

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОФТАЛЬМОТОКСОПЛАЗМОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОМАТЕРИАЛА АЛЛОПЛАНТ

Э.Р. Мулдашев, В.У. Галимова, Т.С. Корнилова

ГУ Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, глазное отделение ДКБ г. Иркутск

Реферат. Токсоплазмоз – зооантропонозная паразитарная инфекционная болезнь, со множественными механизмами передачи, полиморфной клинической картиной, латентным, острым, хроническим и рецидивирующим течением при приобретенной и врожденной инфекции. В мире инфицировано от 500 млн. до 1 млрд. человек. По России в целом заболеваемость токсоплазмозом составляет 2,2 – 32,6 на 1000 населения. Лечение токсоплазмоза проблема чрезвычайно актуальная и дискуссионная. Специфические препараты, применяемые для лечения токсоплазмоза глаз, вызывают большое число побочных реакций и осложнений.

Разработанная нами операция аутолимфосорбции внутренних оболочек глаза с применением биоматериала Аллоплант может быть использована для лечения хронических задних токсоплазмозных увеитов. Результаты исследований позволяют судить об эффективности предложенной нами операции, выражающейся в достоверном улучшении и стабилизации зрительных функций, показателей электрофизиологических исследований, в положительной динамике кровотока в системе глазных артерий, нормализации иммунного статуса и увеличение периода ремиссии. Применение операции в лечении хронических задних токсоплазмозных увеитов не дает побочных реакций и осложнений, может быть использовано в условиях любого глазного стационара и не требует дорогостоящего оборудования.

Ключевые слова: токсоплазмозный увеит, операция аутолимфосорбции, лечение токсоплазмоза.

Токсоплазмоз – зооантропонозная паразитарная инфекционная болезнь, со множественными механизмами передачи, полиморфной клинической картиной, латентным, острым, хроническим и рецидивирующим течением при приобретенной и врожденной инфекции. В мире инфицировано от 500 млн. до 1 млрд. человек, в США – 31%, в Голландии 45%, во Франции 80% населения. Клинически выраженные формы заболевания у людей наблюдается лишь у 1% [А.П. Казанцев, 1985]. По России в целом заболеваемость токсоплазмозом составляет 2,2 – 32,6 на 1000 населения [Е.П. Ковалева, 1996]. Удельный вес от общего числа увеитов от 2 до 70%. Офтальмотоксоплазмоз протекает главным образом в хронической форме, причем 75% имеет рецидивирующее течение [Ю.Ф. Майчук, 1988; Н.И. Шпак, 1987].

Причиной первой манифестации токсоплазмоза, часто в форме глазной патологии, является, прежде всего, тропность возбудителя к нервным тканям (Н.А. Пучковская, Н.С. Шульпина, М.Г. Минеев, 1989). Анализ функций зрения проведенный А.Г. Рысаевой и А.Ф. Калибердиной (1979) показал, что при токсоплазмозных увеитах слепота имеет место у 1,5%, инвалидность – у 10,4% [Н.С. Зайцева, Л.А. Кацнельсон, 1984].

Рецидивы офтальмотоксоплазмоза связаны, прежде всего, с гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ), т.е. иммунологической реакцией происходящей в сенсibilизированных тканях [М.Л. Краснова, Н.Б. Шульпина, 1985, G. Desmonts, 1966]. При анализе результатов лечения в различных группах пациентов и исходов процесса у нелеченных больных А. Rothova и соавт. (1993) установили, что рецидивы наблюдаются одинаково часто в обеих группах и составляют 49% при сроке наблюдения 3 года, т.е. нет эффективных методов борьбы с рецидивами заболевания [Л.А. Катаргина, А.В. Хватова, 2000].

Лечение токсоплазмоза проблема чрезвычайно актуальная и дискуссионная. Специфические препараты, применяемые для лечения токсоплазмоза глаз, такие как: пириметамин, хлоридин, тиндулин, дараприм, аминохинол, клиндамицин и др., ингибируют синтез нуклеиновых кислот, что препятствует размножению паразита, вызывают большое число побочных реакций и осложнений.

Сложившаяся ситуация позволяет внести проблему лечения токсоплазмозного поражения глаз в число актуальных задач офтальмологии и считать разработку новых эффективных методов его лечения несомненно оправданным и целесообразным.

С точки зрения патогенетической обоснованности наше внимание привлекли достаточно оригинальные и эффективные методы лечения:

Методика введения лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний глаз в супрахориоидальное пространство (А.И. Пеньков, Н.М. Аврущенко,

1980). Авторы отмечают, что положительный эффект связан с максимальным приближением лекарственных препаратов к очагу воспаления.

Операция аутолимфосорбции путем имплантации в супрахориоидальное пространство сосудисто-эписклерального лоскута (В.У. Галимова, 1995), которая способствует рассасыванию экссудатов, транссудатов, геморрагий и гемофтальмов внутренних оболочек глаза и эффективна при лечении увеитов, хориоретинитов.

Использование технологии Аллоплант для реваскуляризирующих операций при лечении наследственных и сенильных дегенераций сетчатки, диабетических ретинопатий. Аллотрансплантация некоторых видов биоматериалов Аллоплант в супрахориоидальное пространство сопровождается формированием рыхлой соединительной ткани, стимулирующей кровоснабжение, метаболические и биологические процессы во внутренних оболочках глаза (Э.Р. Мулдашев, 1994; А.Б. Шехтер, 1995; О.В. Родионов, 1997; В.У. Галимова, 2000; Ю.И. Кийко, 2001; P. Jaakkola, 1998; T. Taguchi, 1998; D.A. Tipton, 1998; E.R. Muldashev et al, 1999).

Вазореконструктивные операции и аутолимфосорбция с применением биоматериала Аллоплант, по мнению авторов, приводят к обогащению лимфо- и гемоциркуляторного, дренированию супрахориоидального пространства, активизации обменных процессов в сетчатке и хориоиде, что приводит к улучшению местного иммунитета глаза [Э.Р. Мулдашев, 2000; В.У. Галимова, 2000; Э.Р. Мулдашев, 2002; Ю.И. Кийко, 2002].

Все вышеперечисленные методы объединяет попытка воздействовать через супрахориоидальное пространство на патологические звенья процессов, происходящих во внутренних оболочках глаза. Известно, что метаболизм наружных слоев сетчатки зависит от хориоидальной циркуляции. К сетчатке метаболиты из хориокапилляров проходят через мембрану Бруха, пигментный эпителий, интерфоторецепторные пространства (А.А. Федоров, 1980, W.S. Foulds, 1990). Эти данные говорят в пользу того, что через хориоидею можно влиять на метаболические и регенеративные процессы в сетчатке. Таким образом, нам представляется, что наиболее перспективным и патогенетически обоснованным является хирургическое лечение токсоплазмозного поражения глаз с использованием биоматериала Аллоплант.

Исходя, из вышеизложенного, нами поставлена цель исследования - разработать и внедрить хирургический метод лечения хронических задних токсоплазмозных увеитов с применением биоматериала Аллоплант.

Материал и методы. В основной группе наблюдалось 40 больных (52 глаза) с хроническими задними токсоплазмозными увеитами, которым проводилось оперативное

лечение. В контрольной группе – 16 больных с хроническими задними токсоплазмозными увеитами, которым проводилось консервативное лечение по традиционной схеме.

По клинической характеристике больные основной группы (52 глаза), распределялись следующим образом: центральный хориоретинит – 20 (38,5%), периферический – 10 (19,2%), диссеминированный – 15 (28,8%), врожденный хориоретинит – 5 (9,6%), нейроретинит – 2 (3,8%) токсоплазмозной этиологии. Глаз с впервые возникшим заболеванием – 16 (30,8%), с рецидивирующими процессами – 36 (69,2%). Сроки наблюдения – до операции, через 14, 30, 90, 180, 360 дней, 2, 3 года после операции.

По клинической характеристике контрольная группа, состояла, из пациентов со следующими формами заболевания: центральный хориоретинит – 6 больных (37,5%), диссеминированный – 4 (25%), периферический 4 – (25%), врожденный хориоретинит – 1 (6,25%), нейроретинит – 1 (6,25%) токсоплазмозной этиологии. Больных с рецидивирующими процессами было 6 (37,5%), с впервые возникшим заболеванием – 10 (62,5%). Обследование проводили до лечения и в сроки – через 1-3 месяца (в зависимости от необходимости проведения 1-ого или 3-х курсов лечения) и 1, 2 года после лечения.

Первичная постановка диагноза проводилась на основании анамнеза, клиники, общеклинического минимума, ПЦР, нарастающего титра специфических антител - IgG (ИФА). Кроме того, обязательно проводилась дифференциальная диагностика с заболеваниями как: туберкулез, ревматизм, сифилис, вирусные инфекции. Больные проходили консультацию инфекциониста, невропатолога, иммунолога, терапевта.

Степень активности хронического заднего токсоплазмозного увеита оценивали по международной шкале CCLRU (1994) – «бальная классификация выраженности клинических признаков». Соответственно проведенным расчетам было установлено, что у 91% больных основной группы, и у 89,6% больных контрольной группы течение воспалительного процесса находилось в субактивной фазе.

В специальные офтальмологические методы исследования больных до и после операции включали: визометрию, кинетическую периметрию по Гольдману, компьютерную периметрию – исследование поля зрения (ПЗ), электрофизиологические исследования - критическая частота слияния мельканий, определение порога электрической чувствительности, электролабильность, электроретинография. Фотосъемку глазного дна проводилась на фундус – камере «Canon» (Япония).

С целью проведения мониторинга за течением заболевания и эффективностью проводимого лечения использовали современный метод иммуноферментной диагностики по тест-системе Векто-токсо IgM-стрип D-1756, IgG-стрип D-1752, исследование уровня

циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и соотношения IgA и IgG в слезной жидкости.

Для статистической обработки полученных данных использовали средства программного пакета Statistica for Windows с применением стандартных методов математико-статистического параметрического и непараметрического анализа данных, кластерного анализа (М. Холлендер, Д. Вульф, 1983).

Методика операции. Первый этап - выкраивание поверхностного эписклерального лоскута, откидывание его в сторону лимба, на ширину лоскута проводили сквозной линейный разрез глубоких слоев склеры до супрахориоидального пространства, лоскут через разрез склеры имплантировали с помощью шпателей в супрахориоидальное пространство (рис. 1 А). Второй этап при операции аутолимфосорбции - по ходу запровадленного лоскута вводили квадратную пластину биоматериала Аллоплант, размерами 6х6 мм (рис. 1 Б). Разрез ушивали 2-мя узловыми швами (рис. 1 В). На рану склеры укладывали прямоугольный фрагмент аллопланта, размером 4х10 мм и его фиксировали по углам 4 узловыми склеральными швами (рис. Г). Конъюнктиву ушивали непрерывным швом. Операцию заканчивали парабульбарной инъекцией дексаметазона 0,5 мл и гентамицина 40 мг.

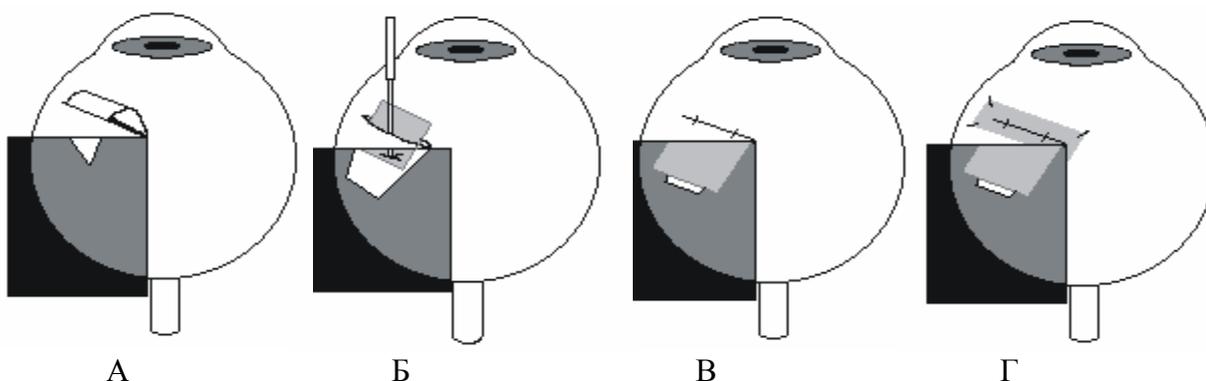


Рис.1. Схема последовательных этапов операции аутолимфосорбции внутренних оболочек глаза с применением биоматериала Аллоплант: А – введение эписклерального лоскута в супрахориоидальное пространство; Б – введение квадратного фрагмента аллотрансплантата поверх сосудистого эписклерального лоскута в супрахориоидальное пространство; В – накладывание узловых швов на разрез склеры; Г – фиксирование прямоугольного фрагмента аллотрансплантата к эписклере узловыми швами.

АЛЛОПЛАНТ

Биоматериалы Аллоплант это серия биотрансплантатов для глазной и пластической хирургии, производится серийно ^В ВЦГиПХ на основании приказа ^Г Минздрава СССР и в соответствии с ТУ 9389-04537642-002-2002. Аллоплант для аутолимфосорбции имеет фиброзную структуру, состоит из двух тонких, мягких пластинок белого цвета одна из поверхностей которых более гладкая, по размерам 4 х 8 и 6 х 6 мм. Хранится в

консерванте в течение 5 лет. При имплантации в супрахориоидальное пространство, замещается рыхлой соединительной тканью с прорастанием кровеносных и лимфатических сосудов (Рис 2).



Рис. 2. Аллоплант для аутолимфосорбции внутренних оболочек глаза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В основной группе, после хирургического лечения (14 сутки) острота зрения (ОЗ) улучшилась у 92,3%, осталась без изменений у 7,7%. В контрольной группе, после консервативного лечения, улучшение ОЗ отмечалось у 59,1%, без изменений у 40,9% больных. Сроки нетрудоспособности в основной группе составили 7-14 дней, в контрольной группе 14-90 дней.

Улучшение состояния больных после оперативного лечения наблюдалось в ранние сроки: на 3-4 день после операции в виде улучшения ОЗ, снятия перифокального отека в хориоретинальном или ретинальном очаге, рассасывание геморрагий, помутнений стекловидного тела. Все прооперированные больные в послеоперационном периоде получали местное противовоспалительное лечение в виде инстилляций дезинфицирующих капель дексаметазон. Случаев осложнений ни во время операции, ни в послеоперационном периоде не было.

Клинический пример (Рис. 3).

Больная Н.С.Н., 50 лет. История болезни № 20453 – 2001г.

Динамику изменений ОЗ по срокам наблюдения удалось хорошо проследить, разделив всех пациентов на три типологические подгруппы с использованием строгих аналитических методов статистической обработки (рис. 4).

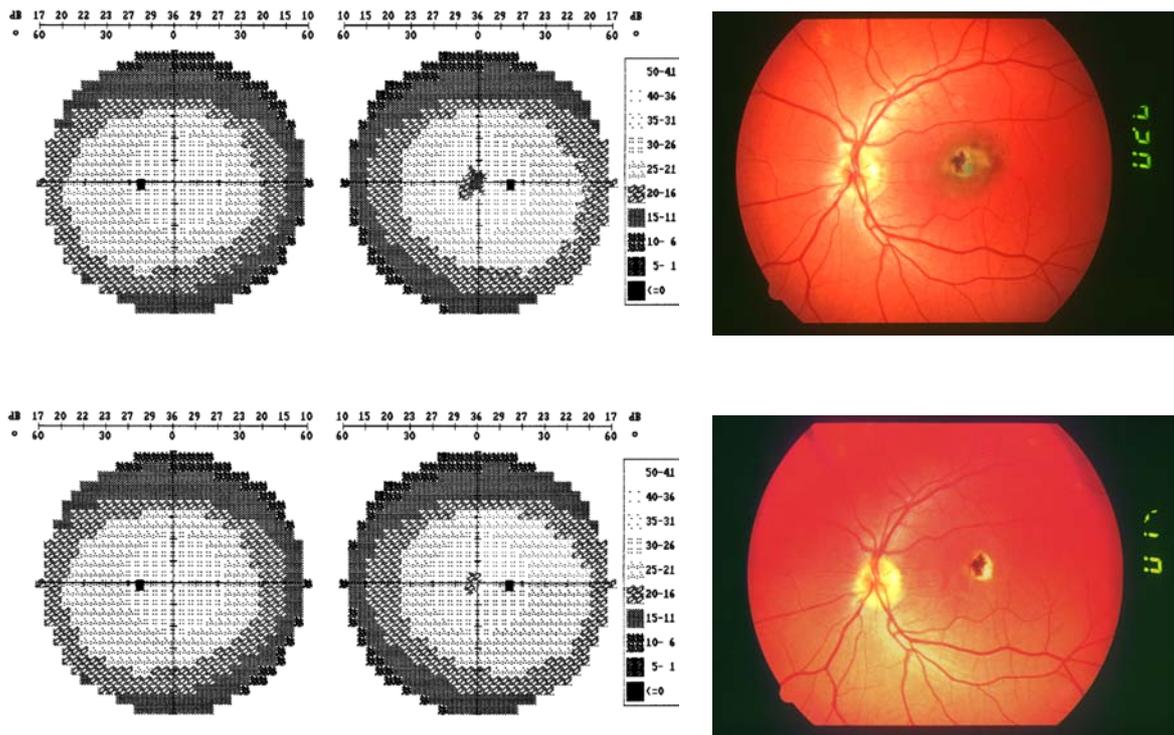


Рис. 3. Состояние ПЗ (компьютерная периметрия), снимок глазного дна до операции. Состояние ПЗ, снимок глазного дна через 3 месяца после операции.

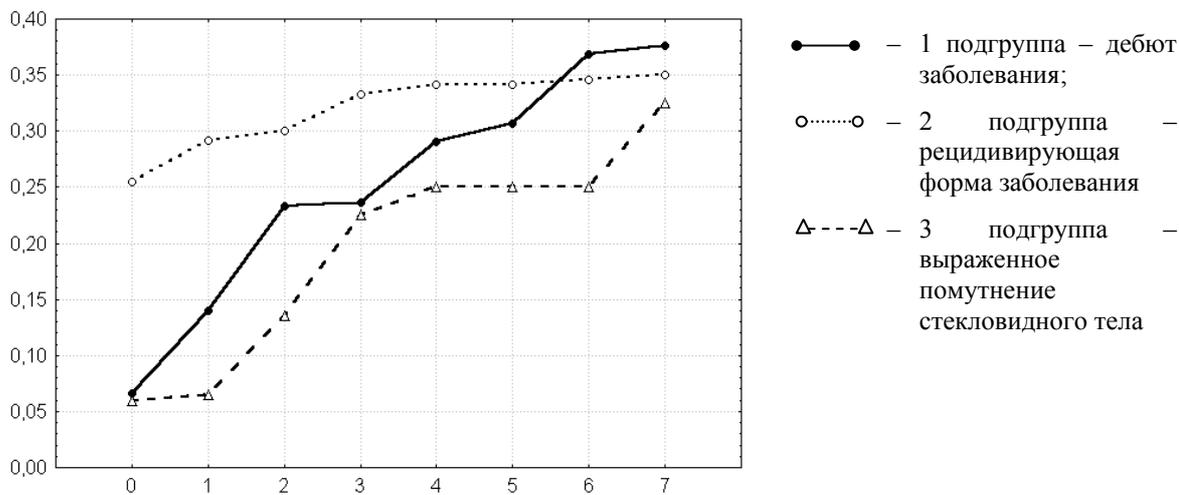


Рис. 4. Динамика изменений средней ОЗ без коррекции по срокам наблюдения в трех типологических подгруппах основной группы. По оси абсцисс «временные срезы наблюдений»: 0- до операции, 1- через 14 дней после операции, 2- через 30 дней, 3- через 90 дней, 4- через 180 дней, 5- через 360 дней, 6- через 2 года, 7- через 3 года. По оси ординат указаны средний уровень параметра, стандартная ошибка и доверительные границы для $\beta = 0,95$.

Примечание: Доверительные границы средних не указаны для упрощения рисунка.

В основной группе отмечалась достоверная тенденция к улучшению ОЗ до 1 года, со стабилизацией до конца срока наблюдения (3 года). Относительно ПЗ так же наблюдалась тенденция к прогрессивному и достоверному росту улучшения показателей к 1 году, после чего наступала стабилизация (рис. 5).

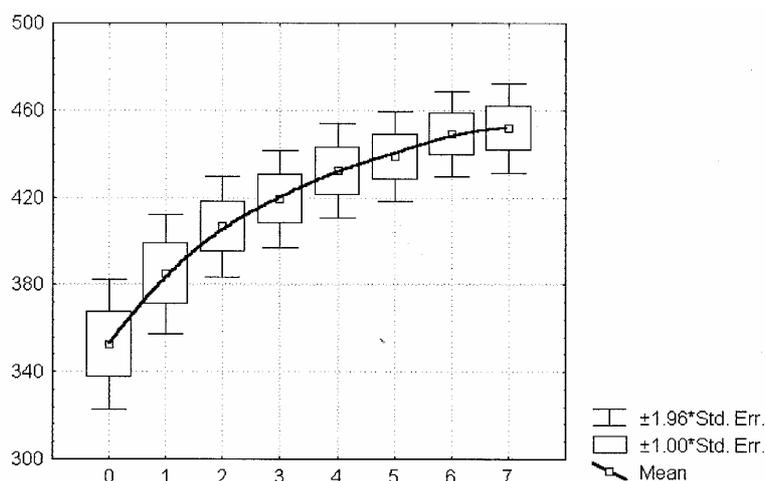


Рис. 5. Динамика изменений размеров ПЗ на сплошной выборке в целом. По оси абсцисс «временные срезы наблюдений»: 0- до операции, 1 - через 14 дней после операции, 2 - через 30 дней, 3 – через 90 дней, 4 – через 180 дней, 5 – через 360 дней, 6 – через 2 года, 7 – через 3 года. По оси ординат указан средний уровень параметра, стандартная ошибка и доверительные границы для $\beta=0,95$.

Иная картина, наблюдалась в отношении изменений после консервативного лечения: показатели остроты в среднем возрастали, но ко второму году наблюдалось снижение до уровня практически совпадающего с исходными показателями. ПЗ при консервативном лечении практически не менялись в течение первого года от начала лечения, однако ко второму году средние размеры ПЗ достоверно снижались (рис.6).

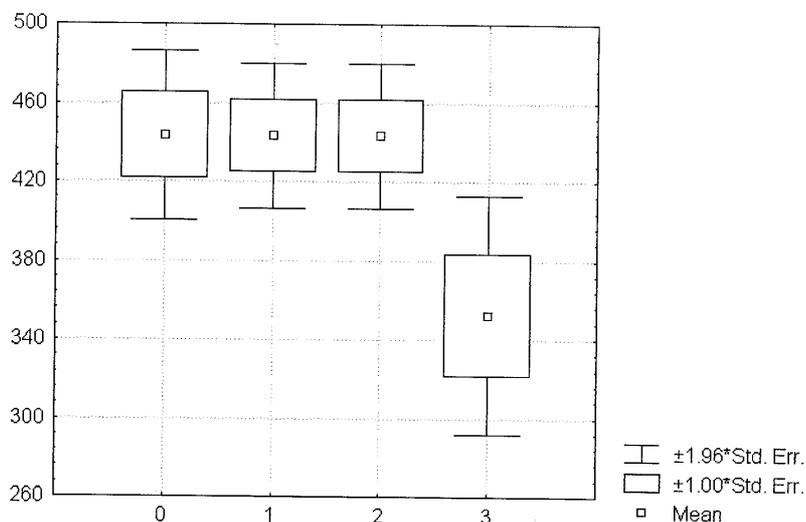


Рис. 6. Изменения размеров ПЗ по срокам наблюдения в контрольной группе. По оси абсцисс – сроки наблюдения: 0 – до консервативного лечения, 1 – после него, 2 – через 1 год, 3 – через 2 года. По оси ординат указан средний уровень параметра, стандартная ошибка и доверительные границы для $\beta=0,95$.

Электрофизиологические показатели статистически достоверно коррелировали с данными ОЗ и ПЗ в основной и контрольной группах.

При контроле за титром специфического IgG в основной и контрольной группах, отмечалось медленное снижение титра IgG до 30 дня, после 6 месяцев среднее значение

титра практически не менялось, оставаясь на довольно низких параметрах - 20-25 МЕ/мл. В контрольной группе изменения происходили по схеме, аналогичной изменениям в основной группе, однако среднее значение титра IgG в отдаленные сроки находились на уровне 60-70 МЕ/мл, что указывает на напряженность иммунитета.

При сравнении изменений уровня ЦИК в основной и контрольной группах следует отметить, что в основной группе их снижение оказалось более рельефным через месяц после операции и далее отмечалось последовательное снижение количество ЦИК в крови в сроки до 1 года. Иная картина наблюдалась в отношении изменений среднего уровня ЦИК в контрольной группе. В ранние сроки после консервативного лечения отмечалось достоверное снижение показателей, а затем прогрессивное нарастание, что и подтверждалось количеством рецидивов в контрольной группе у 9 из 16 больных, т.е. в 56% случаев.

С целью мониторинга состояния автономного иммунитета глаза проводили анализ соотношения иммуноглобулинов А и G в слезной жидкости у 12 больных. Титр IgA достоверно повышался, а титр А IgG снижался в сроки наблюдения до 6 мес. после операции. В отдаленные сроки (до двух лет) титры обоих Ig и их соотношение не претерпевали существенных изменений. Таким образом, динамика титров иммуноглобулинов А и IgG и их соотношение свидетельствовали о благоприятном течении послеоперационного периода и отсутствии склонности к рецидивам в основной группе.

Результаты доплерографического исследования до операции и через месяц после операции указывали на согласованную и достоверную тенденцию к усилению скорости кровотока и снижению индекса резистентности сосудов, т.е. происходила нормализация состояния кровотока в бассейне обеих исследуемых глазных артерий.

В отдаленные сроки динамика ОЗ основной и контрольной групп, выраженная в процентах, представлена следующим образом: в сроки наблюдения до 3-х лет в основной группе улучшение ОЗ отмечалось у 87,5%, причем у 62,5% более чем на 0,1, ОЗ не изменялась у 12,5% оперированных больных. Рецидивов за 3 года не наблюдалось. В контрольной группе со сроком наблюдения до 2-х лет, ОЗ снизилась у 80 % больных, улучшение отмечалось у 13,3%, без изменений – 6,7%. Рецидивы заболевания в сроки наблюдения до 3 лет отмечались у 56% больных.

Анализируя результаты предложенной нами операции, мы обратили внимание на тот факт, что особенно заметное улучшение зрительных функций мы отмечали в течение первых 6 месяцев. Затем процесс улучшения несколько замедлялся и постепенно, к концу срока наблюдения зрительные функции стабилизировались. По-видимому, достижение

максимального улучшения определялось тем, что в течение первых 6 месяцев, все механизмы воздействия операции были более активны, в том числе процесс трансформации и замещения биоматериала Аллоплант и сопровождающие этот процесс биологические эффекты (выделение цитокинов, факторов роста и т. д.).

Особенно эффективной оказалась операция у пациентов с впервые выявленным токсоплазмозом глаз. На наш взгляд, это можно объяснить, не только сравнительно лучшим исходным состоянием зрения, но и более высокой пластичностью зрительной системы на ранних этапах развития патологического процесса, поскольку каждый рецидив приводит к более грубым необратимым дегенеративно-деструктивным, пролиферативным изменениям в сетчатке и хориоиде. Поэтому вполне логично, что необходимо способствовать формированию менее грубых рубцовых изменений и использовать воздействие на патологический очаг в ранних стадиях заболевания. Хирургическое лечение с применением БМА позволяет дренировать, ревазуляризировать хориоретинальный очаг, усилить биологические механизмы на клеточном и межклеточном уровне: активизировать макрофаги, фибробласты, цитокины, т.е. воздействовать на обменные процессы в глазу.

Подтверждением обоснованности наших предположений о механизме влияния разработанной нами операции аутолимфосорбции внутренних оболочек глаза с применением биоматериала Аллоплант на звенья патогенеза токсоплазмозного поражения сетчатки и хориоидеи явились полученные в клинике результаты.

Критерием эффективности операции явилось доплерографическое исследование больных в послеоперационном периоде, которое показало, что у оперированных больных наблюдалось достоверная ($p < 0,02$) тенденция к улучшению гемодинамики в глазничной и центральной артериях сетчатки, т.е. фактически нормализация состояния кровотока в указанных сосудах.

Об эффективности разработанной нами операции можно судить и по результатам мониторинга иммунного статуса оперированных больных, который показал, что в послеоперационном периоде имело место статистически достоверное снижение титра IgG и уровня ЦИК ($p < 0,0001$). А соотношение IgA и G в слезной жидкости постепенно нормализовалось с 1 : 12,5 до 1 : 6,85 (при N - 1 : 6 для данного возраста), что позволяет думать об улучшении местного иммунитета, т. к. именно слезная жидкость является биологическим субстратом наиболее приближенным к глазу и все исследования проводимые со слезной жидкостью очень информативны для оценки процессов, происходящих в оболочках глаза. Мониторинг за состоянием иммунного статуса показал, что послеоперационный период имеет благоприятное течение и отсутствует склонность к

рецидиву заболевания, в то время как у некоторых больных до операции рецидивы отмечались 2-3 раза в год.

Исследованиями установлено, что цитокины представляют собой гетерогенную группу гликопротеидов, которые участвуют в процессах межклеточного взаимодействия, являются медиаторами процессов роста, дифференцировки иммунных и неиммунных клеток.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что разработанная нами операция аутолимфосорбции внутренних оболочек глаза с применением биоматериала Аллоплант может быть использована для лечения хронических задних токсоплазмозных увеитов. Результаты исследований позволяют судить об эффективности предложенной нами операции, выражающейся в достоверном улучшении и стабилизации зрительных функций, показателей электрофизиологических исследований, в положительной динамике кровотока в системе глазных артерий, нормализации иммунного статуса и увеличение периода ремиссии. Применение операции в лечении хронических задних токсоплазмозных увеитов не дает побочных реакций и осложнений, может быть использована в условиях любого глазного стационара и не требует дорогостоящего оборудования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова В.У. Аутолимфосорбция - метод лечения заболеваний сетчатки, хориоидеи, стекловидного тела. // Актуальные проблемы офтальмологии. Тез. докл. научно- практической конференции. Ижевск, 1995.- С.226-227.
2. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - М., 1984.-С.213.
3. Засухин Д.Н. Проблема токсоплазмоза. М. «Медицина», 1980.- 309с.
4. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. - Л.: Медицина, 1985.-168с.
5. Краснова М.Л., Шульпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология Москва. «Медицина».-1985.- С.221-224.
6. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М., 2000.-302с.
7. Майчук Ю.Ф. Паразитар. заболевания глаз. - М., 1988. - С.174-189.
8. Мулдашев Э.Р. Родионов О.В., Шумкин А.М., Муслимов С.А., Корнилаева Г.Г. Характер распределения красителя родамина Ж и метиленового синего в стекловидном теле кроликов после операции аутолимфосорбции (экспериментальное исследование) // Ерошевские чтения. - Самара,- 2002.-С.388-389.
9. Мулдашев Э.Р. Концепция регенеративной хирургии в офтальмологии // Матер. VII Съезда офтальмологов России. - Москва. - 2000.-С.322. Пучковская Н.А., Шульпина Н.Б., Минев М.Г. Увеиты // Иммунология глазной патологии. - М. «Москва».- 1989.- С.150-163.
10. Шпак Н.И. Токсоплазмоз глаз. - М.,1978. - 176с.
11. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. – М.: Финансы и статистика, 1983.-518с.
12. Desmonts G. // Difinitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. Am J. Ophthalmol 1966; 76: 839 - 51.