент канд. мед. наук В. Л. Осташевский

APPLICATION OF 0.15 % SOLUTION OF HYALURONIC ACID («OXYAL») IN THE DRY EYE SYNDROME IN PATIENTS WITH SEVERE EYE BURN OUTCOMES

Yakimenko S. A., Buznyk O. I., Shyshkova G. G.

Odessa, Ukraine

There was evaluated the influence of 0.15 % solution of hyaluronic acid («Oxyal») on the subjective and objective symptoms of the dry eye syndrome (DES) in patients with outcomes of severe eye burns in whom ocular and eyelid surface were covered with oral mucous grafts.

It was a randomized, cross-over study where patients who finished treatment by both preparations were added («Oxyal» and placebo — saline). The treatment period for each preparation was 1 week. At the beginning of the study, in 1 and 2 weeks frequency of side effects and symptoms of DES were assessed by the DES questionnaire (OSDI).

The application of «Oxyal» led to significant improvement of the DES symptoms ($p = 0.016$, 95 % reliable interval is from 11.3 to -1.2) and was well tolerated by the patients (difference in side effects frequency was non-significant compared with placebo — $p = 0.235$).

Thus, 0.15 % solution of hyaluronic acid («Oxyal») is safe and effective preparation for treatment of severe DES in patents with consequence of eye burns in whom ocular and eyelid surface are covered with oral mucous grafts.



УДК 617.735–006.487–085:615.28

КОМБИНИРОВАННАЯ (ИНТРАВИТРЕАЛЬНАЯ И ВНУТРИВЕННАЯ) ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ В СИСТЕМЕ ОРГАНОСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Н. Ф. Боброва, проф., Т. А. Сорочинская, к. м. н.

«ГУ Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Розроблено нову методіку комбінованої поліхіміотерапії — інтравітреальних ін'єкцій мелфалана (алкерана) та внутрішньовенної хеморедукції (VEC-Протокол) в системі органозберігаючого лікування ретинобластоми у 29 дітей (35 очей). Ускладнень при введенні препарату не спостерігалось. Через 5–6 тижнів з початку лікування в 93,7 % очей виявлені регресивні зміни пухлини: ущільнення, розфрагментація, кальцинація великих вогнищ із зменшенням їх розмірів, розсмоктування або атрофія невеликих вогнищ в сітківці та клонів у скловидному тілі. У віддаленому періоді на 14 очах в стадії T1-T3a після комбінованої поліхіміотерапії в комбінації з наступними місцевими засобами деструкції пухлини відмічено значне покращення стану або повний регрес пухлини. Зроблено висновок, що запропонований метод є новим ефективним засобом для органозберігаючого лікування ретинобластоми, особливо як первинна терапія, а також при прориві пухлини та її клонів в скловидне тіло.

Ключевые слова: ретинобластома, комбинированная полихимиотерапия, интравитреальное введение Мелфалана (Алкерана).

Ключові слова: ретинобластома, комбінована поліхіміотерапія, інтравітреальне введення Мелфалану (Алкерану).

Введение. Ретинобластома (РБ) является наиболее частой злокачественной внутриглазной опухолью детского возраста, составляя 89,3–98,2 % всех внутриглазных новообразований у детей и причиной летальных исходов от них в 1 % случаев [5, 7, 31, 41]. Уровень заболеваемости РБ в мире за последние два десятилетия увеличился более чем в 2 раза и составляет в настоящее время 1 случай на 10–15 тысяч живых новорожденных [6, 14, 20, 24, 37], увеличилось количество врожденных и наследственных форм заболевания, больных с бинокулярным поражением и мультифокальным типом роста, а также поздних проявлений РБ у детей старше 5 лет [5, 8, 15, 26].

В большинстве случаев (77–91 %) РБ диагностируется в далекозашедшей — T3-T4 стадии, когда органосохранное лечение малоперспективно [2, 3, 9, 40]. Поскольку РБ обладает высокой степенью злокачественности, первичная энуклеация продолжает оставаться основным методом лечения при односторонних РБ, составляя 66–75 %; а при двусторонних — 17–43 % [20, 37, 40]. Вовремя проведенная энуклеация в сочетании с комплексной терапией позволила увеличить выживаемость детей с монокулярной РБ до 97 %, а с бинокулярной — до 88 % [8].

© Н. Ф. Боброва, Т. А. Сорочинская, 2011