

Учитывая, что в современных условиях существуют определенные проблемы в заборе донорского материала, а потребность в пластическом материале высока, разработка новых методов длительной консервации тканей в офтальмохирургии имеет не только социальное, но и определенное оборонное значение.

Поздеева Н.А., Паштаев Н.П.

**РАЗРАБОТКА
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОЙ МОДЕЛИ
ИРИДО-ХРУСТАЛИКОВОЙ ДИАФРАГМЫ
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОЧЕТАННОЙ
ПАТОЛОГИИ РАДУЖКИ И ХРУСТАЛИКА**

Библиография:

1. Филатов В.П. Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия // М.: Медгиз, 1945. – С.232.
2. Роцин В.П. Пересадка роговицы, консервированной в условиях комнатной температуры // Здоровоохранение Казахстана. – 1943. – С.38-43.
3. Абрамов В.Г., Маркичева Н.А. Использование пчелиного меда для консервации роговицы // В кн.: Тез. докл. междунар. конф. по кератопластике и кератопротезированию. – Одесса, 1972. – С.57-58.
4. Kuwabara V. Heterotransplantation of corneas // Amer. Ophthal. – 1962. – Vol.53. – №6. – P.911.
5. Шершевская О.И. К вопросу о формализации кератопластического материала // Тр. 3-го съезда глазных врачей Украины. – 1959. – С.235.
6. Горгиладзе Т.У. Результаты оптической послойной пересадки роговицы // В кн.: Тезисы докл. II съезда офтальмологов Казахстана. – Алма-Ата, 1983. – С.377-378.
7. Савушкина Н.М. Новый метод консервации роговых оболочек // Тр. Куйбышев мед. ин-та. – Куйбышев, 1962. – Т. 21. – С.275-276.
8. Стукалов С.Е., Болдырев В.П. Пересадка роговицы, консервированной методом замораживания с контролем в культуре ткани // В кн.: Тез. докл. международной конф. по кератопластике и кератопротезированию. – Одесса, 1978. – С.78-79.
9. Протасов А.И. Пересадка роговицы, длительно консервированной глубоким замораживанием (эксперим. исследования и клинич. наблюдения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Куйбышев, 1969. – 23с.
10. Gunther. Анализ успехов и неудач при послойной и сквозной пересадке роговой оболочки // В кн.: Проблемы пересадки роговой оболочки. – Киев, 1966. – С.37-45.
11. Гольдфельд Н.Г. Наша модификация метода высушивания и иссечения трансплантата из роговицы донора при частичной послойной кератопластике // Тр. ин-та Перм. мед. ин-т. – 1967. – Т.67. – Вопросы офтальмологии. – Вып.3. – С.183-192.
12. Степанов В.К. Изучение метода длительной консервации роговой оболочки силикодегидратацией (клинико-лабораторные исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Куйбышев, 1972. – 16с.
13. Малов В.М., Степанов В.К., Иванов Д.В. // Ерошевские чтения. – Самара, 2002. – С.237-240.
14. Ерошевский Т.И., Яхина Н.М. О глазных банках для целей кератопластики // Вестник офтальмологии. – 1975. – №4. – С.60-63.
15. Подопригора Р.Н. Пересадка роговой оболочки, консервированной в условиях гипербарической оксигенации при гипотермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Куйбышев, 1985. – 18с.
16. Лазаренко Ф.М. Закономерности роста и превращения тканей и органов в условиях культивирования (имплантации) их в организме // М.: Медгиз, 1959. – С.400.
17. Трубина О.М. Клинико-экспериментальное обоснование использования аорты для пластики склеры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2000. – 23с.
18. Джавришвили Г.В. Современные аспекты хирургического лечения ожоговых бельм // Автореф. дис. ... д.м.н., – Москва, 2004. – 50с.

Разработана новая конструкция ИХД для реабилитации пациентов с обширными дефектами радужной оболочки в сочетании с афакией или катарактой. На основании экспериментальных исследований доказана физико-химическая и медико-биологическая безопасность предлагаемых конструкций.

Для реабилитации пациентов с обширными дефектами радужной оболочки в сочетании с афакией или катарактой исследователи многих стран в последние годы отдают предпочтение одновременной коррекции обоих видов патологии с использованием искусственных иридо-хрусталиковых диафрагм (ИХД). В нашей стране и за рубежом предложено несколько моделей ИХД: из жесткого материала (ПММА) с окрашенной гапстикой [11-14]; эластичные сборные, но более громоздкой конструкции [3-7, 10], требующие больших разрезов для имплантации и обязательной шовной фиксации к склере при отсутствии неповрежденного капсулярного мешка. Кроме того, большой диаметр конструкций приводит к контакту ИХД с реактивными структурами глаза на большом протяжении и, следовательно, может вызывать повышенную воспалительную послеоперационную реакцию глаза.

Целью наших экспериментальных исследований явилась разработка ИХД новой конструкции, монолитной, эластичной, универсальной по возможным способам имплантации в зависимости от степени повреждения анатомии переднего сегмента глаза, адаптированной к хирургии малых разрезов, уменьшающей интра- и послеоперационные осложнения.

Для этого необходимо решить следующие задачи:

- Создать универсальную модель ИХД с использованием перспективных полимерных материалов.
- Обеспечить цветовую гамму ИХД.
- Изучить физико-химические свойства материала.
- Определить биосовместимость материала.

- Исследовать адаптационные свойства глаз при имплантации ИХД в эксперименте.

В ходе экспериментальных исследований были оценены физико-химические (изучение физико-механических свойств, санитарно-химические исследования) и медико-биологические (имплантация фрагмента ИХД в глаз кролика с последующей биомикроскопией, электронной микроскопией и гистологическими исследованиями) качества новой ИХД.

Разработка новой модели

Искусственная ИХД монолитной диско-видной формы из эластичного материала на основе олигомеров метакрилового ряда имеет оптическую и гаптическую части (рис.1). Гаптическая часть выполнена в виде окрашенного кольца с внутренним диаметром 3,8 и внешним 10,0 мм, с расположенными на периферии равноудаленными друг от друга опорными дугообразными замкнутыми элементами в виде окончаний фигуры асимметричной относительно оси вращения «пятиконечной звезды», с вершинами в пределах окружности диаметром 13,5 мм. Выбор данной модели обусловлен анатомической моделью глаза, созданной самой природой, т.е. в модели использован подвешивающий эффект цинновых связок, удерживающих хрусталик в правильном положении. Однако большое количество искусственных цинновых связок могло вызвать постоянное раздражение цилиарной зоны глаза и привело бы к вялотекущим увеитам. Малое их количество не выполняло достаточной поддерживающей функции, что способствовало прогибанию или даже дислокации ИХД. Точное анатомическое следование форме цинновых связок в виде простых отростков по периферии кольцевидной гаптической части также не давало необходимой жесткости фиксации ИХД. Поэтому было решено добавить жесткость в соединение опорных элементов с внешним диаметром кольцевидной гаптики за счет объединения двух «отростков» в местах фиксации. Угол наклона опорных элементов позволяет уменьшить жесткость конструкции и дает возможность ротации ИХД в сторону, противоположную наклону опорных элементов. Кроме того, он позволяет диафрагме адаптироваться к размеру глаза пациента за счет легкого прогибания кончиков этих элементов во фронтальной плоскости. Такое количество опорных элементов обеспечивает хорошую самоцентрацию ИХД, является минимальным

и достаточным по всем перечисленным параметрам. Наличие пяти опорных элементов позволяет равномерно распределить на все кончики механическое давление на цилиарную зону глаза и, соответственно, уменьшить давление в каждой имеющейся точке. Кончики опорных элементов ограничивают контакт ИХД с реактивными структурами глаза (рис.2). Окончания опорных элементов не столь остры, как кажется на первый взгляд, имеют шарообразные концы, которые хорошо видны при большом увеличении. При имплантации это позволяет раскрываться эластичной ИХД внутри глаза при сохранной задней капсуле, не повреждая ее окончаниями опорных элементов (рис.3). Эластичность и конструкция модели позволяют срезать опорные элементы гаптической части и имплантировать диафрагму в интактный капсулярный мешок после предварительной экстракции катаракты (рис.4). Диаметр оптической части является оптимальным для последующего наблюдения за задним отрезком глаза, а также лазерного или хирургического лечения, позволяет пациенту иметь хорошую остроту зрения без дополнительного диафрагмирования.

Технология изготовления

Искусственные иридо-хрусталиковые диафрагмы производит Нижегородское ООО «Репер-НН». Способ изготовления линзы: фотохимическое отверждение методом фронтальной полимеризации фотополимеризующей композиции (ФПК). Материал ИХД – гидрофобный пространственно-сшитый полимер на основе полиоксипропилена. Фотополимеризующая композиция, используемая для изготовления ИХД, представляет собой многокомпонентную смесь, состоящую из олигомеров и мономеров метакрилового ряда, способных к полимеризации под действием ультрафиолетового излучения.

В качестве красителей применяются неорганические пигменты, устойчивые к свету, температурному воздействию (до 150-300°C), воде, кислотам, щелочам. Получено более 40 оттенков цвета гаптической части ИХД. Однако в практике достаточно использовать 12 оттенков 4 основных цветов (коричневого, серо-голубого, зелено-коричневого, зелено-голубого).

Полученная ИХД является сборной по использованию ФПК с различными механическими свойствами, но монолитной по конструкции. ИХД обладает памятью формы и хорошими

релаксационными свойствами при разворачивании в глазу.

Физико-химические исследования

Физико-химическая оценка предполагает изучение физико-механических свойств материала и изделия и санитарно-химическое исследование. Методы физико-химического анализа в большинстве своем не имеют пороговых значений, так как идет определение качественного и количественного состава материала изделия.

Исследование материала и готовых ИХД включало несколько показателей: определение коэффициента преломления материала, его удельного веса и разрешающей способности, светопропускаемости материала, веса ИХД в воздухе и во влаге передней камеры, наличия свободных радикалов в матрице полимера методом электронно-парамагнитного резонанса, изучение эластичности и прочности, качества обработки поверхности готовых ИХД.

Показатель преломления материала ИХД – 1,5020. Следовательно, по сравнению с гидрорелевыми (1,46) и силиконовыми (1,43) ИОЛ, наша иридо-хрусталиковая диафрагма тоньше.

Удельный вес материала – 1,12 г/см³, меньше, чем, например, у ПММА (1,19 г/см³), но больше, чем у полисилоксана (1,006 г/см³). Таким образом, при одинаковых размерах (но не оптической силе) наша модель во влаге передней камеры (плотность 1,005-1,007 г/см³) будет легче, чем полиметилметакрилатная, но тяжелее, чем силиконовая.

Масса в воздухе ИХД данной конструкции с пятью опорными элементами при оптической силе +18^D равна 40,5 мг (во влаге передней камеры – 4,2 мг), а масса ИХД дисковидной конструкции при диаметре 11,0 мм без опорных элементов равна 46,9 мг. Следовательно, несмотря на наличие опорных элементов, мы добились уменьшения общего веса диафрагмы за счет уменьшения кольцевидного диаметра гаптической части ИХД до 10,0 мм.

Для изготовления ирис-части линзы используется полимер с увеличенными прочностными характеристиками: нагрузка до разрыва $\sigma=37,8$ кгхсил/см², относительное удлинение $\epsilon=98\%$. Для изготовления оптической части линзы используется полимер, выдерживающий нагрузку до разрыва $\sigma=37,1$ кгхсил/см², но обладающий большим относительным удлинением $\epsilon=117\%$. При большей толщине оптической

части, чем гаптической, это дает преимущество при сворачивании линзы и имплантации ее через малый разрез.

Благодаря используемым в фотохимической технологии изготовления ИОЛ методам блокировки процесса выделения и накопления веществ в ИХД, по данным ЭПР, свободные радикалы отсутствуют, следовательно, материал устойчив в биологически-активных средах.

Температура стеклования материала составляет – 50° С, тогда как на линзах Alcon – 0°С, т.е. при комнатной температуре ИОЛ из используемого нами материала более мягкая.

Большое значение для ИХД, как пожизненного имплантата, имеет качество его поверхности. С увеличением качества обработки снижается вероятность образования преципитатов, фибринозного экссудата. Методом зондовой микроскопии показано, что максимальные отклонения разветвленности поверхности ИХД, изготовленной методом фронтальной полимеризации, не превышают 3, в то время как линзы, изготавливаемые методом точения, имеют отклонения до 32 нм. Такое качество поверхности улучшает биосовместимые и оптические свойства имплантатов. Для исключения эффекта бликования в глазу передняя поверхность гаптической части, обращенная к роговице, выполнена шероховатой.

Таким образом, ИХД на основе полиоксипропилена сочетает в себе высокие оптические показатели с упругостью, эластичностью и «памятью формы». Упругоэластичные свойства ИХД и относительно высокая прочность позволяют имплантировать ее через малый операционный разрез и затем устойчиво занимать центральное положение в глазу. Важной характеристикой данного материала является отсутствие УФ-спектра, отрицательно влияющего на нейрорецепторный аппарат глаза.

Санитарно-химические и токсикологические экспериментальные исследования готового изделия

ИХД исследования проводились в испытательной лаборатории биологической безопасности медицинских изделий ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава России (регистрационный №42-1-025-00 от 15.06.2000). Испытания проведены в соответствии со стандартами серии ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий», ГОСТ Р 51148098 «Изделия медицин-

ские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность», «Методические рекомендации токсико-гигиенической оценки полимерных материалов для интраокулярных линз и других трансплантатов, применяемых в условиях повышенной биосовместимости» (М., 1988) [1], ГН 233972-00 «Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами».

Результаты санитарно-химических испытаний

Санитарно-химические исследования [2] водных экстрактов из образцов изделий показали, что изменение значения рН экстрактов в сравнении с контролем (при пороговом значении $\pm 0,2$ ед. рН) составило $0,04 \pm 0,04$ ед. рН.

Поглощение экстрактов, измеренное методом ультрафиолетовой спектроскопии в диапазоне длин волн 220-360 нм, не превысило порогового значения 0,15 ед. О.П. и составило $0,047 \pm 0,008$ ед. О.П. Определение остаточного мономера методом газожидкостной хроматографии показало, что в экстрактах из образцов изделий концентрация мономера метилметакрилата не превысила 0,1 мг/л. Исследование экстрактов из изделий методом атомно-адсорбционной спектроскопии показало, что миграция металлов обнаружена в пределах: железа – 0,03, хрома – менее 0,01 мг/л. Допустимые значения для указанных металлов составляют соответственно 0,3 и 0,1 мг/л.

Результаты токсикологических испытаний

Биологические тесты *in vitro*:

Цитотоксичность:

1) экстрактов на суспензионной кратковременной культуре подвижных клеток (семя крупного рогатого скота) не выявлена. Индекс токсичности составил $100 \pm 10\%$ при допустимом значении 70-120.

2) экстрактов на культуре фибробластов мыши линии L-929. Морфология клеток была аналогичной контролю, количество клеток отличалось от контроля в пределах допустимой погрешности (не более 10%). Токсического действия не выявлено.

Биологические тесты *in vivo*:

Раздражающий эффект при многократных инстилляциях экстрактов из образцов изделий

на слизистую глаза кролика отсутствовал. По оценочной шкале реакция соответствовала нулевой степени.

Сенсибилизирующего действия экстрактов из образцов изделий на белых крысах не выявлено, провокационная кожная проба отрицательная, реакция дегрануляции тучных клеток не выявлена.

Стерильность. Испытанные образцы стерильны.

Пирогенность. Экстракты из образцов изделий, приготовленные на 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, не показали пирогенных реакций при внутривенном введении кроликам. Суммарное повышение температуры не превысило 1,4 и составило $0,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Имплантационный тест. При имплантации в переднюю камеру глаза кролика фрагментов ИХД реакция соответствовала нулевой степени (ареактивное течение). При биомикроскопии ткани глаза без патологических изменений, белковых преципитатов и фибриновых отложений на имплантате нет, влага передней камеры прозрачна, угол передней камеры свободный, отека роговицы нет. После длительного пребывания имплантата в глазу реакцию тканей глаза оценивают гистологически и электронномикроскопически. Метод быстр и максимально информативен, так как позволяет выявить самую незначительную токсичность. Степень токсичности полимерного изделия оценивается по реакции ткани глаза [8].

Гистологические исследования тканей глаза не выявили патологических изменений после имплантации. Через 1 месяц после имплантации в роговице не отмечалось каких-либо изменений, угол передней камеры свободен, отмечена некоторая эктазия сосудов радужной оболочки, увеличено количество мелких сосудов, на поверхности ИХД имеются единичные макрофаги, в хориоиде и сетчатой оболочке изменений не выявлено. Через 3 месяца в радужной оболочке несколько увеличено количество сосудов, однако, их структура и степень кровенаполнения не изменены, толщина и состояние сосудов отростков цилиарного тела соответствуют норме. Спустя 10 месяцев каких-либо изменений в структурах глаза подопытных животных не выявлено.

При сканирующей электронной микроскопии через 10 месяцев после имплантации вся внутренняя поверхность роговицы покрыта эндотелиальными клетками правильной