

Зубарева Л.Н., Овчинникова А.В., Шацких А.В., Новиков С.В., Перекатова Ю.К.  
ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова  
Росмедтехнологии», г. Москва

## ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАТА – НОСИТЕЛЯ ФТОРУРАЦИЛА НА РАННИЕ СТАДИИ РЕПАРАЦИИ ПОСЛЕ АНТИГЛАУКОМАТОЗНОЙ ОПЕРАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В эксперименте на кроликах изучено влияние имплантата, содержащего 1,5 мг фторурацила, на характер рубцевания дренажных путей в ранние сроки (2 недели) после трабекулэктомии. Выявлена более длительная сохранность фильтрационной подушки, более низкий офтальмоконус в сравнении с контролем. Морфологическое исследование показало замедление послеоперационного рубцевания, что способствовало удлинению срока функционирования сформированных путей оттока ВГЖ.

### Актуальность

Успех фильтрующих антиглаукоматозных операций (АГО) определяется длительностью существования хирургически сформированных путей оттока, обеспечивающих контролируемый выход внутриглазной жидкости в субконъюнктивальное пространство. Повышенное рубцевание в зоне операции может привести к снижению гипотензивного эффекта АГО, риск его значительно возрастает у пациентов с рефрактерной глаукомой.

Фармакологическое регулирование процесса заживления после фистулизирующих АГО на протяжении многих лет волнует умы офтальмохирургов. Применение препаратов, влияющих на процесс раннего заживления, ингибируя пролиферацию фибробластов, может существенно повысить успешность фильтрующей хирургии у пациентов с рефрактерной глаукомой. В клинике на протяжении многих лет применяют фторурацил (ФУ) и митомицин С. Интраоперационная аппликация митомицина С более эффективна [8], но в ряде случаев вызывает формирование кистозных фильтрационных подушек (ФП) [2,8], опасных в плане возможности возникновения внутриглазной инфекции. Применение ФУ требует неоднократных субконъюнктивальных инъекций, создающих дискомфорт для пациентов, особенно в детском возрасте. Возможны побочные явления в виде токсического влияния на эпителий роговицы, замедленное заживление и фильтрация раны [5].

Избежать этих осложнений, пролонгируя эффект воздействия при уменьшении дозы препарата, возможно путем применения различных систем его доставки. К подоб-

ным системам относятся коллагеновые имплантаты, биодеградирующие и недеградирующие полимеры, липосомы, микросферы [4].

В литературе опубликованы результаты экспериментальных исследований на приматах и кроликах с использованием ФУ в ходе выполнения АГО на различных носителях: на коллагеновых имплантатах [6], коллагеновой губке [1,3], биодеградирующих полимерах [4,9]. Авторы отмечают пролонгирование гипотензивного эффекта АГО – более длительную сохранность ФП и внутриглазной фистулы в сравнении с контролем.

В клинике впервые с обнадеживающим эффектом у пациентов с рефрактерной глаукомой применил ФУ на коллагеновой губке Hershler [7]. Позже опубликованы работы Е. В. Финк [3], использовавшей коллагеновую губку с ФУ в ходе выполнения трабекулэктомии (ТЭ) и Н. А. Борисовой [1] – при субмюллерной декомпрессионной мультисклерэктомии. В экспериментальной части работы на кроликах Е. К. Финк отмечает снижение воспалительной инфильтрации в 1,5 – 2 раза, подавление пролиферативной и синтетической деятельности фибробластов, формирование рыхлого рубца с широким фильтрационным ходом.

Таким образом, разработка и изучение методов пролонгированной доставки антиметаболитов к зоне операции, позволяющей повысить эффективность АГО, представляет несомненный интерес для офтальмохирургии.

Целью настоящего сообщения является изучение в эксперименте на кроликах характера заживления в ранние сроки после ТЭ с

одномоментным парабульбарным введением имплантата – носителя ФУ.

### **Материалы и методы**

Прооперировано 4 кролика. На правом глазу выполнена ТЭ с одномоментным введением в субтеноновое пространство имплантата, содержащего ФУ, на парном глазу, послужившем контролем, использован имплантат, насыщенный физиологическим раствором.

Имплантат с периодом полудеградациии 2,5–3 месяца и размером 4x2x1 мм состоял из 2 частей: более плотной наружной (2-гидроксиэтилметакрилат – 18%, коллаген – 2%, вода – 80%) и внутренней (2-гидроксиэтилметакрилат – 2%, коллаген – 10%, вода – 88%). Опытный имплантат содержал 0,15 мг ФУ (более 5% по массе во внутренней части и 5% в наружной) и хранился в 5%-ном растворе ФУ, контрольный имплантат не содержал ФУ и хранился в физиологическом растворе.

### **Техника операции**

Конъюнктивальный лоскут основанием к лимбу и высотой 4–5 мм выкраивали в верхнем сегменте глазного яблока. Производили лимбальный разрез длиной 2 мм, выполняли склерэктомии размером 1,5 мм, через сформированное отверстие – базальную иридэктомию. Затем тупо отсепаровывали конъюнктиву по направлению к заднему полюсу и помещали имплантат в 5–6 мм от края конъюнктивального разреза между конъюнктивой и эписклерой. Операционную рану герметизировали наложением непрерывного шва (шелк 8-0) на конъюнктиву. Переднюю камеру восстанавливали путем введения физиологического раствора через парацентез. Парный глаз служил контролем. После выполнения ТЭ имплантировали имплантат, не содержащий ФУ.

В послеоперационном периоде производили ежедневный контроль за состоянием глаз животных, выполняли биомикроскопию и тонометрию. Длительность наблюдения – 14 дней.

### **Результаты**

Ранний послеоперационный период характеризовался спокойным течением. Конъюнктивальная инъекция исчезала к 5-му 7-му

дню на обоих глазах оперированных кроликов. ВГД вернулось к исходному уровню на 10-й 12-й день на контрольных глазах и оставалось пониженным (16–17 мм. рт. ст.) на опытных глазах. ФП были более выражены и сохранялись до конца срока наблюдения на опытных глазах, в то время как на контрольных глазах ФП были менее выражены и исчезли на 10-й 12-й день после операции.

### **Морфологические исследования**

Глазные яблоки фиксировали в растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин и целлоидин, затем выполняли серии меридиональных гистологических срезов с применением окраски гематоксилин – эозином, а также окраски по методике Ван Гизон. Препараты изучались под микроскопом фирмы Leica DMLB2 при x50, x100, x200, x400-кратном увеличении с последующим фотографированием.

При гистологическом исследовании энуклеированных глазных яблок во всех случаях в корнеосклеральной зоне определяли проникающий послеоперационный канал в различной степени рубцевания, а также расположенный в парабульбарных тканях имплантат (рис. 1).

В опытных глазах послеоперационный канал был заполнен незрелой грануляционной тканью с обилием капилляров (рис. 1а, 2а), с подтянутым в рану участком радужки или цилиарного тела и частично сохраненным просветом. Над областью операции отмечали разрыхление поверхностных слоев склеры и стромы конъюнктивы, что указывает на хорошее развитие ФП (рис. 1а). При большем увеличении отмечали умеренной выраженности воспалительную инфильтрацию, соответствующую тяжести перенесенной операции, разрушенные клетки пигментного эпителия подтянутой радужки, новообразованные коллагеновые волокна, тонкие, уложенные рыхло, практически всегда линейно (рис. 2а). Имплантат окружен также грануляционной тканью, с начальными явлениями фиброза, признаков воспалительной реакции не наблюдали. Одна из его поверхностей прилежала к стенке глазного яблока, ни в одном случае,

включая контроль, признаков влияния на внутриглазные структуры, дегенеративных изменений в склере и окружающих тканях выявлено не было (рис. 1б, 3а).

В контрольных глазах рубцевание в послеоперационной ране было более выраженным, без сохранения просвета, также с подтягиванием в рану внутриглазных структур, с грубыми деформациями последних (рис. 2б). Вдоль канала отмечали выраженную лимфоцитарную инфильтрацию, подтверждающую продолжение воспалительного процесса в ране. В наружных слоях наблюдали захватывание в рубец конъюнктивы, на данном этапе ФП отсутствовала. Имплантат был окружен соединительнотканной капсулой, и, по-прежнему, был интактен для окружающих структур (рис. 3б).

### Заключение

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования выявили положительный клинический эффект применения в ходе АГО имплантата-носителя 5Fu, осуществляющего пролонгированную доставку антиметаболита к зоне операции (более длительное снижение ВГД, сохранность ФП). Морфологическое исследование показало уменьшение воспалительной реакции, замедление послеоперационного рубцевания, что способствовало удлинению срока функционирования сформированных путей оттока внутриглазной жидкости.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

### Список использованной литературы:

1. Борисова Н. А. Субмюскулярная декомпрессионная мультисклерэктомия как метод лечения неоваскулярных глауком.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1999.
2. Зелянина Е. В. Применение митомицина С в хирургии рефрактерной глаукомы у детей.: Дисс. канд. мед. наук. – М., 2004.
3. Финк Е. К. Оптимизация формирования фильтрационной зоны при антиглаукоматозных вмешательствах.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – 1996.
4. Einmahl S., Bebar – Coben F. D, Hermils F. et al. A new poly (orthoester) – based drug delivery system as an adjunct treatment in filtering surgery // Invest. Ophthalm. Vis. Sci – 2001. – Vol. 42.– P. 695 –700.
5. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group: Fluorouracil filtering surgery study one – year follow up// Am. J. Ophthalmol.– 1989. – Vol. – 108. – P. 625 – 635.
6. Nasty B, Heuer D. K, Minckler D. S. Primate trabeculectomies with 5 – Fluorouracil collagen implants. // Am. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 109. – P.721 –725.
7. Herschler J. Long – term results of trabeculectomy with collagen sponge implant containing low – dose antimetabolite. // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99. – P. 666 – 671.
8. Kitazawa J., Kawaze K, Matsushita H. et al. Trabeculectomy with Mitomycin. A comparative study with Fluorouracil. // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol.109. – P.1693 –1698.
9. Lee D. A., Flores R. A., Anderson J. et al. Glaucoma filtration surgery in rabbits using bioerodible polymers and 5 – Fluorouracil. – // Ophthalmology. – 1987.– Vol. 94. – P. 1523 – 1530.

Иллюстрации на стр. 192