

самым усиливая воспалительную реакцию и повреждение ткани почки [10].

Повышение уровня IL-8 было зарегистрировано в моче детей с пиелонефритом, и, возможно, это играет важную роль в инициации повреждения почек и рубцевания их паренхимы [11]. Сывороточный уровень IL-8 в нашем исследовании не был увеличен. Это доказывает, что, несмотря на важность данного цитокина в патогенезе начального повреждения почек, его роль в последующей эволюции поражения почечной паренхимы незначительна.

В настоящее время имеется необходимость в доступных и неинвазивных маркерах повреждения почек у детей с обструктивными уропатиями. Радионуклидная диагностика и экскреторная пиелография являются инвазивными и включают радиационное воздействие на ребенка. Увеличение содержания цитокинов в сыворотке в группе детей с обструктивным мегауретером по сравнению с рефлюксирующим предполагает возможность использования специфических цитокинов в качестве маркеров повреждения почечной паренхимы.

Роль цитокинов в повреждении почек при обструктивных уропатиях мало изучена. Учитывая наши результаты, мы считаем, что есть необходимость в проведении

дальнейших исследований с более многочисленными группами пациентов и более широким спектром определяемых цитокинов. Это необходимо для выяснения иммунологических механизмов, участвующих в повреждении почек у детей с обструктивными уропатиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernstein J., Arant B. S. J. «Urol». – 1992. – Vol. 148. – P. 1712–1714.
2. Eccles M. R., Bailey R. R., Abbot G. D., et al. Hum. Mol. Genet. – 1996. – № 5. – P. 1425–1429.
3. Eremin O., Sewell H. Oxford university press. The immunological basis of surgical practice. – London, 1992. – P. 48–49.
4. Gamble J. R., Harlan J. M., Klebanoff S. J., et al. Proc. natl. acad. sci USA. – 1987. – № 82. – P. 8667–8671.
5. Hirano T., Teranishi T., Lin B., et al. J. «Immunol». – 1987. – № 133. – P. 798–802.
6. Larrick J. W., Graham D., Toy K., et al. Blood. – 1987. – № 69. – P. 640–644.
7. Roberts J. A. J. «Urol». – 1992. – № 148. – P. 1721–1725.
8. Tallus K., Fluri O, Burman L. G., et al. Pediatr nephrol. – 1994. – № 8. – P. 280–284.

Поступила 24.10.2013

**А. В. МАЛЫШЕВ, В. Н. ТРУБИЛИН, С. М. МАККАЕВА,
С. В. ЯНЧЕНКО, З. Ж. АЛЬ-РАШИД, Ю. А. ГУСЕВ, Л. Ш. РАМАЗАНОВА**

АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

*ГБУЗ Краснодарская краевая клиническая больница № 1
им. проф. С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края,
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167; тел. 8 (861) 252-73-23*

В статье описываются изменения местного и общего состояния активности процессов свободнорадикального окисления у пациентов с помутнениями стекловидного тела при проведении витрэктомии. Всего было обследовано 35 пациентов, которым проведено оперативное лечение помутнений стекловидного тела. На фоне операции наблюдалась положительная динамика показателей свободнорадикального окисления: полное восстановление биохимических показателей в отдаленном послеоперационном периоде. Из осложнений отмечали развитие катаракты у части пациентов, которые дополнительно не получали антиоксидантной терапии. Проведение витрэктомии для удаления плавающих помутнений стекловидного тела улучшает состояние зрительных функций пациентов, одновременно демонстрируя достаточно высокую безопасность и эффективность.

Ключевые слова: стекловидное тело, помутнение, свободнорадикальное окисление, витрэктомия.

**A. V. MALYSHEV, V. N. TRUBILIN, S. M. MAKKAEVA, S. V. JANCHENKO,
Z. Zh. ALRASHID, Y. A. GUSEV, L. Sh. RAMAZANOVA**

STATE OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE SURGICAL TREATMENT OF VITREOUS FLOATING OPACITIES

*GBUZ Krasnodar regional clinical hospital № 1 prof. Ochapovsky ministry of health of the Krasnodar territory,
Russia, 350086, Krasnodar, May 1st str., 167; tel. 8 (861) 252-73-23*

The paper describes the development of the local and general statement of free radical oxidation in patients with vitreous opacities during vitrectomy. We examined 35 patients who underwent surgical treatment of vitreous opacities. We observed a positive dynamics of free radical oxidation after the operation: a full recovery of biochemical parameters in the late postoperative period. Among the

complications mentioned cataract development in some patients who did not receive antioxidant therapy. Vitrectomy improves the visual function and is supposed to be safe and efficient in patients with floating vitreous opacities.

Key words: corpus vitreous, opacities, free radical oxidation, vitrectomy.

Введение

Помутнения стекловидного тела (ПСТ) относятся к одному из наиболее распространенных видов глазной патологии у людей старшего возраста. Полагают, что у любого человека старше 50 лет в веществе стекловидного тела (СТ) наблюдаются инволюционные изменения, при этом их степень может значительно варьировать. В процессе естественного старения гель СТ разжижается, на фоне этого у 25–30% населения остаточные витреальные структуры сжимаются в размере и отделяются от прилежащей сетчатки с образованием т. н. задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ). Этот процесс играет ключевую роль в развитии многих глазных заболеваний, в том числе помутнений (деструкции) СТ [3].

Процесс разжижения СТ не только считается частью нормального процесса старения глаза, но и связывается с развитием витреоретинальной патологии. Установлено, что гиалуроновая кислота, являющаяся одним из основных компонентов структуры витреального геля, разлагается под действием свободных радикалов. Пусковым моментом, запускающим процесс разжижения СТ, который клинически проявляется в возникновении его деструкции, является изменение активности гиалуронидазы – фермента, который в естественных условиях поддерживает постоянство состава СТ [4]. Еще в 80-х гг. прошлого века Н. Hofmann и О. Schmut [5] изучили возможность деполимеризации гиалуроновой кислоты СТ крупного рогатого скота под действием супероксид-радикалов. Последующие экспериментальные работы убедительно доказали взаимосвязь между активацией свободнорадикального окисления (СРО) и разжижением СТ [9].

При развитии помутнений СТ наличие постоянно мелькающих перед глазом помех вызывает у многих пациентов значительный психологический дискомфорт. Следует отметить, что на сегодняшний день эффективных методов терапевтического лечения деструкции СТ не существует.

В последние годы появились новые работы отечественных и зарубежных авторов, описывающие тактику оперативного удаления помутнений СТ при помощи витрэктомии. Результаты оперативного лечения, по данным различных исследований, разнятся, но в целом хирургическое удаление деструктивных изменений СТ большинством авторов признается оправданным [9].

Цель – изучить состояние процессов свободнорадикального окисления при проведении оперативного лечения помутнений СТ.

Материалы и методы

Всего было обследовано 35 пациентов (35 глаз) в возрасте от 54 до 75 лет (средний возраст составил $65,2 \pm 10,3$ года) с помутнениями СТ (ПСТ). Распределение обследованных пациентов по половому признаку было приблизительно равномерным: 16 женщин (45,7%) и 19 мужчин (54,3%). К основным этиологическим факторам развития ПСТ относились: миопия высокой степени (10 пациентов, 28,6%), воспалительные заболевания глазного яблока (8 паци-

ентов, 22,7%), атеросклероз (6 пациентов, 17,3%), системная сосудистая патология (4 пациента, 11,4%). У 7 пациентов (20%) выявить причину развития ПСТ не удалось. Длительность заболевания варьировала от 4 месяцев до 12 лет.

Пациентам была выполнена субтотальная витрэктомия по стандартной методике с применением инструментов калибра 23–25 G. В зависимости от проводимого лечения все больные методом случайной выборки были разделены на 3 группы. В I группе (n=12) при проведении операции использовались стандартные сбалансированные солевые растворы (Balanced Salt Solution – BSS) и не проводилось дополнительного назначения антиоксидантных препаратов per os; во II группе (n=11) при проведении оперативного вмешательства использовались BSS, дополнительно обогащенные введением антиоксидантов (глутатиона) – BSS plus; в III группе (n=12) в послеоперационном периоде дополнительно per os назначались антиоксидантные препараты сроком на 3 месяца.

Методы обследования пациентов помимо традиционной офтальмологической диагностики включали УЗИ глазного яблока с помощью прибора P-37-11 (фирма «Paradigm Medical Industries», США). Кроме того, всем пациентам проводились биохимические исследования сыворотки крови и слезной жидкости. Активность процессов СРО оценивалась по показателям концентрации гидропероксидов (ГП) и продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), и уровень антиоксидантной защиты – по значениям общей антиокислительной активности (АОА) и активности супероксиддисмутазы (СОД). Биохимические исследования выполняли до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев от ее проведения.

Концентрацию ГП измеряли по методу D. T. Organisciak и W. K. Noell [6]. Принцип метода основан на специфической реакции взаимодействия ГП с восстановленным глутатионом, катализируемой глутатионпероксидазой. Содержание ГП для сыворотки крови выражали в наномолях на 1 л (нмоль/л), для слезной жидкости – в наномолях на 1 мл (нмоль/мл). Содержание ТБК-АП в сыворотке крови и слезной жидкости измеряли спектрофотометрически по методу А. И. Арчакова и соавт. [1] и выражали для сыворотки крови в наномолях на 1 мл жидкости (нмоль/мл) и для слезной жидкости – в микромолях на 1 мл жидкости (мкмоль/мл). Антиокислительную активность измеряли хемилюминесцентным методом в системе «гемоглобин – пероксид водорода – люминол» по методу Ю. О. Теселкина и соавт. [2] и выражали в микромолях аскорбата на 1 литр (μмоль аскорбата/л). Активность СОД измеряли с помощью системы «ксантинооксидаза – ксантин – нитросиний тетразолий» по методу Y. Sun и соавт. [8], выражали в условных единицах (U) на 1 мг белка для всех исследуемых жидкостей.

В группу контроля было включено 20 пациентов, сопоставимых по возрастным и половым критериям с основной группой, не имеющих показаний к оперативному лечению витреальной полости.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ статистического анализа «AnalystSoft, BioStat 2007».

Результаты и обсуждение

Основной жалобой пациентов на момент обращения к врачу являлось наличие постоянно мелькающих мушек, точек и линий перед глазами, которые вызывали значительный зрительный дискомфорт. При исследовании остроты зрения с максимальной коррекцией отмечалось уменьшение показателей визометрии в среднем на 20% по сравнению с нормой, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,001$). При проведении офтальмологического обследования, в частности, биомикроскопии задних сред глаза с широким зрачком, в СТ определялись подвижные помутнения различной формы и степени интенсивности, в части случаев – ЗОСТ (тотальная или субтотальная). Для уточнения характера возникших нарушений всем пациентам с ПСТ проводилось УЗИ глазного яблока и орбиты, которое позволило выявить наличие ЗОСТ у подавляющего большинства пациентов (29 человек; 82,9%) (табл. 1).

Из сопутствующей патологии глаза у 5 пациентов отмечали наличие начальных субкортикальных помутнений хрусталика, которые не влияли на остроту зрения. Кроме того, при проведении обратной офтальмоскопии на фоне максимального мириаза практически у половины больных отмечали наличие дегенеративных изменений различной степени выраженности либо в центральной зоне (6 человек; 17,1%), либо и на периферии сетчатки (12 человек; 34,3%) (табл. 1).

Дооперационное обследование пациентов с ПСТ показало изменение уровня свободных радикалов в слезной жидкости по сравнению с группой контроля: показатели ГП и ТБК-АП превышали значения группы контроля в среднем в 2 и в 3,5 раза соответственно, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,001$). При этом уровень АОА и СОД достоверно не отличался от показателей нормы ($p > 0,05$) (табл. 2). При исследовании сыворотки крови до операции значимых изменений биохимических показателей не отмечалось – все значения соответствовали таковым в группе контроля ($p > 0,05$) (табл. 3).

В результате проведенного оперативного лечения все пациенты отметили полное исчезновение плавающих помутнений в поле зрения. В ходе проведения операции, а также при обследовании в раннем и отдаленном послеоперационных периодах значимых для

зрительной функции осложнений (отслойки сетчатки, гипотонии, увеита, эндофтальмита и т. д.) выявлено не было.

После проведения оперативного вмешательства в ранние сроки (через 1 неделю) острота зрения оставалась практически без изменений во всех группах и достоверно отличалась от показателей группы контроля ($p < 0,001$). В отдаленном периоде послеоперационного наблюдения во II группе острота зрения с максимальной коррекцией увеличивалась в 1,3 раза (на 25%) по сравнению с исходными данными и не отличалась от значений нормы ($p > 0,05$); у пациентов I и III групп также отмечалось незначительное повышение показателей визометрии, при этом сохранялась достоверная разница по отношению к группе контроля ($p < 0,05$). Ухудшения остроты зрения не отмечено ни в одном случае. Несмотря на отсутствие у некоторых больных достоверного повышения остроты зрения, все пациенты отметили улучшение качества зрения. Также в отдаленные сроки после оперативного вмешательства оценивалась частота развития/прогрессирования катаракты в различных группах. Прогрессирование катаракты не наблюдалось у пациентов II группы, в I группе отмечалось увеличение частоты катаракты в 3 раза (с 16,7% до 50%), в III группе – в 2,5 раза (с 16,7% до 41,7%).

В раннем послеоперационном периоде у пациентов I и III групп в слезной жидкости концентрации ГП и ТБК-АП, несмотря на значительное снижение (в среднем на 30% по сравнению с исходными данными), оставались достоверно повышенными по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). Такие изменения происходили на фоне истощения активности факторов антиоксидантной защиты: они уменьшались в среднем в 2 раза по сравнению с исходными данными и достоверно отличались от уровня нормы ($p < 0,001$). У пациентов II группы, с дополнительным интраоперационным применением антиоксидантов, отмечалось снижение уровня образования свободных радикалов (ГП и ТБК-АП) до значений нормы ($p > 0,05$). Нормализация концентрации ГП и ТБК-АП наблюдалась на фоне сохранения высокой активности АОА и СОД, которые соответствовали показателям группы контроля ($p > 0,05$). В отдаленном послеоперационном периоде показатели активности образования свободных радикалов и факторов антиоксидантной защиты слезной жидкости во всех группах не отличались от значений группы контроля ($p > 0,05$) (табл. 2).

При исследовании в сыворотке крови показателей активности образования свободных радикалов – ГП и ТБК-АП – в послеоперационном периоде не отмечалось

Таблица 1

Частота встречаемости сопутствующей патологии сетчатки (дистрофические изменения) или СТ (ЗОСТ)

Группы пациентов	Дистрофические изменения в центральной зоне сетчатки		Дистрофические изменения на периферии сетчатки		ЗОСТ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=12)	3	25	2	16,7	10	83,3
II группа (n=11)	1	9,1	6	54,5	11	100
III группа (n=12)	2	16,7	4	33,3	8	66,7

Примечание: n – количество пациентов.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей слезной жидкости у пациентов с ПСТ при проведении витрэктомии (M±m)

Биохимические показатели	I группа (n=12)			II группа (n=11)			III группа (n=12)			Контроль (n=20)
	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	
ГП (нмоль/мл)	74,5±3,6*	50,4±3,2*	35,3±2,8***	73,1±3,6*	42,2±1,9***	41,5±2,4***	68,7±2,6*	48,8±2,6*	40,4±1,8***	36,0±2,1
ТБК-АП (мкмоль/мл)	1,96±0,14*	1,88±0,06*	0,52±0,08***	2,12±0,1*	0,88±0,14**	0,62±0,25***	2,0±0,17*	1,95±0,19*	0,66±0,14***	0,57±0,05
АОА (μмоль аскорбата/л)	135±19***	75±18**	122±16***	161±20***	148±17***	129±16***	157±15***	79±11**	144±25***	140±22
СОД (U/мл)	125,1±11,7***	65,2±12,9**	95,2±13,5***	98,3±12,5***	112,7±16,2***	96,8±12,4***	128,2±11,0***	67,1±9,6**	132,4±12,8***	114,6±14,2

Примечание: n – количество пациентов, ГП – гидропероксидазы, ТБК-АП – продукты, активные при реакции с тиобарбитуровой кислотой, АОА – общая антиокислительная активность, СОД – супероксиддисмутаза, * – p<0,001; ** – p<0,05; *** – p>0,05 – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными в группе контроля.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с ПСТ при проведении витрэктомии (M±m)

Биохимические показатели	I группа (n=12)			II группа (n=11)			III группа (n=12)			Контроль (n=20)
	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	
ГП (нмоль/л)	670±74**	638±55**	560±48**	722±80**	685±80**	670±44**	702±78**	665±62**	610±52**	590±45
ТБК-АП (нмоль/мл)	4,2±0,36**	4,12±0,5**	3,94±0,24**	4,3±0,48**	4,02±0,22**	3,82±0,14**	4,15±0,28**	3,76±0,32**	3,32±0,16**	3,43±0,23
АОА (μмоль аскорбата/л)	1308±46***	855±74*	1279±54**	1232±46**	1060±65**	1156±76**	1125±66**	1315±48**	1118±55**	1202±75
СОД (U/мг белка)	18,4±1,6**	13,6±1,4*	15,8±2,2*	21,6±1,5**	22,0±1,8**	21,4±1,2**	19,5±1,1**	21,4±2,3**	17,2±1,9**	20,8±2,5

Примечание: n – количество пациентов, ГП – гидропероксидазы, ТБК-АП – продукты, активные при реакции с тиобарбитуровой кислотой, АОА – общая антиокислительная активность, СОД – супероксиддисмутаза, * – p<0,05; ** – p>0,05 – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными в группе контроля.

достоверной разницы по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$). Уровень АОА и СОД в раннем послеоперационном периоде в I группе, не получавшей дополнительно антиоксидантной терапии, достоверно снижался по отношению к норме ($p < 0,05$); при этом в II и III группах, напротив, несмотря на колебания по отношению к первоначальным данным, соответствовал нормальным значениям ($p > 0,05$). При измерении в отдаленном послеоперационном периоде все показатели антиоксидантного состояния сыворотки крови не отличались от значений группы контроля (табл. 3).

В настоящее время в связи с развитием новых хирургических технологий и усовершенствованием техники витрэктомии пациенты с ПСТ все чаще подвергаются оперативному лечению. При этом большинство офтальмологов достаточно консервативно относятся к возможности проведения подобных операций и связывают ее с последующим возникновением большого числа осложнений. Данные различных авторов, опубликованные в последнее время, опровергают устоявшийся тезис о высокой опасности полостных операций на глазном яблоке при лечении ПСТ [7]. Однако недооценивать потенциальную опасность любого хирургического вмешательства также представляется не совсем правильным. В этой связи, на наш взгляд, большое значение приобретает глубокое изучение механизмов, лежащих в основе развития деструктивных изменений СТ, а также в возникновении осложнений после оперативного вмешательства, в частности катаракты.

В нашем исследовании показано, что ПСТ сопровождаются прежде всего местными изменениями активности образования СРО. При этом биохимические показатели сыворотки крови не претерпевают заметных изменений как при развитии ПСТ, так и на фоне оперативного вмешательства. Все это позволяет предположить, что деструкция СТ вызывает прежде всего локальные изменения СРО и, следовательно, требует прежде всего проведения местного лечения.

Анализируя результаты собственных исследований, мы хотим отметить положительное влияние хирургического лечения ПСТ на состояние СРО, достигаемое в отдаленном послеоперационном периоде. После временного дисбаланса в системе образования и дезактивации свободных радикалов, вызванных самой операционной травмой, спустя 6 месяцев все показатели местного антиоксидантного статуса соответствовали значениям нормы. Оптимальным с точки зрения функциональных результатов (прогрессирование катаракты, острота зрения) мы считаем интраоперационное применение BSS, содержащих антиоксиданты (в нашем случае – глутатион). В группе пациентов, получавших данный вид BSS, отмечены также наиболее благоприятные изменения местного антиоксидантного статуса в раннем послеоперационном периоде: снижение процессов образования свободных радикалов и сохранение высокой активности факторов антиоксидантной защиты.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Развитие процесса деструктивных изменений стекловидного тела сопровождается изменением процессов свободнорадикального окисления тканей глазного яблока, что проявляется в повышении уровня гидропероксидов и продуктов пероксидации, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой в слезной жидкости.

2. Проведение витрэктомии при помутнениях стекловидного тела с помощью современных микроинвазивных методик приводит к улучшению зрительных функций и нормализации антиоксидантного статуса глазного яблока, одновременно демонстрируя высокую безопасность и эффективность.

3. Дополнительное применение во время хирургического удаления помутнений стекловидного тела средств антиоксидантной защиты обеспечивает оптимальные функциональные результаты и положительно влияет на местное состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И., Девиченский В. М., Карузина И. И., Ивков Н. Н., Александрова Т. А., Доронин П. П., Сорокина М. М. Влияние концентрации буфера на скорость реакций электронного переноса в микросомах печени // Биохимия. – 1968. – Т. 33. – С. 479.
2. Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В., Любитский О. В., Клебанов Г. И., Владимиров Ю. А. Измерение антиоксидантной активности сыворотки крови с помощью системы «гемоглобин – перекись водорода – люминол» // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т. 44 (1). – С. 70–76.
3. Bishop P. N. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel // Prog. retin. eye. res. – 2000. May. – № 19 (3). – P. 323–344.
4. Deguine V., Menasche M., Ferrari P., Fraisse L., Pouliquen Y., Robert L. Free radical depolymerization of hyaluronan by Maillard reaction products: role in liquefaction of aging vitreous // Int. j. biol. macromol. – 1998. Feb. – № 22 (1). P. 17–22.
5. Hofmann H., Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate // Albrecht. von. graefes. arch. klin. exp. ophthalmol. – 1980. – № 214 (3). – P. 181–185.
6. Organisciak D. T., Noell W. K. Hereditary retinal dystrophy in the rat: lipid composition of debris // Experimental. eye. research. – 1976. – V. 22 (2) – P. 101–113.
7. Schulz-Key S., Carlsson J. O., Crafoord S. Longterm follow-up of pars plana vitrectomy for vitreous floaters: complications, outcomes and patient satisfaction // Acta. ophthalmol. – 2011. Mar. – № 89 (2). – P. 159–165.
8. Sun Y., Oberley L. W., Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase // Clin. chem. – 1988. – V. 34. – P. 497–500.
9. Ueno N. Changes in vitreous structure caused by oxygen free radicals. Nihon ganka gakkai zasshi. – 1995. Dec. – № 99 (12). – P. 1342–1360.

Поступила 11.02.2014