

Экспериментальное исследование дренажа из нитинола

ЮСЕФ Ю.Н., д.м.н., профессор, директор; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

АНТОНОВ А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;
<https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

ШКОЛЯРЕНКО Н.Ю., к.м.н., старший научный сотрудник отдела современных методов лечения
в офтальмологии; <https://orcid.org/0000-0003-4899-174X>

ЮСЕФ С.Н., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза.
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7819>

ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Антонов А.А., Школярченко Н.Ю., Юсеф С.Н. Экспериментальное исследование дренажа из нитинола. Национальный журнал глаукома. 2023; 22(2):11-16.

Резюме

Актуальной является задача разработки дренирующего имплантируемого устройства (микростента) и способа его имплантации в ходе малоинвазивного вмешательства, в результате которого создается канал для оттока водянистой влаги и поддержания ВГД у больных глаукомой в пределах толерантного уровня.

Нами предложен микростент, устройство для малоинвазивной хирургии глаукомы, которое представляет собой дренажную трубку в виде саморасширяющегося каркаса по размеру значительно меньший наиболее распространенных в клинической практике. Целью работы было исследование безопасности микростента из нитинола при имплантации в глаза экспериментальных животных.

Исследование проведено на 10 кроликах породы шиншилла серый, которые были разделены на 2 группы. Имплантацию выполняли в один глаз животного, второй являлся контролем для оценки эффективности

и безопасности микростента. Отличие между группами заключалось в конъюнктивальном доступе: первой группе туннель формировали после разреза и отсепаровки конъюнктивы; во второй группе имплантацию проводили через прокол, проводя нож до зоны лимба.

Клинических проявлений воспалительной реакции не выявлено во всех случаях имплантации под конъюнктиву и в зону лимба. Биомикроскопически правый и левый глаз животного не отличались. Каких-либо данных о наличии местно-раздражающего действия по морфологическим критериям не обнаружено.

Микростентирование является перспективным направлением в лечении глаукомы, а проведенное исследование открывает перспективы дальнейших модификаций самого дренажного устройства и его системы доставки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, толерантное давление, дренаж, микростент, микростентирование, нитинол.

Для контактов:

Антонов Алексей Анатольевич, e-mail: niigb.antonov@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

Experimental study of a drainage made of nitinol

YUSEF YU.N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Director; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ANTONOV A.A., Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Department of Glaucoma; <https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

SHKOLYARENKO N.YU., Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Department of Modern Treatment Methods in Ophthalmology; <https://orcid.org/0000-0003-4899-174X>

YUSEF S.N., Cand. Sci. (Med.), lead researcher at the Department of Pathology of the Optical Medium. <https://orcid.org/0000-0003-0486-7819>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Yusef Yu.N., Antonov A.A., Shkolyarenko N.Yu., Yusef S.N. Experimental study of a drainage made of nitinol. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(2):11-16.

Abstract

One of the relevant tasks in glaucoma treatment is development of a drainage implant (microstent) and a technique for its implantation during minimally invasive surgery with the aim of forming a channel for aqueous humor outflow to maintain patients' intraocular pressure level within the tolerable range.

We proposed a novel microstent for minimally invasive glaucoma surgery consisting of a drainage tube in the form of a self-expanding frame with dimensions significantly lower than similar devices used in clinical practice. The purpose of this work was to study the safety of the microstent made of nitinol when implanted in the eyes of experimental animals.

The study included 10 grey Chinchilla rabbits divided into two groups. The drainage implant was installed into one eye of an animal, while its second eye was used as

control for evaluation of the effectiveness and safety of the microstent. The difference between the groups was conjunctival access; in the second group implantation was done through punctures, moving the knife towards the limbus area.

No inflammatory reactions were observed in cases with implantation of the stent under the conjunctiva and the limbal area. Biomicroscopy showed no differences between animal eyes. No local irritation was found according to morphological criteria.

Microstenting is a promising glaucoma treatment approach, and the present study shows prospects for its continued development and modification of the drainage implant and its delivery system.

KEYWORDS: glaucoma, tolerated intraocular pressure, drainage, microstent, microstenting, nitinol.

Глаукома — группа заболеваний глаза, характеризующаяся повышением внутриглазного давления (ВГД) из-за нарушения оттока водянистой влаги, в результате чего нарушаются зрительные функции и развивается глаукомная оптическая нейропатия. Конечным результатом глаукомного процесса является слепота, вызванная атрофией зрительного нерва.

Медикаментозная терапия глаукомы является на данный момент наиболее безопасным способом достижения целевого уровня ВГД.

Однако возникающие проблемы комплаентности пациентов и недостаточной эффективности терапии диктуют необходимость использования хирургических технологий [1]. Стандартом в хирургии глаукомы по-прежнему является синустрабекулектomia, наиболее эффективная операция, сопро-

вождающаяся формированием фистулы в проекции шлемова канала. Достаточно частое развитие осложнений после данной операции диктует необходимость развития технологий хирургии глаукомы [2, 3]. В определенной степени решением является непроникающая (фильтрующая) хирургия, однако, из-за сложности выполнения вмешательства ей часто приписывают низкую эффективность [4, 5]. Все вышесказанное привело к развитию направления микроинвазивной хирургии глаукомы и созданию серии дренирующих устройств для упрощения и ускорения выполнения антиглаукомных операций [6]. Задачей создания таких дренажей является высокотехнологичное лечение глаукомы с низким риском осложнений, когда хирургическое вмешательство длится несколько минут и выполняется с применением автоматической системы доставки.

В мировой практике используются или проходят регистрацию несколько таких устройств, которые имплантируются в шлеммов канал или обеспечивают сообщение между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством. В настоящее время ни один дренаж для микроинвазивной хирургии глаукомы не зарегистрирован на территории Российской Федерации. Применяемые трубчатые и губчатые устройства предполагают выполнение полноценной хирургической антиглаукомной операции [7–9].

Таким образом, актуальной является задача разработки дренирующего имплантируемого устройства (микростента) и способа его имплантации в ходе малоинвазивного вмешательства, в результате которого создается канал для оттока водянистой влаги из передней камеры глаза с целью снижения и поддержания ВГД у больных глаукомой в пределах толерантного уровня.

Известны стенты-имплантаты, которые вводятся в сосуд или ткань, чтобы поддерживать просвет для движения жидкости. Речь идет, например, о решетчатом каркасе в виде трубочки из металла или полимерного материала, при этом стент может быть вырезан из соответствующей трубки, например, путем лазерной резки, или же может быть плетеным. Материалами для стентов являются обычные материалы, при этом у саморасширяющихся стентов применяется материал с памятью формы, например, нитинол, у стентов, расширяемых баллоном, — медицинская сталь или кобальт-хромовый сплав. Нами предложен микростент, по размеру значительно меньший наиболее распространенных в клинической практике, таких как коронарные стенты, наименьший диаметр которых обычно составляет 2 мм, а наименьшая длина — 8 мм [10].

Целью работы было исследование безопасности микростента из нитинола при имплантации в глаза экспериментальных животных.

В процессе разработки микростента для хирургии глаукомы были проведены математическое моделирование и анализ механических напряжений в структуре, которые будут описаны в отдельной публикации.

Мы сформулировали требования к микростенту для лечения глаукомы: должен удерживаться в канале для оттока водянистой влаги из передней камеры глаза; решать проблему обструкции частицами пигмента на проксимальном и дистальных концах; препятствовать быстрому оттоку водянистой влаги из передней камеры глаза.

В соответствии с требованиями разработано устройство для малоинвазивной хирургии глаукомы, которое представляет собой дренажную трубку в виде саморасширяющегося каркаса, имеющую дистальный конец и проксимальный скошенный конец, причем устройство выполнено с возможностью имплантации снаружи глазного яблока внутрь,



Рис. 1. Фото фрагментов стента до полировки. Толщина балок 60–65 мкм.

Fig. 1. Fragments of the stent, photos taken before polishing. Thickness of the bars 60–65 μm .

от конъюнктивы к передней камере глаза, через прокол склерально-роговичных тканей на уровне передней камеры глаза таким образом, чтобы дистальный конец дренажной трубки оказался на уровне трабекулярной сети глаза, не выступая внутрь передней камеры, а проксимальный конец — на границе склеры и субконъюнктивального пространства, не выступая под конъюнктиву, причем каркас выполнен саморасширяющимся по всей его длине после его имплантации.

Микростент изготавливается из нитинола (никелида титана) путем лазерной резки или плетения и доставляется к месту имплантации с помощью системы доставки, в которой он находится в сжатом состоянии (рис. 1). Благодаря свойствам саморасширения микростент формирует канал большего диаметра, чем диаметр прокола. Давление микростента на окружающие его склерально-роговичные ткани обеспечивает фиксацию в тканях глаза, которой невозможно добиться при постоянстве геометрии изделия во время и после установки.

Комплект для малоинвазивной хирургии глаукомы включает описанное выше устройство, установленное на систему доставки, включающую оболочку, внутри которой дренажная трубка находится в сжатом состоянии и которая препятствует ее расширению, и проводник-стопор, находящийся внутри оболочки и препятствующий продольному перемещению устройства внутри оболочки.

Технология имплантации микростента включает несколько этапов. Выбирают предварительно изготовленный и стерилизованный комплект для малоинвазивной хирургии глаукомы таким образом, чтобы длина, диаметр и угол скоса проксимального конца устройства из комплекта соответствовали индивидуальным особенностям строения глаза пациента. Производят микроразрез в конъюнктиве и выполняют прокол роговично-склеральных тканей через сделанный микроразрез, при этом прокол достигает передней камеры глаза и формирует канал для оттока внутриглазной жидкости. Осуществляют проход оболочки системы доставки в сформированном канале от конъюнктивы к передней камере глаза, пока дистальный конец оболочки не достигнет вершины угла передней камеры глаза. Сдвигают оболочку системы доставки

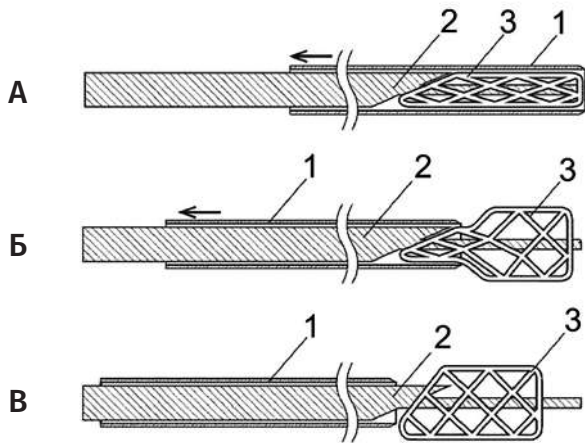


Рис. 2. Схема устройства микростента на разных этапах имплантации: А — исходное состояние, Б — начало восстановления формы, В — конечное состояние (1 — оболочка системы доставки, 2 — проводник-стопор, 3 — микростент).

Fig. 2. Structure diagram of the microstent at different stages of implantation: А — initial state, Б — starting to recover the shape, В — final state (1 — shell of the delivery system, 2 — guide-stopper, 3 — microstent).

в проксимальном направлении, а проводник-стопор удерживают на месте таким образом, чтобы устройство освободилось и расширилось до установленного диаметра, удерживаясь в созданном канале (рис. 2).

Исследование проведено на 10 кроликах породы Шиншилла серый, которые были разделены на 2 группы. Имплантацию выполняли в один глаз

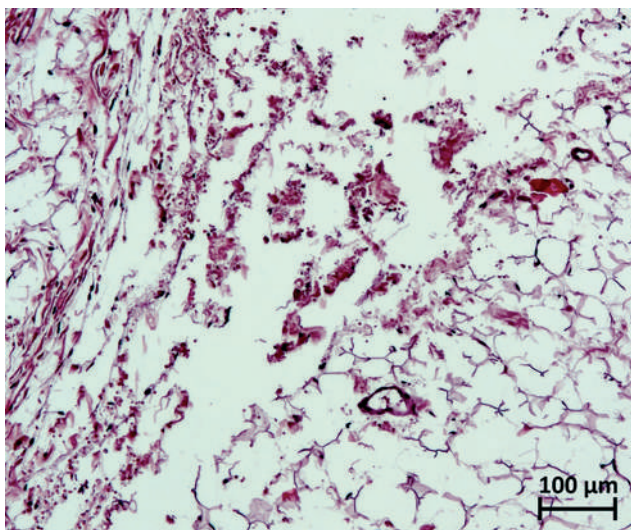


Рис. 4. Предполагаемое место нахождения импланта под конъюнктивой. Срок наблюдения — 2 недели. Отсутствие признаков местно-раздражающего действия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

Fig. 4. Estimated implant location under the conjunctiva. Follow-up after two weeks. No signs of local irritation. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$.

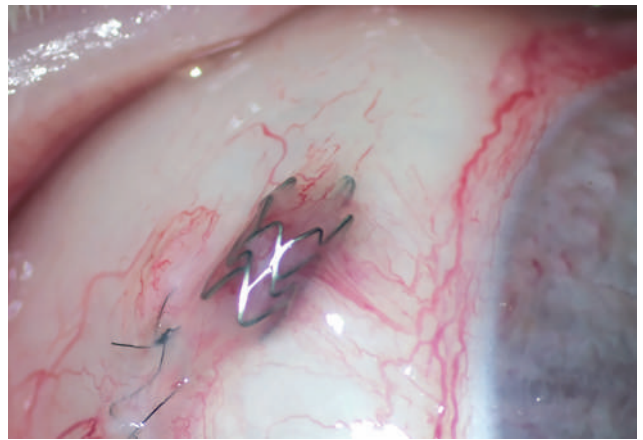


Рис. 3. Микростент под конъюнктивой в глазу экспериментального животного через 2 недели после имплантации.

Fig. 3. Microstent under the conjunctiva in the eye of an experimental animal two weeks after implantation.

животного, второй являлся контролем для оценки эффективности и безопасности микростента.

Выполнена имплантация дренажа двумя способами. Отличие заключалась в конъюнктивальном доступе: первой группе туннель формировали после разреза и отсепаровки конъюнктивы; во второй группе имплантацию проводили через прокол, проводя нож до зоны лимба. Для формирования туннеля использовали нож размером 1,2 мм с началом разреза в 3 мм от хирургического лимба. Дренаж с помощью инжектора проводили до передней камеры, так чтобы он был полностью в туннеле. В первой группе конъюнктиву ушивали непрерывным швом нейлон 10-0.

Степень выраженности ответной (воспалительной) реакции окружающих тканей в месте имплантации объектов исследования оценивали в соответствии с рекомендациями ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации». В данной статье представлены результаты исследования в ранние сроки, через 2 недели после имплантации.

Ключевые морфологические критерии при оценке наличия/отсутствия местно-раздражающего действия: полиморфноядерные клетки, лимфоциты, макрофаги, гигантские клетки, некроз, неоваскуляризация, фиброз, жировой инфильтрат. Выраженность и количество данных признаков оценивали во всех образцах.

В первой группе оценивали безопасность имплантации дренирующего устройства под конъюнктиву и реакцию окружающих тканей на материал. Проводили введение импланта под конъюнктиву, в 4–6 мм от лимба, накладывали шов на конъюнктиву. Срок наблюдения составил 2 недели (рис. 3).

Клинических проявлений воспалительной реакции не выявлено во всех случаях имплантации под конъюнктиву. Биомикроскопически правый и левый глаз животного не отличались.

При гистологическом исследовании предполагаемое местонахождение импланта обнаружено на расстоянии 5–6 мм от лимба. Каких-либо данных о наличии местного раздражающего действия не обнаружено. В области местонахождения импланта визуализировались единичные лимфоциты и мононуклеары (рис. 4).

Во второй группе исследования имплантацию дренажа выполняли в зону дренажных путей, сопоставимую с предполагаемым местом локализации дренажа у пациентов. Учитывая анатомические отличия структур лимбальной зоны кролика и человека, различие в толщине конъюнктивы, склеры и роговицы, риск пролеживания тканей имплантом, стремились к некоторому смещению в переднюю камеру глаза. Такая локализация микроштента позволяет более достоверно оценить его безопасность, поскольку лабораторные животные склонны к экссудативной реакции в передней камере при нарушении требований ареактогенности. Срок наблюдения также составил 2 недели, что сопоставимо с ранним послеоперационным периодом у людей, учитывая различия в скорости метаболизма (рис. 5).

При биомикроскопии в первые сутки, через 1 и 2 недели ни в одном случае не было отмечено наличия гифемы, воспалительной реакции, спаек,

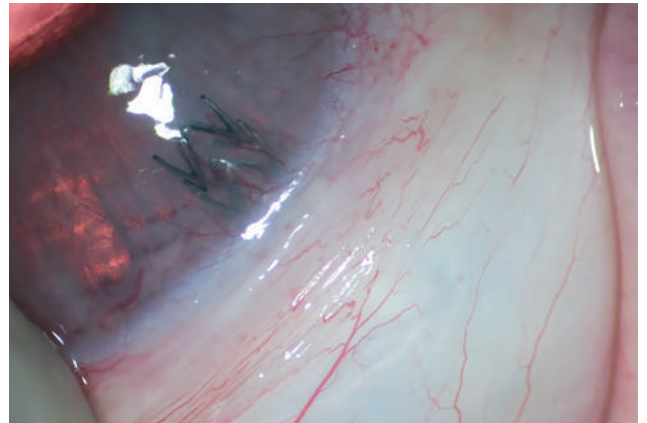


Рис. 5. Микроштент в лимбальной зоне глаза экспериментального животного через 2 недели после имплантации.

Fig. 5. Microstent in the limbal area of the eye of an experimental animal two weeks after implantation.

прорезывания микроштента. Также не выявлено увеличение неоваскуляризации в области дренажа как со стороны конъюнктивы, так и со стороны радужной оболочки. Как и в первой группе, за исключением наличия импланта, биомикроскопически правый и левый глаз животного не отличались.

При гистологическом исследовании предполагаемое местонахождение импланта обнаружено в области лимба. Каких-либо данных о наличии местного раздражающего действия не обнаружено (рис. 6, 7).

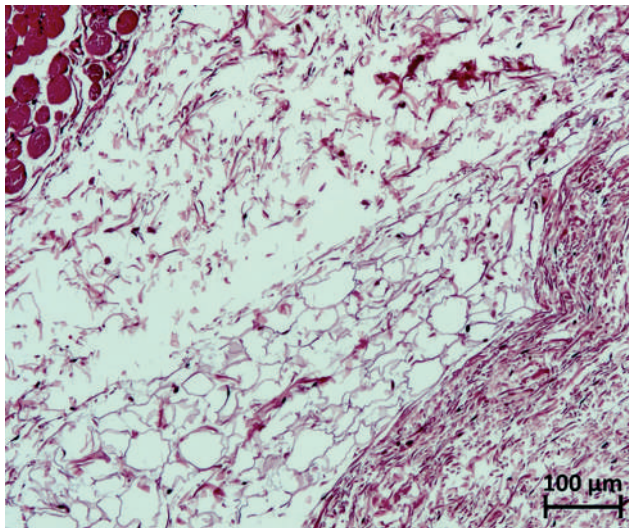


Рис. 6. Предполагаемое место нахождения импланта в лимбальной зоне. Срок наблюдения — 2 недели. Отсутствие признаков местно-раздражающего действия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

Fig. 6. Estimated implant location in the limbal area. Follow-up after two weeks. No signs of local irritation. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$.

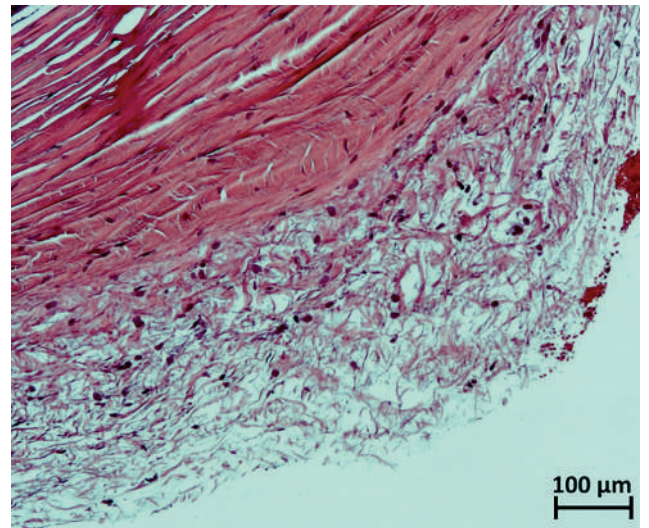


Рис. 7. Предполагаемое место нахождения импланта в лимбальной зоне. Срок наблюдения — 2 недели. Немногочисленные макрофаги в месте контакта с имплантом, отсутствие признаков местного раздражающего действия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

Fig. 7. Estimated implant location in the limbal area. Follow-up after two weeks. Few macrophages in the implant contact spot, no signs of local irritation. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$.

Таким образом, проведенное гистологическое исследование не выявило каких-либо убедительных данных о наличии местно-раздражающего действия имплантов через 2 недели после их установки. Фиброзных изменений и клеточных воспалительных реакций (в том числе гигантских клеток инородных тел) во всех исследуемых образцах не обнаружено.

Микростентирование является перспективным направлением в лечении глаукомы, которое решает проблему снижения ВГД технически простым способом, комфортным для пациента.

Литература

1. Еричев В.П., Волжанин А.В. Влияние глаукомы и антиглаукомной хирургии на качество жизни пациентов. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2022; 22(1):44-50. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-44-50>.
2. Петров С.Ю., Волжанин А.В. Синустрабекулэктомия: история, терминология, техника. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16(2):82-91.
3. Еричев В.П., Петров С.Ю., Антонов А.А., Волжанин А.В. Международные стандарты проведения клинических исследований по хирургии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):102-12.
4. Егоров Е.А., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 17(1):25-34.
5. Еричев В.П., Косова Д.В., Козлова И.В. Термография тканей глазной поверхности в оценке асептического послеоперационного воспаления. *Вестник офтальмологии* 2020; 136(6):15-18. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013606115>
6. Pereira I.C., van de Wijdeven R., Wyss H.M., Beckers H.J., den Toonder J.M. Conventional glaucoma implants and the new MIGS devices: a comprehensive review of current options and future directions. *Eye* 2021; 35(12):3202-21.
7. Ботабекова Т.К., Еричев В.П., Алдашева Н.А., Булгакова А.А., Хачатрян Г.К. Композитный дренаж в хирургии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(1):17-25. <https://doi.org/10.25700/NJG.2021.01.02>
8. Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С., Коригодский А.Р. Новый биodeградируемый дренаж "Глаутекс" в хирургическом лечении глаукомы. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН* 2012; 4:55-59.
9. Еричев В.П., Асратян Г.К. Эффективность и безопасность микрошунтирования в хирургии первичной глаукомы. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН* 2012; 4:50-53.
10. Патент №2775705 С1 Российская Федерация, МПК А61F 9/007. Устройство, комплект и способ для малоинвазивной хирургии глаукомы: № 2021126778: заявл. 10.09.2021: опубл. 06.07.2022. Н.Ю. Юсеф; Общество с ограниченной ответственностью «Ю-Стент».
1. Elichev V.P., Volzhanin A.V. Impact of glaucoma and glaucoma surgery on quality of life. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology* 2022; 22(1):44-50. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-44-50>.
2. Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Trabeculectomy: history, terminology, technique. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2017; 16(2):82-91.
3. Elichev V.P., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Volzhanin A.V. International standards of clinical trials in glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):102-112.
4. Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V. et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery the results of multicenter study in CIS countries. *RMJ Clinical ophthalmology* 2017; 1:25-34.
5. Elichev VP, Kosova DV, Kozlova IV. Thermography of ocular surface tissues in the assessment of aseptic postoperative inflammation. *Vestnik oftalmologii* 2020; 136(6):15-18. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013606115>
6. Pereira I.C., van de Wijdeven R., Wyss H.M., Beckers H.J., den Toonder J.M. Conventional glaucoma implants and the new MIGS devices: a comprehensive review of current options and future directions. *Eye* 2021; 35(12):3202-21.
7. Botabekova T.K., Elichev V.P., Aldasheva N.A., Bulgakova A.A., Hachaturyan G.K. Composite drainage in glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2021; 20(1):17-25. <https://doi.org/10.25700/NJG.2021.01.02>
8. Slonimsky A.Yu., Akekseev I.B., Dolgiy S.S., Korigodskiy A.R. New biodegradable drainage 'Glautek' in surgical treatment of glaucoma. *Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN* 2012; 4:55-59.
9. Elichev V.P., Asratyan G.K. Efficacy and safety of microshunting in primary glaucoma surgery. *Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN* 2012; 4:50-53.
10. Patent №2775705 C1 Russian Federation, A61F 9/007. Device, kit and method for minimally invasive glaucoma surgery. № 2021126778: granted 10.09.2021: publ. 06.07.2022. N.Yu. Yusef, LLC "Yu-Stent".

References