

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА ИМПЛАНТАЦИИ МЕМБРАНЫ ИЗ ТЕТРАФТОРЭТИЛЕНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ

И. А. Захарова<sup>1</sup>, С. Я. Дьячкова<sup>2</sup>, В. Ю. Махмутов<sup>3</sup>, И. С. Варакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Воронежский государственный университет

<sup>3</sup> Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Поступила в редакцию 01.11.2016 г.

**Аннотация.** Проведена сравнительная оценка эффективности лекарственных препаратов макситрола и хлорамфеникола при разработке нового способа антиглаукомной операции. В эксперименте на кроликах показано, что макситрол оказывает не только более выраженное противовоспалительное действие при использовании в качестве импланта мембраны из пористого тетрафторэтилена, но и повышает гипотензивный эффект операции.

**Ключевые слова:** макситрол, хлорамфеникол, глаукома, хирургическое лечение.

**Abstract.** Comparative evaluation of the efficacy of maxitrol and chloramphenicol in the development of a new glaucoma operation in the experiment on rabbits. It is shown that maxitrol has not only a more pronounced anti-inflammatory effect when used as an implant, membranes made of porous tetrafluoroethylene, but also increases the hypotensive effect of the operation.

**Keywords:** maxitrol, chloramphenicol, glaucoma, surgical treatment.

В связи с высокой распространенностью, неуклонно прогрессирующим течением, тяжестью исходов, ведущих к необратимой слепоте и инвалидности, глаукома остаётся одной из самых важных и сложных проблем современной офтальмологии. В последние годы заболевание прочно занимает лидирующее место среди причин слепоты у лиц старше 40 лет. Удельный вес первичной инвалидности вследствие глаукомы в различных регионах России колеблется от 12% до 26.7%.

Большинство современных методов лечения направлено на нормализацию внутриглазного давления (ВГД), как одного из основных факторов, ведущих к резкому снижению зрительных функций.

Большие надежды возлагают на хирургическое лечение глаукомы.

Основным направлением в лечении глаукомы является нормализация ВГД, одного из основных факторов глаукомной оптической нейропатии и

снижения зрительных функций. Важную роль в достижении гипотензивного эффекта играют патогенетически ориентированные микрохирургические операции, но и они не всегда приводят к нормализации офтальмотонуса.

Большинство исследователей снижение гипотензивного эффекта хирургических вмешательств связывают с развитием избыточных репаративных процессов в зоне операции [1, 2].

Значительное распространение в последние годы получило использование различных вкладышей и дренажей из различных полимеров [3, 4, 5], металлических конструкций [6, 7, 8], биodeградирующих материалов [9, 10], но увеличение количества слепых от глаукомы свидетельствует о том, что проблема далека от своего решения и требует дальнейшей разработки.

С целью коррекции избыточного рубцевания ряд авторов предлагают использовать цитостатики и антиметаболиты, блокирующие синтез ДНК и ингибирующие пролиферацию фибробластов [11, 12, 13], однако они приводят к большому количеству осложнений.

Целью данного исследования явилось экспериментальное изучение лекарственного препарата «макситрол» при имплантации мембраны из политетрафторэтилена (PTFE) в профилактике рубцевания, развития воспалительной реакции и процессов отторжения при хирургическом лечении глаукомы.

Макситрол широко используется в офтальмологии, но при имплантации мембраны из ткани Gore-tex применён впервые. В состав макситрола кроме неомицина сульфата и полимиксина В-сульфата входит дексазон, который оказывает противовоспалительное действие, ускоряет созревание коллагена и способствует подавлению иммунных реакций.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 кроликах (60 глаз) породы серая шиншилла обоего пола в возрасте 2.5-3 месяцев, весом 2-2.5 кг. Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с установленными нормами согласно правилам лабораторной практики Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003). Исследование проводилось в строгом соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой в Страсбурге 18.03.1986 года и подтвержденной там же 15.06.2003 г. Животные были разделены на 2 группы. Группа – 1 (15 кроликов – 30 глаз), которым выполнялось стандартное хирургическое вмешательство (глубокая склерэктомия по методике С.Н.Федорова) и в послеоперационном периоде закапывали раствор макситрола по 1 капле 3 раза для профилактики инфекционных осложнений, воспалительных реакций. Группа – 2 (15 кроликов – 30 глаз), которым в момент проведения стандартной методики под склеральный лоскут помещался имплант из пористого TFE размером 25 мм x 0.1 x 2 мм.

Для профилактики рубцевания в зоне оперативного вмешательства использовалась биологически инертная мембрана из материала Core-tex. Основные свойства материала Gore-tex обеспечивает очень тонкая пористая тетрафторэтиленовая (рTFE) пленка, которая представляет собой биоструктурный микропористый материал, прошедший процесс расширения. Она содержит около 1.4 миллиарда микроскопических пор на один см<sup>2</sup>. Каждая пора в 20000 раз меньше капли воды, но в 700 раз больше молекулы пара. В результате вода

в жидком состоянии не проникает сквозь ткань.

В послеоперационном периоде 7 кроликам (14 глаз) после операции закапывали раствор хлорамфеникола 0.25% по 1 капле 3 раза, а 8 кроликам (16 глаз) закапывали раствор макситрола по 1 капле 3 раза.

Интенсивность воспалительной реакции оценивалась при биомикроскопии по наличию инъекции конъюнктивальных сосудов, блефароспазма, слезотечения и по характеру отделяемого из конъюнктивальной полости.

Биосовместимость импланта с тканями глаза, способность к угнетению развития фиброзной ткани оценивали морфологически на 3-и, 5-, 7-, 14-е сутки и через 1 месяц. Животные выводились из эксперимента путем воздушной эмболии. Энуклеированные глаза фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина в течении 48 часов. Микротомные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином и исследовались методом световой микроскопии. Летальных исходов ни в одной группе не отмечено.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартной компьютерной программы «Statistica».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая оценка результатов показала, что в глазах кроликов, которым в послеоперационном периоде капали раствор хлорамфеникола 0.25% по 1 капле 3 раза признаки раздражения были резко выражены: светобоязнь, слезотечение, блефароспазм. Инъекция сосудов, гиперемия в области зоны оперативного вмешательства, отёк конъюнктивы сохранялись в течение 6 дней. Обильное слизистое отделяемое сохранялось 5 дней, затем уменьшилось и к 7 дню исчезло. Признаки раздражения также стихали к концу недели.

В первые три дня после операции в глазах с применением макситрола признаки раздражения были слабо выражены в обеих группах. Отмечалось незначительное слизистое отделяемое. Отёк в области оперативного вмешательства и инъекция сосудов конъюнктивы были одинаково выражены в обеих группах. К 7 дню гиперемия и отёк конъюнктивы исчезали: оставалась разлитая фильтрационная подушка, что свидетельствовало об активном оттоке внутриглазной жидкости.

На 14 сутки после операции в контрольной группе из 18 глаз в 12 глазах была плоская аваскулярная подушка, в 4 – выраженная разлитая, в 2-х случаях кистозная. В опытной группе в 7 глазах

имелась разлитая фильтрационная, в 11 – плоская, аваскулярная подушка.

Воспалительная реакция во всех группах отсутствовала. Через 1 месяц глаза во всех группах животных оставались спокойными. Место оперативного вмешательства определялось по наличию фильтрационной подушки, которая уплощалась, в сравнении с предыдущим осмотром, но у животных опытной группы была более выражена.

При морфологическом исследовании тканей глаз животных в контрольной группе на 3-4 сутки в зоне оперативного вмешательства многослойный плоский неороговевающий эпителий, покрывающий конъюнктиву глаз, был отёчен, клетки увеличены в размерах, хорошо просматривался шиповатый слой, сосуды были расширены и заполнены кровью. В рыхлой волокнистой соединительной ткани встречались единичные эритроциты. Клеточный состав был представлен фибробластами, макрофагами, тканевыми базофилами. Между коллагеновыми волокнами обнаруживалось скопление жидкости.

На 7-е сутки вся зона оперативного вмешательства была покрыта покровным эпителием конъюнктивы. Клетки (эпителиоциты) увеличены в размерах, сосуды приобрели нормальный калибр. Отмечались участки плотных коллагеновых волокон, что свидетельствовало о формировании плотного рубца.

На 14-е сутки эпителий, покрывающий поверхность склеры, полностью покрывал зону оперативного вмешательства. Патологических изменений в эпителии не наблюдалось, слой клеток были хорошо дифференцированы. В области склеры, среди рыхлой соединительной ткани, определялись участки плотных коллагеновых волокон, что свидетельствовало о формировании фиброзной ткани.

На 30-е сутки в контрольной группе у животных в области оперативного вмешательства, определялись пучки зрелой соединительной ткани и единичные тонкие сосуды (рис. 1).

В опытной группе животных на 3-е сутки многослойный плоский неороговевающий эпителий конъюнктивы был отёчен, клетки увеличены в размере, отчётливо просматривался шиповатый слой. Сосуды в зоне оперативного вмешательства были расширены и заполнены кровью. Среди волокон соединительной ткани встречались единичные эритроциты. Из других клеток преобладали фибробласты, макрофаги, тканевые базофилы и нейтрофилы, группирующиеся вокруг дренажа.

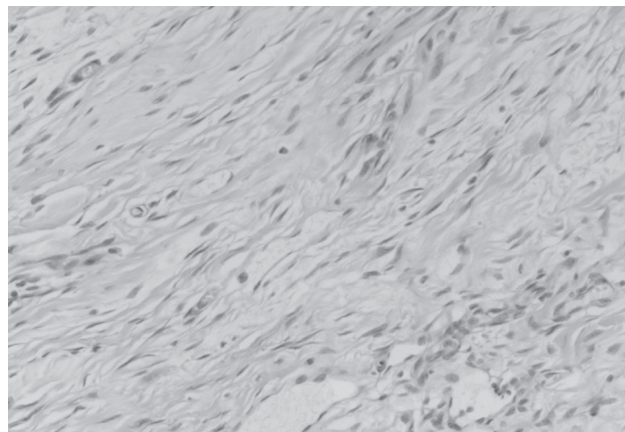


Рис 1. Контрольная группа. Морфологическая картина на 30-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 200$ .

Щелевидное пространство между дренажем и окружающими тканями было заполнено жидкостью. Коллагеновые волокна переплетались между собой, среди них располагались фибробласты. В глубоких слоях склеры встречались меланоциты.

На 7-е сутки покровный эпителий полностью закрывал зону оперативного вмешательства. Вокруг импланта полость была заполнена жидкостью, стенка дренажа состояла из тонких пучков рыхлой слабоформленной соединительной ткани. Количество нейтрофилов уменьшилось, кровеносные сосуды были сформированы, кровенаполнение обычное.

На 14-е сутки после оперативного вмешательства покровный эпителий полностью закрывал зону оперативного вмешательства. Слой эпителия были хорошо дифференцированы. Стенка полости вокруг дренажа образована тонкими слоями нежных коллагеновых волокон. Между ними немногочисленные фибробласты, единичные макрофаги, нейтрофилы полностью отсутствовали. Между коллагеновыми волокнами была полость, заполненная жидкостью.

Через 1 месяц (рис. 2) в области сформированной фильтрационной подушки коллагеновые волокна образовали пучки, между которыми имелись небольшие полости, заполненные жидкостью. Вокруг импланта формировалась капсула из рыхлой волокнистой соединительной ткани, с единичными фибробластами. Пространство между имплантом и капсулой было заполнено жидкостью. Между волокнами соединительной ткани также встречались полости, заполненные жидкостью.

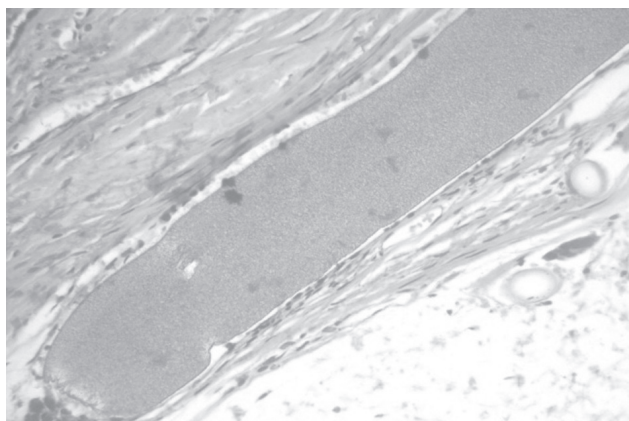


Рис 2. Опытная группа. Морфологическая картина на 30-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 200.

Анализ уровня внутриглазного давления в контрольной и опытной группах животных представлен в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что исходный уровень ВГД в опытной группе животных был выше, чем в контрольной, но в результате оперативного лечения с имплантом он снизился и через месяц был достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в контрольной группе, а в группе кроликов, получавших в послеоперационном периоде макситрол, ВГД было ниже чем в группе животных, получавших хлорамфеникол. Инфекционных осложнений не было отмечено ни в одной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование препарата «макситрол» в послеоперационном периоде при глаукоме способствует быстрому стиханию воспалительных реакций, связанных с хирургической травмой и предупреждает развитие инфекционных осложнений.

В опытной группе животных не было отмечено осложнений, связанных с имплантацией мембраны из ткани Gore-tex, что обосновано не только высокой биосовместимостью ткани из пористого тетрафторэтилена, но и действием дексаметазона, входящего в состав макситрола, который наряду с противовоспалительным обладает иммунодепрессивным действием. Угнетая пролиферацию

соединительной ткани, он способствует образованию более рыхлого рубца, что подтверждается морфологическими исследованиями.

## ВЫВОДЫ

1. Применение лекарственного препарата макситрол при антиглаукомных операциях в послеоперационном периоде способствует быстрому стиханию воспалительных реакций.
2. Имплантация перикардиальной мембраны из пористого тетрафторэтилена в ткани глаза не вызывает выраженной воспалительной реакции.
3. Имплант препятствует сращению склерального лоскута, способствует формированию дренажного щелевидного пространства, а макситрол, угнетая регенерацию, усиливает гипотензивный эффект оперативного вмешательства.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рефрактерная глаукома: дренажная хирургия или фистулизирующая операция? / М.М. Бибков [и др.] // XI международный конгресс. Глаукома: теории, тенденции, технологии : сб. науч. ст. — Москва, 2013. — С. 73-15.
2. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций. / О.И. Лебедев // Вестник офтальмологии. — 1993. — № 1. — С.36-39.
3. Абросимова Е.В. Дренажный имплант Helaflow в хирургии первичной открытоугольной глаукомы / Е.В. Абросимова, А.И. Щава // XI международный конгресс. Глаукома: теории, тенденции, технологии : сб. науч. ст. — Москва, 2013. — С.4-7.
4. Анисимов С.И. Использование дренажа коллагенового антиглаукоматозного (ДКА) и вискоэластических материалов при хирургическом лечении рефрактерной глаукомы / С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, И.В. Рогачева // Федоровские чтения. — Москва, 2007. — С. 93-94.
5. Чеглаков В. Ю. Сравнение эффективности модификации непроникающей глубокой склерэктомия с имплантацией нового барьерного дренажа из гидрогеля у пациентов с рефрактерной глау-

Таблица 1

Динамика офтальмотонуса в различных группах

Исследуемые группы	Уровень ВГД в мм рт. ст.			
	До операции	7 день	14 день	30 день
Контрольная	11.0 ± 0.02	7.0 ± 0.01	9.0 ± 0.01	11.0 ± 0.02
Опытная с хлорамфениколом	12.0 ± 0.02	7.0 ± 0.01	9.5 ± 0.01	10.0 ± 0.02
Опытная с макситролом	12.0 ± 0.02	7.0 ± 0.005	8.0 ± 0.02	9.0 ± 0.01

комой / В.Ю. Чеглаков, Ю.А. Чеглаков // Глаукома — 2011. — № 3. — С. 40-45.

6. Ангелов Б. Д. Первые результаты у пациентов продвинутой стадии открытоугольной глаукомы после одноэтапного хирургического лечения с имплантацией двух разных имплантов – Ex-press / Б.Д. Ангелов // XI международный конгресс. Глаукома: теории, тенденции, технологии : сб. науч. ст. — Москва, 2013 — С.31-35.

7. Джумова М. Ф. Опыт имплантации шунта Express в хирургии рефрактерной глаукомы / М. Ф. Джумова, Л.Н. Марченко, А.А. Джумова // Клиническая офтальмология. — 2012. — Т. 13, № 4. — С. 142-143.

8. Кумар В. Применение металлического дренажа в лечении рефрактерной глаукомы / В. Кумар, М. А. Фролов, И.Е. Маковецкая // Глаукома. — 2011. — № 4. — С. 39-43.

9. Абросимова Е.В. Применение импланта Glautex при хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы / Е.В. Абросимова,

А.И. Щава, С.В. Балалин // X Съезд офтальмологов России : сб. науч. ст. — Москва, 2015. — С.70.

10. Применение дренажа «Глаутекс» в проникающей хирургии глаукомы / С.Н. Шубников [и др.] // X съезд офтальмологов России : сб. науч. ст. — Москва, 2015. — С.105.

11. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование) / Н.Н. Курышева [и др.] // Вестник офтальмологии. — Москва, 2005. — Т. 2, № 6. — С.21-25.

12. Тойкулиев Т.К. Эффективность митомicina в хирургическом лечении врожденной глаукомы у детей / Т.К. Тойкулиев // Новости глаукомы. — 2015. — № 1. — С.104.

13. Efficacy of Adjunctive Bevacizumab on the outcomes of Primazy Trabeculectomy with mitomycin C: A prospective Randomized Placebo- controlled Trial / Kweerawat [ et al. ] // Journal of Glaucoma. — 2015. — V. 21. — P. 600-606.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко*

*Захарова И. А., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, Институт дополнительного профессионального образования*

*E-mail: ziapro@mail.ru*

*Тел.: +7 (473) 222-66-73*

*Варакина И. С., врач-ординатор кафедры офтальмологии ИДПО*

*Тел.: +7 (473) 222-66-73*

*Воронежский государственный университет Дьячкова С. Я., д.м.н., профессор кафедры фармакологии*

*Тел.: +7 (473) 253-03-80*

*Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

*Махмутов В. Ю., д.м.н., профессор*

*Тел.: +7 (495) 609-14-00*

*Voronezh State medical University named after N.N. Burdenko*

*Zakharova I. A., M. D., Full Professor, Department of Ophthalmology, Institute of Additional Vocational Education*

*E-mail: ziapro@mail.ru*

*Ph.: +7 (473) 222-66-73*

*Varakina J. S., Resident doctor of the department of ophthalmology, Institute of Additional Vocational Education*

*Ph.: +7 (473) 222-66-73*

*Voronezh State University Dyachkova Y. S., M. D., Full Professor, Dept. of Pharmacology*

*Ph.: +7 (473) 253-03-80*

*Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov*

*Makhmutov V. Yu., Doctor of Medicine, Professor*

*Ph.: +7 (495) 609-14-00*