

## Клинико-экспериментальное исследование при первичной глаукоме

Е.Н. ЧЕРНЫХ, И.А. ЗАХАРОВА

### Clinico-experimental research at a primary glaucoma

E.N.CHERNIKH, I.A.SAKHAROVA

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Статья посвящена вопросам хирургического лечения различных стадий некомпенсированной глаукомы с помощью разработанной нами методики выполнения классической фильтрующей антиглаукоматозной операции – глубокой склерэктомии. Предложенный метод профилактики рубцевания фильтрационной области основан на применении принципа денервации при выполнении хирургического вмешательства. Патоморфологический механизм более выраженного гипотензивного эффекта предлагаемой операции изучен в эксперименте. Предлагаемая методика технически проста, безопасна и способствует стабилизации зрительных функций и офтальмотонуса, что позволяет улучшить качества жизни больных глаукомой.

*Ключевые слова:* хирургическое лечение, глаукома, экспериментальное исследование

Article is devoted questions of surgical treatment of not compensated glaucoma of various degrees by means of the modified technique of performance of classical filtering operation. The offered method of preventive maintenance of a cicatrisation of filtrational area is based on application of a principle of a denervation at surgical intervention performance. The pathomorphologic mechanism of more expressed hypotensive effect offered antiglaucomatous operations is studied in experiment. The proposed method is technically simple, safe and contributes to the stabilization of visual functions and ophthalmotonus, which improve the quality of life of patients with glaucoma.

*Key words:* surgical treatment, glaucoma, experimental research

В глазной хирургии процессы фиброзируются играют важную роль в развитии патологических состояний, обуславливающих неэффективность оперативного лечения. Так, при фильтрационной хирургии глаукомы течение процесса заживления раны во многом определяет успех и функциональный результат оперативного вмешательства [5]. По данным разных авторов, избыточное рубцевание, как причина неудач антиглаукоматозных операций (АГО), диагностируется от 15 до 45% случаев [1-3].

Определяющую роль в развитии избыточного рубцевания после фильтрующих операций принадлежит местным трофическим изменениям соединительной ткани дренажной системы глаза и склеры. Эти проявления многообразны. Прежде всего, речь идет о деструктивных изменениях коллагеновых волокон разной степени выраженности. Местные трофические изменения служат основой развития аутоиммунных процессов и сопровождаются активацией перекисного окисления липидов, что, наряду с повышением уровня плазменного фибронектина и соматотропного гормона, местным нарушением метаболизма циклических нуклеотидов, создают предрасположенность к развитию послеоперационного воспаления, активации коллагенеза и, как следствие

этого, грубому рубцеванию вновь созданных путей оттока водянистой влаги после АГО. Кроме того, операционная травма с рассечением хорошо кровоснабжаемых тканей глаза сопровождается привлечением в рану макрофагов, оказывающих опосредованное действие на интенсивность заживления, что усиливает активность пролиферации фибробластов и выработку коллагена в зоне операции [4].

Цель работы – клиническая оценка результатов разработанной модификации АГО и экспериментальное обоснование её более выраженного гипотензивного эффекта.

### Материалы и методы

Согласно указанной методике выполнения глубокой склерэктомии (ГСЭ) фильтрующие антиглаукоматозные операции были произведены у 228 пациентов с различными стадиями некомпенсированной глаукомы [96 женщин и 132 мужчины в возрасте от 34 до 87 лет (средний возраст составил  $69,24 \pm 1,85$  лет)].

Из общего числа пациентов: 202 человека – с первичной открытоугольной некомпенсированной глаукомой различных стадий и 26 человек – с вторичными видами декомпенсированной глаукомы.

Основную часть составили больные, поступившие в стационар с диагнозом острый приступ глаукомы – 70 человек (30,7%) и с развитой стадией глаукомы – 57 пациентов (25%). Больных с начальной стадией глаукоматозного процесса в исследуемой группе не было, так как более целесообразно у таких больных выполнять операции непроникающего типа. Больным с терминальной глаукомой операции производились с целью сохранения органа, так как угроза перехода некомпенсированного процесса в болевую форму заболевания с угрозой последующего удаления глазного яблока для этих больных представляла существенную психологическую проблему и операции производились по их просьбе без всяких гарантий относительно зрительных функций.

Отдалённые результаты были прослежены у 100 пациентов (49 мужчин и 51 женщина) в возрасте  $67,9 \pm 0,96$  лет с различными видами декомпенсированной глаукомы развитой и далекозашедшей стадий. Указанная группа больных была разделена на 2 подгруппы (по 50 человек) – основную и контрольную, каждая из которых включала по 20 пациентов с развитой и 30 пациентов с далекозашедшими стадиями некомпенсированной глаукомы. Пациентам указанных подгрупп были произведены фильтрующие антиглаукоматозные операции. В основной подгруппе: ГСЭ с периферической трепанацией склеры, ГСЭ с гониопластикой и дилатацией супрахориоидального пространства в условиях денервации зоны фильтрации. В контрольной подгруппе: ГСЭ с периферической трепанацией склеры и ГСЭ с дренированием (гидрогелевые и коллагеновые дренажи) по стандартной методике выполнения (по С.Н. Фёдорову, 1980). У 6 пациентов (6%) были произведены повторные антиглаукоматозные вмешательства (на единственно видящем глазу). Контрольные осмотры после выписки из стационара проводили через 1, 3, 6 месяцев, а в дальнейшем – через 1,5-2 года. Срок наблюдения в отдалённом периоде – до 4 лет, в единичных случаях (у 4 пациентов) – до 10 лет после произведенных АГО. Обе группы пациентов имели сходную сопутствующую глазную и общесоматическую патологию. Сопутствующие заболевания сердечнососудистой системы: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз, выявлены у 89 (89%) пациентов.

Другие виды соматической патологии встречались единично (сахарный диабет, холецистит, панкреатит, пиелонефрит). Сопутствующая глаз-

ная патология: начальная катаракта была отмечена у 84 пациентов (84%).

Методика (техника клинического выполнения антиглаукоматозной операции в предлагаемой модификации): на основании анатомических особенностей расположения нервных волокон в склере нами была усовершенствована методика выполнения антиглаукоматозных фильтрующих операций (в условиях применения принципа денервации к будущей фильтрующей зоне) с целью профилактики фиброобразования и рубцевания фильтрационной подушечки в послеоперационном периоде и, соответственно, продления гипотензивного эффекта указанных операций на более длительный срок.

Стандартная методика выполнения глубокой склерэктомии (ГСЭ по С.Н.Фёдорову, 1980) была модернизирована следующим образом: после выкраивания поверхностного лоскута склеры производилось иссечение эписклеры, теноновой капсулы с его поверхности, а также на расстоянии 3 мм от краёв сформированного лоскута, с последующей термодеструкцией петель Аксенфельда по краям эмиссария, без повреждения передней цилиарной артерии и вены, с обеих сторон от выкроенного лоскута (тем самым осуществляя денервацию будущей фильтрационной области). Далее операция продолжалась по стандартной методике выполнения ГСЭ. Технология не является строгой и предполагает некоторые видоизменения в процессе выполнения (размеры склерального ложа и иссекаемой эписклеры и теноновой капсулы).

#### *Описание экспериментальной части*

Экспериментальная часть работы была проведена на 30 половозрелых кроликах (60 глаз) породы Шиншилла мужского пола со средней массой 2,5 кг. Возраст животных составил 3-3,5 мес. Все животные были разделены на две основные и контрольную группы. В основную группу вошли 22 животных (44 глаза), оперированных с использованием предлагаемого способа профилактики рубцевания (принцип денервации). Животным была выполнена операция ГСЭ в верхнем сегменте глаза.

Контрольная группа животных состояла из 8 кроликов (16 глаз), им была выполнена классическая фильтрующая антиглаукоматозная операция – глубокая склерэктомия (ГСЭ), также в верхнем сегменте глаза. Эксперимент на кроликах проводился в соответствии с этическими нормами проведения экспериментальных исследований на животных.

В динамике процесс заживления и формирования рубцовой ткани фиксировали на 3, 6, 12 и 21 день после произведенной ГСЭ. В сроки 1, 3, 6 и 12 недель после операции животных выводили из эксперимента путем воздушной эмболии. Глазные яблоки консервировали в 10% растворе нейтрального формалина. Препараты подвергали гистологическому исследованию, которое выполняли на парафиновых срезах толщиной 4-6 мкм. Окрашивание гистологических препаратов производилось по методу Ван-Гизон, гематоксилин-эозином; для выявления нервных волокон - импрегнацией нитратом серебра по методу Бильшовского и по Кампасу. Гистологические срезы исследовали на световом микроскопе «Фотомикроскоп III» (Opton, Германия). Увеличение: 200-1000.

*Методика экспериментального выполнения ГСЭ в условиях денервации*

Для обеспечения достаточной анестезии и релаксации животных в обеих группах при выполнении основных этапов оперативных вмешательств требовалось проведение наркоза.

Премедикация: за 30 минут до операции – внутримышечное введение 0,1% раствора атропина сульфата в количестве 1 мг/кг и раствора реланиума в количестве 0,5 мг/кг массы тела. Местно: перед и в процессе выполнения операции – инстилляции 0,4% окибупрокаина (инокаин).

С целью замедления фиброобразования формирующейся фильтрационной области стандартная методика выполнения ГСЭ была модернизирована следующим образом: после выкра-

ивания поверхностного склерального лоскута в верхнем сегменте глазного яблока производилось иссечение эписклеры и теноновой капсулы с поверхности выкроенного лоскута, а также на расстоянии 3 мм по краям лоскута. Денервация будущей зоны фильтрации осуществлялась путём термокоагуляции склеры по краям эмиссария с обеих сторон от выкроенного лоскута.

Далее операция продолжалась по стандартной методике выполнения ГСЭ.

### Результаты и их обсуждение

Отдалённые результаты произведенных АГО были прослежены у 100 пациентов с различными видами декомпенсированной глаукомы развитой и далекозашедшей стадий. При поступлении в стационар внутриглазное давление (ВГД) у всех больных не было компенсировано, несмотря на проводимую местную гипотензивную терапию. Умеренно повышенное ВГД отмечалось на 51 глазу (51%), высокое (>32 мм рт. ст.) – на 49 глазах (49%). У 95 пациентов при гониоскопии обнаруживали открытый угол передней камеры без выраженных гониосинехий. У 1 пациента основной и 4 пациентов контрольной подгрупп был зафиксирован закрытый угол передней камеры.

Сводные данные оперируемых групп больных представлены в таблице 1.

Показатели зрительных функций, тонометрии, тонографии исследуемых пациентов представлены в таблице 2.

Для раннего послеоперационного периода (до 3 месяцев) у 94 % пациентов послеоперацион-

Таблица 1

**Распределение больных по характеру оперативного вмешательства и послеоперационных осложнений**

Подгруппы пациентов	Основная подгруппа больных (N=50)		Контрольная подгруппа больных (N=50)	
Возраст и пол (M±m)	68,84±1,22 24 мужчин и 26 женщин		66,96±1,48 25 мужчин и 25 женщин	
Стадия глаукомы	II	III	II	III
Количество пациентов в подгруппе	20	30	20	30
<b>Произведенные антиглаукоматозные операции</b>				
ГСЭ + треп.	14	20	9	16
ГСЭ + дренирование или гониопластика	6	10	11	14
АГО + реваскуляризирующие вмешательства	10	7	1	2
<b>Осложнения раннего послеоперационного периода</b>				
ЦХО	-	2	1	2
Гифема	1	-	-	1

Таблица 2

**Состояние зрительных функций и гидродинамики наблюдаемых пациентов в динамике**

Критерии оценки	Операции, произведенные с применением принципа денервации (n=100)				Операции, произведенные по стандартной методике (n=100)			
	До операции	После операции (на 5-8 день)	Через 1 год после АГО	Через 3 года после АГО	До операции	После операции (на 5-8 день)	Через 1 год после АГО	Через 3 года после АГО
Vis	0,21±0,04	0,31±0,04	0,29±0,04	0,27±0,04	0,12±0,03	0,23±0,05	0,18±0,04	0,11±0,02
ВГД	31,96±0,86	18,7±0,39	21,33±0,63	21,79±0,71	33,16±1,3	19,44±0,38	26,5±0,96	30,9±0,85
СГПЗР °	249,17±15,35	304,46±10,19	324,4±9,92	266,5±12,18	247,34±21,24	273,34±20,92	226,5±19,55	178,8±15,81
<b>Состояние оттока (показатели гидродинамики)</b>								
Р°	23,94±1,68	11,9±0,77	14,22±0,89	15,25±1,05	21,45±1,42	12,73±0,91	20,04±1,56	24,72±2,1
С	0,13±0,008	0,27±0,04	0,18±0,08	0,19±0,008	0,11±0,008	0,26±0,18	0,18±0,02	0,14±0,04
F	1,89±0,28	1,13±0,13	1,19±0,15	1,35±0,19	1,5±0,26	1,17±0,16	1,63±0,26	2,23±0,41
КБ	197,74±16,37	58,47±4,95	82,5±4,96	82,33±7,11	193,79±14,64	68,84±6,68	144,2±16,99	192,6±13,3

ное течение протекало без выраженных воспалительных реакций. В разные сроки после операции визуализировалась разлитая плоская фильтрационная подушечка, свидетельствующая о наличии оттока внутриглазной жидкости под конъюнктиву. Осложнения раннего послеоперационного периода, характерные для обеих исследуемых подгрупп, представлены в таблице 1.

Анализ показателей таблицы 2 показал, что зрительные функции и данные периметрии в основной подгруппе в раннем послеоперационном периоде превышали первоначальные данные (до операции) за счёт проведения ревазуляризирующих операций, направленных на формирование сосудистых анастомозов и улучшение кровоснабжения глазного яблока. Данные тонометрии также не выходили за пределы нормальных значений и свидетельствовали об эффективности оттока ВГЖ у пациентов со II и III стадиями глаукомы. В отдалённом периоде (до 4 лет) указанные показатели держались на стабильном уровне, что косвенно свидетельствовало о стабилизации глаукоматозного процесса.

В контрольной подгруппе больных наблюдалось снижение зрительных функций, а также появление тенденции к повышению ВГД в сроки до 1 года после АГО у пациентов с развитой и, в большей степени, с далекозашедшей стадиями глаукомы. В сроки до 4 лет указанные показатели имели более выраженный характер (снижение зрительных функций и увеличение офтальмотомуса), что свидетельствовало о прогрессировании глаукоматозного процесса и необходимости дополнительного применения местной гипотензивной терапии, а в отдельных случаях (у 5 пациентов контрольной группы) потребовалось повторное оперативное вмешательство. Анализ таблицы 2 показал, что показатели тонографии до операции

в основной и контрольной подгруппах различались незначительно. Гидродинамические показатели свидетельствовали о повышении истинного ВГД, снижении коэффициента легкости оттока и высоких цифрах коэффициента Беккера, несмотря на то, что все исследования проводились на фоне максимальной местной гипотензивной терапии. После произведенных операций (на 5-8 день) в обеих группах гидродинамические показатели также различались незначительно: указанные показатели не выходили за рамки нормальных значений, что свидетельствовало об эффективности оттока ВГЖ. Фильтрационная подушечка (на 5-8 день) также была выражена в обеих подгруппах (в 98% случаев в основной подгруппе и в 95% - в контрольной).

В отдалённом периоде (до 4 лет) наблюдались выраженные изменения в показателях гидродинамики двух исследуемых подгрупп: в основной подгруппе у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы показатели не превышали нормальных значений, тогда как в контрольной – гидродинамические показатели выходили за рамки нормы (особенно у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы).

Об эффективности АГО, произведенных согласно предлагаемой модификации, свидетельствуют также данные, указывающие на компенсацию ВГД в отдалённом периоде без применения местной гипотензивной терапии. Наилучшие результаты были достигнуты в основной подгруппе пациентов, которым были произведены указанные АГО. Необходимо также отметить, что в каждой из изучаемых подгрупп пациентов с далекозашедшими стадиями некомпенсированной глаукомы 6 пациентов (3 из основной и 3 из контрольной подгрупп – 6%) находились на постоянном режиме местной гипотензивной профилактической тера-

пии и закапывали гипотензивные капли до и после хирургического вмешательства (пациенты с повторными АГО, у которых хирургическое вмешательство было произведено на единственно видящем глазу).

В основной подгруппе в сроки до 1 года после АГО 3 пациентам с развитой и 2 пациентам с далекозашедшей стадиями глаукомы потребовалась местная гипотензивная терапия с целью компенсации офтальмотонуса. В сроки от 2 до 4 лет дополнительная местная терапия потребовалась ещё 3 пациентам с развитой и 3 с далекозашедшими стадиями глаукомы. Итого: в сроки до 1 года после АГО у 42 пациентов офтальмотонус был стабильным без дополнительной местной гипотензивной терапии и у 8 пациентов – с использованием капель. В сроки от 2 до 4 лет у 36 пациентов - без капель; у 14 – с дополнительным использованием капель.

В контрольной подгруппе в сроки до 1 года после АГО 8 пациентам с развитой и 21 пациенту с далекозашедшей стадиями глаукомы потребовалась местная гипотензивная терапия с целью компенсации офтальмотонуса. В сроки от 2 до 4 лет дополнительная местная терапия потребовалась ещё 9 пациентам с развитой и 6 пациентам с далекозашедшими стадиями глаукомы. Итого: в сроки до 1 года после АГО: у 21 пациента офтальмотонус был стабильным без дополнительной местной гипотензивной терапии и у 29 пациентов – с использованием капель. В сроки от 2 до 4 лет: у 6 пациентов – без капель; у 44 – с дополнительным использованием капель.

Сводные показатели отдалённых результатов эффективности произведенных антиглаукоматозных вмешательств исследуемых подгрупп представлены в таблице 3.

Таким образом, из представленной таблицы видно, что в отдаленном периоде до 4 лет после АГО 72% пациентов основной и 12% контроль-

ной подгрупп имели самостоятельный стабильный офтальмотонус без гипотензивных капель, местная гипотензивная терапия назначена у 28% пациентов основной и 88% контрольной подгрупп. Об эффективности предложенной модификации выполнения фильтрующих АГО свидетельствуют данные экспериментального исследования, указывающие на формирование более рыхлой соединительной ткани в области формирующейся фильтрационной зоны, при использовании нашей модификации.

#### *Результаты морфологического исследования*

На 3 день после произведенных операций в обеих группах наблюдалась сходная морфологическая картина, указывающая на разволокнение коллагеновых волокон, вследствие скопления между ними отёчной жидкости. При окраске на коллагеновых волокнах определялось разрыхление волокнистых структур склеры, полнокровие сосудов с явлениями стаза, появление многочисленных фибробластов. Наиболее выраженные различия в морфологической картине в обеих группах были отмечены, начиная с 6 суток после произведенных операций.

В опытной группе через 6 суток после произведенных операций коллагеновые волокна менее оформлены по сравнению с контрольной группой, в которой наблюдаются признаки заживления.

В надсклеральной зоне кровеносные сосуды сформированы, кровенаполнение обычное. Вокруг них расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань. Среди клеток выделяются макрофаги и фибробласты. Между слоями коллагеновых волокон встречаются прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани и в этих участках имеются макрофаги. Глубокие слои склеры без патологических изменений. На 12 сутки покровный эпителий (конъюнктивы) в паралимбальной области полностью закрывает операционное поле. Слои эпителия дифференцируются,

Таблица 3

#### *Результаты гипотензивного эффекта в различных группах*

Срок наблюдения после АГО	Стабилизация внутриглазного давления в оперированных глазах в отдалённом периоде							
	Без дополнительного использования гипотензивных капель				Применение местной дополнительной гипотензивной терапии после АГО			
Исследуемые подгруппы	Основная подгруппа (n=50)		Контрольная подгруппа (n=50)		Основная подгруппа (n=50)		Контрольная подгруппа (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
На 7-9 день	47	94%	47	94%	3	6%	3	6%
Через 1 год	42	84%	21	42%	8	16%	29	58%
От 2 до 4 лет	36	72%	6	12%	14	28%	44	88%

эпителиоциты шиповатого слоя выражены, незначительно увеличены, патологических изменений в эпителии не установлено. Сосуды надсклеральной области на всем ее протяжении обычного кровенаполнения, не расширены. Вокруг них отмечаются участки уплотнения рыхлой волокнистой соединительной ткани. Рыхлая волокнистая соединительная ткань надсклеральной области без патологических изменений. Стромальные коллагеновые волокна плотные, между слоями небольшое количество фибробластов. Все слои склеры сформированы без патологических изменений.

На 21 сутки стромальные коллагеновые волокна плотные, но менее оформленные и дифференцированные по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе на 6 сутки сосуды надсклеральной области на всем ее протяжении обычного кровенаполнения, не расширены. В зоне прилежащей рыхлой волокнистой соединительной ткани наблюдаются плотные участки коллагеновых волокон, что может говорить о разрастании стромы склеры и формировании плотного рубца. В зоне стромы склеры и надсклеральной зоне отмечается увеличение популяции фибробластов, что говорит о формировании плотных слоев коллагеновых волокон; число макрофагов снижается в сравнении. Глубокий слой склеры без изменений (в полях зрения видны меланоциты).

На 12 сутки покровный эпителий (конъюнктивы) в паралимбальной области полностью закрывает операционное поле. Слои эпителия дифференцируются, эпителиоциты шиповатого слоя выражены, незначительно увеличены, патологи-

ческих изменений в эпителии не установлено. Сосуды надсклеральной области на всем ее протяжении обычного кровенаполнения, не расширены. Вокруг них отмечаются участки уплотнения рыхлой волокнистой соединительной ткани. В зоне прилежащей рыхлой волокнистой соединительной ткани наблюдаются плотные участки коллагеновых волокон (окраска по Ван-Гизону), что свидетельствует о формировании рубца. Стромальные коллагеновые волокна плотные, между слоями небольшое количество фибробластов. Плотные пучки коллагеновых волокон выходят в надсклеральную зону и формируют контакты с кровеносными сосудами надсклеральной зоны. К 21 суткам в контрольной группе сформировалась зрелая, четко оформленная рубцовая ткань.

### Выводы

1. Предложена новая методика выполнения фильтрующих антиглаукоматозных операций, позволяющая добиться более стойкого офтальмотонуса без дополнительного использования местной гипотензивной терапии.

2. Экспериментально (на кроликах) подтверждена эффективность применения принципа денервации формирующейся фильтрационной области с целью профилактики рубцевания в послеоперационном периоде.

3. Предлагаемая нами методика технически проста, безопасна и способствует стабилизации зрительных функций и офтальмотонуса, что позволяет улучшить качество жизни больных глаукомой.

### Список литературы

1. Алексеев Б.Н., Шмырёва В.Ф., Полуторнов А.Л. Клинический способ оценки послеоперационного рубцевания и превентивная терапия цитостатиками после антиглаукоматозных операций. Вестн. офтальмологии 1986; 6: 15-20.
2. Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Д.Н. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной глаукоме и вторичной постувеальной глаукоме как иммунологическое прогнозирование избыточного рубцевания после АГО. Глаукома 2001; 1: 11-17.
3. Лебедев О.И. Клинико-экспериментальное обоснование прогнозирования и регуляции репаративных процессов в хирургии глаукомы: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1990; 41.
4. Ловпаче Д.Н. Клинико-иммунологическое прогнозирование и хирургическая профилактика избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций: Дис...к.м.н. Москва, 2000; 23.
5. Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Щуко А.Г. Алгоритм реабилитационных мероприятий на этапах формирования путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии. Офтальмохирургия 2007; 4: 67-71.

Поступила 17.05.10 г.

### Информация об авторах

1. Черных Евгения Николаевна – врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии института последипломной медицинской подготовки Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко, e-mail: eugenie13@yandex.ru
2. Захарова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ИПМО Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко, e-mail: chatesse@mail.ru