

## ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕЙРООПТИКОПАТИИ ДИСПЕРГИРОВАННЫМ БИОМАТЕРИАЛОМ «АЛЛОПЛАНТ»

© В. У. Галимова, И. В. Верзакова, Е. М. Гареев, З. Х. Каримова

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Уфа

✧ В данной статье представлены результаты изучения влияния операции лечебного ретросклеропломбирования диспергированным биоматериалом «Аллоплант» на кровоснабжение и зрительные функции глаза. Всего было обследовано 47 человек (69 глаз) с последствиями передней ишемической нейрооптикопатии. Полученные результаты позволили изучить степень взаимосвязи между показателями: индекса резистентности сосудов глаза, остротой зрения и данными электрофизиологического исследования, границами поля зрения. Основная масса случаев с существенным приростом границ поля зрения (79%) коррелировала с послеоперационным снижением индекса резистентности в задних коротких цилиарных артериях (медиальные и латеральные ветви). Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что применение диспергированного биоматериала «Аллоплант» в лечении пациентов с последствиями передней ишемической нейрооптикопатии может способствовать улучшению кровоснабжения зрительного нерва с последующим улучшением показателей зрительных функций.

✧ **Ключевые слова:** передняя ишемическая нейрооптикопатия; диспергированный биоматериал «Аллоплант»; кровоснабжение глаза; зрительные функции; границы поля зрения; острота зрения; индекс резистентности; задние короткие цилиарные артерии; лечебное ретросклеропломбирование.

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность передней ишемической нейрооптикопатии (ПИН), по данным литературы, составляет 41,6–49,5 % среди заболеваний зрительного нерва [6]. Такая высокая частота заболеваемости навела нас на мысль о поиске патогенетически ориентированного, эффективного метода лечения данной патологии зрительного нерва, с возможным применением биоматериала Аллоплант.

При ишемическом поражении зрительного нерва меняются гемодинамические показатели в сосудах зрительного нерва (преимущественно в задних коротких цилиарных артериях, центральной артерии сетчатки), определяемые при УЗДГ-исследовании сосудов глаза. Ишемия зрительного нерва может быть обусловлена местными факторами: изменениями стенок микрососудов и реологическими свойствами крови. Общие факторы могут оказывать влияние в виде нарушения ауторегуляции кровоснабжения зрительного нерва. Ауторегуляция кровоснабжения, по метаболической теории, зависит от концентрации продуктов обмена веществ, кислорода и углекислого газа; по миогенной теории зависит от состояния тонуса кровеносных сосудов. Немаловажную роль в ауторегуляции играют наличие артериальной гипертензии или гипотонии, сахарного диабета, атеросклероза или гиперхолестеринемии.

Клиническая картина острой формы ПИН характеризуется острым или подострым ухудшением зрения скачкообразного характера с сегментарным или полным отеком диска, чаще всего нижней гемиянпсией (альтитудинальным дефектом) поля зрения, отдаленные последствия этой патологии выглядят как частичная атрофия зрительного нерва (АЗН). Исходя из этого, и особенностей патогенеза для дифференциальной диагностики с другими видами АЗН, принципиально важным является исследование состояния кровоснабжающих глаз сосудов. На основании вышеизложенного, мы сочли целесообразным исследование индекса резистентности сосудов глаза при ПИН до и после лечения.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилось изучение влияния операции лечебного ретросклеропломбирования диспергированным биоматериалом «Аллоплант» на кровоснабжение и зрительные функции глаза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу для исследования вошли 47 человек (69 глаз), из них мужчин — 30 человек (43 глаза), женщин — 17 человек (26 глаз), давность заболевания по срокам составила от 13 месяцев до 5 лет.

Возраст пациентов — от 36 до 79 лет, средний возраст больных — 58 лет  $\pm$  11 лет, доля пациентов в возрасте до 50 лет составила 25 %, старше 70 лет — 17 %, с 50 лет до 70 лет — 58 %. Все пациенты, согласно протоколу общего офтальмологического обследования и при соблюдении соответствующих методических правил и рекомендаций [2, 7, 1, 12, 11] проходили измерение остроты зрения (ОЗ), кинетическую периметрию по Гольдману (оценка границ поля зрения — ГПЗ), а также электрофизиологическое исследование порога электрической чувствительности (ПЭЧ) и лабильности (ЭЛ) сетчатки и зрительного нерва. Для оценки остроты предметного зрения использовались стандартные таблицы Сивцева, Снеллена и Ландольфа. Если зрение сводилось к светоощущению, то для его оценки использовались особые качественные категории [10]. Кинетическую периметрию осуществляли на кинетическом периметре КРМ фирмы Carl Zeiss. Для оценки ГПЗ использовали сумму по восьми меридианам длин векторов (в градусах) угловых границ восприятия стимула — светового пятна размером III (площадь 4 мм<sup>2</sup>, угловой размер 0,43°) и яркостью «4» (1000 апостильбов). Измерение ПЭЧ (в мкВ) и ЭЛ (в Гц) осуществляли при помощи микропроцессорного офтальмологического электростимулятора «Sunshine» фирмы «Комет» (г. Уфа). Для исследования гемодинамики применяли ультразвуковую диагностическую систему General Electric Ultrasound Logic 7 (США). Измерения производились в соответствии с соблюдением всех необходимых методических приемов и правил [5]. На выходе прибор выдавал сведения о систолической (максимальной) и диастолической (минимальной) скоростях кровотока, а также индексе резистентности (ИР) сосудов. Измерения производились в шести сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных ветвях задней короткой цилиарной артерии (ЗКЦА) и задней длинной цилиарной артерии (ЗДЦА). Все исследования производились до операции с применением биоматериала «Аллоплант» с целью лечения ПИН и повторно в сроки от 3 до 6 месяцев после операции.

При математико-статистической обработке данных основной упор был сделан на использование кластерного анализа — метода автоматической классификации объектов исследования. Напомним, что суть кластерного анализа состоит в разделении исходного множества объектов на подмножества (кластеры, типологические группы) таким образом, чтобы сходство между объектами по набору исследуемых признаков (многомерному «профилю описания») внутри каждой такой группы оказалось гораздо более высоким, чем между группами [8]. Для выявления связи между номинальными признаками (группами, категориями и т. п.)

использовался метод построения многопольных таблиц сопряжения с расчетом специальных коэффициентов корреляции [12]. Как вспомогательные использовались методы дисперсионного анализа и оценки достоверности различий [9].

Необходимо отметить, что исходно зрение пациентов варьировало от полной слепоты до 0.8 по шкале Visus. При этом у 7 % выборки имело место непредметное зрение — светоощущения разного уровня, у 75 % зрение было предметным, но т. н. «остаточным» — сотые доли шкалы Visus, у 18 % предметное зрение имелось в интервале от 0,1 до 0,8. Необходимое для дальнейшей работы выражение состояния зрения пациентов в рамках единой шкалы представляло серьезную проблему, поскольку при отсутствии предметного зрения или наличии «остаточного», оценка остроты зрения (ОЗ) в «табличных» терминах шкалы Visus некорректна. Поэтому мы прибегли к использованию специально разработанной для подобных случаев порядковой (ранговой) шкалы [4, 3]. Клинические оценки, используемые при отсутствии предметного зрения и зрения как такового, были распределены нами по шести нарастающим качественным категориям (рангам): 1 — «слепота», 2 — «неправильная светопроекция», 3 — «правильная светопроекция», 4 — «движение рук у лица», 5 — «счет пальцев у лица», 6 — «счет пальцев с дистанции до 0,5 м», 7 — «счет пальцев с дистанции более полуметра». Чтение первой строки таблицы Сивцева с дистанции 25 сантиметров (условная граница непредметного и предметного зрения) получало ранг «8». В области предметного зрения ранги нарастали с шагом в 0,01 (при «остаточном зрении») или 0,1, что давало единую 37-ступенчатую шкалу оценок состояния зрения в интервале от полной слепоты до Visus = 2,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку распределение исходных оценок зрения резко отличалось от нормального (эксцессивный тип) для сравнения до- и послеоперационных результатов был использован непараметрический критерий Уилкоксона [9]. Расчеты показали наличие высоко достоверного ( $Z = 6,28$ ,  $p << 0,0001$ ) перераспределения ранговых оценок зрения в сторону больших значений: если до операции медиана распределения была равна 12 рангам (0,04 по таблице), то после нее она достигла 16-го ранга (0,08 по таблице). Верхняя граница распределения переместилась с 26-го ранга (0,8 по таблице) до 27-го (1,0 по таблице). В принципе вариации изменений ОЗ по ранговой шкале были достаточно широки и варьировали от —1 ранга до 13 рангов, но в 22 % случаев зрение вообще не изменилось, а в 35 % случаев изменения состави-

ли всего 1 ранг. Что, учитывая исходно низкий уровень ОЗ (у 75 % испытуемых зрение было на уровне «остаточного»), полученные после лечения результаты можно считать достаточно успешными, т.к. средняя ОЗ с 12 ранга (0,04 по таблице) повысилась до 16-го ранга (0,08 по таблице).

Отметим также статистически значимый ( $p < 0,0001$ ) прирост ГПЗ с  $346^\circ \pm 130^\circ$  перед операцией до  $382^\circ \pm 115^\circ$  после нее. В целом пределы изменений ГПЗ также оказались весьма широки (от  $-20^\circ$  до  $180^\circ$ ). Дальнейший анализ результатов исследования позволил нам выявить некоторые закономерности изменений зрительных функций с изменениями ИР сосудов зрительного нерва. Т.е. определить степень влияния операции ретро-склеропломбирования диспергированным биоматериалом «Аллоплант» на кровоснабжение и зрительные функции глаза.

Массив данных об изменениях ИР был подвергнут кластерному анализу (автоматической классификации) по методу Уорда [8]. В результате было выделено 4 типологических группы случаев, характеризующиеся своеобразием изменений ИР во всех шести сосудах в целом. Полученные результаты демонстрируют, что существенные межгрупповые различия в послеоперационных изменениях ИР имели место в медиальной и латеральной ветвях ЗКЦА. Наиболее выраженное снижение ИР в этих двух артериях в первой типологической группе (6 глаз — 8,7 %). Особенно это касалось медиальной ветви ЗКЦА — здесь ИР падает многократно ниже ( $-0,542 \pm 0,080$ ), чем в пяти прочих артериях. Для первой группы характерно и столь же резкое снижение ИР ( $-0,415 \pm 0,185$ ) в латеральной ветви ЗКЦА. Однако сопоставимый ( $-0,323 \pm 0,099$ ) и значимо не отличающийся ( $p > 0,09$ ) уровень снижения ИР имел место во второй типологической группе (6 глаз — 8,7 %). В четвертой типологической группе (19 глаз — 27,5 %) изменения ИР в чем-то напоминали таковые в первой группе, но просто не сопоставимы с ней по глубине снижения ИР: максимальное падение ИР в медиальной ветви ЗКЦА составило  $-0,228 \pm 0,071$ . В третью типологическую группу вошли 38 глаз — 55 % от общего числа с зафиксированным снижением ИР. Следовательно, можно заключить, что основным критерием дифференцировки выделенных групп являются процессы, разворачивающиеся в медиальной и латеральной ветвях ЗКЦА.

С целью установления связей между типологическими группами (вариантами) изменений ИР в шести исследуемых артериях и рассмотренными выше послеоперационными сдвигами индикаторов функционального состояния зрительной системы последние следовало превратить в категориальные оценки.

С учетом частоты и значимости каждого вида таких изменений сделано это было следующим образом. Для изменений зрения и его остроты были приняты три категории: «0», если разница рангов ОЗ составляла  $-1$  или  $0$ ; «1», если эта разница не превышала 2 ранга; «3», если различие оценок ОЗ превышало 2 ранга. Для изменений ГПЗ также были использованы две категории: «0», если разница с предоперационным состоянием составляла от  $-40^\circ$  до  $40^\circ$  и «1», если это различие превышало  $40^\circ$ . Изменения ПЭЧ были распределены по трем категориям: « $-1$ » — если порог снизился на величину большую ошибки измерения ( $\pm 1$  мкВ); «0» — если он не изменился или разница не превышала ошибку измерения и «1» — если ПЭЧ повысился. Точно таким же образом были категоризованы и изменения ЭЛ.

Далее при помощи построения таблиц кросстабуляции и расчета коэффициента Крамера ( $V$ ) были осуществлены оценки связи между типологическими группами изменений ИР и категоризованными индикаторами изменения состояния функционального состояния зрительной системы. Как оказалось, существенная и статистически значимая связь существует между принадлежностью к одной из четырех типологических групп изменений ИР и вариантами (категориями) изменения ГПЗ:  $V=0,45$ ,  $\chi^2=13$ ,  $p<0,005$ . На рисунке 1 представлена визуализация таблицы кросстабуляции этих категоризованных переменных.

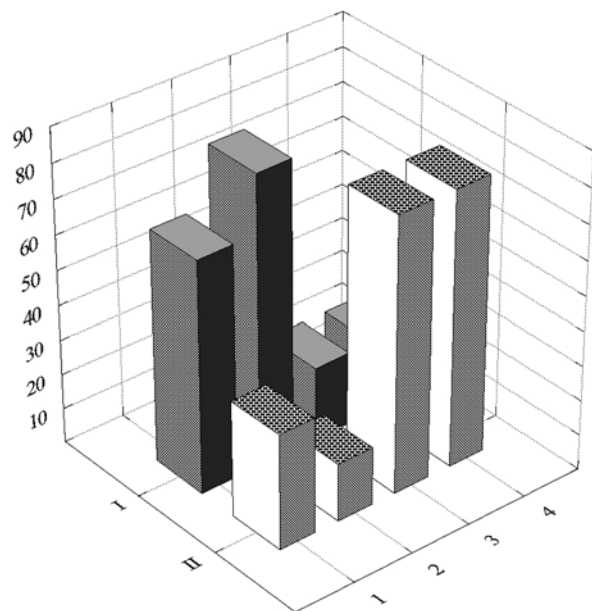


Рис. 1. Совместное распределение относительных частот принадлежности к одной из четырех категорий изменений ИР и категории изменения ГПЗ. Примечание: арабскими цифрами от 1 до 4 обозначены типологические группы изменений ИР, римскими цифрами обозначены категории изменения ГПЗ: I — прирост ГПЗ больше ошибки измерения ( $40^\circ$ ), II — прирост отсутствует или не выходит за пределы ошибки. По оси ординат указана процентная доля совместной встречаемости вариантов изменений ИР и ГПЗ

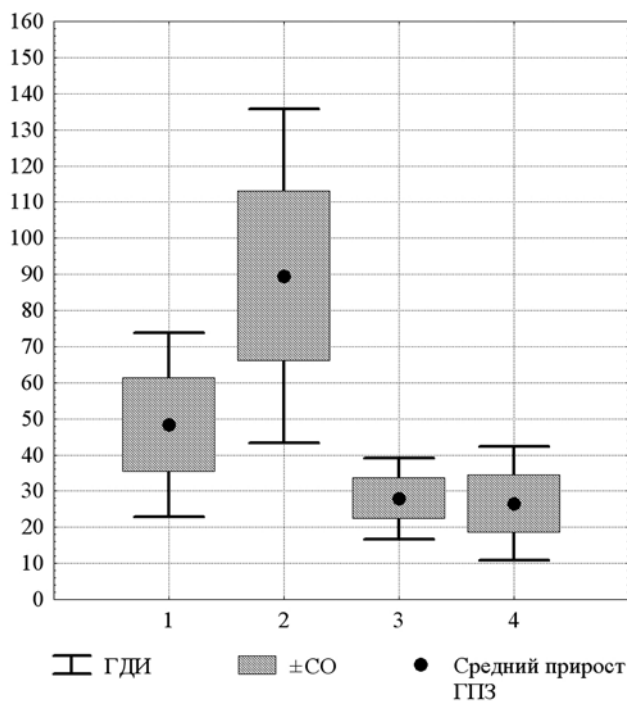


Рис. 2. Средние уровни прироста ГПЗ в четырех типологических группах изменений ИР. Примечание: по оси абсцисс — номера типологических групп. По оси ординат прирост ГПЗ в градусах. ГДИ — границы доверительных интервалов групповых средних,  $\pm$ СО — стандартная ошибка среднего значения

Как видно из рис. 1, в случае принадлежности к 1 и 2 типологическому варианту изменений ИР основную массу (от более двух третей — 79 %) составляют случаи существенного прироста ГПЗ. Принадлежность к 3 и 4 типологическим группам соответствует четко выраженному превалированию случаев отсутствия прироста ГПЗ (31 %).

Это подтвердили и данные дисперсионного анализа уровней прироста ГПЗ в типологических группах ИР. Как видно из рисунка 2, максимально высокий прирост ГПЗ имеет место во второй типологической группе: в среднем  $89,5 \pm 57,7^\circ$ . Это значимо ( $p > 0,001$ ) больше, чем 3 и 4 типологических группах ( $27,9 \pm 35,2^\circ$  и  $26,5 \pm 35,0^\circ$  соответственно). Средний уровень прироста ГПЗ в первой группе имеет некое промежуточное значение —  $48,3 \pm 31,7^\circ$ , что незначимо ( $p > 0,05$ ) меньше, чем во второй и незначимо ( $p > 0,20$ ), чем в 3 и 4. Влияние фактора принадлежности к типологической группе изменений ИР оказалось высоко достоверным ( $F=5,34$ ,  $p < 0,003$ ), несмотря на резкие различия объемов групп. Выявленная закономерность между заметным приростом ГПЗ (максимально до  $89,5 \pm 57,7^\circ$ ) с одновременно выраженным снижением гемодинамического показателя ИР (в медиальной и латеральной ветвях ЗКЦА и с тенденцией к снижению в ЦАС) наводит на мысль о положительном воздействии операции с применением биоматериала «Аллоплант» на кро-

воснабжение и зрительные функции глаза. Корреляции с категориями изменений ОЗ, ПЭЧ и ЭЛ оказались порядка 0,2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительные результаты изменения зрительных функций в виде повышения остроты зрения и расширения границ поля зрения сравнивались с типологическими вариантами изменений ИР в глазничной артерии, центральной артерии сетчатки, задних цилиарных артериях. Выявлена статистически достоверная взаимосвязь между снижением индекса резистентности исследуемых сосудов зрительного нерва и заметным расширением границ поля зрения у пациентов с передней ишемической нейрооптикопатией. Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что применение диспергированного биоматериала «Аллоплант» в лечении пациентов с последствиями ПИН может способствовать улучшению кровоснабжения зрительного нерва с последующим улучшением показателей зрительных функций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богословский А.И., Семеновская Е.Н. О применении комплексного метода исследования функций органа зрения электрическими и адекватными световыми стимулами в практике офтальмологических учреждений: Методические указания. — М. 1997. — 53 с.
2. Волков В.В., Горбань А.И., Джалишвили О.А. Клиническая визо- и рефрактометрия. — Л.: Медицина, 1976. — 216 с.
3. Гареев Е.М., Артамонова Е.А., Юнусов Б.Р. Локальные модификации пространства состояний зрительной системы // Сенсорные системы. — 2002. — Т. 16, № 3. — С. 202–210.
4. Гареев Е.М., Юсупов Р.Г. Реакции зрительной системы слабовидящих на длительное лечение. Ч. I. Скрытая структура группы и динамика ее трансформаций // Сенсорные системы. — 1999. — Т. 13, № 3. — С. 195–200.
5. Катькова Е.А. Диагностический ультразвук // Е.А. Катькова. Офтальмология / Под ред. А.В. Зубарева. — М., Стром. 2002. — 120 с. (серия Диагностический ультразвук).
6. Мирошникова Л.М., Дроздовская В.С., Смидович Л.Г., Аль-Захер Сами Мутанос. Клиника и лечение острых сосудистых оптических нейропатий. // Офтальмологический журнал. — 1989. — № 6. — С. 374–376.
7. Миткох Д.И., Носкова Д.Д. Методы и приборы для исследования поля зрения. — М.: Медицина, 1975. — 123 с.
8. Олдендерфер М.С., Блэшфилд Р.К. Кластерный анализ // Факторный, кластерный и дискриминантный анализ. — М.: Финансы и статистика, 1989. — С. 139–210.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
10. Федоров С.И., Ярцева Н.С., Исламкулов А.О. Глазные болезни. — М.: Издательский центр «Федоров», 2000. — 388 с.

11. Шамшинова А. М., Волков В. В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. — М.: Медицина, 1999. — 416 с.
12. Юнкеров В. И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. — СПб.: ВМедА, 2000. — 140 с.

### THE ANTERIOR ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY TREATMENT USING THE DISPERSED "ALLOPLANT" BIOMATERIAL

*Galimova V. U., Verzakova I. V., Gareyev Ye. M., Karimova Z. Kh.*

✧ **Summary.** In this article, the results of a study are presented on the influence of the therapeutic retrolscleral filling by dispersed "Alloplant" biomaterial upon blood supply and visual functions of the eye. 47 patients (69 eyes) suffering from anterior ischemic optic neuropathy sequelae were examined. Obtained

results allowed to study the degree of relationship between the following indices: resistance index of ocular vessels, visual acuity and electrophysiological data, visual field limits. The majority of cases with significant visual fields widening (79 %) correlated with post-operative decrease of resistance index in posterior short ciliary arteries (medial and lateral branches). The results of performed investigation allow to assume that the dispersed "Alloplant" biomaterial use in the treatment of patients with anterior ischemic optic neuropathy sequelae could promote the optic nerve blood supply improvement with further amelioration of visual function indices.

✧ **Key words:** anterior ischemic optic neuropathy; dispersed "Alloplant" biomaterial; ocular blood supply; visual functions; visual field limits; visual acuity; resistance index; posterior short ciliary arteries; therapeutic retrolscleral filling.

#### Сведения об авторах:

**Галимова Венера Узбековна** — д. м. н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России. 450075, Уфа, ул. Зорге, д. 67/1.

**Верзакова Ирина Викторовна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом Института последипломного образования ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России». 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3.

**Гареев Евгений Мусинович** — к. б. н., ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России. 450075, Уфа, ул. Зорге, д. 67/1. E-mail: 83zarina83@mail.ru.

**Каримова Зарина Хихметулловна** — ответственный автор, аспирант ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России. 450075, Уфа, ул. Зорге, д. 67/1. E-mail: 83zarina83@mail.ru.

**Galimova Venera Uzbekovna** — Doctor of Medicine, Professor, 1-st Deputy Director, Federal State Budgetary Institution "The Russian Eye and Plastic Surgery Centre". 450075, Ufa, Zorge St., 67/1.

**Verzakova Irina Viktorovna** — Doctor of Medicine, Professor, Head of Radiodiagnosics and Radiotherapy Department with the Institute Course of Post Diploma Education of State Educational Institution of Higher Professional Education, "Bashkir State Medical University of the Russian Federation Ministry of Healthcare and Social Development". 450000, Ufa, Lenin St., 3.

**Gareyev Yevgeniy Musinovich** — PhD in Biology, Federal State Budgetary Institution "The Russian Eye and Plastic Surgery Centre". 450075, Ufa, Zorge St., 67/1. E-mail: 83zarina83@mail.ru.

**Karimova Zarina Khikmetullovna** — Post Graduated Student, Federal State Budgetary Institution "The Russian Eye and Plastic Surgery Centre". 450075, Ufa, Zorge St., 67/1. E-mail: 83zarina83@mail.ru.