

УДК 617.7-007.681-089: 617.7-007.681-085

# Кистозные изменения фильтрационной подушки после применения цитостатиков при антиглаукоматозной операции. Экспериментальные исследования

**ГАЙЕР О.**, профессор, директор департамента офтальмологии медицинского центра Кармель, Хайфа, Израиль<sup>1</sup>;

**АНИСИМОВА С.Ю.**, д.м.н., профессор, генеральный директор, Москва<sup>2</sup>;

**АНИСИМОВ С.И.**, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, научный директор, Москва<sup>2</sup>;

**АРУТЮНЯН Л.Л.**, к.м.н., врач-офтальмолог, Москва<sup>2</sup>;

**АНИСИМОВА Н.С.**, аспирант, Москва<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Департамент офтальмологии медицинского центра Кармель, 34361, Израиль, Хайфа, ул. Мейхаль, 7;

<sup>2</sup>Глазной центр «Восток-Прозрение», 123557, Российская Федерация, Москва, Большой Тишинский пер., 38.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.  
Конфликт интересов отсутствует.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Сравнительная оценка гистоморфологической картины при различных способах профилактики фиброза в зоне фильтрующей антиглаукоматозной операции в эксперименте.

**МЕТОДЫ.** Экспериментальные исследования проводили на кроликах массой до 2,5 кг обоего пола (12 животных, 12 глаз). В 1-й опытной группе проводили глубокую склерэктомия с последующей аппликацией митомицина С (5 кроликов — 5 глаз). Во 2-й группе после аналогичной операции имплантировали под глубокий склеральный лоскут коллагеновый дренаж ДКА Ксенопласт (производства ООО «Трансконтакт», Москва) (5 кроликов — 5 глаз). В 3-й группе 2 кролика (4 глаза) составили группу сравнения. В этой группе производили глубокую склерэктомия (ГСЭ) без дополнительных мер. Срок наблюдения составил 2 месяца.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ранний послеоперационный период характеризовался формированием высокой фильтрационной подушечки (ФП) во всех группах. В результате проведения фистулизирующей операции с аппликацией митомицином формировались высокие аваскулярные тонкостенные ФП. В 1-й группе через 2 месяца во всех случаях сформированные зоны фильтрации постепенно уменьшались в размерах и теряли вид подушки. На их месте образовывались кистовидные образования,

по размерам соответствующие области, в которой осуществлялась аппликация митомицина. В группе сравнения на гистологическом срезе в области ФП можно видеть, что весь ее объем заполнен рыхлой, пористой тканью с минимальным количеством клеточных элементов соединительной ткани. Отмечается формирование отдельных сосудов, что свидетельствует об их малой функциональной состоятельности. Склера, расположенная под фильтрационной подушкой, состоит из хорошо определяющихся коллагеновых волокон, более структурированных, чем склера в препаратах группы сравнения. Это можно отнести на счет воздействия дренажа на коллагеновые волокна, составляющие механическую основу склеральной оболочки.

**ВЫВОДЫ.** Цитостатики, угнетая регенерацию, по-видимому, не влияют на процессы ремодуляции. Имплантация коллагенового дренажа, включающего коллаген I типа, препятствует рубцеванию зоны операции и одновременно позволяет нейтрализовать процессы ремодуляции оболочек глаза с образованием тонкостенной непроницаемой для влаги капсулы, что продлевает фильтрующий эффект антиглаукоматозной операции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, фильтрационная подушка, коллагеновый дренаж, митомицин С.

## Для контактов:

Анисимова Светлана Юрьевна, e-mail: [vostok-prozrenie@yandex.ru](mailto:vostok-prozrenie@yandex.ru)

## ENGLISH

## Cystoid bleb changes after cytostatics application in glaucoma surgery. Experimental study

**GEYER O.**, Professor, Director, Ophthalmology Department<sup>1</sup>;

**ANISIMOVA S.Y.**, Med.Sc.D., Professor, General Director<sup>2</sup>;

**ANISIMOV S.I.**, Med.Sc.D., Professor, Ophthalmology Department, Scientific Director<sup>2</sup>;

**ARUTYUNYAN L.L.**, Ph.D., M.D.<sup>2</sup>;

**ANISIMOVA N.S.**, postgraduate<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Carmel Medical Center, 7 Michal Street, Haifa, Israel, 34361;

<sup>2</sup>Eye center "East Sight Recovery" LLC, 38 Bolshoi Tishinski pereulok, Moscow, Russian Federation, 123557.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

### Abstract

**PURPOSE:** Experimental comparative analysis of hystomorphology associated with different ways of fibrosis prevention in the bleb zone after glaucoma surgery.

**METHODS:** Experiments were conducted on rabbits with approximate weight up to 2.5 kg both male and female (12 animals, 12 eyes). In the first group the rabbits underwent penetrating deep sclerectomy (PDS) with subsequent application of mitomycin C (5 rabbits, 5 eyes). In the second group PDS was performed with Xenoplast (Transkontakt, Moscow, Russia) collagen drainage implantation under the scleral flap (5 rabbits, 5 eyes). The third or control group included 2 rabbits (4 eyes) that underwent PDS with no modifications. Follow-up period lasted for 2 months in all groups.

**RESULTS:** Early postoperative period was characterized by the formation of high filtration blebs in all groups. Filtration surgery with mitomycin C application resulted in high thin-walled avascular bleb formation. In all rabbits of group 1 after 2 months the filtration area gradually decreased in size and lost bleb appearance, replaced by a cystoid formation corresponding with the area of previous

mitomycin C application. According to histological examination, the blebs in the comparison group were filled with loose, porous tissue with a minimal amount of connective tissue cellular elements. A formation of separate vessels was noted, which was indicative of their low functional consistency. The sclera located under the filtration bleb consisted of well-defined collagen fibers, more structured than the sclera in the comparison groups, which can be attributed to the impact of drainage on the collagen fibers that constitute the mechanical basis of the scleral tissue.

**CONCLUSION:** Cytostatics, while inhibiting the regeneration, apparently do not affect the remodeling processes. The implantation of collagen drainage containing collagen type I prevents scarring of the operation site and at the same time prolongs the effect of glaucoma surgery by helping neutralize the process of eye tunic remodeling associated with the formation of thin-walled capsules impermeable to fluid.

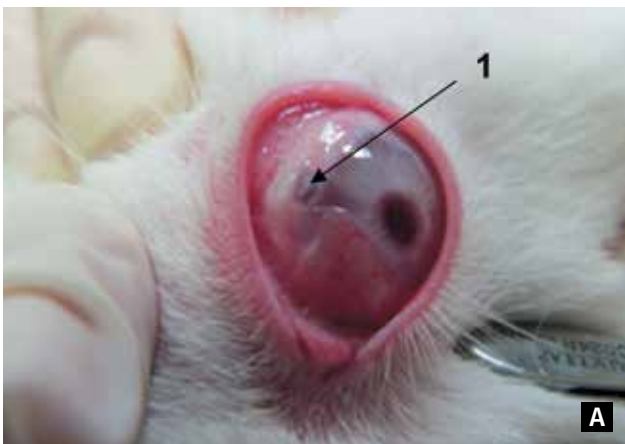
**KEYWORDS:** glaucoma, filtration bleb, collagen drainage, mitomycin C.

**Х**ирургическое лечение глаукомы остается одним из самых эффективных направлений в борьбе с этим заболеванием [1]. Однако вновь созданные пути оттока со временем зарастают, что приводит к потере гипотензивного эффекта [1-3]. Известно много устройств, которые способны функционировать в качестве дренажа [4-6], однако при применении дренажных устройств, которые призваны повышать стойкость результатов, часто наблюдается их инкапсуляция, что также сказывается на эффективности вмешательств. В последние годы был разработан дренаж ДКА Ксенопласт, способный долгие годы без проявлений инкапсуляции поддерживать фильтрацию внутриглазной жидкости [1]. Однако из-за длитель-

ности и сложности процессов национальной сертификации он не может применяться повсеместно и используется пока только на территории России, Украины и Сирии [7]. Такой прием, как аппликация цитостатиков в зоне операции, более распространен [8-11]. Он резко тормозит рубцевание путей оттока, однако способен вызывать развитие тонкостенных кистозных фильтрационных подушек (ФП), с тенденцией к их прободению с последующим формированием фистул. Это иногда вызывает достаточно тяжелые осложнения, вплоть до эндофтальмита [12-18]. Поэтому разработка методов профилактики развития таких подушек является актуальной задачей. Однако до конца не изучена микроскопическая картина и механизмы развития кистозных ФП.



**Рис. 1.** Формирование фильтрационной подушки: А — после аппликации митомидина С; Б — в контрольной группе. Макросъемка



**Рис. 2.** Кролик № 9687, OS: А — сформировалась тонкостенная кистозная подушка (1). Б — обзорный срез в области кистозной подушки: полость кисты (1); плотная тонкостенная капсула (2); область бывшего разреза, проникающего в переднюю камеру (3). Ув.  $\times 100$ . Окраска гематоксилин-эозином

Цель исследования — сравнительная оценка гистоморфологической картины при различных способах профилактики фиброза зоны фильтрации антиглаукоматозной операции в эксперименте.

## Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводили на кроликах массой до 2,5 кг обоего пола (12 животных, 12 глаз). В 1-й опытной группе проводили глубокую склерэктомию с последующей аппликацией митомидина С (5 кроликов, 5 глаз). Во 2-й группе после аналогичной операции имплантировали под глубокий склеральный лоскут коллагеновый дренаж ДКА Ксенопласт (5 кроликов, 5 глаз). В 3-й группе 2 кролика (2 глаза) составили группу сравнения. В этой группе производили глубокую склерэктомию (ГСЭ) без дополнительных мер. Животных выводили из эксперимента через 2 месяца.

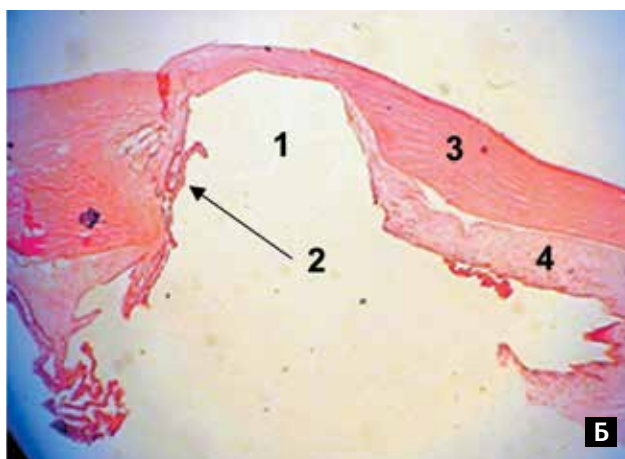
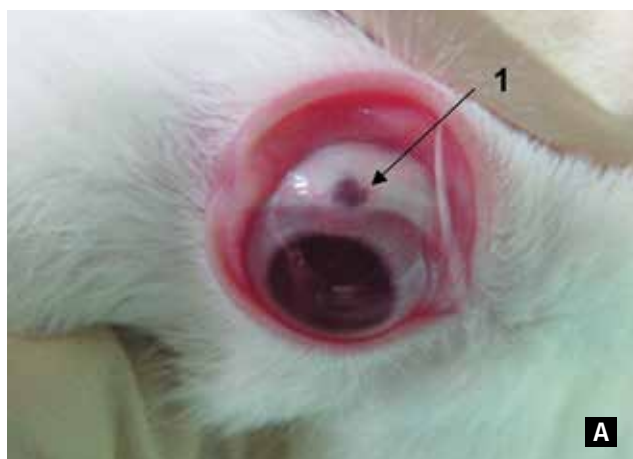
В 1-й группе после проведения внутривенного наркоза у кроликов вскрывали конъюнктиву в 5 мм от лимба. Глубокую склерэктомию осуществляли

с выкраиванием поверхностного лоскута 4×4 мм и удалением глубокого лоскута склеры. Дренажную зону рассекали с проникновением в переднюю камеру глаза. Цилиарное тело не обнажали, и оно оставалось покрыто слоем склеральной ткани. В операционное ложе на 60 с помещали тампон, смоченный 0,02% раствором митомидина С. Затем конъюнктивальную рану ушивали непрерывным швом 8-0. Во 2-й группе вместо тампона с митомидином С в операционное ложе помещали и подшивали коллагеновый дренаж ДКА Ксенопласт (производства ООО «Трансконтакт», г. Москва).

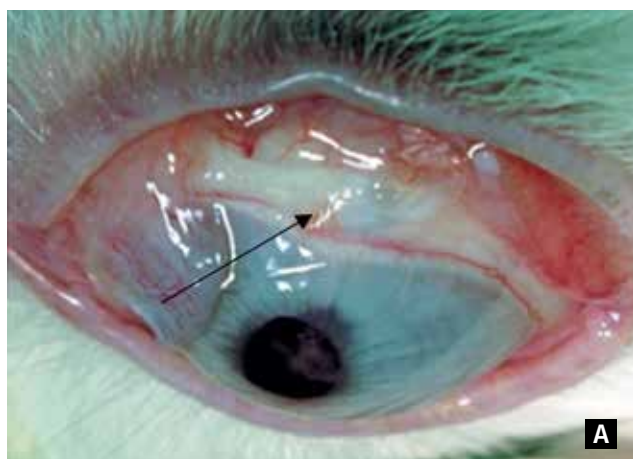
## Результаты и обсуждение

Ранний послеоперационный период характеризовался формированием высокой ФП во всех группах (рис. 1).

В результате проведения фистулизирующей операции с аппликацией митомидином во всех случаях формировались высокие аваскулярные тонкостенные ФП (рис. 1А).



**Рис. 3.** Кролик № 9686, ОД: А — сформировалась тонкостенная кистозная подушка (1). Б — обзорный срез в области кистозной подушки: полость кисты (1); тонкостенная плотная капсула (2); роговица (3); радужка (4). Ув.  $\times 100$ . Окраска гематоксилин-эозином



**Рис. 4.** Кролик № 6854, OS, 2 месяца после ГСЭ: А — плоская фильтрационная подушка (отмечена стрелкой); Б — дистрофические изменения отсутствуют. Ув.  $\times 100$ . Окраска гематоксилин-эозином

В 1-й группе через 2 месяца во всех случаях сформированные зоны фильтрации постепенно уменьшались в размерах и теряли вид подушки. На их месте образовывались кистовидные образования, по размерам соответствующие области, в которой осуществлялась аппликация митомидина С. При этом указанные кистовидные образования имели два варианта строения. Один из них представлял собой полость в склере сразу в области лимба (рис. 2).

При этом, по всей видимости, образовавшаяся лакуна не выполняла функции фильтрации, т. к. внутри кисты определялась достаточно плотная тонкая капсула, которая перекрывала доступ камерной влаги из склерального разреза, имитирующего трабекулотомию.

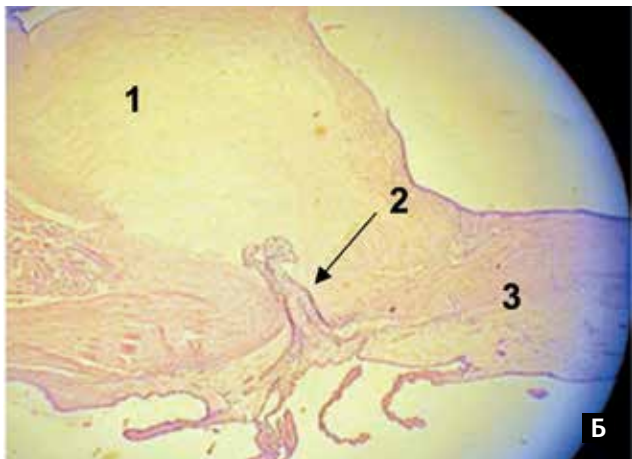
Второй вариант кисты в 1-й группе (1 случай) представлял собой дефект глубоких слоев склеры, а наружная стенка образовавшейся лакуны изнутри выстилалась склерозированными остатками

дистрофически измененной радужной оболочки (рис. 3). По всей видимости, мы в этом случае стали свидетелями этапа формирования фистулы, на котором внутренняя стенка кисты уже разрушилась.

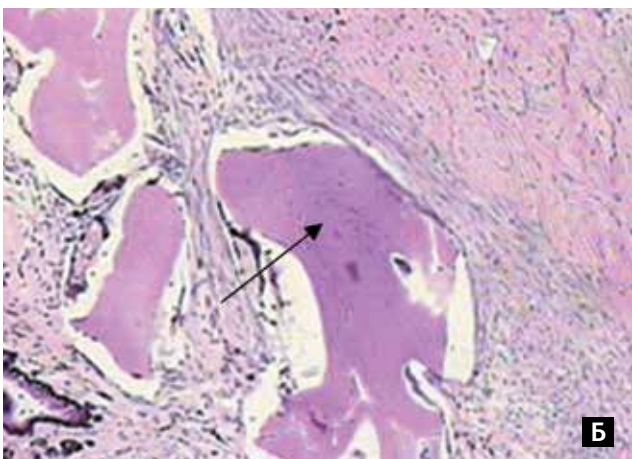
В группе сравнения на гистологическом срезе в области ФП можно видеть, что весь ее объем заполнен рыхлой, пористой тканью с минимальным количеством клеточных элементов соединительной ткани. Отмечается формирование отдельных сосудов, что свидетельствует об их малой функциональной состоятельности (рис. 4).

В одном случае фильтрационная подушка сохраняла достаточно большой объем до 2,5 месяцев. На гистологическом срезе было обнаружено, что в результате операции в склеральной ране был ущемлен фрагмент увеальной ткани (рис. 5).

По всей видимости, этот фрагмент выполнял дополнительную дренирующую функцию, что и привело к длительному сохранению более высокой ФП.



**Рис. 5.** Кролик № 2862, 2,5 месяца после процедуры: А — сформировалась выраженная кистозная подушка. Б — обзорный срез в области кистозной подушки: фильтрационная подушка (1); фрагмент увеальной ткани, ущемленной в операционной ране (2); радужка (3). Ув. ×100. Окраска гематоксилин-эозином



**Рис. 6.** Кролик № 2818, OS: А, Б — умеренная фильтрационная подушка, формируется за счет постоянного дренирования внутриглазной жидкости через коллагеновый дренаж (отмечен стрелкой). Б — ув. ×200. Окраска гематоксилин-эозином

Подобная картина наблюдалась во 2-й группе, где ФП без явлений кистообразования поддерживал дренаж ДКА (рис. 6).

Склера, расположенная под фильтрационной подушкой, состояла из хорошо определяющихся коллагеновых волокон, более структурированных, чем склера в препаратах группы сравнения.

Таким образом, аппликация цитостатика, выполненная в области ФП, приводит не только к подавлению избыточного рубцевания, но и провоцирует развитие тонкостенных кист. Тонкостенные кисты в области ФП постоянно находятся под угрозой прорыва наружной стенки и создают риск развития наружной фистулы. При этом ФП за счет образования фиброзной капсулы теряет способность к нормальной резорбции внутриглазной жидкости. Фактически в области вновь созданных путей оттока замедляются процессы регенерации, которые обеспечиваются за счет пролиферации соединительной ткани, но процессы ремодуляции тканей

сохраняют свою активность, способствуя формированию тонкостенной фиброзной капсулы, препятствующей растяжению конъюнктивы. Активация металлопротеиназ, которые участвуют в ремодуляции соединительной ткани, обнаруживается в конъюнктиве после антиглаукоматозной операции [11]. Этот процесс, не подкрепленный активацией рубцовых процессов, подавленных цитостатиком, не способен обеспечить достаточную прочность фильтрационной подушки и не гарантирует от формирования конъюнктивальной фистулы. Изложенные факты позволяют предположить, что процессы регенерации в ответ на хирургическую травму и процессы ремодуляции, включающиеся в ответ на изменение механической прочности оболочек глаза в зоне операции, — процессы независимые. Цитостатики, угнетая регенерацию, по-видимому, не влияют на процессы ремодуляции. Склеральная ткань под фильтрационной подушкой при применении дренажа за счет его положительного индукционного

воздействия на коллагеновые волокна, составляющие опорную основу склеральной оболочки, делала ее более структурированной. Имплантация коллагенового дренажа, содержащего коллаген I типа, препятствует рубцеванию зоны операции и одновременно позволяет нейтрализовать локальные процессы ремодуляции оболочек глаза с образованием тонкостенной непроницаемой для влаги капсулы, что продлевает фильтрующий эффект антиглаукоматозной операции.

## Литература / References

1. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Е.В. Хирургия глаукомы XXI. Москва; 2012. 183 с. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Lariionov E.V. *Khirurgiya glaukomy XXI* [Glaucoma surgery XXI]. Moscow; 2012. 183 p. (In Russ.)].
2. Козлов В.И., Багров С.Н., Анисимова С.Ю., Осипов А.В. Непроницающая глубокая склерэктомия с коллагеновым дренажом. *Офтальмохирургия* 1990; 3:44-46. [Kozlov V.I., Bagrov S.N., Anisimova S.Yu., Osipov A.V. Non-perforating deep sclerectomy with collagen drainage. *Ophthalmosurgery* 1990; 3:44-46. (In Russ.)].
3. Chiou A.G.-Y., Mermoud A., Underdahl J.P., Schnyder C.C. An ultrasound biomicroscopic study of eyes after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology* 1998; 105(4):746-750.
4. Алексеев Б.Н., Кабанов И.Б. Дренирование передней камеры глаза синтетическими материалами в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1986; 4:12-15. [Alekseev B.N., Kabanov I.B. Anterior chamber drainage with synthetic materials in glaucoma surgery. *Vestnik oftalmol* 1986; 4:12-15. (In Russ.)].
5. Еричев В.П., Ермолаев А.П. Эффективность и безопасность дренажной хирургии при неоваскулярной глаукоме. В кн.: Материалы научно-практ. конф. Глаукома: реальность и перспективы (часть 2). 2008; 30-32. [Erichiev V.P., Ermolaev A.P. The effectiveness and safety of drainage surgery in neovascular glaucoma. In.: *Materials of scientific-research conference Glaucoma: reality and prospects* (part 2). 2008; 30-32. (In Russ.)].
6. Каспаров А.А., Малоген С.А. Антиглаукоматозные операции дренирования в реконструкции переднего отдела глаза. *Вестник офтальмологии* 1993; 1:6-8. [Kasparov A.A., Malogen S.A. Antiglaucoma drainage surgery in anterior eye segment reconstruction. *Vestnik oftalmol* 1993; 1:6-8. (In Russ.)].
7. Христин М., Еричев В.П., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. Комбинированная система профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы. *Глаукома* 2010; 2:16-18. [Khristien M., Erichiev V.P., Anisimova S.Yu., Anisimov S.I. Combined system of excessive scarring prevention in glaucoma surgery. *Glaucoma* 2010; 2:16-18. (In Russ.)].
8. Cohen J.S. Cataract, IOL and filtering surgery with intraoperative application of mitomycin C, a preliminary study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 34(4):1391.
9. Chen C.W., Huang H.T., Sheu M.M. Enhancement of IOP control effect of trabeculectomy by local application of anticancer drug. *Acta Ophthalmol Scand* 1986; 25:1487-1491.
10. Chen C.W., Huang H.T., Bair J., Lee C. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990; 6:175-182.
11. Mathalone N., Marmor S., Rahat M.A. et al. MMP expression in leaking filtering blebs and tears after glaucoma filtering surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(7):1047-1055.
12. Neudorfer M., Sadetzki S., Anisimova S., Geyer O., Nonpenetrating deep sclerectomy with the use of adjunctive mitomycin C. *Ophthalmic Surg Las Imaging* 2004; 35(1):6-12.
13. Demailly P., Jeanteur-Lunel M.N., Berkani M. La sclerectomie profonde non perforante associee a la pose d'un implant de collagene dans le glaucome primitif a angle ouvert. Resultats retrospectives a moyen terme. *J Fr Ophthalmol* 1996; 19(11):659-666.
14. Hurvitz L.M. Corneal opacification after 5-fluorouracil injections. *Ophthalmic Surg* 1994; 25(2):130.
15. Kitazawa Y., Suemori-Matsushita H., Yamamoto T., Kawase K. Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(11):1624-1628.
16. Mandal A.K., Prasad K., Naduvilath T.J. Surgical result and complication of mitomycin C-augmented trabeculectomy in developmental refractory glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30(6):473-480.
17. Moreno-Montanes J., Palop J.A., Garcia-Gomez P. Intraocular lens opacification after nonpenetrating glaucoma surgery with mitomycin-C. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(1):139-144.
18. Shields V., Scroggs M., Sloop C. et al. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with mitomycin-C. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:673-683.
19. Ticho U., Ophir A. Late complications after glaucoma filtering surgery with adjunctive 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(4):506-510.

Поступила 01.12.2015