

ПРОФИЛАКТИКА КАТАРАКТОГЕНЕЗА ПОСЛЕ ВИТРЕКТОМИИ

Малышев А.В.^{1,2}, Дашина В.В.², Янченко С.В.^{1,2}, Сергиенко А.А.³, Лысенко О.И.^{1,2}, Грищенко М.В.¹

¹ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, e-mail: vlyan2000@mail.ru;

²ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар;

³ГБУЗ «ДККБ» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Цель: оценить эффективность применения препарата на основе пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромида (Визомитин®) в профилактике развития или прогрессирования катаракты после витректомии. Были обследованы 60 пациентов с субтотальным гемофтальмом до и после витректомии. Пациенты 1-группы помимо стандартной послеоперационной терапии получали инстилляцию препарата Визомитин (3 раза в сутки, 6 месяцев), пациенты 2-группы – только стандартное лечение. Оценивали частоту (долю) начальных помутнений хрусталика и динамику интенсивности начальных помутнений хрусталика (по классификации LOCSIII) в обеих группах до витректомии и через 6 месяцев после операции. Развитие начальной катаракты отмечено у 33,3 % пациентов 2-группы и 3,3 % пациентов 1-группы, различие было статистически достоверным. Также у пациентов 2-группы отмечено достоверное увеличение интенсивности помутнений хрусталика. Увеличение интенсивности помутнений хрусталика у пациентов 1-группы было статистически недостоверным. Препарат на основе пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромида (Визомитин®) оказался эффективным в профилактике развития и прогрессирования катаракты после витректомии.

Ключевые слова: катаракта, витректомия, окислительный стресс, визомитин.

PROPHILAXIS OF CATARACTOGENESIS AFTER VITRECTOMY

Malyshev A.V.^{1,2}, Dashina V.V.², Yanchenko S.V.^{1,2}, Sergienko A.A.³, Lysenko O.I.^{1,2}, Grishenko M.V.¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: vlyan2000@mail.ru;

²Research Institute – Krasnodar Regional Hospital №1 named after Prof. S. V. Ochapovsky, Krasnodar;

³Krasnodar Regional Children's Hospital, Krasnodar

To evaluate the efficacy of plastoquinonyldecyltriphenylphosphonium bromide (Visomitin®) in cataract prevention or cataract progression after vitrectomy. Study involved 60 subtotal haemophthalmus patients before and after vitrectomy. In the 1-group (30 people, 30 eyes) patients received Vizomitin® instillations (in addition to standard postoperative therapy; 3 times per day), in the 2-group only standard treatment was given. The frequency (percentage) of the initial opacities of the lens and the dynamics of the intensity of the initial opacities of the lens (according to the LOCS III classification) in both groups were evaluated before the vitrectomy and 6 months after the operation. The initial cataract development was noted in 33.3 % of patients in the 2-group and in 3.3 % of patients in the 1-group, the difference was statistically significant. In 2-group patients there was a significant increase in the intensity of opacities of the lens. The increase of lens opacities intensity in 1-group was statistically insignificant. Plastoquinonyldecyltriphenylphosphonium bromide (Visomitin®) was effective in preventing the development and progression of cataracts after vitrectomy.

Keywords: cataract, vitrectomy, oxidative stress, visomitin.

В современных условиях использование бесшовной микроинвазивной витректомии у пациентов с патологией стекловидного тела и сетчатки позволяет достигнуть практически полного восстановления анатомических соотношений заднего отрезка глазного яблока в значительном числе случаев, что увеличивает вероятность высокого визуального эффекта хирургии [1, 2]. Вместе с тем, по данным ряда отечественных и зарубежных авторов частота развития или прогрессирования катаракты после витректомии остаётся довольно высокой (от

20 % до 80 %), что приводит к снижению зрительных функций и, как следствие, к ухудшению качества жизни данной категории пациентов [2–5].

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития катаракты у пациентов, перенесших витректомию, является оксидативный стресс, развивающийся вследствие хирургического вмешательства [2,4–6], что определяет направленность обоснованных профилактических мероприятий [2, 6, 7]. Однако в ходе ранее проведенных нами исследований [2] было установлено, что пероральное применение антиоксиданта и антигипоксанта прямого действия на основе этилметилгидроксипиридинсукцината (Мексидол®) оказалось недостаточно эффективным в профилактике катарактогенеза после витректомии. По данным нескольких зарубежных исследований неэффективным оказалось и применение низкомолекулярных антиоксидантов (витамин Е, витамин С, бета-каротин, зеаксантин) в профилактике и лечении сенильной катаракты [7].

По-видимому, недостаточная эффективность «традиционной» антиоксидантной терапии в профилактике и лечении катаракты может быть объяснена следующими фактами. В течение последнего времени было показано, что основным источником свободных радикалов и высокореакционных активных форм кислорода (АФК), повышение уровня которых собственно и приводит к оксидативному стрессу, являются митохондрии [8–11]. При этом, митохондрии одновременно являются как генераторами активных форм кислорода, так и основной мишенью для поражения АФК [10,11]. В условиях нормы в митохондриях действует система антиоксидантной защиты, эффективная работа которой даёт возможность нейтрализовывать свободные радикалы и активные формы кислорода [10]. Однако при воздействии различных повреждающих факторов (в том числе и дозированной хирургической травмы) равновесие между защитой митохондрий и образованием активных форм кислорода сдвигается в сторону образования последних, что приводит к хроническому оксидативному стрессу [8, 10]. Помимо этого известно, что образование активных форм кислорода происходит в гидрофобной области внутренней мембраны митохондрий, а так называемые «традиционные» антиоксиданты не обладают способностью проникать внутрь митохондрий [7].

Успешным решением указанной актуальной проблемы (группой российских учёных под руководством академика В.П. Скулачёва) было создание нового класса соединений – митохондриально адресованных антиоксидантов [9, 11]. В настоящее время в офтальмологии применяется единственный представитель указанного класса соединений – пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид или SkQ1 («Sk» означает транспортную составляющую – липофильный катион, проникающий внутрь митохондрий, а«Q» – мощный природный антиоксидант хлоропластов – пластохинон) [9, 11]. Исследования показали, что

данный антиоксидант встраивается во внутреннюю мембрану митохондрий, вследствие чего происходит изменение её структуры и повышается устойчивость митохондрий к АФК [9–11]. SkQ1 нейтрализует избыток активных форм кислорода внутри митохондрий и окисляется, однако дыхательная сеть митохондрий его снова восстанавливает, что позволяет считать SkQ1 возобновляемым антиоксидантом без наличия побочного прооксидантного эффекта [9]. В свою очередь, указанная особенность даёт возможность SkQ1 проявлять активность в малых концентрациях [10]. Интересно, что экспериментальные исследования на модели сенильной катаракты (крысы линии OXYS) выявили наличие у SkQ1 профилактических и лечебных свойств [7].

Первым лекарственным средством, содержащим в качестве активного лечебного компонента SkQ1 (155 мкг/мл) и разрешённым к клиническому применению в Российской Федерации с 2012 года, являются глазные капли Визомитин[®], с 2015 года средство зарегистрировано как антиоксидант. В ходе клинических исследований была показана эффективность Визомитина[®] в терапии синдрома «сухого глаза» и сенильной катаракты [7]. Вместе с тем, клинических исследований эффективности Визомитина[®] в профилактике развития или прогрессирования катаракты после витректомии ранее не проводилось. Приведенные факты определили актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата на основе пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромида (Визомитин[®]) в профилактике развития или прогрессирования катаракты после витректомии.

Материал и методы исследования. Исследование выполнялось на клинических базах кафедры глазных болезней ФГБОУ Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России. Были обследованы 60 пациентов обоих полов до и после проведения закрытой субтотальной витректомии. Критерии включения: субтотальный гемофтальм различной этиологии в случае неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев; отсутствие катаракты либо наличие начальных помутнений хрусталика (начальная сенильная катаракта); возраст от 50 до 70 лет.

Критерии исключения: присутствие умеренных, выраженных или тотальных помутнений хрусталика (незрелая, зрелая, перезрелая сенильная катаракта); сахарный диабет; тяжёлая соматическая патология, препятствующая проведению хирургического лечения; наличие сопутствующей офтальмологической патологии (воспалительные заболевания глаз, глаукома, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки); операции на стекловидном теле и сетчатке и/или эписклеральные вмешательства по поводу отслойки сетчатки в анамнезе.

Дизайн исследования: проспективное открытое нерандомизированное исследование в двух параллельных группах. В каждую группу были включены по 30 человек (30 глаз), возрастная и гендерная характеристика пациентов до проведения витректомии не имела достоверных различий (табл. 1). Также не имела достоверных различий и частота (доля, %) начальных помутнений хрусталика у пациентов обеих групп (табл. 2).

Таблица 1

Показатели пациентов при включении в исследование

Оцениваемые показатели	1-группа	2-группа
Возраст, лет (M±s)	60,5±5,7*	60,1±6,7
Пол мужчин, n (%)	17 (56,7 %)**	18 (60 %)
женщин, n (%)	13 (43,3 %)**	12 (40 %)
Примечание: * p>0,05; ** $\chi^2 < 3$		

Всем пациентам была выполнена закрытая субтотальная витректомия с применением инструментов 25–29 G (Constellation, Alcon, USA) по стандартной методике с удалением кровяного сгустка, кортикальных слоёв стекловидного тела, задней гиалоидной мембраны (при контрастировании суспензией триамцинолона) и заполнением витреальной полости сбалансированным солевым раствором (Balanced Salt Solution–BSS) или стерильным воздухом. Послеоперационная местная терапия у пациентов обеих групп включала инстилляцию: 0,5 % левофлоксацина (3 раза в сутки, 7–14 дней); 0,1 % дексаметазона (3 раза в сутки – 10 дней, 2 раза в сутки – 10 дней, 1 раз в сутки – 10 дней); 0,09 % бромфенака (1 раз в сутки, 1 месяц). Помимо этого, пациенты 1-группы (основной) получали инстилляцию антиоксиданта на основе пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (Визомитин®; 3 раза в сутки, 6 месяцев).

Исследования включали: визометрию, кераторефрактометрию, пневмотонометрию, ультразвуковое сканирование в А-В режимах, офтальмобиомикроскопию (Nidek, Japan); статическую автоматическую периметрию (Optos, UE), бинокулярную офтальмоскопию (Heinz, Japan), фоторегистрацию состояния сетчатки (Nidek, Japan) и оптическую когерентную томографию сетчатки (OptoVue, USA) после выполнения витректомии; фоторегистрацию переднего отрезка глаза в условиях медикаментозного мидриаза (оригинальная методика КубГМУ) [12, 13] с оценкой степени помутнения хрусталика в соответствии с классификацией LOCS III (Lens Opacities Classification System III; по

ChylackL.T.) [14]. Контрольными точками исследования были: осмотр до витректомии и ежемесячные осмотры в течение 6 месяцев после хирургического вмешательства.

Статистическая обработка полученных результатов (Statistica 10.0, StatSoft, USA) включала: расчет среднего по выборке (M) и его стандартного квадратического отклонения (s); расчёт частоты (доли) пациентов с проявлениями катаракты (%); оценку достоверности различий между двумя группами исследования (критерий Манна-Уитни); оценку достоверности различий внутри каждой группы (критерий Уилкоксона); оценку достоверности различий признаков, выраженных в долях (критерий χ^2) [15]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материалах и методах.

Результаты исследования и их обсуждение. Эффективность профилактики катарактогенеза путём применения препарата Визомитин[®] оценивали в соответствии со следующими критериями: 1) динамика частоты (доли, %) начальных помутнений хрусталика в обеих группах до витреоретинального вмешательства (в начальной контрольной точке) и через 6 месяцев после витректомии (в конечной контрольной точке исследования); 2) динамика интенсивности помутнений хрусталика у пациентов обеих групп в начальной и конечной контрольных точках исследования.

Через 6 месяцев после витректомии развитие катаракты было зафиксировано у 10 пациентов (33,3 %) 2-группы с ранее интактным хрусталиком, при этом доля пациентов с наличием катаракты в конечной контрольной точке составила 63,3 % (табл. 2). Напротив, у пациентов 1-группы (получавших дополнительную инстилляционную терапию антиоксидантом Визомитин[®]) развитие катаракты отмечено лишь у 1 пациента (3,3 %). Увеличение частоты катаракты в 1-группе было недостоверным, а во 2-группе – достоверным, также достоверным было различие между группами в конечной контрольной точке исследования (табл. 1).

Таблица 2

Частота (доля) начальных помутнений хрусталика у пациентов обеих групп в начальной и конечной контрольных точках исследования

Оцениваемый показатель	1-группа	2-группа	Достоверность отличия между группами
Частота (доля) помутнений хрусталика до витректомии,	33,3 %	30,0 %	$\chi^2=0,077$ $p>0,05$

% (n ₁ /n ₂)	10/30	9/30	
Частота (доля) помутнений хрусталика через 6 месяцев после витректомии, % (n₁/n₂)	36,7 % [▪] 11/30	63,3 % * 19/30	$\gamma^2=4,267$ p<0,05
Примечание:			
<p>n₁ – пациенты с помутнениями хрусталика; n₂ – пациенты без помутнений хрусталика;</p> <p>▪ достоверность отличия в контрольных точках внутри 1-группы: $\gamma^2=0,073$; p>0,05</p> <p>*достоверность отличия в контрольных точках внутри 2-группы: $\gamma^2=6,696$;p<0,01</p>			

У 9 пациентов 2-группы (с наличием начальных катарактальных изменений до витректомии) имело место достоверное увеличение интенсивности помутнения хрусталика в конечной контрольной точке исследования (табл. 3). Прогрессирование помутнений наблюдалось во всех слоях линзы с выраженными изменениями значений цвета и помутнения ядра. У 10 пациентов 1-группы (с начальными проявлениями катаракты до витреоретинального вмешательства) также отмечена тенденция к увеличению интенсивности помутнений во всех слоях хрусталика, однако указанные изменения были незначительными и статистически недостоверными (табл. 3). Необходимо отметить, что интенсивность катарактальных изменений во всех слоях хрусталика через 6 месяцев после витректомии была достоверно более выраженной у пациентов 2-группы (табл. 3).

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что препарат на основе пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (Визомитин[®]) оказался высоко эффективным как в профилактике развития, так и в профилактике прогрессирования катаракты у пациентов после витректомии. По нашему мнению, полученный результат может быть объяснён тем, что одним из ведущих механизмов катарактогенеза после витреоретинальной хирургии является оксидативный стресс [2, 4–6], а препарат Визомитин[®] проявляет выраженную антиоксидантную активность [7]. Вместе с тем, для подтверждения указанного механизма лечебного действия препарата Визомитин[®] у данной категории пациентов необходимо проведение дальнейших исследований, а именно – оценка показателей активности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы слёзной жидкости пациентов до и после выполнения витректомии (на фоне терапии препаратом Визомитин[®]). С другой стороны, для верификации и объективизации интенсивности помутнений хрусталика, помимо субъективной оценки (шкала LOCSIII), желательна выполнение денситометрической оценки линзы.

Интенсивность помутнений хрусталика у пациентов обеих групп в начальной и конечной контрольных точках исследования

Интенсивность помутнений хрусталика (M±s), баллы	1-группа	2-группа	Достоверность различия между группами
До витректомии			
Кортикальные слои	0,84±0,09	0,85±0,08	p>0,05
Ядро	0,21±0,02	0,2±0,01	p>0,05
Заднекапсулярные слои	0,73±0,07	0,75±0,06	p>0,05
Через 6 месяцев после витректомии			
Кортикальные слои	0,93±0,07	1,45±0,1*	p<0,05
Ядро	0,24±0,01	0,95±0,08*	p<0,05
Заднекапсулярные слои	0,82±0,08	1,4±0,1*	p<0,05
Примечание: достоверность различий в начальной и конечной контрольных точках внутри группы * p<0,05			

Таким образом, приведенные факты, с одной стороны, свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Визомитин® в профилактике катарактогенеза после витректомии, а с другой – определяют дальнейшее направление исследований.

Заключение. Проведенное исследование позволяет считать, что препарат на основе пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (Визомитин®) оказался эффективным в профилактике развития и прогрессирования катаракты после витректомии. Дальнейшие исследования необходимы для верификации и объективизации механизмов и деталей лечебного действия препарата.

Список литературы

1. Особенности техники и результаты факоэмульсификации после субтотальной витректомии / А.Н. Бессарабов [и др.] // Офтальмохирургия. – 2009. – № 2. – С. 8-12.
2. Малышев А.В. Комплексная система персонализированных мероприятий по повышению клинико-функциональной эффективности хирургического лечения витреоретинальной патологии: дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2015. – 212 с.

3. Do D.V., Gichuhi S., Vedula S.S. et al. Surgery for post-vitrectomy cataract. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2013. Issue 12. Art. No.: CD006366. DOI: 10.1002/14651858.CD006366.pub3.
4. Beebe D.C., Holekamp N.M., Siegfried C. et al. Vitreoretinal influences on lens function and cataract. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011. Vol. 366 (1568): P. 1293–1300.
5. Feng H., Adelman R.A. Cataract formation following vitreoretinal procedures. *Clin. Ophthalmol*. 2014. Vol. 8: P. 1957-1965.
6. Влияние витректомии на состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в тканях глазного яблока / А.В. Малышев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4 (146). – С. 79-83.
7. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой / В.П. Еричев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 61-69.
8. Cui H., Kong Y., Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Journal of signal transduction*. 2012. Vol. 2012: P. 646354.
9. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения / В.В. Нероев [и др.] // Биохимия. – 2008. – Т. 73. – № 12. – С. 1641-1654.
10. Skulachev V.P. Functions of mitochondria: from intracellular power stations to mediators of a senescence program. *Cell Mol. Life Sci*. 2009. Vol. 66: P. 1069-1077.
11. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N., et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Current Drug Targets*. 2011. Vol. 12(6): P. 800-826.
12. Янченко С.В., Малышев А.В., Шипилов В.А., Сахнов С.Н., Эксузян З.А. Фиксатор устройства для получения фотоизображений глазной поверхности // Патент на полезную модель №129393Р Российская Федерация, МПК А61F9/00. заявл. 20.12.12; опубл. 27.06.13, Бюлл. № 18. – 1 с.: 1 ил.
13. Фиксатор устройства для получения фотоизображений «глазной поверхности» / В.А. Шипилов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/113-11843>.
14. Chylack L.T., Wolfe J.K., Singer D.M., et al. The lens opacities classification system III. *Arch. Ophthalmol*. 1993. Vol. 111(6): P. 831-836.
15. Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах / А.А. Шпак // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 73-77.