

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХИТОЗАНА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

*И.Н. Большаков, В.В. Кузовников, В.В. Гарькавенко, В.И. Лазаренко,  
А.Э. Али-Риза, Д.Г. Чанчиков, О.В. Осипова*

Красноярская государственная медицинская академия, Красноярск,  
E-mail: bolin@siberianet.ru; kuzovnik@mail.ru

Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница, Красноярск

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CHITOSAN APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY

*I.N. Bolshakov, V.V. Kuzovnikov, V.V. Garkavenko, V.I. Lazarenko,  
A.E. Ali-Risa, D.G. Chanchikov, O.V. Osipova*

Krasnoyarsk state medical academy, Krasnoyarsk,  
E-mail: bolin@siberianet.ru; kuzovnik@mail.ru

Krasnoyarsk regional ophthalmologic clinical hospital, Krasnoyarsk

### ABSTRACT

Experimental morphological research of influence of combined hydrogel solution of the chitosan entered in Tenon's space of rabbits eyes was investigated, and also clinical influence of the hydrogel solution at patients with dystrophic diseases of eyes was investigated.

Для стабилизации гемодинамики, улучшения обменных процессов в заднем отделе глаза и улучшения зрительных функций при разнообразных дистрофических заболеваниях глаз применяются различные ауто-, алло-, ксенопластические, синтетические материалы в виде имплантатов, взвесей и суспензий, вводимые в теноновое пространство глаза.

В результате такого введения, по данным экспериментальных исследований, на поверхности эписклеры образуется рыхлый регенерат с хорошо развитой сосудистой сетью, активизируются перивазальные хориоидоэписклеральные анастомозы (vasa vasorum arteriarum ciliarium longarum et brevium atque venarum vorticosarum).

Экспериментальная часть работы проведена на 10 кроликах (самцы и самки) породы шиншилла массой 2,5–3 кг. Кроликам под внутривенным тиопенталовым наркозом в теноново пространство глаза вводят с помощью канюли 0,3–0,5 мл водорастворимого 8%-ного высокоочищенного гидрогелевого раствора соли хитозана со степенью деацетилирования 94–98%, молекулярной массой 100–700 kDa, включающего сложную рецептуру, содержащую сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны, факторы роста. Кроликов выводят из опыта через 5 и 7 недель после имплантации полимера. Глаза фиксируют в нейтральном 10%-ном формалине, заливают в парафин, готовят серийные срезы, окрашенные гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону.

Через 5 недель после имплантации в теноновом пространстве глаза, в месте дислокации биополимера, отмечалась сформированная грануляционная ткань, постепенно трансформировавшаяся в волокнистую структуру, содержащую большое количество новообразованных сосудов капиллярного типа с хаотичным расположением коллагеновых волокон. В периферических участках отмечены процессы переориентации и упорядоченного расположения волокон рубца, которые становились ориентированными параллельно склеральным. Отмечена почти полная резорбция имплантата.

Через 7 недель после имплантации над склерой располагался рубец, состоявший из прослоек рыхлой соединительной ткани, перемежающихся с пучками

коллагеновых волокон, сохраняющих параллельную ориентацию относительно склеры. Количество клеточных элементов и васкуляризация оставались высокими. При этом наблюдалось утолщение склеры от  $469,85 \pm 9,6$  мкм в здоровом парном глазу до  $2841,5 \pm 10,05$  мкм на 7-й неделе в оперированном глазу.

В клинике комбинированный стерильный гидрогелевый раствор применялся у пациентов с прогрессирующей близорукостью, центральной атеросклеротической хориоретинопатией, глаукомой с нестабилизированными зрительными функциями (этап регистрации разработки, ограниченных клинических испытаний и сертификации изделия медицинского назначения "БОЛ-ХИТ" в Росздраве).

Пациентам вводят в теноново пространство, в ниже-наружном квадранте, ретробульбарно, с помощью канюли 1,0 мл препарата "БОЛ-ХИТ", содержащего водорастворимый 2%-ный гидрогелевый раствор соли хитозана со степенью деацетилирования 94–98%, молекулярной массой 100–700 kDa, содержащий сложную рецептуру ("Способ укрепления склеры". Положительное решение по заявке на изобретение, МПК<sup>7</sup> А61 К31/722, 31/728, 47/02, приоритет № 2004120228 (021704) от 01.07.04). В послеоперационном периоде в качестве стандартной противовоспалительной терапии больные получают капли: Sol. Dexamethasoni 0,1%, Sol. Cipromedi 0,3%, парабульбарно: Sol. Dexamethasoni 2 mg, Sol. Gentamycini sulfatis 4% – 0,5 ml, в течении 7 дней.

У пациентов определялись острота зрения, порог чувствительности зрительного нерва, проводилась биомикроскопия, офтальмоскопия, биометрия, рефрактометрия, электроретинография, тонография, тонометрия, периметрия, исследование центрального поля зрения, реоофтальмография с холодной пробой, до операции, после операции (при выписке), через 1, 3 и 6 месяцев.

По описанной выше методике было пролечено 3 пациента с прогрессирующей близорукостью (1 мужчина и 2 женщины) в возрасте от 16 до 25 лет. Ближайшие и отдаленные результаты показали эффективность предлагаемого лечения. В представленной табл. 1 прослеживается положительная динамика средних электрофизиологических показателей и зрительных функций глаза.

Из табл.1 видно, что уже через несколько дней после операции повышается острота зрения без коррекции и с коррекцией, уменьшается рефракция глаза, расширяются границы полей зрения, повышается чувствительность зрительного нерва, повышается амплитуда волн а и b электроретинографии, увеличивается реографический коэффициент и пульсовой объем, остальные параметры изменяются незначительно. Эти изменения указывают на повышение чувствительности сетчатки вследствие усиления кровотока, причем прирост этих параметров продолжается через месяц после операции и значения их сохраняются на протяжении 6 месяцев наблюдения, стабильными остаются также рефракция и переднезадний размер (биометрия) глаза.

С центральной атеросклеротической хориоретинопатией по описанной выше методике было пролечено 7 пациентов (3 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 64 до 75 лет. В табл. 2 прослеживается положительная динамика средних электрофизиологических показателей и зрительных функций глаза и подтверждается эффективность проведенного лечения.

Из табл. 2 видно, что уже через несколько дней после операции повышается острота зрения без коррекции и с коррекцией, при этом рефракция глаза практически не меняется, расширяются границы полей зрения, повышается чувствительность зрительного нерва, повышается амплитуда волн а и b электроретинографии, увеличивается реографический коэффициент и пульсовой объем, остальные параметры изменяются незначительно. Эти значения указывают на сохранение достигнутых после операции показателей зрительных функций, уровня внутриглазного кровообращения и внутриглазной гидродинамики к 6 месяцу после операции, Полученный результат остается стабильным на протяжении 6 месяцев после операции.

С нестабилизированной глаукомой было пролечено 15 больных (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 66 до 76 лет. По представленным в табл. 3 данным прослеживается стабилизация показателей зрительных функций, электрофизиологических показателей и гидродинамики оперированных глаз.

**Таблица 1.** Результаты исследований больных с прогрессирующей близорукостью в различные сроки

Показатели	Средние электрофизиологические показатели				
	до лечения	после операции	через 1 месяц после операции	через 3 месяца после операции	через 6 месяцев после операции
Острота зрения без коррекции	0,2±0,15	0,26±0,22	0,34±0,25	0,33±0,23	0,34±0,2
Рефракция, диоптрии	-11,17±5,4	-11,58±5,4	-10,45±5,7	-10,44±5,5	-10,43±5,6
Острота зрения с коррекцией	0,67±0,18	0,63±0,19	0,78±0,14	0,79±0,17	0,78±0,15
Биометрия, мм	27,25±1,7	27,18±1,7	27,16±1,8	27,17±1,7	27,17±1,8
Среднее отклонение чувствительности нерва от возрастной нормы	-6,6±3,6	-5,1±1,6	-3,3±2,1	-3,1±1,8	-3,2±1,1
Сумма градусов периферических полей зрения, градусы	429±33	448±9	460±12	463±14	462±10
Порог чувствительности зрительного нерва, мА	210±26	227±37	210±32	207±24	209±21
Электроретинография волна а, мА	46±18	63±25	72±15	70±20	73±21
Электроретинография волна b, мА	153±51	175±38	198±41	195±36	196±34
Истинное внутриглазное давление	8±1	9±2	7±1	8±2	7±2
Легкость оттока мм <sup>3</sup> /мин/мм рт. ст	0,16±0,08	0,19±0,09	0,18±0,07	0,21±0,10	0,17±0,09
Реографический коэффициент	1,0±0,13	1,6±0,7	1,4±0,9	1,5±0,6	1,4±0,3
Пульсовой объем по Кедрову	7,3±0,91	11,4±5,2	12,7±2,1	11,1±1,7	11,8±2,7

**Таблица 2.** Результаты исследований больных центральной атеросклеротической в различные сроки

Показатели	Средние электрофизиологические показатели			
	до лечения	7 дней после операции	через 1 месяц после операции	через 6 месяцев после операции
Острота зрения без коррекции	0,12±0,02	0,14±0,04	0,19±0,07	0,31±0,22
Рефракция, диоптрии	1,0±0,48	0,75±0,5	1,0±0,37	1,44±0,5
Острота зрения с коррекцией	0,26±0,06	0,37±0,06	0,43±0,13	0,59±0,27
Биометрия, мм	23,1±1,37	23,1±1,34	23,3±1,8	23,21±1,35
Сумма градусов периферических полей зрения, градусы	350±61	427±12	441±7	458±4
Порог чувствительности зрительного нерва, мА	271±31	270±36	288±72	280±23
Электроретинография волна а, мА	54±15	60±12	50±19	55±24
Электроретинография волна b, мА	150±33	150±27	161±12	155±46
Истинное внутриглазное давление, мм.рт.ст.	14,7±1,4	14,2±2,3	14,5±0,8	15±1,3
Легкость оттока, мм <sup>3</sup> /мин/мм рт. ст	0,17±0,04	0,18±0,04	0,2±0,03	0,15±0,11
Реографический коэффициент, промилль	1,26±0,49	2,47±0,27	2,24±0,73	2,38±0,18
Пульсовой объем по Кедрову, у.е.	8,8±3,59	17,87±1,97	16,3±5,28	17,2±1,72

**Таблица 3.** Результаты исследований больных нестабилизированной формой глаукомы

Показатели	Средние электрофизиологические показатели				
	до лечения	через 10 дней	через 1 месяц после операции	через 3 месяца после операции	через 6 месяцев после операции
Острота зрения без коррекции	0,15±0,25	0,18±0,15	0,17±0,11	0,15±0,19	0,16±0,18
Острота зрения с коррекцией	0,21±0,18	0,24±0,12	0,24±0,15	0,25±0,12	0,24±0,14
Сумма градусов периферических полей зрения, градусы	254±33	265±29	280±0,24	284±0,26	281±0,20
Порог чувствительности зрительного нерва, мА	362±26	360±28	340±20	310±21	315±23
Внутриглазное давление, мм рт. ст.	22,51±1,95	23,12±2,10	22,11±1,84	22,10±1,12	22,12±2,11
Истинное внутриглазное давление, мм рт. ст.	18,21±1,51	19,01±2,10	18,02±1,12	18,18±1,41	18,11±1,16
Легкость оттока, мм <sup>3</sup> /мин/мм рт. ст	0,13±0,08	0,12±0,12	0,14±0,09	0,13±0,07	0,13±0,17
Коэффициент Беккера	145±14	158±16	136±13	132±12	139±15
Реографический коэффициент	1,17±0,13	1,26±0,11	1,30±0,13	1,22±0,09	1,20±0,07
Пульсовой объем по Кедрову	7,3±0,91	8,40±2,21	8,75±1,25	8,83±1,10	8,43±1,7

Из табл. 3 видно, что уже через несколько дней после операции повышается острота зрения без коррекции и с коррекцией, расширяются границы полей зрения, увеличивается реографический коэффициент и пульсовой объем, порог чувствительности зрительного нерва, остальные параметры изменяются незначительно. Эти изменения указывают на повышение чувствительности зрительного нерва вследствие усиления кровотока, причем прирост этих параметров продолжается через месяц после операции и значения их сохраняются на протяжении 6 месяцев наблюдения, стабильными остаются также показатели гидродинамики.