

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЭПИСКЛЕРАЛЬНОГО ПЛОМБИРОВАНИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© А. Б. Галимова¹, Л. А. Мусина², О. В. Родионов²

¹ ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва;

² ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России, г. Уфа

✧ Для определения биосовместимости с тканями глаза аллогенного соединительнотканного биоматериала и силиконовой губки проведены морфологические исследования энуклеированных глаз кроликов в различные сроки после эписклерального пломбирования. Установлено, что силиконовая губка способствует развитию достаточно выраженной воспалительной и слабо выраженной аллергической реакции тканей глаза, что приводит к инкапсулированию имплантата, рубцеванию и значительному истончению склеры в зоне пломбирования. Аллогенный биоматериал вызывает слабо выраженную воспалительную реакцию тканей глаза, подвергается медленной резорбции и замещению плотной оформленной соединительной тканью. Аллогенная пломба обладает рядом преимуществ перед силиконовой губкой и может быть рекомендована к широкому клиническому применению в эписклеральной хирургии отслойки сетчатки.

✧ **Ключевые слова:** биосовместимые материалы; биоматериал; эписклеральное пломбирование.

ВВЕДЕНИЕ

Эписклеральное пломбирование уже более полувека с успехом применяется в хирургии отслойки сетчатки. В качестве материала для пломбирования чаще всего используют силиконовую губку. Она нетоксична, эластична и легко моделируется [4, 19]. Однако применение ее нередко приводит к таким осложнениям как: инфицирование и последующее отторжение имплантата [2, 13, 22], образование пролежней склеры (вплоть до перфорации) [20], кист орбиты и кистовидной дегенерации конъюнктивы, смещение пломбы [5], нарушение рефракции вследствие стойкой деформации глазного яблока [14, 23]. Перечисленные недостатки губчатого силикона привели к поиску новых материалов для эписклерального пломбирования.

Очевидно, что возможность применения того или иного материала в клинической практике определяется прежде всего его совместимостью с тканями организма. При этом под биосовместимостью первоначально понимали отсутствие токсичных, канцерогенных, аллергенных свойств, что достигалось за счет химической и биологической инертности материала [3]. Позднее пришло понимание того, что материал должен вступать с окружающими тканями в специфическое взаимодействие, обеспечивающее его эффективное приживление. В ряде случаев ценным преимуществом становится способность материала к постепенной резорбции и замещению тканевым регенератом [4]. Такими свойствами обладают аллогенные биоматериалы [7].

В ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России предложена эписклеральная пломба из аллогенного соединительнотканного биоматериала.

Перед нами была поставлена цель: определить биосовместимость с тканями глаза эписклеральных пломб из аллогенного соединительнотканного биоматериала и силиконовой губки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 15 кроликах (30 глаз) породы шиншилла весом 2,5–3 кг. Эксперимент выполняли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» № 755 МЗ СССР от 12.08.1977 и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» от 18 марта 1986 г.

Под общей анестезией (внутримышечная инъекция кетамина гидрохлорида 50 мг/кг) животным проводили следующие операции: на правом глазу — эписклеральное пломбирование аллогенным биоматериалом (опыт), на левом глазу — эписклеральное пломбирование силиконовой губкой (контроль). Ход операции с применением обоих материалов был одинаковым. После инстилляций 0,25 % раствора левомицетина и 0,4 % оксибупрокаина накладывали уздечный шов на верхнюю прямую мышцу. В верхне-наружном секторе глазного яблока, отступив на 3–4 мм от лимба, производили разрез конъюнктивы и теноновой капсулы. На поверхность склеры укладывали плом-

бу диаметром 3 мм и длиной 6 мм, радиально лимбу. Пломбу фиксировали к склере П-образным компрессирующим швом. Накладывали узловые швы на теноную капсулу, непрерывный шов — на конъюнктиву. В конъюнктивальный мешок инстиллировали 0,25 % раствор левомицетина.

Животных выводили из эксперимента передозировкой барбитуратов в сроки 14, 30, 90, 180 и 360 суток после операции. Глазные яблоки энуклеировали, фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин по общепринятой стандартной методике. Гистологические срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон. Микроскопические исследования проводили с использованием светового микроскопа AXIO IMAGER-Z1 фирмы «CARL ZEISS» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования зоны эписклерального пломбирования силиконовой губкой в контрольной группе показали морфологическую картину развития гранулематозного воспаления и довольно быстрого формирования плотной соединительнотканной капсулы вокруг силиконового имплантата с истончением склеры под ним в поздние сроки эксперимента. Выраженная воспалительная реакция в виде клеточной инфильтрации и отека окружающих тканей определялась уже на 14 сутки эксперимента (рис. 1). Широкий клеточный вал содержал сегментоядерные лейкоциты, эозинофильные клетки, лимфоциты и макрофаги. Выявлялись признаки образования соединительнотканной капсулы вокруг имплантата в виде интенсивной пролиферации фибробластов и появления коллагеновых фибрилл. На раннее (14–30 сутки) начало формирования фиброзной капсулы вокруг силиконовой губки указывают и другие авторы [1, 24].

В дальнейшем (30–90 сутки) процессы инкапсуляции имплантата усиливались. В отдельных участках его окружали крупные гранулемы из лимфоцитов, макрофагов, фибробластов и многоядерных гигантских клеток инородных тел, которые являются свидетельством развития хронического воспаления. Известно, что длительное присутствие любого чужеродного вещества в тканях живого организма вызывает макрофагальную реакцию с незавершенным фагоцитозом, ведущим к развитию хронического воспаления и разрастанию соединительной ткани вокруг инородного тела [11, 12]. Подобные процессы мы и наблюдали при имплантации силиконовой губки. Формирующаяся в результате пролиферативных и фибробластических процессов грубая рубцовая ткань способствовала образованию пролежней склеры в виде значительно ее истончения (рис. 2). Толщина склеры в обла-

сти пролежня была почти в 2 раза меньше толщины склеры на противоположной стороне глазного яблока, где силиконовая губка не подшивалась. Подобное уменьшение толщины склеры в зоне пломбирования силиконовой губкой описывают и другие авторы [1]. В литературе мы также встретили описание развития гранулематозного воспаления и формирования плотной фиброзной капсулы вокруг силиконовой пломбы без признаков прорастания материала соединительной тканью [24]. Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на наличие фиброзной капсулы, силиконовый имплантат легко отделяется от склеры [1], а значит, способен к миграции.

В отдаленные сроки (180–360 суток) эксперимента имплантат был полностью окружен довольно толстой соединительнотканной капсулой, тогда как склера под ним была вдвое тоньше соответствующего участка склеры на противоположной стороне глазного яблока. Нельзя было проигнорировать и тот факт, что почти во все сроки эксперимента в окружающих силиконовый имплантат тканях выявлялись, в том или ином количестве, эозинофильные клетки со специфической зернистостью в цитоплазме, свидетельствующие о развитии местной аллергической реакции на имплантат.

Результаты исследования в опытной группе обнаружили слабо-выраженную воспалительную клеточную реакцию тканей в зоне эписклерального пломбирования аллогенным соединительнотканным биоматериалом (рис. 3). На 14-е сутки эксперимента вокруг пломбы определялось небольшое количество макрофагов и клеток фибробластического ряда, выявлялись начальные признаки формирования очень тонкой соединительнотканной капсулы. При этом сам биоматериал не претерпевал каких-либо изменений.

На 30-е сутки отдельные участки биоматериала в местах контакта со склерой начинали замещаться довольно плотной оформленной соединительной тканью (рис. 4). В центральной части его структура не менялась. Биоматериал с формирующимся регенератом сохранял первоначальный объем пломбы. Такая биологическая пломба, не меняющая свою структуру в большей своей части, сохраняла адекватные физико-механические свойства для создания надежного вала вдавления.

На 90-е сутки эксперимента зона замещения аллогенного биоматериала несколько расширялась вглубь. В окружающих тканях признаков воспалительных процессов не выявлялось. Склера в зоне пломбирования по структуре и толщине не отличалась от склеры на противоположной стороне глазного яблока, где соединительнотканная пломба не подшивалась.

Спустя полгода после операции процессы резорбции и замещения биоматериала оставались примерно на том же уровне. Аллогенная пломба была

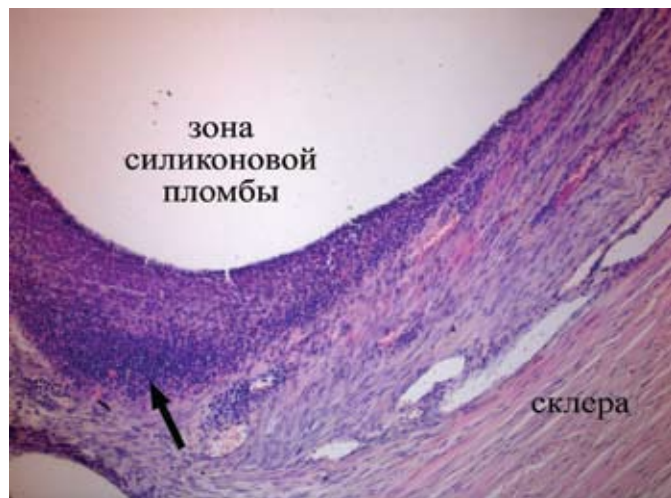


Рис. 1. Выраженная воспалительная реакция (↑) вокруг силиконовой пломбы на 14 сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200



Рис. 2. Истончение склеры (↑) под силиконовой пломбой на 90 сутки после операции. Окраска по методу Ван-Гизон. Ув. ×100

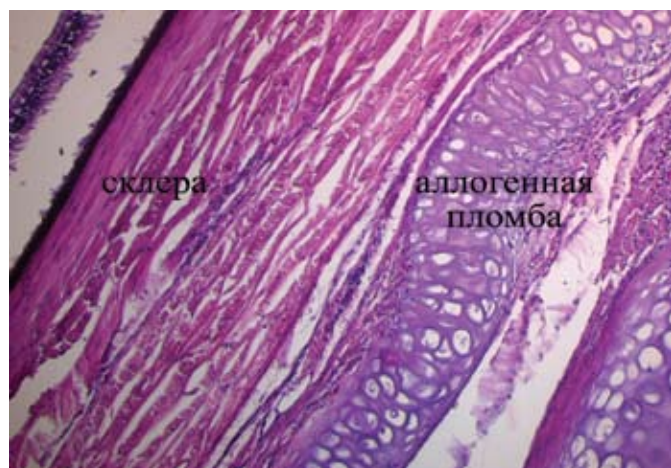


Рис. 3. Слабо выраженная реакция на аллогенную пломбу на 14 сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

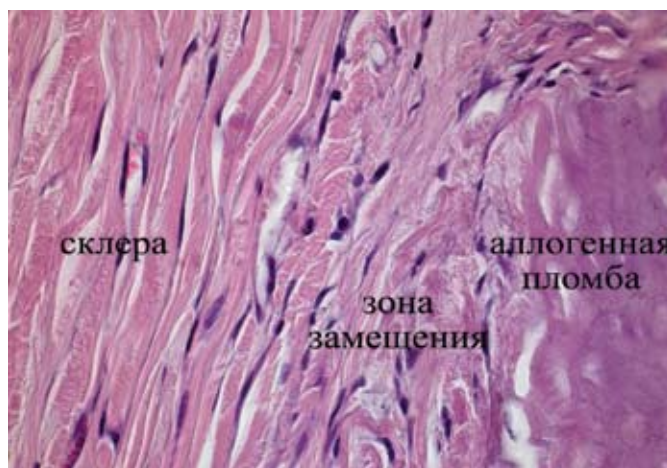


Рис. 4. Замещение аллогенной пломбы волокнистой соединительной тканью на 30 сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×600

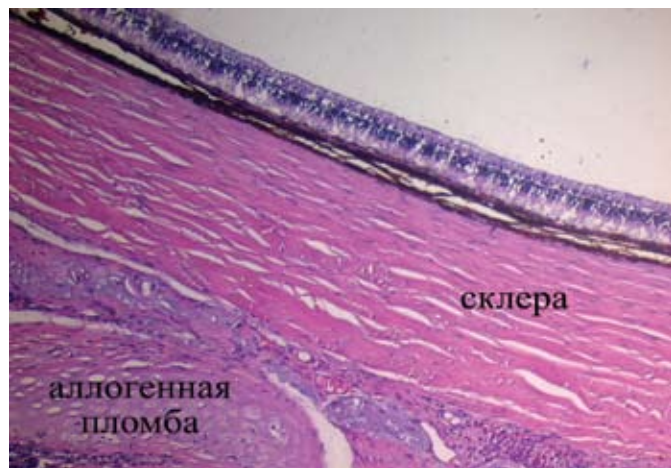


Рис. 5. Аллогенная пломба через 180 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

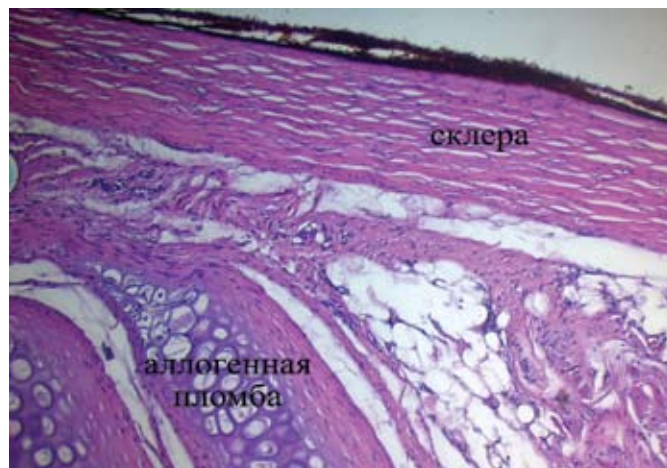


Рис. 6. Аллогенная пломба через 360 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100

плотно сращена со склерой, продолжавшей сохранять свою первоначальную толщину (рис. 5). Между аллогенным биоматериалом и склерой глаза кролика определялась полоса новообразованной плотной оформленной соединительной ткани.

Через год небольшая часть аллогенной пломбы резорбировалась и замещалась участками оформленной соединительной и жировой ткани (рис. 6). Известно, что формирование хориоретинального сращения вокруг дефекта сетчатки происходит

в течение первых 2 недель после успешно проведенного эписклерального пломбирования и криоретинопексии [17]. В связи с этим в поздние сроки (180–360 суток) после операции необходимость в пломбировочном эффекте пропадает [16, 18]. Уменьшение высоты вала вдавления в этот период имеет положительное следствие: уменьшение степени деформации глазного яблока и нарушения рефракции. К подобному эффекту приводит наблюдаемое нами уменьшение общего объема биологической пломбы за счет резорбции биоматериала по периферии и замещения этих участков оформленной соединительной тканью. Склера в зоне пломбирования по структуре и толщине была такой же, как и участок склеры на противоположной стороне глазного яблока, где оперативное вмешательство не проводилось.

Выявленные нами особенности поведения биологической пломбы согласуются с полученными ранее данными экспериментальных исследований по изучению механизмов регенерации, стимулированной аллогенными биоматериалами [6, 8, 9]. Фактором, инициирующим резорбцию биологических материалов, имплантированных в живой организм, считается реакция клеточного иммунитета с участием макрофагов и лимфоцитов, за счет которых происходит разрушение биоматериала и формирование на его месте регенерата [15, 21]. Аллогенные биоматериалы для эписклерального пломбирования обладают низкой антигенностью и медленно замещаются без выраженной воспалительной реакции [7, 9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эписклеральная пломба из силиконовой губки способствует развитию достаточно выраженной воспалительной и слабо выраженной аллергической реакции тканей глаза, что приводит к инкапсулированию имплантата, рубцеванию и значительному истончению склеры в зоне пломбирования. Несмотря на наличие плотной фиброзной капсулы силиконовый имплантат легко отделяется от склеры, а значит, способен к миграции. Приведенные данные не вступают в грубое противоречие с установленной ранее химической и биологической инертностью силикона [3, 18] и позволяют отнести силиконовую губку к биосовместимым материалам.

Эписклеральная пломба из аллогенного соединительнотканного биоматериала вызывает слабо выраженную воспалительную реакцию тканей глаза, подвергается медленной резорбции и замещению плотной оформленной соединительной тканью. Полученные данные позволяют отнести аллогенный биоматериал к категории биосовместимых. Уста-

новлено, что аллогенная пломба обеспечивает формирование надежного вала вдавления в сроки 90–180 суток после операции. В последующем высота вала постепенно уменьшается, что, очевидно, сопровождается уменьшением степени аметропии. Эта особенность выгодно отличает биологическую пломбу от силиконовой губки. Кроме того, уже в раннем послеоперационном периоде биоматериал срастается с подлежащей склерой, что препятствует его смещению. Полученные данные экспериментально-морфологического исследования позволяют рекомендовать аллогенную пломбу к широкому клиническому применению в эписклеральной хирургии отслойки сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова М. Д. Применение текстильных имплантатов из полиэфирного полотна для хирургического лечения отслойки сетчатки. Автореф. дис. ... кан. мед. наук. — Москва, 2007. — 28 с.
2. Багдасарова Т. А. Анализ осложнений при использовании пористых имплантатов в лечении отслойки сетчатки // Офтальмология — 2009. — Т. 6, № 1. — С. 35–37.
3. Вересов А. Г., Борисенко Г. Г. Биосовместимость — 2012. — URL: <http://thesaurus.rusnano.com/wiki/article593> (дата обращения: 29.08.2012).
4. Волков В. В., Бржецкий В. В., Ушаков Н. А. Офтальмохирургия с использованием полимеров. — СПб: Гиппократ, 2003. — С. 5–37, 261–309.
5. Киселева О. А., Антонова М. Д., Алиев Т. И. Сравнительная характеристика применения различных видов эксплантатов в хирургии отслойки сетчатки на современном этапе (обзор литературы) // Вестник офтальмологии. — 2003. — № 6. — с. 46–48.
6. Лебедева А. И. Структурно-функциональная характеристика макрофагов, выявленных при имплантации биоматериалов. Автореф. дис. ... кан. биол. наук. — Уфа, 2004. — 23 с.
7. Мулдашев Э. Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — СПб, 1994. — 40 с.
8. Мусина Л. А., Муслимов С. А., Лебедева А. И., Волгарева Е. А. Ультроструктура макрофагов, выявляемых при имплантации аллогенного биоматериала Аллоплант // Морфология. — 2006. — № 1. — С. 53–56.
9. Муслимов С. А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. — Уфа.: Башкортостан, 2000. — 168 с.
10. Нигматуллин Р. Т. Морфологические аспекты пересадки соединительнотканых аллотрансплантатов: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — Новосибирск, 1996. — 40 с.
11. Серов В. В., Пауков В. С. Воспаление. — М.: Медицина, 1995. — С. 238–240.
12. Шехтер А. Б., Розанова И. Б. Тканевая реакция на имплантат. В кн.: Биосовместимость. Под ред. В. И. Севастьянова. — М., 1999. — С. 174–211.
13. Covert D. R., Wirosko W. J., Han D. P. et al. Risk factors for scleral buckle removal: a matched case-control study // Trans-

- actions of the American Ophthalmological Society. — 2008. — Vol. 106. — P.171–178.
14. Joel R., Crewdson J., Chiquell A. H. Astigmatism following retinal detachment surgery // British journal of ophthalmology. — 1983. — Vol. 67. — P. 327–329.
 15. Johnson K. A., Rogers G. J., Roe S. C. et al. Nitrous acid pretreatment of tendon xenografts cross-linked with glutaraldehyde and sterilized with gamma irradiation // Biomaterials. — 1999. — Vol. 20, N 11. — P. 1003–1015;
 16. Kreissig I., Failer J., Lincoff H., Ferrari F. Results of temporary balloon buckle in the treatment of 500 retinal detachments and a comparison with pneumatic retinopexy // American Journal of Ophthalmology. — 1989. — Vol. 107. — P. 381–389.
 17. Kreissig I., Lincoff H. Cryosurgery of the retina // X. Tubingen detachment course with case presentations: manual by prof. I. Kreissig, MD; 1995 — P. 63–81.
 18. Lansman S. Evaluation of bioabsorbable poly-L/D-lactide implant for scleral buckling. An experimental study // Acta Univ. Oul. D Medica. — 2009. — 1039.
 19. Lincoff H., Baras I., McLean J. Modifications to the Custodis procedure for retinal detachment // Archives of Ophthalmology. — 1965. — Vol. 73. — P. 160–163.
 20. Lindsey P. S., Pierce L. H., Welch R. B. Removal of scleral buckling elements: causes and complications // Archives of Ophthalmology. — 1983. — Vol. 101. — P. 570–573.
 21. Muldashev E. R., Muslimov S. A., Musina L. A. et al. The role of macrophages in the tissues regeneration stimulated by the biomaterials // Cell Tissue Bank. — 2005. — Vol. 6, N. 2. — P. 99–107.
 22. Schwartz S. J., Kuhl D. R., Mieler W. F. Twenty-year follow up of scleral buckling // Archives of Ophthalmology. — 2002. — Vol. 120. — P. 325–329.
 23. Smiddy W. E., Loupe D. N. et al. Refractive changes after scleral buckling surgery // Archives of Ophthalmology. — 1989. — Vol. 107. — P. 1469–1491.
 24. Wilson R. S. New absorbable explants using gelatin and synthetic materials // Transactions of the American Ophthalmological Society. — 1983. — Vol. 81. — P. 966–1033.

BIOCOMPATIBILITY OF SCLERAL BUCKLING MATERIALS (AN EXPERIMENTAL MORPHOLOGICAL STUDY)

Galimova A. B., Musina L. A., Rodionov O. V.

✧ **Summary.** A morphological study of enucleated rabbit eyes was performed to evaluate the biocompatibility of allogenic connective tissue and silicone sponge. The morphologic analysis was performed at different terms after episcleral buckling. It was found that the silicone sponge promoted a moderate to severe inflammatory and mild allergic local tissue reactions. These lead to the implant encapsulation, scar formation, and significant scleral thinning at the buckling site. The allogenic biomaterial evoked a mild inflammatory local tissue reaction, slowly resorbed, and was replaced by dense connective tissue. The allogenic buckle has several advantages over the silicone sponge, and could be recommended for a wide clinical use in episcleral retinal detachment procedures.

✧ **Key words:** biocompatible materials; biomaterial; episcleral buckling.

Сведения об авторах:

Галимова Айсылу Булатовна — аспирант кафедры офтальмологии. ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: aible@mail.ru.

Мусина Ляля Ахияровна — д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России. 450075, Уфа, ул. Зорге, д. 67/1. E-mail: morphoplant@mail.ru.

Родионов Олег Вячеславович — к. м. н., врач-офтальмохирург ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России. 450075, Уфа, ул. Зорге, д. 67/1. E-mail: alloplant@bashnet.ru.

Galimova Aysylu Bulatovna — postgraduate student. Department of ophthalmology, Russian Medical Academy of postgraduate education. 123995, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1. E-mail: aible@mail.ru.

Musina Lyalya Akhiyarovna — doctor of biological science, key scientist. Department of morphology, Russian Eye and Plastic Surgery Center. 450075, Ufa, Zorge St., 67/1. E-mail: morphoplant@mail.ru.

Rodionov Oleg Vyacheslavovich — PhD of medical science, ophthalmosurgeon. Department of morphology, Russian Eye and Plastic Surgery Center. 450075, Ufa, Zorge St., 67/1. E-mail: alloplant@bashnet.ru.