

АНАЛИЗ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РОГОВИЦЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОРТОКЕРАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛИНЗ

Е. А. Ежова, И. А. Мелихова, С. В. Балалин

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Волгоградский филиал, г. Волгоград

В настоящей работе проведено исследование гистоморфологического состояния роговицы в центральной оптической, средне-периферической и перилимбальной зонах с помощью прижизненной конфокальной микроскопии (ConfoScan – 4) у 72 пациентов (144 глаза) с миопией слабой (38 человек, 76 глаз) и средней (34 человека, 68 глаз) степени. Полученные результаты гистоморфологических показателей позволили выделить «стрессовый» период адаптации, длительностью 1 месяц, переходный период – от 1 до 3 месяцев и устойчивый период адаптации, формирование которого отмечалось к 12 месяцев применения ОКЛ. Стабильные плотности кератоцитов в различных слоях стромы роговицы, ПЭК в течение всего периода наблюдения свидетельствовали о достаточно хорошей переносимости ОКЛ.

Ключевые слова: роговица, ортокератологические контактные линзы, конфокальная микроскопия, периоды адаптации.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-76-80

ANALYSIS OF THE HISTOMORPHOLOGICAL CONDITION OF THE CORNEA IN THE USE OF ORTOKERATOLOGICAL LENSES

E. A. Ezhova, I. A. Melikhova, S. V. Balalin

The Volgograd branch of the S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Volgograd

Present work describes the study of the histomorphological status of the cornea in the central optical, middle peripheral and perilimbal zone using confocal microscopy (ConfoScan – 4) 72 patients (144 eyes) with myopia of a weak (38 people, 76 eyes) and moderate (34 persons, 68 eyes) after the appointment of OKL within 1 to 12 months. Presented the results of the histomorphological indices made it possible to single out a «stressful» period of adaptation lasting 1 month, a transitional period of 1 to 3 months, and a stable adaptation period, the formation of which was noted by 12 months of the application of OKL. Stable densities of keratocytes in various layers of the corneal stroma, endothelial cells during the entire period of observation indicated a fairly good tolerability of OKL.

Key words: cornea, orthokeratology lenses, in vivo confocal microscopy, adaptation periods.

В настоящее время у детей и подростков для коррекции и контроля миопии применяются различные виды оптических средств коррекции зрения, в том числе ОКЛ [1–8]. Известно, что для создания рефракционного эффекта в дизайне ОКЛ используется принцип «обратной» геометрии. В результате данных конструктивных особенностей ОКЛ в подлинзовом слезном слое формируются разнонаправленные гидродинамические силы, положительная часть которых в центральной оптической зоне роговицы (0–3 мм) формирует уплощение эпителиального слоя, отрицательная – в средне-периферической (3–5 мм) вызывает увеличение объема межклеточной жидкости, что создает эффект «накопления» (увеличение толщины) эпителия. На сегодняшний день в литературе имеется ряд немногочисленных российских [1, 2, 6] и зарубежных работ [9, 10], посвященных изучению гистоморфологической картины роговицы на фоне использования ОКЛ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить гистоморфологическое состояние роговицы с помощью конфокальной микроскопии у пациентов с миопией в период адаптации к ОКЛ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проведено комплексное офтальмологическое обследование 72 пациентов (144 глаза) детского и подросткового возраста, которым для коррекции миопии были назначены ОКЛ. Средний возраст обследуемых лиц на момент наблюдения составлял – (13,6 ± 2,3) года (от 9 до 17 лет). Среди них женского пола – 34 (47,2 %) человека, мужского пола – 38 (52,8 %). Диапазон клинической рефракции находился в пределах от –0,5 до –5,0 дптр, астигматизм не превышал – 1,5 дптр, рефракция по сферо-эквиваленту (СЭ) составляла – (2,96 ± 1,07) дптр (от –1,0 до –5,75 дптр). Пациентов с миопией слабой степени фиксировалось 38 человек (76 глаз), пациентов с миопией средней степени – 34 человека (68 глаз). Период исследования составлял от 1 месяца до 1 года. Всем пациентам для коррекции зрения были подобраны жесткие газопроницаемые ОКЛ «Emerald» фирмы «Euclid Systems Corporation» (США), изготовленные из материала оприфокона А, кислородная проницаемость – 85 ISO/Fatt, удельный вес – 1,05 г, общий диаметр – 10,6 мм. ОКЛ назначались в ночном режиме применения (в течение 7–9 часов). Перед планируемым подбором ОКЛ всем пациентам помимо

стандартного офтальмологического обследования для изучения гистоморфологической картины роговицы в центральной оптической (0–3 мм), средне-периферической (3–5 мм) и перилимбальной (7–10 мм) зоне проводилась конфокальная микроскопия (ConfoScan-4, Nidek, Япония). Определялась плотность эндотелиальных клеток (ПЭК), показатели плеоморфизма и полимегатизма. Исследовались качественные морфологические характеристики состояния роговицы по степени выраженности изменения эпителия, активизации нервных волокон. Повторные исследования в центральной оптической и средне-периферической зоне роговицы выполняли через 7 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев, а в перилимбальной зоне через 7 дней и 1 месяц после назначения ОКЛ.

Выявленные изменения гистоморфологических показателей роговицы оценивались по адаптированной для ОКЛ 4-балльной шкале, разработанной в Волгоградском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С. Н. Федорова» [18].

Полученные результаты обрабатывались с применением пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» и статистического пакета STATISTICA 10.0. Статистически достоверными признавались различия, при которых уровень достоверности (p) составлял более 95,0 % ($p \leq 0,05$), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием отбора в группу исследования являлась гистоморфологическая картина, соответствующая норме, при которой эпителиальные клетки имели четкие границы, слои стромы были прозрачные, боуменова и десцеметова мембрана не визуализировалась, суббазальные нервные волокна и стромальные нервы имели параллельный ход и равномерную рефлексивность, количество активированных кератоцитов не превышало 2–3 кл/мм², ПЭК составляла более 3000 кл/мм².

Через 7 дней применения ОКЛ в ЦОЗ роговицы фиксировалось достоверное ($t = 16,1$; $p < 0,001$) максимальное увеличение степени изменения эпителия, что составляло в среднем ($1,73 \pm 0,6$) балла (табл. 1).

На данном сроке применения ОКЛ визуализировалось увеличение размеров крыловидных эпителиоцитов, некоторые из которых имели неправильную форму, нечеткие границы, гиперрефлектирующие ядра, нарушение (увеличение) соотношения ядро/цитоплазма, псевдокератинизация составляла до 10–30 кл/мм². В передней строме роговицы в ЦОЗ роговицы отмечалось повышение количества активированных кератоцитов до ($7,7 \pm 2,5$) кл/мм² ($t = 26,5$; $p < 0,001$) с достоверной разностью между группами пациентов с миопией слабой и средней степени ($t = 2,6$; $p < 0,01$). В данный период времени при наличии максимальных изменений эпителия в ЦОЗ ($1,73 \pm 0,6$) балла, снижающих транзит кислорода, критичность гипоксического фактора оценивалось по количеству активированных кератоцитов, которые являются показателем состояния метаболизма роговицы.

При превышении активированных кератоцитов свыше 2 степени по классификации (> 10 кл/мм²) назначалась корнеопротекторная терапия для профилактики возможных осложнений (Патент РФ № 2571714 «Способ подбора ортокератологических линз у детей и подростков с миопией» от 25.11.15 г.) [19]. В группе пациентов с миопией слабой степени количество активированных кератоцитов в передней строме роговицы свыше 10 кл/мм² отмечалось в 11 % случаев (8 глаз), в группе пациентов с миопией средней степени в 37 % (25 глаз). В качестве корнеопротектора использовался корнерегель – гель глазной 5%-й дексапантенола по 1 капле 3 раза в день в течение 10–14 дней. В результате проведения кератопротекторной терапии фиксировалось снижение случаев изменения эпителия и количества активированных кератоцитов более 2 степени у пациентов с миопией слабой степени до 5 % (4 глаза), в группе пациентов с миопией средней степени до 15 % (10 глаз).

Через 1 месяц применения ОКЛ в ЦОЗ роговицы визуализировалось уменьшение степени изменения эпителия до ($1,35 \pm 0,6$) балла, в то же время в СПЗ роговицы фиксировались максимальные изменения эпителия (от 1 до 2 баллов), что составляло в среднем ($1,37 \pm 0,5$) балла (табл. 2).

Таблица 1

Гистоморфологические показатели роговицы в центральной оптической зоне у пациентов с миопией ($n = 114$)

Показатели	До подбора ОКЛ (M ± σ)	После подбора ОКЛ					p_{0-5}
		7 дней (M ± σ)	1 мес. (M ± σ)	3 мес. (M ± σ)	6 мес. (M ± σ)	12 мес. (M ± σ)	
		1	2	3	4	5	
Степень изменения эпителия, баллы	$0,38 \pm 0,50$	$1,73 \pm 0,60$	$1,35 \pm 0,60$	$1,25 \pm 0,50$	$0,97 \pm 0,50$	$0,82 \pm 0,50$	<0,001
Количество активированных кератоцитов, кл/мм ²	$2,4 \pm 0,5$	$7,7 \pm 2,6$	$8,2 \pm 2,9$	$6,1 \pm 1,5$	$4,6 \pm 2,1$	$3,2 \pm 1,1$	<0,001
Степень рефлексивности нервных волокон, баллы	$0,43 \pm 0,60$	$1,8 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,6$	<0,001

Гистоморфологические показатели роговицы в средне-периферической зоне у пациентов с миопией (n = 68)

Показатели	До подбора ОКЛ (M ± σ) 0	После подбора ОКЛ					p ₀₋₅
		7 дней (M ± σ) 1	1 мес. (M ± σ) 2	3 мес. (M ± σ) 3	6 мес. (M ± σ) 4	12 мес. (M ± σ) 5	
		Степень изменения эпителия, баллы	0,37 ± 0,50	1,28 ± 0,60	1,37 ± 0,50	1,2 ± 0,5	
Количество активированных кератоцитов, кл/мм ²	2,5 ± 0,5	5,4 ± 1,9	6,2 ± 2,7	7,6 ± 1,3	5,7 ± 2,1	4,7 ± 1,4	<0,001
Степень рефлексивности нервных волокон, баллы	0,93 ± 0,70	1,92 ± 0,30	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,7	2,0 ± 0,6	<0,001

В течение первого месяца применения в перилимбальной зоне роговицы показатель степени изменения эпителия достоверно не изменялся (табл. 3). На сроке 1 месяц применения ОКЛ в передней строме роговицы в ЦОЗ фиксировались максимальные показатели количества активированных кератоцитов – (8,2 ± 2,9) кл/мм² (табл. 1). Отмечалась неравномерная повышенная рефлексивность суббазальных нервных волокон и стромальных нервов, что соответствовало в среднем (2,0 ± 0,6) баллам (t = 19,6; p < 0,001). В данный период времени определялась прямолинейность и сниженная ветвистость суббазальных нервных волокон. Изменения количества активированных кератоцитов, степени рефлексивности нервных волокон на данном сроке и далее визуализировались в пределах передней стромы роговицы, глубже лежащие отделы оставались интактными.

В перилимбальной зоне роговицы в течение первого месяца применения ОКЛ определялось достоверное увеличение степени рефлексивности нервных волокон в среднем до (1,8 ± 0,6) балла (t = 5,4; p < 0,001), что по нашему мнению, было связано с вовлечением иннервации данной зоны в общий процесс адаптации роговицы. Однако при этом достоверных изменений количества активированных кератоцитов выявлено не было, показатели находились в пределах исходных значений (t < 2,0; p > 0,05) (табл. 3), соответственно, дальнейшего исследования в данной зоне являлись не целесообразными.

Через 3 месяца в ЦОЗ роговицы фиксировалось постепенное снижение степени изменения эпителия и на сроке 6 месяцев составляло (0,97 ± 0,5) балла (от 0 до 2 баллов), что соответствовало верхней границе нормы. Через 3 месяца по данным конфокальной микроскопии в СПЗ роговицы отмечалось начальное снижение степени выраженности изменения эпителия, которое к 6 месяцам соответствовало (1,12 ± 0,8) балла, что несколько отличалось от показателей в ЦОЗ (t = 1,5; p > 0,05).

Через 3 месяца применения ОКЛ в передней строме СПЗ роговицы фиксировалось максимальное увеличение количества активированных кератоцитов – (7,6 ± 1,3) кл/мм² (t = 19,3; p < 0,001), а также степени рефлексивности нервных волокон – (2,4 ± 0,6) балла (t = 13,4; p < 0,001). На сроке 3 месяца в ЦОЗ и через 6 месяцев в СПЗ отмечалось постепенное снижение количества активированных кератоцитов в передней строме роговицы, снижение неравномерной рефлексивности нервных волокон и стромальных нервов.

Через 12 месяцев использования ОКЛ степень изменения эпителия в ЦОЗ и СПЗ роговицы не превышала 1 балла, что составляло в среднем (0,82 ± 0,5) и (0,98 ± 0,9) балла соответственно. При проведении конфокальной микроскопии определялась сглаженность границ между слоями эпителия, единичные явления поверхностной псевдокератинизации (<10 кл/мм²). В передней строме ЦОЗ роговицы количество активи-

Таблица 3

Гистоморфологические показатели роговицы в перилимбальной зоне у пациентов с миопией (n = 38)

Показатели	До подбора ОКЛ (M ± σ) 0	После подбора ОКЛ		p ₀₋₂
		7 дней (M ± σ) 1	1 мес. (M ± σ) 2	
		Степень изменения эпителия, баллы	0,37 ± 0,48	
Количество активированных кератоцитов, кл/мм ²	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,7	>0,1
Степень рефлексивности нервных волокон, баллы	1,1 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,6	<0,001

рованных кератоцитов наблюдалось ($3,2 \pm 1,1$) кл/мм², что соответствовало верхней границе нормы, в СПЗ – ($4,7 \pm 1,4$) кл/мм², что на 34 % превышало верхнюю границу нормы. Уровень рефлексивности нервных волокон в ЦОЗ роговицы фиксировался в среднем ($1,6 \pm 0,6$) балла, в СПЗ – ($2,0 \pm 0,6$) балла, что не превышало верхней границы нормы.

Средние показатели плотности кератоцитов в передней, средней и глубокой строме роговицы, а также ПЭК в центральной и средне-периферической зонах роговицы не изменялись ($t < 2,0$; $p > 0,05$).

В перилимбальной зоне по данным конфокальной микроскопии показатели плотности кератоцитов в слоях стромы роговицы в течение всего срока наблюдения (1 месяц) также не изменялись.

Данные ПЭК в центральной оптической, средне-периферической и перилимбальной зонах роговицы на всех сроках наблюдения статистически не отличались от исходных показателей ($t < 2,0$; $p > 0,05$). Данные плеоморфизма и полимегатизма в разных отделах роговицы на протяжении всего исследования были соизмеримы, стабильны и соответствовали в среднем – ($63,7 \pm 5,5$) и ($28,3 \pm 5,7$) %, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование гистоморфологической картины роговицы при подборе и последующем применении ОКЛ продемонстрировало, что подлинзовый гидродинамический фактор оказывает влияние на центральную оптическую и средне-периферическую зону роговицы – области активного его воздействия, а также отличается по силе эффекта в зависимости от степени коррекции миопии. Показатели перилимбальной зоны, находящейся за пределом края ОКЛ, в процессе наблюдения отличались устойчивостью, за исключением иннервации, которая была вовлечена в общий процесс адаптации роговицы.

Полученные результаты гистоморфологических показателей позволили выделить «стрессовый» период адаптации длительностью 1 месяц, переходный период – от 1 до 3 месяцев и устойчивый период адаптации, формирование которого отмечалось к 12 месяцам применения ОКЛ.

Применения конфокальной микроскопии на этапе «стрессового» периода адаптации к ОКЛ позволяет определить показания для корнеопротекторного сопровождения с профилактической целью возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 3. – С. 3–4.
2. Бодрова С.Г., Зарайская М.М. Изменения роговицы по данным конфокальной микроскопии и анализатора биомеханических свойств в ранние сроки после ношения ортокератологических линз // Практическая медицина. – 2012. – № 4 (59). – С. 87–90.
3. Вержанская Т.Ю., Тарутта Е.П., Манукян И.В., Топорая Р.Р. Влияние ортокератологических контактных линз на структуру

переднего отрезка глаза // Российский офтальмологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 30–34.

4. Егорова Г.Б., Федорова А.А., Бобровских Н.В. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 6. – С. 25–29.

5. Кошиц И.Н., Гусева М.Г., Светлова О.В. О выборе физиологически обоснованной рациональной коррекции для стабилизации приобретенной миопии у детей // Глаз. – 2011. – № 5. – С. 10–17.

6. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю., Топорая Р.Р., Манукян И.В. Влияние ортокератологических контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии // Российский офтальмологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 37–42.

7. Alharbi A., Hood D.L., Swarbrick H.A. Overnight orthokeratology lens wear can inhibit the central stromal edema response // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2005. – Vol. 46. – № 7. – P. 2334–2340.

8. Cheah P.S. et al. Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas: a pilot study // Cornea. – 2008. – Vol. 27. – № 4. – P. 461–470.

9. Choo J.D., Caroline P.J., Harlin D.D., Meyers W. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study // Contact Lens Ant Eye. – 2008. – Vol. 31. – № 1. – P. 29–37.

10. Efron N., Perez-Gomez I., Morgan P.B. Confocal microscopic observations of stromal keratocytes during extended contact lens wear // Clin. Exp. Optom. – 2002. – Vol. 85. – № 3. – P. 156–160.

REFERENCES

1. Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. Konfokalnaya mikroskopiya rogovitsi. Soobchenie 1. Osobennosti normalnoy morfologicheskoy kartine [Confocal microscopy of the cornea. Message 1. Features of the normal morphological picture]. *Vestnik ophthalmologii* [Herald of Ophthalmology], 2008, no. 3, pp. 2–4. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Bodrova S.G., Zarayskaya M.M. Izmeneniya rogovitsi po dannim konfokalnoy mikroskopii i analizatora biomechanicheskikh svoystv v rannii sroki posle nosheniya ortokeratologicheskikh linz [Changes in the cornea according to confocal microscopy and a biomechanical properties analyzer in the early period after wearing orthokeratological lenses]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine], 2012, no. 4 (59), pp. 87–90. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Verzhanskaya T.Yu., Tarutta E.P., Manukyan I.V., Toporaya R.R. Vliyanie kontaktnih ortokeratologicheskikh linz na strukturu perednego segmenta glaza [Influence of orthokeratological contact lenses on the structures of anterior segment of eye]. *Rossiyskiy ophthalmologicheskij zhurnal* [Russian Ophthalmological Journal], 2009, no. 2, pp. 30–34. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Egorova G.B., Fedorova A.A., Bobrovskikh N.V. Vliyanie mnogoletnego nosheniya kontaktnih linz na sostojanie rogovitsi po dannim konfokalnoy mikroskopii [Influence of long-term wearing of contact lenses on the state of the cornea according to confocal microscopy data]. *Vestnik ophthalmologii* [Herald of Ophthalmology], 2008, no. 6, pp. 25–29. (In Russ.; abstr. in Engl.).
5. Koschits I.N., Guseva M.G., Svetlova O.V. O vibore fiziologicheskoy racionalnoj korrekzii dlja stabilizatii priobretennoy miopii u detey [On the choice of physiologically justified rational correction for the stabilization of acquired myopia in children]. *Glaz* [Eye], 2011, no. 5, pp. 10–17. (In Russ.; abstr. in Engl.).
6. Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu., Toporaya R.R., Manukyan I.V. Vliyanie kontaktnih ortokeratologicheskikh linz na sostojanie rogovitsi po dannim konfokalnoy mikroskopii [Influence of orthokeratological contact lenses on the state of the cornea according to confocal microscopy data]. *Rossiyskiy ophthalmologicheskij zhurnal* [Russian Ophthalmological Journal], 2010, no. 3, pp. 37–42. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Alharbi A., Hood D.L., Swarbrick H.A. Overnight orthokeratology lens wear can inhibit the central stromal edema response. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005, Vol. 46, no. 7, pp. 2334–2340.

8. Cheah P.S. et al. Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas: a pilot study. Cornea, 2008, Vol. 27, no. 4, pp. 461–470.

9. Choo J.D., Caroline P.J., Harlin D.D., Meyers W. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study. Contact Lens Ant Eye, 2008, Vol. 31, no. 1, pp. 29–37.

10. Efron N., Perez-Gomez I., Morgan P.B. Confocal microscopic observations of stromal keratocytes during extended contact lens wear. Clin. Exp. Optom. 2002, Vol. 85, no. 3, pp. 156–160.

Контактная информация

Балалин Сергей Викторович – д. м. н., заведующий научным отделом Волгоградского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: s.v.balalin@gmail.com