

## ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ

Андрей Геннадьевич ЩУКО<sup>1,2,3</sup>, Олеся Валерьевна ПИСАРЕВСКАЯ<sup>1</sup>,  
Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА<sup>1,2</sup>, Эржэна Мунко-Жаргаловна БАЛЬЖИРОВА<sup>3</sup>,  
Татьяна Николаевна ФРОЛОВА<sup>1</sup>, Лариса Сергеевна ХЛЕБНИКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

<sup>3</sup> Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования – провести оценку структурного состояния роговицы и прекорнеальной слезной пленки у пациентов с миопией перед рефракционными операциями, выявить взаимосвязь с изменениями концентрации цитокинов в слезе. **Материал и методы.** Обследовано 62 пациента (124 глаза) с миопией. В 1-ю группу включены 26 больных, для коррекции миопии использовали только очки, во 2-ю группу – 36 человек, пользующихся мягкими контактными линзами от 5 до 15 лет. Определяли толщину эпителия роговицы, высоту и ширину слезного мениска, биомеханические свойства роговицы, выполняли пробы Норна и Ширмера; содержание в слезе цитокинов – интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  измеряли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлено снижение толщины эпителия роговицы, высоты и ширины слезного мениска, стабильности слезной пленки и уровня слезопродукции, соотношения содержания интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами. **Заключение.** Длительное ношение контактных линз для коррекции миопии сопровождается признаками симптоматического синдрома сухого глаза на фоне умеренного угнетения противовоспалительной активности слезы.

**Ключевые слова:** эпителий роговицы, корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы, слезный мениск, дисбаланс цитокинов, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-10.

Ежегодное увеличение доли рефракционных операций в офтальмохирургии требует тщательного отбора пациентов, точных расчетов и сокращения сроков реабилитации. Известно, что после рефракционной хирургии частота развития индуцированного синдрома сухого глаза может варьировать от 11 до 88 % [6], преобладая у лиц, пользующихся контактной коррекцией на протяжении длительного времени (более 5 лет) [10]. Это может быть связано с механическим повреждением эпителия и архитектоники роговицы в целом, а также изменением состава и строения слезной пленки при взаимодействии с контактной линзой.

Элонгация глазного яблока и нарушение микроциркуляции переднего отрезка глаза, наблюдаемое у пациентов с осевой миопией высокой степени, также могут обуславливать различные изменения глазной поверхности и провоцировать развитие синдрома сухого глаза.

В критерии отбора пациентов при планировании рефракционной хирургии на сегодняшний день включены не только такие показатели, как возраст, стабильность рефракции, наличие сопутствующих соматических и офтальмологических заболеваний и прием определенных групп препаратов, но и стаж ношения контактных линз и

Щуко А.Г. – д.м.н., проф., директор, e-mail: shishkinamntk@mail.ru

Писаревская О.В. – к.м.н., зав. 5-м офтальмологическим отделением, e-mail: lesya\_pisarevsk@mail.ru

Юрьева Т.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Бальжирова Э.М.-Ж. – врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней, e-mail: balzhirova.erzhena@mail.ru

Фролова Т.Н. – врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения, e-mail: lesya\_pisarevsk@mail.ru

Хлебникова Л.С. – врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения, e-mail: lesya\_pisarevsk@mail.ru

исходная реактивность организма. Однако до сих пор отсутствуют данные о том, каким образом вышеперечисленные характеристики исходного соматического состояния и офтальмологического статуса пациентов могут влиять на процесс послеоперационного заживления и рефракционный результат.

Цель данного исследования – оценить структурное состояние роговицы и прекорнеальной слезной пленки у пациентов с миопией перед рефракционными операциями и выявить взаимосвязь с изменениями концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в слезе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 пациента (124 глаза), ориентированных на рефракционную лазерную хирургию. В зависимости от вида коррекции аметропии они были разделены на две группы. Первую составили 26 больных с миопией, женщин – 12 (46 %), мужчин – 14 (54 %), средний возраст  $27,92 \pm 4,59$  года, сферический компонент рефракции  $-2,66 \pm 0,87$  дптр, цилиндрический –  $-0,85 \pm 0,73$  дптр, для коррекции миопии пациентами использовались только очки. Во вторую группу включены 36 пациентов, женщин – 18 (50 %), мужчин – 18 (50 %), средний возраст –  $28,17 \pm 5,3$  года, сферический компонент рефракции  $-3,98 \pm 1,21$  дптр, цилиндрический –  $-0,69 \pm 0,73$  дптр, пользующихся мягкими контактными линзами от 5 до 15 лет, в течение месяца до обследования пациенты контактные линзы не носили.

Для всесторонней оценки состояния роговицы и прекорнеальной слезной пленки использовались следующие методы исследования: определение толщины эпителия роговицы и параметров слезного мениска с помощью оптической когерентной томографии на аппарате AvantiRTVue XR («Optovue», США), оценка биомеханических свойств роговицы на приборе ORA (Ocular

Response Analyzer, США), исследование стабильности слезной пленки с применением пробы Норна и уровня слезопродукции с помощью пробы Ширмера, определение содержания цитокинов в слезе – ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  – с помощью тест-набора «БЕСТ» методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре ImmunoChem-2100 (High Technology, США) при длине волны 450 нм.

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». У пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), и представляли в виде  $M \pm SD$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Толщина роговичного эпителия у пациентов первой группы умеренно превышала величину данного показателя у пользователей контактной коррекцией зрения,  $p < 0,01$  (табл. 1). В то же время сравнительный анализ показателей биомеханических свойств роговицы не выявил значимых различий: корнеальный гистерезис у пациентов первой группы составил  $11,0 \pm 1,4$ , во второй группе –  $10,8 \pm 1,9$  ( $p > 0,05$ ), фактор резистентности роговицы –  $11,3 \pm 1,4$  и  $11,4 \pm 1,9$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Одним из важных элементов «чистоты» оптической системы глаза, участвующих в формировании корнеальных aberrаций и определяющих

Таблица 1

Характеристика эпителия роговицы и прекорнеальной слезной пленки у пациентов с миопией перед рефракционной операцией

Показатель	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 36$
Толщина эпителия роговицы, мкм	$54,60 \pm 3,43$	$51,92 \pm 2,78^{**}$
Высота слезного мениска, мм	$248,73 \pm 113,71$	$168,95 \pm 62,49^{**}$
Ширина слезного мениска, мм	$253,50 \pm 82,82$	$232,75 \pm 89,17$
Проба Ширмера, мм	$15,96 \pm 10,69$	$14,12 \pm 5,05$
Проба Норна, с	$10,38 \pm 4,68$	$7,97 \pm 3,66^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов первой группы: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

качество зрения пациентов, является прекорнеальная слезная пленка. В ходе исследования было выявлено, что высота и ширина слезного мениска у пациентов первой группы превышала соответствующие значения второй группы на 32 % ( $p < 0,01$ ) и 8 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. Кроме того, у лиц, длительное время пользующихся контактной коррекцией зрения, наблюдалось ухудшение стабильности слезной пленки и умеренное ухудшение продукции слезной жидкости, на что указывало снижение значений пробы Норна и Ширмера на 23,2 % ( $p < 0,05$ ) и 11,6 % ( $p > 0,05$ ) соответственно по сравнению со значениями, полученными у пациентов первой группы (см. табл. 1).

Отражением реактивности организма является изменение соотношения концентрации цитокинов, обладающих противовоспалительным действием, являющихся хемокинами и факторами роста. Сравнительный анализ концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в слезе продемонстрировал его снижение у пользователей контактными линзами на 53,1 % ( $p < 0,05$ ) и 65,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 2). Полученные результаты в некоторой степени можно объяснить тем, что выработка цитокинов в основном осуществляется эпителием конъюнктивы и бокаловидными клетками, повреждение которых при длительном ношении контактных линз может приводить к снижению общей концентрации цитокинов. Однако стандартизация полученных данных и расчет коэффициента по соотношению концентрации ИЛ-10 к ФНО- $\alpha$  показали, что у пациентов, пользующихся контактной коррекцией, данный показатель был в 2,35 раза ниже значений больных первой группы, что свидетельствует все-таки о некотором превалировании у них воспалительных реакций над противовоспалительными механизмами (см. табл. 2).

В целом полученные в ходе исследования результаты показывают, что длительное ношение контактных линз сопровождается снижением толщины эпителия роговицы, что можно объяснить не только прямым механическим воздействием, но и формированием хронической гипоксии, нарушением репаративных процессов и

апоптозом камбиальных клеток, преимущественно расположенных в зоне верхнего и нижнего лимба [1–3]. Исследование корнеального гистезиса и фактора резистентности роговицы, являющихся индикаторами упругих свойств ткани и представляющих собой кумулятивный эффект эластичного и вязкого сопротивления при воздействии воздушной струи, не выявило значимых отличий в исследуемых группах. Это может свидетельствовать о том, что длительная коррекция зрения контактными линзами не влечет за собой изменения толщины и архитектоники роговицы в целом, которые в большей степени и определяют изменения данных показателей [5].

Известно, что время разрыва слезной пленки зависит от состояния водного и липидного слоя, которые препятствуют быстрому испарению слезы, а уровень слезопродукции во многом определяется чувствительностью роговицы, снижение которой может быть обусловлено длительной коррекцией мягкими контактными линзами. Таким образом, снижение показателей проб Норна и Ширмера может указывать на развитие симптоматического синдрома сухого глаза при длительной контактной коррекции. Согласно литературным данным, он развивается в 22 % случаев [3] и зависит от длительности ношения контактных линз: чем больше срок ношения линз, тем хуже показатели [4].

Цитокины являются универсальными регуляторами жизненного цикла клеток, контролирующими процессы их дифференцировки, пролиферации, функциональной активности и апоптоза, обладают взаимозаменяемостью и плейотропностью [7, 8]. Синтезируясь в очаге повреждения, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т- и В-лимфоциты. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между врожденным и адаптивным иммунитетом, действуя в обоих направлениях [9]. В настоящее время известно более 100 различных цитокинов. С учетом биологической активности, все цитокины классифицируются на несколько групп (семейств): интерфероны, факторы некроза опухолей, интерлейкины, ростовые факторы, хемокины семейства Т-хелперных клонов и регулирующих функции лимфоцитов. При всем многообразии функций у конкретных медиаторов преобладают определенные свойства. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины упрощенно подразделяются на две группы: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) [11].

Таблица 2

Изменение концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в слезе пациентов с миопией

Содержание цитокина	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 36$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	20,26 $\pm$ 12,4	9,5 $\pm$ 6,3
ИЛ-10, пг/мл	127,00 $\pm$ 47,23*	43,87 $\pm$ 25,6*
ИЛ-10/ФНО- $\alpha$	5,43 $\pm$ 3,27	2,31 $\pm$ 2,06

Одним из основных медиаторов воспаления является ФНО- $\alpha$ , который также осуществляет киллинг различных патогенов. Основными источниками ФНО- $\alpha$  служат моноциты и макрофаги, а главная мишень действия этого цитокина – нейтрофилы. Биологические эффекты ФНО- $\alpha$  зависят от его концентрации. В низких концентрациях он действует в месте своего «рождения» как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции против травмы и инфекции. ФНО- $\alpha$  – основной стимулятор для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия при заживлении раны. В средних концентрациях ФНО- $\alpha$  стимулирует образование фагоцитов. Высокие концентрации – важная причина возникновения септического шока вследствие снижения тканевой перфузии, внутрисосудистого тромбоза, резкого, несовместимого с жизнью падения концентрации глюкозы в крови.

Основным представителем противовоспалительных цитокинов является ИЛ-10, который может угнетать продукцию ФНО- $\alpha$  и ослаблять его негативные эффекты. ИЛ-10 может функционировать как компонент механизма обратной связи: повышенные уровни ФНО- $\alpha$  стимулируют секрецию ИЛ-10, а ИЛ-10, наоборот, подавляет избыточную активность провоспалительных цитокинов [2]. Однако нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО- $\alpha$  роль ИЛ-10 в иммунорегуляции, он, как известно, оказывает стимулирующее влияние на В-лимфоциты, усиливая продукцию иммуноглобулинов и повышая экспрессию молекул класса II главного комплекса гистосовместимости.

Механизмы значительного снижения концентрации как ФНО- $\alpha$ , так и ИЛ-10 в слезе у пациентов с близорукостью при длительном ношении контактных линз требуют дальнейшего изучения, а 2,3-кратное снижение соотношения концентрации ИЛ-10 к ФНО- $\alpha$  может отражать формирование неблагоприятных иммунорегуляторных процессов в виде истощения запаса и продукции противовоспалительных цитокинов в ответ на хроническое повреждение эпителия роговицы, нарушение прекорнеальной слезной пленки и длительную тканевую гипоксию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что длительное использование контактных линз для коррекции миопии сопровождается признаками симптоматического синдрома сухого глаза на

фоне изменения соотношения противо- и провоспалительных цитокинов. Это может привести в послеоперационном периоде к неадекватному заживлению и снижению рефракционного эффекта, а также диктует необходимость исключения контактной коррекции перед рефракционными операциями на срок более одного месяца.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не имеют конфликтов интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бреннан Н.А., Морган Ф.Б.* Клиническое обоснование сильных и слабых сторон показателя Dk/t. Часть I. Не потерял ли показатель своего значения? // *Соврем. оптометрия.* 2009. (8). 18–25.
2. *Дутчин И.В., Егоров В.В., Смоляков Г.П.* Изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений роговицы после фото-рефракционной коррекции миопии // *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии-2009: сб. науч. статей.* М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2009. 424.
3. *Курьшова А.П., Кидралеева С.Р.* Лечение гипоксии роговицы, индуцированной контактными линзами // *Практ. медицина.* 2015. (2). 72–85.
4. *Пахтаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородина Н.В.* Изучение синдрома «сухого глаза» до и после проведения кераторефракционных операций у пациентов, ранее длительно пользовавшихся мягкими контактными линзами // *Фундам. исследования.* 2009. (7). 30–36.
5. *Пахтаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородина Н.В., Зарайская М.М., Майчук Н.В.* Влияние мягких контактных линз на структуру и биомеханические свойства роговицы // *Офтальмохирургия.* 2009. (4). 14–19.
6. *Погорелова Р.Р., Харченко Е.Г., Ефимова И.А., Данильченко С.М.И., Бубнов И.В.* Профилактика и лечение транзитного синдрома «сухого глаза» после эксимерлазерной коррекции // *Офтальмология.* 2014. 11. (4). 76–81.
7. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление.* 2002. 1. (1). 9–16.
8. *Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Злобин И.В., Шевела Е.Я., Юрьева Т.Н.* Изменение уровня внутриглазных цитокинов у пациентов с сосудистой и неоваскулярной патологией сетчатки в зависимости от активности патологического процесса // *Вестн. офтальмологии.* 2013. 129. (3). 74–77.
9. *Belardelli F.* Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response // *APMIS.* 1995. 103. (3). 161–179.

10. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed *in vivo* with the confocal microscope // Prog. Retin. Eye Res. 2007. 26. (4). 398–436.

11. Shchuko A.G., Zlobin I.V., Iureva T.N., Ostannin A.A., Chernykh E.R., Mikhalevich I.M. Intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relation to the efficiency of anti-vascular endothelial growth factor therapy // Indian J. Ophthalmol. 2015. 63. 905–911.

## PREOPERATIVE ASSESSMENT OF THE INITIAL CONDITION OF THE EYE SURFACE IN PATIENTS WITH MYOPIA

Andrey Gennad'yevich SHCHUKO<sup>1,2,3</sup>, Olesya Valer'yevna PISAREVSKAYA<sup>1</sup>, Tat'yana Nikolaevna YUR'YEVA<sup>1,2</sup>, Erzhena Munko-Zhargalovna BAL'ZHIROVA<sup>3</sup>, Tat'yana Nikolayevna FROLOVA<sup>1</sup>, Larisa Sergeevna KHLEBNIKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Irkutsk Branch 664033, Irkutsk, Lermontova str., 337

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of Minzdrav of Russia 664049, Irkutsk, Yubileyny microdistrict, 100

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

---

The **purpose** is to assess the structural state of the cornea and pre-corneal lacrimal film in patients with myopia before refractive surgery, to identify the relationship with changes in cytokine concentration in the tear. **Material and methods.** 62 patients (124 eyes) with myopia were examined. The first group included 26 patients, only glasses were used for the correction of myopia, and in the 2nd group, 36 patients who used soft contact lenses during 5 to 15 years. Methods of examination: determination of the thickness of the corneal epithelium, height and width of the lacrimal meniscus, assessment of the biomechanical properties of the cornea, the Norn and Schirmer tests. Content of cytokines in the tear – interleukin 10 and tumor necrosis factor  $\alpha$  – was measured using the test set «BEST» by enzyme immunoassay. **Results.** The decrease in the thickness of the epithelium of the cornea, the height and width of the lacrimal meniscus, the stability of the tear film, and the ratio of interleukin-10 to the tumor- $\alpha$  necrosis factor in patients who use contact lenses for a long time are revealed. The **conclusion.** Prolonged wearing of contact lenses for correction of myopia is accompanied by signs of symptomatic dry eye syndrome against a background of moderate oppression of the anti-inflammatory activity of tears.

---

**Key words:** corneal epithelium, corneal hysteresis, corneal resistance factor, lacrimal meniscus, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 10.

*Shchuko A.G.* – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: shishkinamntk@mail.ru

*Pisarevskaya O.V.* – candidate of medical sciences, head of refractive department, e-mail: lesya\_pisarevsk@mail.ru

*Yur'yeva T.N.* – doctor of medical sciences, professor, deputy-director on scientific work, e-mail: tnyurieva@mail.ru

*Bal'zhirova E.M.-Zh.* – ophthalmologist, e-mail: balzhirova.erzhena@mail.ru

*Frolova T.N.* – ophthalmologist, e-mail: lesya\_pisarevsk@mail.ru

*Khlebnikova L.S.* – ophthalmologist, e-mail: lesya\_pisarevsk@mail.ru