

Экспериментально–клиническая оценка эффективности денервации в профилактике рубцевания операционной зоны

И.А. Захарова*, Е.Н. Черных*, Р.В. Авдеев*

**Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,
Кафедра офтальмологии ИПМО ВГМА на базе глазного отделения 17-й ГКБ*

Experimental and clinical evaluation of efficacy of denervation in prophylaxis of operation zone scarring

I.A. Zaharova, E.N. Chernyh, R.V. Avdeev

*Voronezh Satate Medical Academy named after Burdenko N.N.,
Department of Ophthalmology IPMO VGMA based on the
17 Municipal Hospital*

Purpose: to improve efficacy of surgical treatment of glaucoma patients by modification of deep sclerectomy (DS).

Methods: there were 2 stages of study performed – clinical and preclinical. In the main group animals underwent the modified DS and standard DS by Fedorov S.N. in control one.

Clinical part was performed with inclusion of patients with various stages and forms of glaucoma. Standard ophthalmologic examination

was carried out in all patients before and after surgery. Postoperative period of observation lasted up to 7 years.

Results: Preclinical part included 24 rabbits (48 eyes). All of them were divided into 2 groups – main group consisted of 18 objects (36 eyes) and control group – 6 rabbits (12 eyes). Preclinical part: main group of animals demonstrated, that in the area of filter pad more friable connective tissue was developed in comparison with control group. Tonometry and tonography indices proved efficacy of this surgical method. Clinical part: There were 2228 patients examined. In 202 patients POAG was diagnosed and in 26 patients – secondary glaucoma. in 99% of patients of the main group IOP was normalized in 6 months after surgery. Cystous changes of filter pads were found in 6% of patients of the control group in 12 months after surgery. There were no cystous changes of filter pads in the main group.

Conclusion: Modified DS presumably showed more hypotensive effect compared to standard surgery method.

Введение

Традиционно высокий интерес офтальмологов к проблеме глаукомы объясняется ее чрезвычайной важностью как с медицинской, так и социальной точек зрения. Даже в высокоразвитых странах глаукома остается одной из главных причин слепоты и слабослышания. Несмотря на большой объем проведенных исследований, этиопатогенез заболевания остается не вполне ясным. В связи с этим возникают и сложности в лечении. Ведущей общепринятой причиной является повышение внутриглазного давления (ВГД), и основные направления в лечении глаукомы связаны с разработкой местных медикаментозных средств, а также хирургических способов лечения, направленных на снижение офтальмотонуса. Вопрос о хирургических вмешательствах возникает в тех случаях, когда местная гипотензивная терапия не позволяет добиться толерантного уровня ВГД и у пациентов наблюдается ухудшение зрительных функций (сужение полей зрения и снижение остроты зрения)[6].

Значительное число антиглаукоматозных операций, воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания, нормализуют офтальмотонус в ближайший послеоперационный период почти в 100% случаев. При этом наступающее со временем истощение гипотензивного эффекта, диагностируемое в 30–45% случаев [1,5], ряд авторов связывают с развитием избыточных репаративных процессов в зоне вмешательства [2,3,4]. В связи с этим актуальным является поиск новых путей хирургического лечения глаукомы с целью последующего предупреждения рубцевания и фиброза формируемых путей оттока.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности хирургического лечения больных глаукомой на основе разработки модификации операции глубокой склерэктомии.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы

Экспериментальная часть работы была проведена на 24 половозрелых кроликах (48 глаз) породы шиншилла мужского пола со средней массой 2,5 кг. Возраст животных составлял 3–3,5 мес. Все животные были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошло 18 животных (36 глаз), оперированных с использованием предлагаемого способа. Группа сравнения (контроль) состояла из 6 кроликов (12 глаз), которым была выполнена глубокая склерэктомия (ГСЭ) в модификации С.Н. Федорова, (1980). Животным обеих групп операция выполнялась 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-й, 7-й, 14-й, 21-й день после произведенной ГСЭ, а также через 1 и 6 мес. после произведенного вмешательства.

В различные сроки после операции животных выводили из эксперимента путем воздушной эмболии. Глазные яблоки фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Препараты подвергали гистологическому исследованию, которое выполняли на парафиновых срезах толщиной 4–6 мкм. Производилось окрашивание препаратов по Ван-Гизон (для изучения состояния коллагеновых волокон), а также серебрение по методике Бильшовского–Гросс (для выявления и последующей морфометрии нервных волокон).

В экспериментальной части работы была изучена реакция тканей глаза кролика на проведение денервации тканей, окружающих зону операционного вмешательства. Исследование срезов проводили под световым микроско-

Таблица 1. Распределение больных по характеру оперативного вмешательства и послеоперационных осложнений

Сводная таблица оперируемых больных (N=100)				
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
Произведенные антиглаукоматозные операции				
ГСЭ + треп.	14	20	9	16
ГСЭ + дренирование	6	10	11	14
Осложнения раннего послеоперационного периода				
ЦХО	–	2	1	2
Гифема	1	–	–	1

Таблица 2. Показатели тонометрии наблюдаемых пациентов групп сравнения в динамике

Оцениваемые показатели (среднеарифметическое и отклонение от средней арифметической, M±m)							
Критерии оценки	Операции, произведенные с применением принципа денервации и по стандартной методике (n=20)						
	До операции	После операции (на 7–8-й день)	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 6 лет	Через 8 лет (n=17)
Основная группа пациентов со II стадией глаукомы							
ВГД	31,05±0,79	18,7±0,39	22,35±0,73	21,85±0,62	22,1±0,74*	21,29±0,45*	23,8±1,47
Контрольная группа пациентов со II стадией глаукомы							
ВГД	32,45±1,16	19,3±0,47	23,4±0,77	22,4±0,38	30,1±0,95	25,06±1,18	24,6±0,73
Основная группа пациентов с III стадией глаукомы							
ВГД	32,87±0,92	18,73±0,31*	20,3±0,53**	20,53±0,53**	21,47±0,68**	21,14±0,59**	26,6±1,08*
Контрольная группа пациентов с III стадией глаукомы							
ВГД	32,67±0,92	19,56±0,28	29,6±1,24	25,5±0,91	31,73±0,76	25,23±0,67	24,35±0,53

Примечание: * – p<0,05 ** – p<0,005 p – достоверность различий в сравниваемых группах

пом «**OPTON**» с помощью окуляр-микрометра с диоптрийной насадкой при увеличении микроскопа 40х, 100х, 400х (с применением иммерсии), а также на микроскопе B1MAM R-13 LOMA с пакетом программ для морфометрии гистологических срезов (микроскоп Hi-Res EXVision

DSP Color). Морфология компонентов микроциркуляторного русла проводилась с помощью окуляр-микрометра с диоптрийной насадкой при увеличении микроскопа 200х, 400х (на базе анализатора Leica DMR). Подсчет клеток в каждом препарате проводили по количеству ядер в

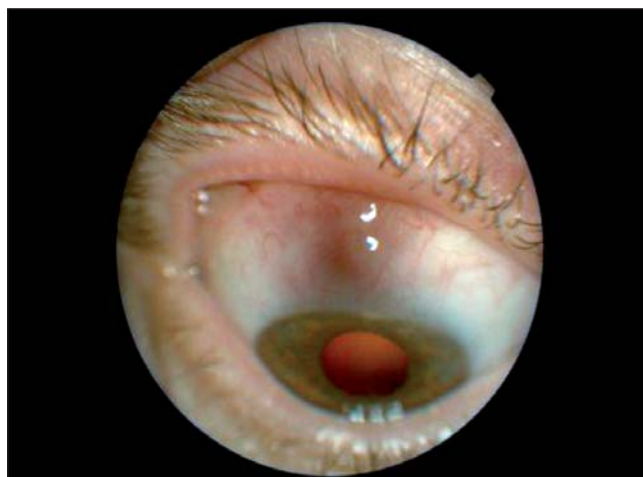


Рис. 1. Пациентка К. основной группы на третий день после антиглаукоматозной фильтрующей операции. Выраженная фильтративная подушечка в верхнем секторе глаза



Рис. 3. Пациентка Р. контрольной группы (6 мес. после операции). Кистозно-измененная фильтративная подушечка на 12 ч



Рис. 2. Пациентка Р. контрольной группы (5-й день после операции). Выраженная фильтративная подушечка на 12 ч



Рис. 4. Пациентка П. основной группы (6 мес. после операции). Слабовыраженная аваскулярная фильтративная подушечка в области хирургического вмешательства

Таблица 3. Состояние гидродинамики исследуемых пациентов в различные сроки наблюдения

Оцениваемые показатели (среднеарифметическое и отклонение от среднего арифметического, $M \pm m$)										
Показатели	Операции, произведенные с применением принципа денервации (n=20)					Операции, произведенные по стандартной методике (n=20)				
	До операции	После операции (на 7-8-й день)	Через 1 год	Через 3 года после АГО	Через 6 лет (n=17)	До операции	После операции (на 7-8-й день)	Через 1 год	Через 3 года после АГО	Через 6 лет (n=17)
Состояние оттока (показатели гидродинамики) пациентов со II стадией глаукомы										
P°	24,11±1,84	12,08±0,85	14,26±1,03	15,88±1,21*	16,34±1,02	23,42±1,44	11,98±0,83	16,98±1,50	23,96±2,62	21,91±2,83
C	0,13±0,009	0,28±0,04	0,18±0,08	0,198±2,008*	0,22±0,03	0,12±0,008	0,27±0,04	0,22±0,04	0,14±0,01	0,18±0,04
F	1,97±0,31	1,14±0,14	1,17±0,18	1,41±0,22	1,20±0,15*	1,67±0,20	1,09±0,15	1,38±0,28	2,43±0,55	2,07±0,56
КБ	194,5±16,99	59,7±5,46	83,9±5,82	85,35±8,34*	97,24±12,46*	200,6±11,33	63,3±6,49	110,45±15,57	166,5±9,99	142,12±13,55
Состояние оттока (показатели гидродинамики) пациентов с III стадией глаукомы										
P°	23,76±1,52	11,72±0,69	14,17±0,75**	15,01±0,88**	19,58±1,12*	23,04±1,73	13,47±0,99	23,09±1,63	25,49±1,57	24,57±1,76
C	0,13±0,007	0,26±0,03	0,18±0,007**	0,19±0,07**	0,15±0,007*	0,12±0,008	0,25±0,03	0,14±0,09	0,13±0,007	0,14±0,009
F	1,82±0,24	1,11±0,11	1,21±0,13**	1,29±0,17*	1,65±0,19*	1,78±0,31	1,25±0,17	1,88±0,23	2,02±0,27	2,12±0,29
КБ	200,97±15,74	57,23±4,43*	81,1±4,09**	79,3±5,87**	121,54±8,82**	201,53±15,7	74,37±6,87	177,85±18,4	218,7±16,62	186,59±18,05

Примечание: * – $p < 0,05$ ** – $p < 0,005$ p – достоверность различий в сравниваемых группах

10 полях зрения. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием стандартных пакетов программ.

Методика экспериментального выполнения ГСЭ в условиях денервации

С целью замедления фиброзообразования формирующейся фильтрационной области в эксперименте выполнялась операция ГСЭ по усовершенствованной методике: после предварительной отсепаровки с поверхности, а также на расстоянии 3 мм с каждой стороны от выкроенного поверхностного склерального лоскута, производилось иссечение эписклеры и теноновой капсулы. После чего выполнялась термокоагуляция нервных петель по краям эмиссария с обеих сторон от выкроенного поверхностного лоскута склеры (без повреждения передней цилиарной артерии и вены).

Клиническая часть работы

В стационаре было проведено обследование 228 пациентов (96 женщин и 132 мужчин в возрасте от 34 до 87 лет (средний возраст составил $69,24 \pm 1,85$ лет)) с различными формами и стадиями глаукомы с использованием современных клинических методов. Из общего числа пациентов: 202 человека – с первичной открытоугольной некомпенсированной глаукомой различных стадий и 26 человек – с вторичными видами декомпенсированной глаукомы.

Всем больным проводилось стандартное офтальмологическое обследование перед операцией, при выписке из стационара и в послеоперационном периоде в сроки до 7 лет. У некоторых пациентов с целью динамического наблюдения за течением глаукоматозного процесса проводилось исследование на HRT (ретинотомограф) (version 3.0). Отдаленные результаты были прослежены у 100 пациентов (49 мужчин и 51 женщина) в возрасте $67,9 \pm 0,96$ года с различными видами декомпенсированной глаукомы развитой и далекозашедшей стадий. Пациенты с терминальной стадией глаукомы в группы сравнения включены не были. У 6 пациентов (6%) были произведены повторные антиглаукоматозные вмешательства (на единственном видящем глазу). Контрольные осмотры после выписки из стационара проводили через 1, 3, 6 мес., в дальнейшем – через 1,5–2 года. Срок наблюдения в отдаленном периоде – до 7–8 лет, в единичных случаях (у 4 пациентов) – до 10 лет после произведенных антиглаукоматозных операций (АГО). Обе группы пациентов имели сходную сопутствующую глазную и общесоматическую патологию. Сводные данные оперируемых групп больных представлены в таблице 1.

Показатели зрительных функций, тонометрии, тонографии исследуемых пациентов представлены в таблицах 2, 3.

Обсуждение результатов

Результаты экспериментальной части работы

Экспериментально было установлено, что склеральная ткань, особенно в окружности дренажной зоны, получает обильную иннервацию. Ее осуществляют как одиночные нервные волокна, так и пучки нервных волокон, разветвляющиеся в окружности дренажной зоны и прилежащей рыхлой соединительной ткани. Наибольшее количество нервных волокон было выявлено в поверхностных слоях склеры (эписклере). Осуществляя денервацию области, окружающую зону фильтрации, мы способствуем нарушению нейротрофической регуляции регенераторного про-

цесса в проекции формирующейся фильтрационной подушечки. Выключая чувствительный компонент иннервации, мы способствуем развитию трофических нарушений в области хирургического вмешательства, провоцируя замедление роста и питания этой области (уменьшение образования кровеносных сосудов), и, соответственно, приводим к замедлению реиннервации зоны фильтрации. Восстановление иннервации осуществляется за счет прорастания нервных волокон по ходу кровеносных сосудов из окружающих неповрежденных тканей (в основном из эписклеры).

Морфологически подтверждено путем измерения коэффициента оптической плотности склеры, что в опытной группе экспериментальных животных (с соблюдением принципа денервации) в области формирующейся фильтрационной подушечки образуется более рыхлая соединительная ткань по сравнению с контролем.

Клинические результаты

При анализе послеоперационного течения нами отдельно был рассмотрен период до 3 мес. после операции, так как основные изменения состояния обследуемых глаз возникли в этот период.

Для раннего послеоперационного периода (до 3 мес.) у 94% наблюдаемых пациентов (в равной степени у пациентов обеих групп) послеоперационное течение протекало без выраженных воспалительных реакций. В первые сутки после операции наблюдалось образование разлитой аваскулярной фильтрационной подушечки, свидетельствующей о наличии пути оттока внутриглазной жидкости под конъюнктиву (рис. 1).

Послеоперационное течение при наблюдении в течение 3 мес. было без осложнений в 96% случаев как в основной группе, так и в группе сравнения. Осложнения раннего послеоперационного периода были отмечены в 4% случаев (в равной степени как у пациентов I, так и у пациентов II групп), причем у пациентов с далекозашедшей стадией достоверно чаще, чем с развитой ($p < 0,05$).

О более выраженной гипотензивной эффективности предлагаемой модификации свидетельствуют также данные, полученные при анализе выраженности фильтрационных подушечек (в сроки до 1 года после произведенных АГО). Различные типы фильтрационных подушечек (ФП) у пациентов из различных групп сравнения представлены на рисунках 2–4.

При сравнительном анализе показателей тонометрии было выявлено, что в раннем послеоперационном периоде (до 1 мес.), независимо от применяемого способа хирургического лечения, офтальмотонус был компенсирован в обеих группах. Однако тонографические показатели в основной группе были лучше, чем в контроле (см. табл. 3). Повышение офтальмотонуса в последующие сроки наблюдения сочеталось с тенденцией к прямо пропорциональному снижению коэффициента легкости оттока. Так, в сроки от 10 до 12 мес. после ГСЭ скачкообразный подъем офтальмотонуса, наблюдавшийся в контрольной группе больных, был связан с интенсивно протекающими репаративными процессами, наиболее выраженными в контрольной группе, что подтверждалось данными биомикроскопии и исследования выраженности фильтрационных подушечек на ретинальной камере (режим осмотра переднего отрезка глаза), а также данными гистологического исследования (более высокие значения коэффициента оптической плотности склеры в группе контроля).

При этом через 12 мес. после операции в контрольной группе выраженные разлитые аваскулярные ФП были

отмечены в 30% случаев, плоские – в 64%, кистозно-измененные со смещением на роговицу – в 6%. В те же сроки в основной группе больных отмечался плавный подъем офтальмотонуса и в 99% случаев – нормализация ВГД к 6 мес. после операции, что свидетельствовало о выраженном антифиброзном эффекте предложенного способа хирургического лечения. В основной группе пациентов через 12 мес. после произведенных операций выраженные разлитые аваскулярные ФП составили 50%, плоские – 50%, кистозно-измененных ФП в основной группе не наблюдалось.

Заключение

Предложен способ профилактики рубцевания зоны фильтрации, основанный на проведении денервации тканей операционного поля. Экспериментально и клинически подтверждено, что разрушение нервных волокон в зоне хирургического вмешательства способствует профилактике рубцевания фильтрационной области. Предлагаемая методика технически проста, безопасна, способствует пролонгированию гипотензивного эффекта, что

позволяет достичь стабилизации зрительных функций у больных глаукомой.

Литература

1. Абрамов В.Г., Вакурин Е.А., Артамонов В.П., Чуркин В.Е. Сравнительная характеристика отдаленных результатов некоторых микрохирургических антиглаукоматозных операций // *Офтальмол. журнал.* – 1980. – № 2. – С. 79–83.
2. Бабушкин А.Э. Повторные антиглаукоматозные фистулизирующие операции (обзор литературы) // *Вестник офтальмол.* – 1990. – № 2. С. 74–78
3. Зиангирова Г.Г., Шмырева В.Ф., Антонова О.В. Функционально-морфологический анализ реопераций при глаукоме // *Тез. докл. 5 Всерос. съезда офтальмол.* – М., 1987. – С. 396–398.
4. Колесникова Л.Н., Ларина З.Т., Карюкина Л.Н. Влияние теноновой капсулы на формирование и функционирование послеоперационной фистулы // *Вестник офтальмол.* – 1984. – № 5. – С. 13–15.
5. Лучик В.И. Модификация антиглаукоматозной операции. // *Вестник офтальмол.* – 1992. – № 2. – С. 7–9.
6. Нестеров А.П. Глаукома / А.П. Нестеров // М.: МИА, 2008. – 357 с.