

Скрининговые методы оценки гипоксической кератопатии в практике рефракционного хирурга



Н.В. Майчук



И.А. Мушкова

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016;13(3):169–177

Актуальность. Гипоксическая кератопатия (ГК) при длительном ношении контактных линз — наиболее частая причина дисрегенераторных состояний после кераторефракционной хирургии. Цель работы — изучение взаимосвязи осмолярности слезы, индекса поражения глазной поверхности и *in vivo* гистоморфологических показателей роговицы у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами. **Пациенты и методы.** Обследовано 3 группы пациентов с ГК легкой степени (34 чел.), средней степени (32 чел.) и тяжелой степени (29 чел.). Контролем служили 34 здоровых волонтера. Всем пациентам однократно проводили конфокальную микроскопию роговицы, исследование осмолярности слезы и вычисление индекса поражения глазной поверхности (OSDI). **Результаты и обсуждение.** В контрольной группе по данным конфокальной микроскопии визуализировалась интактная роговица, индекс OSDI составил в среднем $5,1 \pm 0,9$ балла, а осмолярность слезы — $291,3 \pm 9,8$ мОсм/л, что соответствовало норме. При ГК слабой степени отмечена умеренная псевдокератинизация эпителия роговицы, индекс OSDI составил в среднем $20,8 \pm 4,4$ балла, что соответствовало легкому поражению глазной поверхности, а осмолярность слезы — $308,9 \pm 23,2$, что у большинства пациентов не выходило за границы нормы. При ГК средней степени в роговице визуализировались изменения во всех слоях роговицы с превалированием признаков аseptического воспаления; индекс OSDI составил в среднем $22,9 \pm 7,2$ балла, что достоверно не отличалось от ГК слабой степени, а осмолярность значительно превышала ГК легкой степени ($332,3 \pm 14,2$, $p < 0,05$). ГК тяжелой степени характеризовалась выраженными изменениями во всех слоях роговицы с преобладанием аутоиммунных воспалительных и дистрофических процессов, индекс OSDI был существенно выше, чем при ГК средней степени ($62,5 \pm 9,7$, $p < 0,001$), а величина осмолярности слезы ($364,9 \pm 26,7$ мОсм/л) соответствовала средней или тяжелой степени синдрома сухого глаза. **Заключение.** Применение в практике рефракционных хирургов скрининговых методов оценки ГК позволяет обеспечить быструю оценку состояния глазной поверхности при ношении контактных линз и за счет проведения превентивных и корригирующих мероприятий снизить вероятность послеоперационных дисрегенераторных состояний.

Ключевые слова: гипоксическая кератопатия, контактные линзы, кераторефракционные операции, дисрегенераторные состояния, синдром сухого глаза, осмолярность слезы, конфокальная микроскопия, индекс поражения глазной поверхности

Для цитирования: Майчук Н. В., Мушкова И.А. Скрининговые методы оценки гипоксической кератопатии в практике рефракционного хирурга. *Офтальмология*. 2016;13(3):169–177 doi: 10.18008/1816-5095-2016-3-169-177

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Screening methods for the hypoxic keratopathy evaluation in the refractive surgery

N.V. Maychuk, I.A. Mushkova

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
127486, 59a, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, Russia

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2016;13(3):169–177**

Background. Hypoxic keratopathy (HK) is the most common cause of dysregenerative conditions after corneal refractive surgery in case of long-term contact lenses wears. **Purpose:** to study the correlation between the tears osmolarity, OSDI index and in vivo histomorphological lesions in the corneas in patients with long-term contact lenses use. **Patients and methods.** 3 groups of patients with mild (34 people), moderate (32 people) and severe (29 people) degrees of HK were examined. Control group consisted with 34 healthy volunteers. In all patients we performed the confocal microscopy of the cornea, the tears osmolarity assess and the calculation of the OSDI index. **Results and discussion.** According to the confocal microscopy the intact corneas were visualized in the controls as well as the mean OSDI index was 5.1 ± 0.9 points, and the tears osmolarity was $291,3$ of ± 9.8 mOsm/l, which corresponded to the norm. In the mild degree of HK the moderate pseudo-keratinization of the corneal epithelium was noted, the OSDI index was 20.8 ± 4.4 points, which corresponded to the initial lesion of the ocular surface, and the tears osmolarity was 308.9 ± 23 (most patients were within the limits of the norm values). In the moderate degree of HK cornea showed the changes in all layers with a prevalence of noninfectious inflammation signs; mean OSDI index was 22.9 ± 7.2 points that was not significantly different from the mild HK, and osmolality greatly exceeded the mild HK ($332,3 \pm 14,2$, $p < 0.05$). Severe HK was characterized by the significant changes in all corneal layers with a prevalence of autoimmune inflammatory and degenerative processes; mean OSDI index was significantly higher than in moderate degree of the HK ($62,5 \pm 9,7$, $p < 0.001$), and the value of the tears osmolarity ($364,9 \pm 26,7$ mOsm/l) corresponds to the moderate or severe dry eye syndrome. **Conclusion.** The screening methods for the HK evaluation in refractive surgery will provide a rapid assessment of the ocular surface during contact lens wear and by conducting the preventive and corrective measures will reduce the frequency of the postoperative dysregenerative conditions.

Keywords: hypoxic keratopathy, contact lens, corneal refractive surgeries, dysregenerative conditions, dry eye syndrome, the tears osmolarity, confocal microscopy, OSDI

For citation: Maychuk N.V., Mushkova I.A. Screening methods for the hypoxic keratopathy evaluation in the refractive surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13(3):169–177 doi: 10.18008/1816-5095-2016-3-169-177

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современная роговичная рефракционная хирургия обеспечивает высоко прогнозируемый результат при коррекции широкого спектра аметропий, быструю зрительно-функциональную реабилитацию, высокий уровень безопасности и низкий процент осложнений. Вместе с тем, несмотря на достигнутую целевую рефракцию и высокие клиничко-функциональные результаты, больше половины пациентов в послеоперационном периоде предъявляют жалобы на сухость глаз, дискомфорт, нестабильность зрения, утомляемость, ощущение «инородного тела», периодические покраснения глаз, нечеткость зрения и т.д. до 3-6 месяцев [1,2]. По данным ряда авторов, отмечается относительно высокий процент послеоперационных дисрегуляторных состояний, таких как индуцированные нарушения слезообразования, нейротрофическая эпителиопатия, замедленная реэпителизация, субэпителиальная фиброплазия, которые в большинстве случаев носят транзиторный характер и не приводят к снижению конечного результата операции, но обладают существенным субъективным дискомфортом для пациентов [3,4]. Именно развитие дисрегуляторных состояний после кераторефракционных операций чаще всего является основанием для негативных отзывов, которые пациенты размещают в сети интернет.

Причиной развития дисрегуляторных состояний может являться недостаточность гомеостатических резервов организма, активизирующихся в ответ на комплекс послеоперационных альтеративно-воспалительных реакций. Дисбаланс между повреждающими и репаративными процессами может возникнуть как в результате избыточности травмирующего фактора, так и из-за поврежде-

денных структур глазной поверхности. Наиболее частой причиной хронической ирритации глазной поверхности, закономерно реализующейся в патологических изменениях ее структур, является ношение контактных линз. По некоторым данным, при сроке ношения линз более 5 лет изменения, касающиеся эпителия, нервных волокон и других морфоструктурных элементов роговицы, обнаруживаются более чем в 70% случаев [5].

Связь развития дисрегуляторных состояний, в частности, синдрома сухого глаза с ношением контактных линз отражена в ряде научных работ [6,7]. Так, было показано, что среди пациентов с клиническими признаками синдрома сухого глаза после кераторефракционных операций длительно пользовались контактными линзами 82%, что выделяет это как основной прогностически неблагоприятный фактор риска при планировании операций для коррекции рефракционных нарушений [7]. Ряд исследований был направлен на попытку оценить степень повреждения роговицы в результате ношения контактных линз, разработать патогенетически ориентированные методы медикаментозной коррекции выявленных нарушений в качестве подготовки к будущим операциям, определить сроки выполнения кераторефракционных операций в зависимости от глубины патологических изменений роговицы. В качестве методов оценки были проведены попытки использовать анализ параметров функционального слезного комплекса (исследование стимулированной и базальной слезопродукции, окрашивание эпителия роговицы при помощи витальных красителей, исследование стабильности слезной пленки и высоты слезного мениска) [8]. Однако, согласно современным данным, Тест Ширмера-1 имеет специфичность в пределах 51%, показатель времени разрыва слезной пленки — около 45%, что

не удовлетворяет требованиям высокоточной диагностики патологических состояний.

Проведенное нами ранее исследование, посвященное изучению *in vivo* гистоморфологических особенностей роговицы с помощью конфокальной микроскопии, позволило выявить у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами, ряд специфических изменений в различных слоях [9,10]. Данные изменения в зависимости от степени тяжести поражения обладали способностью или неспособностью к регрессу при отмене линз, затрагивали только эпителий или проникали вплоть до эндотелия, приводя к его качественному и количественному изменению. В связи с этим были выделены 3 стадии поражения роговицы, индуцированного контактными линзами.

Гипоксическая кератопатия (ГК) легкой степени характеризовалась в основном умеренной метаплазией поверхностного эпителия, способностью к самостоятельному регрессу на фоне отмены контактных линз через 10-14 дней и не повышала вероятность развития дисрегенераторных состояний после проведения кераторефракционных операций.

ГК средней степени отличалась псевдокератинизацией поверхностного эпителия, выявлением аутоиммунных клеток Лангерганса на уровне боуеновой мембраны, что подтверждало наличие воспалительной реакции на данной стадии поражения роговицы; активацией нервов субэпителиального сплетения, выполняющих, в том числе, трофическую функцию, что отражало активизацию метаболических процессов, направленных на нормализацию состояния роговицы. В строме на данной стадии выявлялись единичные «активные» кератоциты, слабый отек экстрацеллюлярного матрикса, умеренное нарушение структуры эндотелия, проявляющееся в повышении полимегатизма и плеоморфизма клеток. Данная стадия характеризовалась слабой способностью к самопроизвольному регрессу патологических изменений на фоне изолированной отмены контактных линз и требовала специализированной медикаментозной поддержки в виде использования противовоспалительных средств, репарантов и слезозаместителей на основе гиалуроновой кислоты [11]. Нормализация морфологических показателей позволила выполнить кераторефракционную операцию по стандартной технологии без существенного риска развития дисрегенераторных состояний. При недостаточной компенсации изменений риск развития синдрома сухого глаза и нейротрофической эпителиопатии был существенно выше у пациентов с интактной роговицей.

ГК тяжелой степени характеризовалась нарушением citoархитектоники эпителия со снижением количества слоев базального росткового слоя, нарушением адгезии базального эпителия к боуеновой мембране и снижением ее прозрачности, обилием клеток Лангерганса, нарушением гомогенности и уменьшением количества нервов субэпителиального сплетения вплоть до их исчезновения, множеством «активных» кератоцитов и депозитов в строме, отеком экстрацеллюлярного матрикса, выраженным

полимегатизмом и плеоморфизмом эндотелия. При наличии вышеперечисленных изменений в роговице, риск интра- и послеоперационных осложнений, таких как интраоперационная дезэпителизация роговицы с формированием длительно незаживающих эрозий, тяжелый синдром сухого глаза, стойкая нейротрофическая эпителиопатия и др., был крайне высок. Попытки нормализации состояния роговицы заключались в длительном использовании противовоспалительных средств, цитостатиков, репарантов, антиоксидантов, различных слезозаместителей. К сожалению, данная стадия отличалась низкой обратимостью изменений, что, даже в случае положительной динамики, заставляло проводить выбор методов рефракционной реабилитации, исходя из состояния роговицы. Например, при выявлении нарушения адгезии базального эпителия, изменении его структуры и/или при отсутствии нервных волокон субэпителиального сплетения рекомендовали делать выбор в сторону операции ФРК, обладающей в данном случае не только рефракционным, но и лечебным действием. При отсутствии положительной динамики со стороны роговицы от выполнения кераторефракционной операции целесообразно отказаться.

Разработанный алгоритм диагностики ГК, ее медикаментозной коррекции и патогенетически ориентированного выбора метода зрительно-функциональной реабилитации пациентов внедрен в клиническую практику отдела лазерной рефракционной хирургии ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза», широко применяется в течение последних семи лет и позволил существенно снизить процент интра- и послеоперационных дисрегенераторных осложнений.

Вместе с тем, широкое распространение данного алгоритма в других лечебных учреждениях ограничено необходимостью приобретения дорогостоящего конфокального микроскопа и наличия высококвалифицированных специалистов-диагностов. В связи с этим является актуальным поиск скрининговых методов оценки степени ГК, обладающих более высокой точностью и специфичностью по сравнению с традиционными методами (Тест Ширмера, время разрыва слезной пленки и др.).

В качестве возможного метода оценки состояния роговицы при ношении контактных линз наше внимание привлекло использование опросников, например, теста для оценки поражения роговицы (OSDI). Данный метод относится к субъективным, но, по мнению ряда исследователей, может быть использован в качестве действующего и надежного инструмента для клинициста [12].

В качестве объективного метода скринингового исследования дефицита слезы, коррелирующего со степенью ГК, одним из наиболее специфичных и достоверных методов считается анализ осмолярности слезной жидкости. Экспериментальные исследования на эту тему активно проводились в 80-90-е годы XX века, когда была показана связь между гиперосмолярностью слезы, воспалением в тканях роговицы и синдромом сухого глаза [13]. Гиперосмолярность слезы свидетельствует о повышении концентрации входящих в ее состав ка-

тионов, анионов и неэлектролитов, т.е. всех кинетически активных частиц. Поскольку осмолярность слезы — гомеостатически регулируемый процесс, то отклонение ее значений от среднестатистической нормы может свидетельствовать как о недостаточности механизмов гомеостаза, так и о поражении глазной поверхности. В первых экспериментальных исследованиях были определены пределы нормальных значений осмолярности слезы — $312 \pm 6,3$ мОсм/л, а также ее значения при развитии синдрома сухого глаза — $343 \pm 32,3$ мОсм/л.

Однако применение в клинической практике определения осмолярности слезы нашло применение позднее, с появлением в арсенале офтальмологов прибора TearLab Osmolarity System (TearLab Corp., США), позволяющего, благодаря технологии «лаборатории на чипе», получить в течение нескольких секунд объективные данные об отсутствии или наличии дефицита слезы у пациента. Однако однозначные нормативы для различных состояний дефицита слезы и поражений глазной поверхности отсутствуют. В частности, по данным различных исследователей пороговыми значениями осмолярности слезы для постановки диагноза синдрома сухого глаза являются величины от 312 до 322 мОсм/л. При этом, осмолярность слезы выше 312 мОсм/л расценивают как признак синдрома сухого глаза с достоверностью 73%, а выше 318 мОсм/л — с достоверностью 94% [14].

В отчете Международного Симпозиума по Синдрому Сухого Глаза (DEWS = Dry Eye WorkShop, 2007) осмолярность слезы, равную 308 мОсм/л считают признаком начального нарушения слезообразования [14].

В официальном руководстве пользователя к прибору TearLab Osmolarity System критическим значением осмолярности слезной жидкости здоровых людей и пациентов с дефицитом слезы считают величину 316 мОсм/л. При этом отмечено, что осмолярность слезы у здоровых лиц в норме может варьировать от 288 до 331 мОсм/л и составляет в среднем $309,9 \pm 11,0$ мОсм/л; а при синдроме сухого глаза — от 291 до 382 мОсм/л, в среднем: $324,3 \pm 20,1$ мОсм/л [15]. У пациентов, длительно пользующихся контактными линзами, показатели осмолярности слезной жидкости, как правило, превышают нормальные показатели [16].

Вместе с тем, несмотря на обилие данных по изучению осмолярности слезы и результатов анкетирования пациентов с помощью различных опросников для оценки состояния глазной поверхности, в литературе отсутствуют работы, посвященные изучению корреляции вышеперечисленных показателей с морфологическими изменениями роговицы при ношении контактных линз. Вместе с тем, изучение данных корреляционных зависимостей могло бы быть полезным для разработки скрининговых методов оценки ГК у пациентов, планирующих кераторефракционные операции.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязи между величиной осмолярности слезы, результатами опросника, оценкой

поражения глазной поверхности и гистоморфологическими показателями роговицы in vivo у пациентов, длительно пользовавшихся контактными линзами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Результаты данного исследования базировались на анализе показателей трех основных групп пациентов с различной степенью ГК на фоне длительного ношения контактных линз, диагностированной по данным конфокальной микроскопии роговицы, и контрольной группы, в которую вошли соматически здоровые волонтеры без офтальмологической патологии, никогда не пользовавшиеся контактными линзами. Группы были сопоставимы по гендерному и возрастному параметрам (Табл.1). У каждого пациента для обследования случайным образом выбирали один глаз.

Табл. 1. Характеристика групп обследованных пациентов

Tabl. 1. Characteristics of the studied groups of patients

	Кол-во, чел. number	Пол gender	Средний возраст (Average age), лет (M ± σ)
Контрольная группа Control group	31	Мужчин (men) — 16 Женщин (women) — 15	27,5 ± 2,6
Основная группа 1 — ГК слабой степени The main group 1	34	Мужчин (men) — 19 Женщин (women) — 15	26,4 ± 3,2
Основная группа 2 — ГК средней степени The main group 2	32	Мужчин (men) — 12 Женщин (women) — 20	27,9 ± 4,0
Основная группа 3 — ГК тяжелой степени The main group 3	29	Мужчин (men) — 12 Женщин (women) — 17	29,0 ± 6,1

У всех пациентов, помимо стандартного офтальмологического обследования, проводили анкетирование с помощью опросника для оценки степени поражения глазной поверхности (OSDI), исследование осмолярности слезной жидкости с помощью прибора TearLab Osmolarity System (США), а также конфокальную микроскопию роговицы для определения степени тяжести ГК с использованием прибора ConfoScan 4 (Nidek, США).

При проведении анкетирования всем пациентам предлагали опросник OSDI (исследование индекса повреждения глазной поверхности), который представлял собой комплекс из 12 вопросов, при этом ответы, в зависимости от частоты встречаемости анализируемых признаков, оценивали от 0 (ни разу за последнюю неделю) до 4 (постоянно) баллов. Далее по формуле высчитывали величину индекса поражения роговицы от 0 до 100. Чем ближе величина полученного индекса к 100, тем тяжелее степень поражения роговицы.

Исследование осмолярности слезной жидкости выполняли однократно с использованием прибора TearLab Osmolarity System (TearLab Corp., Сан-Диего, США) по следующей технологии: проводили забор капли слезы в количестве 50 нл из нижнего слезного мениска у лате-

рального угла глазной щели щупом индивидуальной карты. Далее карту помещали в прибор, на экране которого через несколько секунд отображался числовой результат осмометрии слезы. Диапазон чувствительности прибора равен 275–400 мОсм/л.

Для визуализации гистоморфологической характеристики роговицы *in vivo* использовали метод конфокальной микроскопии (КМ) с помощью прибора Confoscan 4 (Nidek, Japan) со следующими параметрами: линза для исследования через иммерсионный гель — 40х, NA 0,75, рабочая дистанция — 1,98 мм, исследуемая зона роговицы — 460×345 мкм, размеры получаемого изображения — 768×576 pixel, латеральное разрешение — 0,6 мкм/pixel, скорость сканирования — 25 снимков в секунду. При исследовании использовали автоматический режим сканирования по всей толщине роговицы, мануальный режим для визуализации определенных корнеальных структур, а также функцию автоматического подсчета плотности эндотелиальных клеток с оценкой их полиморфизма и размера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении конфокальной микроскопии у пациентов контрольной группы эпителий роговицы был представлен тремя различными видами клеток, расположенными следующими слоями: клетки поверхностного эпителия, промежуточный эпителиальный слой (крыловидные эпителиоциты) и клетки базального слоя.

Поверхностные эпителиальные клетки (рис. 1а) представляли собой клетки полигональной формы с ярко рефлектирующими ядрами и оптически негативной зоной перинуклеарной цитоплазмы. Средний размер клеток — 50 мкм.

Крыловидные эпителиоциты (рис. 1б) имели размеры от 20 до 40 мкм, формировали правильную мозаичную структуру, состоящую из клеток полигональной формы с острыми углами и рефлектирующими клеточными мембранами.

Базальные эпителиоциты (рис. 1в) имели гораздо меньшие размеры (8–10 мкм) и цилиндрическую форму с яркими цитоплазматическими мембранами и невизуализируемыми ядрами.

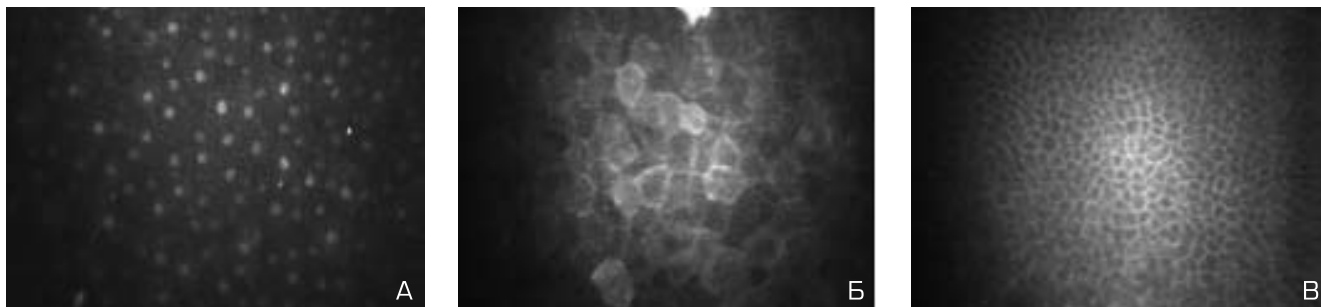


Рис. 1. Конфокальная микроскопия эпителия интактной роговицы (контроль). А — клетки поверхностного слоя; Б — крыловидные эпителиоциты; В — клетки базального эпителия

Fig. 1. Confocal microscopy of the intact corneal epithelium (control). А — cells of the surface layer; Б — the pterygoid epithelial cells; В — cells of basal epithelium

Нервные волокна терминального сплетения Райзера (рис. 2А), расположенного под боуеновой мембраной, характеризовались обилием анастомозов, которые были более яркими, чем окружающий экстрацеллюлярный матрикс и не визуализируемая в норме боуенова мембрана. Толщина нервных волокон составляла 4–8 мкм. Нервные волокна в основном были расположены парал-

лельно друг другу и отдавали более мелкие веточки под прямым или острым углом (Т- или Y- тип бинарного деления).

Нервные стволы в строме роговицы (рис. 2Б) характеризовались большей толщиной (до 12–15 мкм), менее извитым ходом и меньшим количеством бинарных делений и анастомозов, чем волокна поверхностного сплетения.

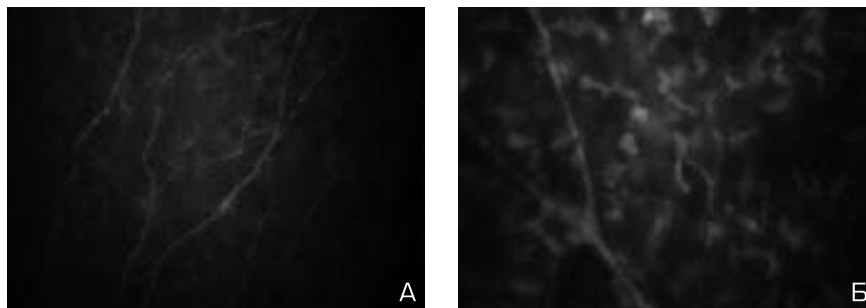


Рис. 2. Конфокальная микроскопия интактной роговицы (контроль). А — нервные волокна субэпителиального сплетения; Б — стромальный нервный ствол

Fig. 2. Confocal microscopy of the intact cornea (control). А — nerve fibers of the subepithelial plexus. Б — stromal nerve trunk

В строме роговицы в норме были видны только ядра кератоцитов — четко ограниченные и ярко рефлектирующие образования, причем в поверхностных слоях (рис. 3А) они имели овоидную форму и соотношение размеров длина:толщина \approx 1:2, а в глубоких слоях — удлинненную форму (рис. 3Б) и соотношение размеров от 1:3 до 1:4. Плотность клеток в поверхностных слоях была максимальной и уменьшалась по направлению к эндотелию.

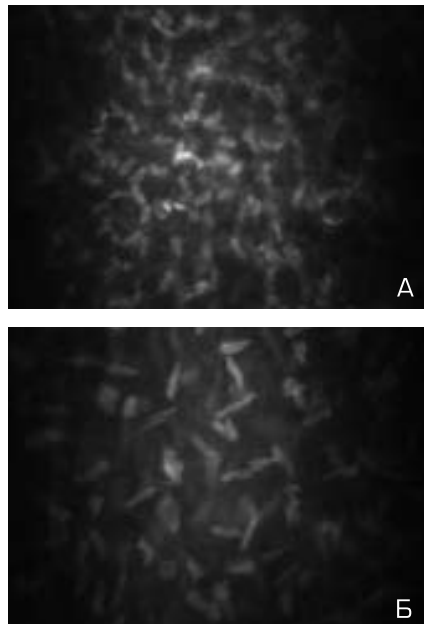


Рис. 3. Конфокальная микроскопия интактной роговицы (контроль). А — кератоциты поверхностной 1/3 стромы. Б — кератоциты глубокой 1/3 стромы

Fig. 3. Confocal microscopy of the intact cornea (control). А — keratocytes of the superficial 1/3 of the stroma. Б — keratocytes of the deep 1/3 of the stroma

Десцеметова мембрана, как и боуменова, в норме представляла собой аморфное образование, не видимое при конфокальной микроскопии.

Эндотелий выглядел как правильная мозаика из гексагональных клеток (рис. 4). Так как цитоплазматические мембраны клеток эндотелия оптически являются менее плотными, чем цитоплазма, то при конфокальной микроскопии эндотелий выглядел как сеть темных клеточных мембран между рефлектирующей цитоплазмой.

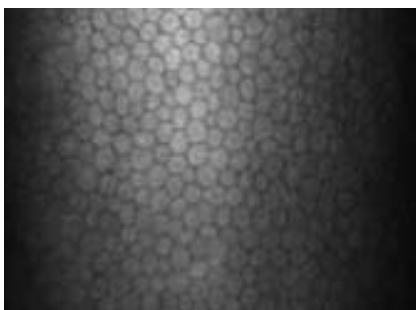


Рис. 4. Конфокальная микроскопия интактной роговицы (контроль). Эндотелий

Fig. 4. Confocal microscopy of the intact cornea (control). Endothelium

При проведении конфокальной микроскопии у пациентов с длительным ношением контактных линз были выявлены следующие дифференциально-диагностические признаки, позволившие подразделить их на три основные группы по степени ГК. В 35,8% случаев была выявлена ГК легкой степени, и морфоструктурные изменения ограничивались умеренной метаплазией эпителия с появлением клеток, имеющих плотные цитоплазматические мембраны и сохранные ядра, что свидетельствовало о псевдокератинизации (рис. 5). Появление таких клеток, вероятно, было связано с компенсаторным повышением прочности межклеточных контактов и замедлением сдвигания клеток в ответ на хроническое травмирующее воздействие контактных линз. Пациенты с данными изменениями были выделены в основную группу 1.

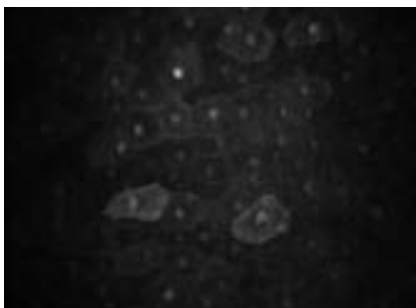


Рис 5. Конфокальная микроскопия роговицы при ГК слабой степени: псевдокератинизация эпителия

Fig. 5. Confocal microscopy of the cornea in mild HH: pseudo-keratinized epithelium

В 33,7% случаев отмечались изменения структуры роговицы, характерные для ГК средней степени:

псевдокератинизация поверхностного эпителия, аутоиммунные клетки Лангерганса на уровне боуменовой мембраны, активация нервов субэпителиального сплетения с гиперрефлекторными гранулярными вкраплениями (рис. 6а), единичные «активные» кератоциты, слабый отек экстрацеллюлярного матрикса (рис. 6б), умеренное нарушение структуры эндотелия, проявляющееся в повышении полимегатизма и плеоморфизма клеток (рис. 6в). Пациенты с данными изменениями в роговице были выделены в основную группу 2.

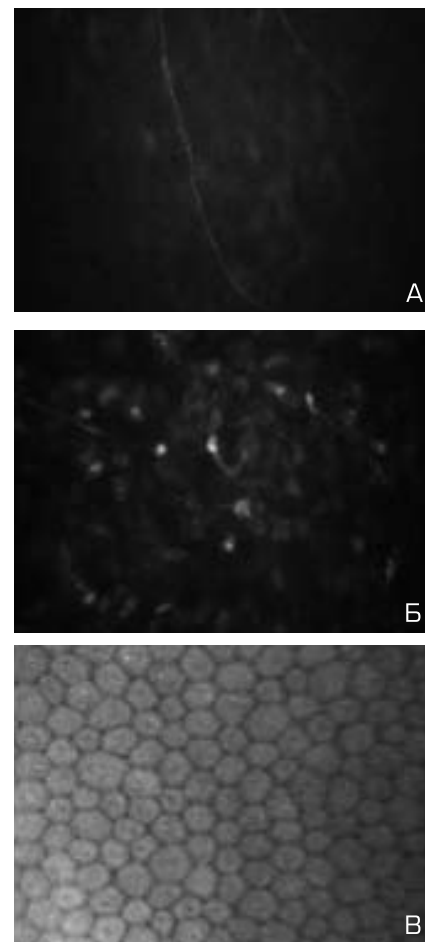


Рис. 6 Конфокальная микроскопия роговицы при ГК средней степени: А — активация нервов субэпителиального сплетения; Б — активные клетки в строме, отек экстрацеллюлярного матрикса; В — плеоморфизм и полимегатизм эндотелия

Fig. 6. Confocal microscopy of the cornea in the moderate HH: А — activation of subepithelial nerve plexus; Б — active cells in the stroma, edema of the extracellular matrix; В — pleomorphism and polymegathism of endothelium

В 30,5% случаев морфоструктурные изменения роговицы у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами, затрагивали все слои и соответствовали критериям гипоксической кератопатии тяжелой степени. В ряде случаев отмечено нарушение адгезии базального эпителия к боуеновой мембране и дистрофические изменения в ней (рис. 7А), обилие клеток Лангерганса (рис.7Б), уменьшение или отсутствие нервов субэпителиального сплетения, множество «активных» кератоцитов и депозитов в строме, отек экстрацеллюлярного матрикса, выраженный полимегатизм и плеоморфизм эндотелия. Пациентов с вышеперечисленными изменениями в роговице отнесли в основную группу 3.

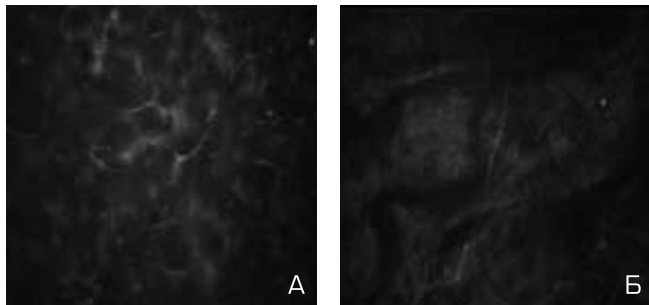


Рис. 7. Конфокальная микроскопия роговицы при ГК тяжелой степени: А — обилие клеток Лангерганса и депозиты в строме; Б — дистрофические изменения боуеновой мембраны

Fig. 7. Confocal microscopy of the cornea in severe HK: А — the abundance of Langerhans' cells and deposits in the stroma. Б — degenerative changes in Bowman's membrane

На следующем этапе у пациентов контрольной и основных групп, сформированных на основании результатов конфокальной микроскопии роговицы, провели анкетирование с определением индекса поражения глазной поверхности и анализ осмолярности слезной жидкости. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Табл. 2. Результаты анализа индекса OSDI и осмолярности слезы у пациентов контрольной и основных групп

Tabl. 2. The results of the OSDI index analysis and osmolarity of tears of patients in the control and main groups

	OSDI, баллы (M ± σ)	Осмолярность слезы (The osmolarity of tears), мОсм/л (M ± σ)
Контрольная группа Control group n = 31	5,1 ± 0,9	291,3 ± 9,8
Основная группа 1, The main group 1 n = 34	20,8 ± 4,4	308,9 ± 13,2
Основная группа 2 The main group 2 n = 32	22,9 ± 7,2	332,3 ± 14,2
Основная группа 3 The main group 3 n = 29	62,5 ± 9,7	364,9 ± 26,7

Из анализа данных, приведенных в таблице, следует, что развитие ГК сопровождается изменением как субъективных, так и объективных тестов, используемых для скрининговой оценки поражения глазной поверхности. При этом степень выраженности анализируемых при-



Анализатор осмолярности слезной жидкости TearLab

Диагностика синдрома «сухого глаза» в кабинете врача-офтальмолога с лабораторной точностью



Положительная предикативная ценность диагностического метода

Диагностический метод	Положительная предикативная ценность
Анализ осмолярности слезной жидкости	89%
Проба Ширмера	31%
Время разрыва слезной пленки	25%
Диагностическое окрашивание	31%
Высота слезного мениска	31%

Эксклюзивный дистрибьютор компании «TearLab» (США) в России и странах СНГ – фирма «Трейдомед Инвест»



Реклама

знаков увеличивается по мере возрастания тяжести поражений роговицы, индуцированных контактными линзами.

Было отмечено статистически достоверное увеличение индекса OSDI у пациентов с ГК по сравнению с контролем ($p < 0.01$ при ГК слабой степени). Вместе с тем, несмотря на более высокие значения индекса OSDI у пациентов с ГК средней степени по сравнению с ГК слабой степени, достоверных отличий между группами выявлено не было. Это может быть связано с тем, что при ГК средней степени снижение чувствительности нервных волокон роговицы и постоянный режим ношения линз не позволяли пациентам субъективно ощущать дефицит слезы и другие проявления хронической ирритации роговицы. Данное предположение находит подтверждение в том факте, что при отмене линз и переходе на использование очков большинство пациентов с ГК средней степени начинали ощущать признаки недостаточности слезной жидкости, жаловаться на чувство «песка», дискомфорт и нестабильность зрения, которые они не ощущали при постоянном ношении линз.

Развитие ГК тяжелой степени сопровождалось достоверным увеличением значения индекса OSDI, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с ГК средней степени ($p < 0.001$). При этом у абсолютного большинства пациентов (в 90% случаев) с ГК тяжелой степени индекс OSDI превышал 53 балла, что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия данной степени поражения глазной поверхности, индуцированного контактными линзами.

Анализ осмолярности слезной жидкости у пациентов с ГК показал тенденцию к увеличению значений по мере прогрессирования поражения глазной поверхности. При этом достоверных отличий ГК слабой степени от контроля выявлено не было, что подтверждает функциональный характер данной стадии поражения глазной поверхности и объясняет факт спонтанного регресса изменений роговицы при отмене контактных линз без дополнительных вмешательств.

Средняя степень ГК сопровождалась достоверным увеличением осмолярности слезы по сравнению с контролем ($p < 0.01$) и по сравнению с ГК слабой степени ($p < 0.05$). При этом для абсолютного большинства пациентов (84,4%) было характерно значение осмолярности слезы выше 316 мОсм/л, что позволяет выделить данный фактор в совокупности с повышенным индексом OSDI (выше 20 баллов) в качестве диагностического критерия средней степени ГК. Такое сочетание показателей отмечалось у 78,1% обследованных пациентов.

Осмолярность слезы у пациентов с тяжелой степенью ГК достоверно отличалась от контроля и средней степени ГК. При этом у абсолютного большинства пациентов она превышала 360 мОсм, что подтверждало наличие у данных пациентов средней или тяжелой степени синдрома сухого глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике рефракционному хирургу важно иметь простые и достоверные методы оценки степени поражения глазной поверхности, индуцированной контактными линзами. Это необходимо для выбора предоперационного медикаментозного сопровождения, определения сроков и метода кераторефракционного вмешательства, прогнозирования вероятности развития послеоперационных дисрегенераторных состояний. Конфокальная микроскопия роговицы обеспечивает высокоточную оценку состояния роговицы, поврежденной длительным ношением контактных линз, но требует наличия дорогостоящего оборудования.

С точки зрения клинической практики, первоочередную роль играет выявление признаков ГК тяжелой степени, имеющей наиболее неблагоприятное прогностическое значение, а также проведение дифференциальной диагностики между ГК слабой и средней степени у пациентов с различной тактикой коррекции (отказ от ношения линз на 2 недели при ГК слабой степени и более длительный отказ от ношения линз с патогенетически ориентированной медикаментозной коррекцией при ГК средней степени). Совместное применение оценки индекса OSDI и исследования осмолярности слезной жидкости позволяет получить быстрое и достоверное представление о степени ГК. Учитывая относительно высокую стоимость карт для проведения исследования осмолярности слезы, предлагается использовать следующую последовательность исследований.

На первом этапе рекомендуется проведение опроса с вычислением индекса OSDI. При полученном значении выше 53 баллов выносится заключение о тяжелой степени ГК. Остальным пациентам проводят исследование осмолярности слезы, при получении величин выше 316 мОсм/л выносят заключение о средней степени ГК.

Применение в практической деятельности рефракционных хирургов вышеперечисленного алгоритма оценки поражения роговицы, индуцированного контактными линзами, позволит обеспечить быстрое и высоко достоверное выявление признаков ГК и за счет проведения превентивных и корригирующих мероприятий снизить вероятность интра- и послеоперационных осложнений и дисрегенераторных состояний.

Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Raoof D, Pineda R. Dry eye after laser in-situ keratomileusis. *Semin Ophthalmol*. 2014 Sep–Nov; 29(5–6):358–62.
2. Chao C., Stapleton F, Zhou X., Chen S., Zhou S., Golebiowski B. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Nov;253(11):2029–39.
3. Toda I. LASIK and dry eye. *Compr Ophthalmol Update*. 2007 Mar–Apr;8(2):79–85; discussion 87–9.
4. Ambrósio R. Jr., Tervo T., Wilson S.E. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*. 2008 Apr; 24(4):396–407.
5. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Jul; 26(4):398–436. Epub 2007 Apr 1.
6. Doughty M.J. Contact lens wear and the goblet cells of the human conjunctiva — A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011 Aug; 34(4):157–63. Epub 2011 May 20.
7. Efron N. Contact lens complications. — Oxford: Butterworth — Heinemann, 2004. — 256 p.
8. Pult H., Purslow C., Berry M., Murphy P.J. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci*. 2008 Oct;85(10):E924–9.
9. Pashtaev N.P., Bodrova S.G., Borodina N.V., Zarayskaya M.M., Maychuk N.V. [The effect of soft contact lenses on structure and biomechanical properties of the cornea]. Vliyanie myagkikh kontaktnykh linz na strukturu i biomekhanicheskie svoystva rogovitsy. [Ophthalmosurgery]. *Oftalmokhirurgiya*. 2009;4:10–13. (In Russ.).
10. Doga A.V., Maychuk N.V., Kondakova O.I. [Clinical diagnostic algorithm for the assessment of ocular surface in patients with long-wearing contact lenses] Kliniko-diagnosticheskiy algoritm otsenki sostoyaniya glaznoy poverkhnosti u patsientov s dlitel'nym nosheniem kontaktnykh linz. [Ophthalmology]. *Oftalmologiya*. 2011;8(1):15–19. (In Russ.).
11. Optometric Association. Care of the patient with ocular surface disorders— St. Louis: Amer. Optom. Assoc., 2010. — 85 p.
12. Michel M., Sickenberger W., Pult H. The effectiveness of questionnaires in the determination of Contact Lens Induced Dry Eye. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009 Sep;29(5):479–86.
13. Zhaboedov G.D., Kireev V.V. [Diagnosis and treatment of deficiency of tears] Diagnostika i lechenie defitsita slezy. [Ophthalmological Journal]. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1994;4:245–250. (In Russ.).
14. Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Int. Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul. Surf*. 2007;5(2):65–204.
15. TearLab Corporation. Osmolarity system — user manual. — San Diego (USA): TearLab Corporation, 2012. — 20 p.
16. Sarac O., Gurdal C., Bostanci-Ceran B., Can I. Comparison of tear osmolarity and ocular comfort between daily disposable contact lenses: hilafilcon B hydrogel versus narafilcon A silicone hydrogel. *Int Ophthalmol*. 2012 Jun;32(3):229–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Майчук Наталия Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ, Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация, drmaichuk@ya.ru

Мушкова Ирина Альфредовна, д.м.н., заведующая отделом лазерной рефракционной хирургии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ, Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация, i.a.mushkova@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Maychuk Nataliya Vladimirovna, PhD, Senior Research Officer Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Beskudnikovsky blvd., 59a, Moscow, 127486, Russia, drmaichuk@ya.ru

Mushkova Irina Alfredovna, MD, Head of the Division of Laser refractive surgery, Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Beskudnikovsky blvd., 59a, Moscow, 127486, Russia, i.a.mushkova@mail.ru