

УДК 617.7–007.681–089–06:617.741–004.1–084]+615.373

Эффективность интерферонотерапии для профилактики развития и прогрессирования катаракты после хирургического лечения первичной глаукомы

К. П. Павлюченко д. мед. н., проф., С. Ю. Могилевский д. мед. н., проф., В. О. Пенчук, врач.

Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького

Ключевые слова: первичная глаукома, хирургическое лечение, осложнения, катаракта, интерферонотерапия.

Ключові слова: первинна глаукома, хірургічне лікування, ускладнення, катаракта, інтерферонотерапія.

У роботі наводяться результати застосування інтерферонотерапії для профілактики розвитку і прогресування катаракти після виконання антиглаукоматозних операцій — синусотрабекулектомії. Встановлено, що включення в передопераційну підготовку та післяопераційне лікування інтерферонотерапії дозволило достовірно понизити в ранньому післяопераційному періоді частоту геморагічних і запальних ускладнень. Встановлено зниження в 2 рази частоти розвитку і прогресу катаракти через 3 і 6 місяців після хірургічного лікування.

Efficacy of interferon-therapy for prevention of developing and progressing cataract after surgical treatment of primary glaucoma

K. P. Pavlyuchenko, S. Yu. Mogilevsky, V. O. Pentchyuk

Key words: primary glaucoma, surgical treatment, complication, cataract, interferonotherapy.

The results of the interferontherapy efficiency after antiglaucomatous surgery (sinustrabeculectomy) for the cataract development and progression prophylaxis is shown in this article. It was stated statistically significant, that the interferontherapy allowed to reduce the frequency of hemorrhagic and inflammatory complications in postoperative early stage. The interferontherapy was used in preoperative and postoperative treatment. It was stated, that the frequency of cataract development and progression was reduced twice in 3 and 6 month after surgery treatment.

Актуальность. Глаукома занимает одно из лидирующих мест среди причин слепоты в мире. По данным ВОЗ, в 2010 году насчитывалось 4,5 миллиона слепых вследствие глаукомы, что составило 12,3 % в структуре глобальной слепоты [10].

Несмотря на разнообразие и широкое распространение медикаментозных и лазерных методов лечения, ведущее значение в достижении стойкой нормализации внутриглазного давления (ВГД) до уровня индивидуальной нормы принадлежит хирургическим методам [13, 18].

Усовершенствование методик, использование дренажей, вискоэластиков, антиметаболитов расширили возможности хирургии глаукомы, однако не устранили полностью проблему операционных и послеоперационных осложнений [1].

Одним из частых и недостаточно изученных осложнений хирургии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является катаракта [9]. Частота этого осложнения различна в зависимости от вида хирургического вмешательства, и колеблется от 53–80 % после выполнения фистулизирующих операций до 5,6–47 % после выполнения опера-

ций непроникающего типа [15]. Развитие или прогрессирование ранее имеющейся катаракты ведет к снижению остроты зрения как в ближайшие, так и в отдаленные сроки и вызывает неудовлетворенность пациентов результатами лечения.

Нами ранее сообщалось о частоте развития и прогрессирования катаракты и особенностях помутнения хрусталика после операций фистулизирующего и непроникающего типа, а также о факторах риска развития катаракты [2, 3, 4]. Было установлено, что статистически значимыми факторами риска развития и прогрессирования катаракты после антиглаукоматозных операций были геморрагические и воспалительные осложнения раннего послеоперационного периода. Мы впервые установили влияние уровня эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), а также одного из факторов фибринолиза — ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1) на частоту развития и прогрессирования катаракты [5]. Высокий уровень VEGF характеризует дисфункцию эндотелия сосудов и

© К. П. Павлюченко, С. Ю. Могилевский, В. О. Пенчук, 2013

является потенциальным стимулятором повышения проницаемости гематоофтальмического барьера. Это в свою очередь приводит к появлению во внутриглазной жидкости цитокинов, факторов роста, а также целого ряда аномальных метаболитов, способствующих развитию или прогрессированию катаракты. В связи с этим представляет интерес изучение возможности влияния на уровень VEGF во внутриглазной жидкости с целью снижения частоты и скорости развития и прогрессирования катаракты после антиглаукоматозных операций.

В последние годы в офтальмологической литературе описаны случаи успешной интерферонотерапии при целом ряде глазных болезней. Установлена эффективность интерферонотерапии при лечении рефрактерных увеитов, ассоциированных с диссеминированным энцефаломиелитом, при болезни Фогт-Коянаги-Харада, при глазных проявлениях болезни Бехчета, при увеальных макулярных отеках, некоторых задних панuveитах, при лечении небольшого размера конъюнктивальных папиллом и интраэпителиальной неоплазии, увеальных меланомах [7, 8, 12, 16]. Изучаются возможности применения интерферонотерапии с антипролиферативной целью в хирургии глаукомы и катаракты, для профилактики роговичного хейза после эксимерлазерных вмешательств [17]. С этой целью применяется интерферон альфа (IFN- α) [6]. Интерферон альфа (IFN- α) — плеiotропный цитокин, обладающий антивирусным, антипролиферативным, иммуномодулирующим и антиангиогенным действием [11]. Антиангиогенная активность IFN- α связана с его способностью ингибировать транскрипцию гена VEGF (in vitro, in vivo) [19]. Кроме того в литературе есть данные о способности IFN- α ингибировать транскрипцию гена одного из факторов фибринолиза — ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1) [14].

Цель настоящего исследования: изучить эффективность интерферонотерапии для профилактики развития и прогрессирования катаракты после хирургического лечения первичной глаукомы.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 78 пациентов (78 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Мужчин было 41, женщин — 37. Возраст пациентов составил 45–79 лет. Уровень внутриглазного давления (ВГД) до операции составил $(27,5 \pm 1,6)$ мм рт. ст. I стадия ПОУГ была на 16 глазах (20,5 %), II — на 29 глазах (37,18 %), III — на 20 глазах (25,64 %), IV — на 13 глазах (16,67 %). Эти пациенты составили две группы наблюдения. Обе группы были статистически сравнимы по полу, возрасту, стадии ПОУГ и наличию катаракты. Всем больным была выполнена синустрабекулэктомия. Все операции выполнялись одной бригадой хирургов по одинаковой технологии.

1 группу (контрольную) составили 40 пациентов (40 глаз). Этим пациентам проводилась стандартная предоперационная подготовка и послеоперационное лечение.

2 группу (основную) составили 38 пациентов (38 глаз), которым в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного лечения была включена интерферонотерапия в виде «Окоферона» в инстилляциях и «Липоферона» внутрь.

«Окоферон» — глазные капли, 1 мл которых содержит 200 000 МЕ интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2b. Применяли в виде инстилляций в глаза по 2 капли 6 раз. Инстилляцию «Окоферона» проводили, не смешивая с другими каплями с интервалом в 30 минут. Курс лечения продолжали 30 дней. Липоферон (Lipoferon) — единственный липосомальный интерферон альфа-2 β для перорального применения. Режим дозирования: внутрь по 500 000 МЕ 2 раза в сутки за 30 мин. до еды за один день до операции, в день операции и в течение 8 дней после операции. Курс лечения составлял 10 дней.

Всем пациентам до операции выполнялись общепринятые обследования. В разработку не включали пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся ранее воздействию ионизирующего излучения, имеющих профессиональные вредности или заболевания, приводящие к развитию катаракты, а также имеющие в анамнезе увеиты, хориоидиты, хориоретиниты, травму органа зрения. В динамике проводили визометрию, периметрию, пневмотонометрию, тонографию, рефрактометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию.

В обеих группах изучали влияние интерферонотерапии на частоту, характер и особенности развития и прогрессирования катаракты после антиглаукоматозных операций.

О прогрессировании катаракты судили по снижению центрального зрения, миопизации глаза, данным биомикроскопии. Для оценки степени прогрессирования катаракты после хирургического вмешательства использовали систему классификации помутнения хрусталика LOCS III.

Для сравнения структуры групп в процентах ($P \pm m$) мы рассчитывали χ^2 критерий Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Для представления сравниваемых самостоятельных величин в более отчетливом, наглядном виде мы рассчитывали показатель наглядности. Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась на PC IBM с помощью программы STATISTICA for Windows XP.

Срок наблюдения — 6 месяцев.

Результаты и их обсуждение

В раннем послеоперационном периоде в 1 группе наблюдения на 7 глазах (17,5 %) развилась гифема до 3 мм; ее длительность составила 2,4 суток. Этим пациентам дополнительно были назначены парабульбарные инъекции фибринолизина по 600 ЕД в течение 3 дней. На 10 глазах (25,0 %) были осложнения воспалительного характера. Их длительность составила 4,4 суток. На 1 глазу (2,5 %) впоследствии развились задние синехии. Этим больным было назначено дополнительное противовоспалительное лечение. На 3 глазах (7,5 %) развилась цилиохориоидальная отслойка. Из них на 2 глазах (5 %) отслойка клинически не проявлялась и определялась только офтальмоскопически. Цилиохориоидальная отслойка на этих глазах регрессировала самостоятельно, без дополнительного лече-

ния. Ее длительность составила 3,2 суток. На 1 глазу (2,5 %) цилиохориоидальная отслойка проявлялась в виде гипотонии и уменьшения глубины передней камеры глаза. Для ее купирования было назначено дополнительное консервативное лечение. Длительность этого осложнения составила 4,1 суток. На 2 глазах (5 %) была послеоперационная гипотония, связанная с гиперфильтрацией внутриглазной жидкости. Уровень внутриглазного давления на этих глазах составил $(13,4 \pm 1,2)$ мм рт. ст. Длительность гипотонии составила 4,3 суток. На 3 глазах (7,5 %) при биомикроскопии определялось уменьшение глубины передней камеры глаза. Длительность этого осложнения составила 4,4 суток. Больным с гипотонией и уменьшением глубины передней камеры были назначены инстилляци мидриатиков в течение 5 дней.

Через 10 дней после выполнения СТЭТ границы поля зрения в этой группе наблюдения расширились или сохранились на дооперационном уровне на 38 глазах (95 %), сузились — на 2 глазах (5 %). Острота зрения повысилась или сохранилась на дооперационном уровне на 37 глазах (92,5 %), снизилась на 3 глазах (7,5 %). Уровень внутриглазного давления составил $(20,0 \pm 1,1)$ мм рт. ст.

На 2 глазах (5 %) было установлено прогрессирование ранее имеющейся катаракты, что объективизировалось снижением остроты зрения, данными биомикроскопии с оценкой локализации и степени помутнения хрусталика по классификации LOCS III. Необходимо отметить, что на этих глазах в раннем послеоперационном периоде были воспалительные осложнения, гифема и цилиохориоидальная отслойка.

Во 2 группе наблюдения в раннем послеоперационном периоде на 1 глазу (2,63 %) развилась гифема 2 мм. Ее длительность составила 1,1 суток. Гифема рассосалась без назначения дополнительного лечения. На 3 глазах (7,89 %) были осложнения воспалительного характера, которые проявлялись в виде опалесценции влаги передней камеры и вялой фотореакции зрачка. Этим больным в качестве дополнительного лечения были назначены инстилляци мидриатиков в течение трех дней. Длительность этого осложнения составила 2,1 суток. На 2 глазах (5,26 %) развилась цилиохориоидальная отслойка, которая клинически не проявлялась, а определялась только офтальмоскопически. Ее длительность составила 3,0 суток. Отслойка регрессировала без назначения дополнительного лечения. На 2 глазах (5,26 %) была послеоперационная гипотония, связанная с гиперфильтрацией внутриглазной жидкости. Уровень внутриглазного давления на этих глазах составил $(13,0 \pm 1,1)$ мм рт. ст. Длительность гипотонии составила 2,5 суток. На 2 глазах (5,26 %) определялось уменьшение глубины передней камеры глаза. Длительность этого

осложнения составила 2,8 суток. Больным с гипотонией и уменьшением глубины передней камеры глаза были назначены инстилляци мидриатиков в течение 5 дней.

Через 10 дней после выполнения СТЭТ границы поля зрения в этой группе наблюдения расширились или сохранились на дооперационном уровне на 37 глазах (97,7 %), сузились — на 1 глазу (2,63 %). Острота зрения повысилась или сохранилась на дооперационном уровне на 36 глазах (94,74 %), снизилась — на 2 глазах (5,26 %). Уровень внутриглазного давления составил $(19,8 \pm 0,9)$ % мм рт. ст.

Развития или прогрессирования катаракты во 2 группе наблюдения установлено не было.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что применение интерферонотерапии до и после хирургического лечения больных ПОУГ позволило в раннем послеоперационном периоде достоверно снизить частоту геморрагических и воспалительных осложнений. Геморрагические и воспалительные осложнения как по данным литературы, так и по нашим данным, являются факторами риска развития и прогрессирования катаракты после фистулизирующих и непроникающих антиглаукоматозных операций [4].

Частота развития и прогрессирования катаракты после СТЭТ в различные сроки наблюдения в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (в %, $P \pm m$) представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, частота развития и прогрессирования катаракты в 1 группе наблюдения, где интерферонотерапия не применялась, была выше, причем через 3 и 6 месяцев это было статистически достоверно.

Таким образом, проведенные нами исследования показали целесообразность назначения интерферонотерапии до и после хирургического лечения ПОУГ с целью снижения частоты развития и прогрессирования катаракты. Применение интерферонотерапии, по нашему мнению, было патогенетически обоснованным и связанным со всем спектром действия IFN- α — антипролиферативным, иммуномодулирующим, антиангиогенным, а также влиянием на факторы фибринолиза.

Таблица 1. Частота развития и прогрессирования катаракты после СТЭТ в различные сроки наблюдения в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (в %, $P \pm m$)

Группы наблюдения	Частота развития и прогрессирования катаракты		
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
1 группа (n=40)	$5,0 \pm 3,45$	$40,0 \pm 7,75$	$45,0 \pm 7,87$
2 группа (n=38)	0	$18,42 \pm 6,16$	$21,05 \pm 6,61$
P	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Выводы

1. Включение интерферонотерапии в виде инстилляций «Окоферона» и приема внутрь «Липоферона» в комплексе предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных с ПОУГ позволило достоверно снизить частоту геморрагических и воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

2. Интерферонотерапии позволила достоверно в 2 раза снизить частоту развития и прогрессирования катаракты через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения.

Литература

1. **Алексеев И. Б.** Новая непроникающая операция — экстернализация склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / И. Б. Алексеев, Л. К. Мошетова, А. А. Зубкова // Глаукома. — 2012. — № 2. — С. 44–49.
2. **Павлюченко К. П.** Особенности помутнений хрусталика после различных видов антиглаукоматозных операций / К. П. Павлюченко, С. Ю. Могилевский, В. О. Пенчук // Проблеми первинної глаукоми та судинної патології органа зору: наук. — практ. конф. з міжнародною участю: тези доп. — Запоріжжя, 12–13 квітня 2012 року. — С. 196–197.
3. **Павлюченко К. П.** Прогрессирование катаракты после различных видов антиглаукоматозных операций / К. П. Павлюченко, В. О. Пенчук // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць. — Запоріжжя. — Вип. 75, книга 2. — 2009. — С. 82–86.
4. **Павлюченко К. П.** Факторы риска развития катаракты после антиглаукоматозных операций / К. П. Павлюченко, С. Ю. Могилевский, В. О. Пенчук // XII съезд офтальмологов Украины: тез. докл. — Одесса, 26–28 мая 2010 года. — С. 126–127.
5. Пат. 57898 Україна, МПК (2011.01) А61F9/007 Спосіб прогнозування прогресування або розвитку катаракти після антиглаукоматозної операції / Павлюченко К. П., Пенчук В. О., Могилевський С. Ю., Заявл. 30.11.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
6. **Фильченков А. А.** Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза / А. А. Фильченков // Онкология. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 321–328.
7. **Fouad R Zakka** Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behcet's disease / Fouad R Zakka, Peter Y Chang, Gian P Giuliani [et al.] // Clin. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 3. — P. 567–579.
8. **Galor A.** Topical interferon alpha 2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study / A Galor, C. L. Karp, S. Chhabra [et al.] // Br. J. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 94. — P. 551–554.
9. **Hylton C.** Cataract after glaucoma filtration surgery / C. Hilton, N. Congdon, D. Friedman [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135, № 2. — P. 231–232.
10. **King Anthony J.** Treating patients presenting with advanced glaucoma — should we reconsider current practice? / J. Anthony King, E. Richard Stead, P. Alan Rotchford // Br. J. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 95. — P. 1185–1192.
11. **P. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons / P., I., B.** // Immunobiology. — 2007. Vol. 212 (9–10). — P. 895–901.
12. **Paire V.** Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular edema refractory to corticosteroid and/or immunosuppressive treatment / V. Paire, O. Lebreton, M. Weber // J. Fr. Ophtalmol. — 2010. — Mar. 33 (3). — P. 152–162.
13. **Rashmi G Mathew** The silent enemy: a review of cataract in relation to glaucoma and trabeculectomy surgery / Rashmi G Mathew, Ian E Murdoch // Br. J. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 95. — P. 1350–1354.
14. **Siren V.** Alpha- and gamma-interferon inhibit plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in human retinal pigment epithelial cells. / V. Sirén, I. Immonen, K. Cantell [et al.] // Ophthalmic Res. — 1994. — Vol. 26 (1). — P. 1–7.
15. **The AGIS Investigators.** The Advanced Glaucoma Intervention Study, 8: Risk of cataract formation after trabeculectomy // Arch Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119. — P. 1771–1780.
16. **Valerie Tuitou** Interferon- α 2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword? / Valerie Tuitou, Damien Sene, Christine Fardeau [et al.] // International Ophthalmology. — 2007. — Vol. 27, Issue 2–3. — P. 211–215.
17. **Wenhua W.** Clinical Study of Interferon treatment of early scarring in filtering bleb / W. Wenhua // Eye Science. — 2011. — Vol. 26. — P. 197–200.
18. **Zhongqiu L.** Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery / L. Zhongqiu, Tine Van Bergen, Sara Van de Veire [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2009. — Vol. 50, № 11. — P. 5217–5225.
19. **Zofia von Marschall** Effects of Interferon Alpha on Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription and Tumor Angiogenesis / Zofia von Marschall, Arne Scholz, Thorsten Cramer [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. — 2003. — Vol. 95, № 6. — P. 437–448.

Поступила 15.01.2013