

## Клинико-иммунологическая оценка эффективности непроникающей глубокой склерэктомии в раннем послеоперационном периоде

Колесников С.И.<sup>2</sup>, Юрьева Т.Н.<sup>1,3</sup>, Малышева Ю.В.<sup>1</sup>, Волкова Н.В.<sup>1,4</sup>, Мускатина Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия); <sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); <sup>3</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); <sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Малышева Юлия Витальевна, e-mail: mal-julia@bk.ru

### Резюме

До настоящего времени не выяснены механизмы патологического рубцевания и несостоятельности путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ), снижающие её эффективность. Отсутствуют систематизированные сведения о регуляторной роли цитокина TGF-β и MMP-9 в механизмах формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги.

**Цель:** оценить изменения клинико-иммунологического статуса пациентов с открытоугольной глаукомой после НГСЭ в ранний послеоперационный период.

**Методы.** Проспективное обследование 26 пациентов с открытоугольной глаукомой до и через 1 месяц после НГСЭ с определением концентрации TGF-β и MMP-9 в слезной жидкости. Через 1 месяц после НГСЭ все пациенты были разделены на две группы в зависимости от достигнутого эффекта операции согласно разработанным критериям.

**Результаты.** До операции значения TGF-β слезы в 1-й группе превышали исходные показатели 2-й группы в 1,4 раза, исходное содержание MMP-9 в слезе в обеих группах было сопоставимо. После операции в 1-й группе выявлен умеренный рост концентрации TGF-β слезы (в 1,3 раза) и значительное увеличение концентрации MMP-9 слезы (в 4,6 раза) по сравнению с исходными значениями. У пациентов 2-й группы после НГСЭ произошло значительное увеличение концентрации TGF-β слезы в среднем в 2,4 раза относительно предоперационных значений, содержание MMP-9 достоверно не изменилось.

**Заключение.** Через 1 месяц после НГСЭ выявлен дисбаланс концентрации TGF-β и MMP-9 в слезе у пациентов двух групп, имеющих принципиальные клинические отличия в гипотензивном эффекте и формировании послеоперационных путей оттока внутриглазной влаги.

**Ключевые слова:** непроникающая глубокая склерэктомия, трансформирующий фактор роста β, матриксная металлопротеиназа-9, репаративный процесс, ультразвуковая биомикроскопия, состоятельность путей оттока внутриглазной жидкости

**Для цитирования:** Колесников С.И., Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Волкова Н.В., Мускатина Е.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности непроникающей глубокой склерэктомии в раннем послеоперационном периоде. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 70-76. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.10

## Clinical and Immunological Evaluation of the Effectiveness of Non-Penetrating Deep Sclerectomy in the Early Postoperative Period

Kolesnikov S.I.<sup>2</sup>, Iureva T.N.<sup>1,3</sup>, Malysheva Yu.V.<sup>1</sup>, Volkova N.V.<sup>1,4</sup>, Muskatina E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (337 Lermontov str., Irkutsk 664033, Russian Federation);

<sup>2</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk 664003, Russian Federation);

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (100 Yubileyniy, Irkutsk 664049, Russian Federation); <sup>4</sup> Irkutsk State Medical University (1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Yulia V. Malysheva, e-mail: mal-julia@bk.ru

### Abstract

Today the mechanisms of pathological scarring and inconsistency of the intraocular fluid outflow pathways after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS), reducing its effectiveness, have not yet been determined. There is no systematic information about the regulatory role of cytokine TGF-β and MMP-9 in the mechanisms of formation of the newly created intraocular fluid outflow pathways.

**Aim:** to assess changes in the clinical and immunological status of patients with open-angle glaucoma after NPDS in the early postoperative period.

**Methods.** A prospective examination of 26 patients with open-angle glaucoma before and in 1 month after NPDS with determination of concentration of TGF-β and MMP-9 in tear humor. One month after NPDS, all patients were divided into two groups depending on the effect of the operation achieved according to the developed criteria.

**Results.** Before the operation, tears TGF-β values in group 1 exceeded baseline values of group 2 by 1.4 times, the initial content of MMP-9 in tears in both groups was comparable. After the operation, in group 1, a moderate increase in the concentration of tears TGF-β by 1.3 times and a significant increase in the concentration of tears MMP-9 in 4.6 times compared with baseline values were revealed. In patients of group 2, after NPDS, there was a significant increase in

the concentration of tears TGF- $\beta$ , on average, 2.4 times relative to preoperative values, the content of MMP-9 did not significantly change.

**Conclusion.** 1 month after NPDS, an imbalance in the concentration of TGF- $\beta$  and MMP-9 in tears was detected in patients of the two groups that have fundamental clinical differences in the hypotensive effect and the formation of postoperative intraocular fluid outflow pathways.

**Key words:** non-penetrating deep sclerectomy, transforming growth factor  $\beta$ , matrix metalloproteinase-9, reparative process, ultrasound biomicroscopy, viability of intraocular fluid outflow pathways

**For citation:** Kolesnikov S.I., Iureva T.N., Malysheva Yu.V., Volkova N.V., Muskatina E.V. Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy in the early postoperative period. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 70-76. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.10

## ОБОСНОВАНИЕ

Непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) является малотравматичным и эффективным хирургическим методом лечения открытоугольной глаукомы, который был разработан в 1984 г. С.Н. Федоровым и В.И. Козловым. Воспалительный процесс при любых антиглаукомных операциях (АГО), являющийся закономерным ответом организма на хирургическую травму, зачастую приобретает патологический характер вследствие патогенного влияния местных и системных факторов [1, 2]. Неадекватный репаративный процесс, заключающийся в избыточной пролиферации в зоне хирургических вмешательств, является одной из основных причин снижения эффективности антиглаукомных операций [3, 4, 5]. По литературным данным, частота неэффективности антиглаукомных хирургических вмешательств к 6 месяцам послеоперационного периода составляет более 20 %, а в сроки 5-летнего наблюдения – 65–80 % [6, 7]. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор до конца не выяснены механизмы, составляющие основу раневого процесса и несостоятельности вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) после НГСЭ.

В настоящее время существуют лишь отдельные, несистематизированные сведения о роли цитокинов в механизмах репарации тканей после хирургической травмы, в частности о регуляторной роли цитокина TGF- $\beta$  и MMP-9 [8, 9]. Согласно литературным данным, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ) является плейотропным цитокином, ключевым медиатором в патофизиологических механизмах восстановления тканей и фиброгенеза, регулирует синтез и деградацию коллагена I типа и фиброз рубцов в тканях организма [10]. Матриксная металлопротеиназа MMP-9 – представитель семейства цинк-зависимых эндопептидаз, вызывает деградацию белков внеклеточного матрикса и участвует в процессах ремодуляции коллагена и регуляции синтеза цитокинов, в том числе активирует синтез TGF- $\beta$  [11]. Однако роль этих факторов в патогенезе рубцевания после офтальмологических операций не изучалась.

Фаза ремоделирования коллагена, последовательно сменяющая фазу пролиферации, как правило, начинается спустя 2–3 недели после хирургического вмешательства и заключается в замещении коллагена III типа коллагеном I типа, дифференцировке фибробластов в миофибробласты, регрессии кровеносных сосудов и формировании зрелой рубцовой ткани [3, 5]. Таким образом гипотензивный эффект НГСЭ в ранний послеоперационный период может быть обусловлен длительностью и выраженностью пролиферативной фазы, а также особенностями течения фазы ремодуляции коллагена [5, 10, 12].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения клинко-иммунологического статуса пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, прооперированных методом НГСЭ, в раннем послеоперационном периоде.

## МЕТОДЫ

В ходе НИР проведено проспективное обследование 48 пациентов на базе Иркутского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». Из них 26 пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы в возрасте от 50 до 70 лет с суб- и декомпенсированным уровнем внутриглазного давления на максимальном местном гипотензивном медикаментозном режиме. Контрольную группу составили 22 пациента соответствующего пола и возраста, без изменений гидродинамики глаза, которым планировалась факоемульсификация хрусталика с рефракционной целью.

Критериями исключения были наличие системных, аутоиммунных, ревматоидных заболеваний и сахарного диабета.

Обследование пациентов проводилось с использованием комплекса высокотехнологичных методов диагностики: компьютерной периметрии, исследования офтальмотонуса и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза на приборе ORA, оптической когерентной томографии центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва, ультразвуковой биомикроскопии.

Для стандартизации результатов исследования за 48 часов до операции всем пациентам была отменена местная медикаментозная терапия, а за 28 дней все пациенты клинической группы были переведены на единую схему местной медикаментозной терапии (тимолол, бринзоламид/дорзоламид, бримонидин). Пациенты контрольной группы никаких местных препаратов не использовали.

Слезную жидкость в количестве 100 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода перед хирургическим лечением, а также через 1 месяц после операции. Исследование концентрации TGF- $\beta$  и MMP-9 в слезной жидкости проводили методом ИФА с использованием набора human TGF- $\beta$  и human MMP-9 ELISA.

Все антиглаукомные операции у пациентов основной клинической группы выполнялись одним хирургом и были сопоставимы по степени выраженности хирургической травмы.

Оперативное вмешательство выполнялось строго по описанной ниже технологии. Перилимбально производили разрез и отсепаровку конъюнктивы с подлежащей тенноновой капсулой, длиной 6–7 мм. Формировали поверхностный склеральный лоскут величиной 4,5–5,0 мм на

½ толщины склеры, с выходом на область хирургического лимба. Далее выполняли иссечение глубоких слоёв склеры с частичным обнажением поверхности цилиарного тела. В зоне голубого лимба выполняли разметку внутренней фистулы: линейный размер – 3,5 мм, высота – 0,8–0,9 мм. Далее в размеченной зоне иссекали блок корнеосклеральной ткани до обнажения десцеметовой мембраны. Ириспинцетом удаляли наружную стенку шлеммова канала. После получения умеренной фильтрации водянистой влаги поверхностный склеральный лоскут репонировали в склеральное ложе и фиксировали к склере двумя погружными узловыми швами по углам нитью 10,0 нейлон. На заключительном этапе над склеральным лоскутом формировали фильтрационную подушку путём одномоментной фиксации теноновой капсулы и конъюнктивы к роговице узловыми погружными корнео-склеро-конъюнктивальными швами нитью нейлон 10,0 [13, 14].

В послеоперационном периоде местно назначалась стандартная противовоспалительная терапия. Все дополнительные назначения/манипуляции выполнялись по показаниям и фиксировались в индивидуальном протоколе ведения пациента.

Оценка степени воспалительной реакции конъюнктивы и фильтрационной подушки проводилась на основании данных биомикроскопии в соответствии с разработанной классификацией.

Клиническая оценка состояния конъюнктивы по данным биомикроскопии определялась степенью выраженности сосудистой инъекции, при этом интактная конъюнктура оценивалась в 0 баллов, сосудистая инъекция от слабой степени до выраженной оценивалась от 1 до 3 баллов соответственно.

Штопорообразный ход сосудов и наличие субконъюнктивальных кровоизлияний соответствовали 1 баллу, а сосудистые шунты в верхнем своде – 2 баллам, которые добавляли к исходной классификации.

По данным биомикроскопии выделяли следующие типы фильтрационных подушек (ФП), которые также оценивались от 0 до 5 баллов: отсутствует или псевдоподушка, плоские или слабо выраженные ФП, ФП в виде солитарной кисты, плоские умеренно выраженные, а также классические разлитые ФП [15].

Кроме того, по данным ультразвуковой биомикроскопии проводили расчёт высоты ФП, толщины стенок

и степени экзогенности её содержимого относительно ультразвуковой плотности склеры [16].

При оценке состояния интрасклерального канала (ИСК) по данным ультразвуковой биомикроскопии учитывалась его максимальная высота и наличие сообщения с полостью ФП [16, 17].

Через 1 месяц после НГСЭ все пациенты были разделены на две группы в зависимости от достигнутого эффекта операции. Критериями включения в группу с адекватным течением репаративных процессов было:

- ВГД (IOPg) ≤ 16 мм рт. ст.;
- фильтрационная подушка ≥ 3 балла;
- степень воспалительной реакции конъюнктивы ≤ 2 балла;
- УБМ критерии состоятельности вновь созданных путей оттока ВГЖ ≥ 6 баллов.

При отсутствии хотя бы одного критерия, пациенты были включены в группу с неадекватным течением послеоперационного периода.

Таким образом, в первую группу были включены 11 пациентов в возрасте от 51 до 69 лет, из них 7 женщин и 4 мужчин. Вторая группа была сопоставима по возрасту (от 50 до 68 лет) и включала 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением методов дескриптивного и многофакторного дискриминантного анализа с расчётом критерия Манна – Уитни. Достоверными считали полученные показатели с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ степени воспалительной реакции тканей в зоне хирургического вмешательства показал, что через 1 месяц после НГСЭ состояние конъюнктивы у пациентов 1-й группы оценивалось в  $1,36 \pm 0,5$  балла. При этом в 82 % случаев наблюдались слабая или умеренная васкуляризация конъюнктивы, в единичных случаях (7 %) локальные субконъюнктивальные кровоизлияния (рис. 1). У 18 % пациентов конъюнктура была интактна, а фильтрационные подушки аваскулярны.

У пациентов 2-й группы отмечалось усиление степени васкуляризации от умеренной до выраженной, которая проявлялась увеличением диаметра конъюнктивальных сосудов, преимущественно венозных. В 54 % случаев

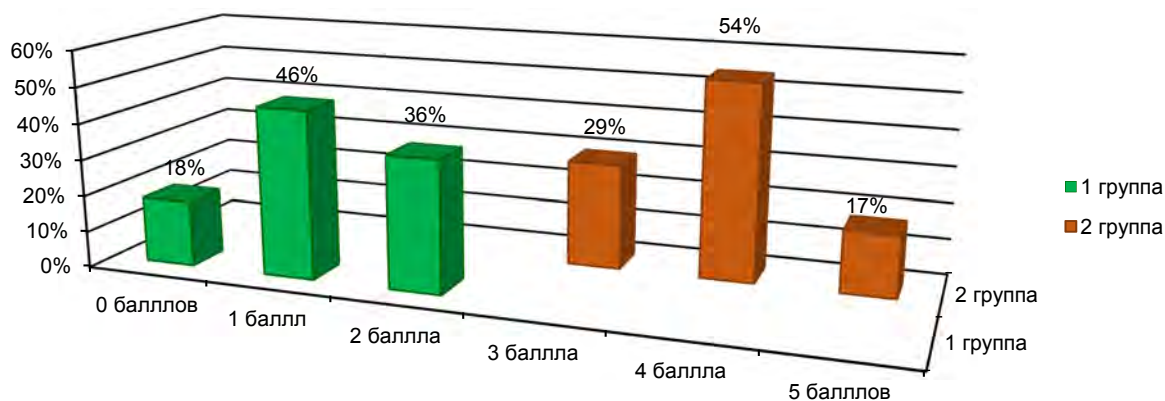


Рис. 1. Распределение пациентов по степени ответной реакции конъюнктивы через 1 месяц после НГСЭ, баллы.

Fig. 1. The distribution of patients according to the degree of return conjunctival response 1 month after NPDS, points.

Оценка степени выраженности реактивности тканей глаза через 1 месяц после НГСЭ (M ± s)

Таблица 1

Assessment of the degree of severity of eye tissue reactivity after 1 month after NPDS (M ± s)

Показатели	1-я группа с адекватным п/о эффектом НГСЭ (n = 11)	2-я группа с неадекватным п/о эффектом НГСЭ (n = 15)	Критерий Манна – Уитни, p
Степени ответной реакции конъюнктивы, баллы	1,36 ± 0,5	4,0 ± 0,7	p < 0,0001
Толщина эпителия роговицы, мкм	51,87 ± 6,7	51,67 ± 5,3	p > 0,05

Характеристика уровня ВГД и состояния путей оттока ВГЖ в раннем послеоперационном периоде (M ± s)

Таблица 2

Characteristics of the level of IOP and the state of the outflow pathways of intraocular fluid in the early postoperative period (M ± s)

Показатели	1-я группа с адекватным п/о эффектом НГСЭ (n = 11)	2-я группа с неадекватным п/о эффектом НГСЭ (n = 15)	Критерий Манна – Уитни, p
ВГД (по Гольдману), мм рт. ст.	12,27 ± 2,91	19,86 ± 6,65	p < 0,005
ФП/биомикроскопия, баллы	4,09 ± 0,7	2,69 ± 0,75	p < 0,0001
ИСК/УБМ, баллы	3,09 ± 0,83	3,31 ± 0,63	p > 0,05
Фильтрационная подушка/УБМ, баллы	3,82 ± 1,33	2,77 ± 0,59	p < 0,05

поверхностные венозные сосуды в области ФП имели штопорообразную извитость. У 17 % пациентов отмечено появление сосудистых шунтов в зоне оперированной раны. В целом степень ответной реакции конъюнктивы составляла в среднем 4,0 ± 0,7 балла, превышая значения первой группы на 66 %. Статистически достоверные отличия толщины эпителия роговицы у пациентов обеих групп отсутствовали (табл. 1).

У пациентов 1-й группы в раннем послеоперационном периоде было достигнуто истинное ВГД 12,27 ± 2,91 мм рт. ст. Во 2-й группе соответствующий показатель был выше на 38,2 % (табл. 2).

Биомикроскопически состояние ФП у пациентов 1-й группы оценивалось в среднем в 4,09 ± 0,7 балла (табл. 2). При этом классические выраженные разлитые ФП наблюдались в 27 % случаев. У 55 % пациентов 1-й группы ФП были плоские, но хорошо отвечали на транспальпебральную компрессию глазного яблока, что соответствовало 4 баллам оценочной шкалы. У остальных пациентов 1-й группы (18 %) к 1 месяцу послеоперационного периода отмечалась тенденция к формированию ФП в виде солитарной кисты, оцениваемой в 3 балла (рис. 2).

У пациентов 2-й группы по данным биомикроскопии ФП оценивались в 2,69 ± 0,75 балла (табл. 2), что было меньше значений 1-й группы на 34 %. У 47 % пациентов 2-й группы наблюдались плоские ФП, отграниченные склеро-конъюнктивальными рубцами с одной или двух сторон. При проведении транспальпебральной компрессии ФП увеличивались по высоте, но не по площади. Данное состояние было интерпретировано как локальный ответ на транспальпебральный массаж и свидетельствовало о формировании склеро-конъюнктивальных сращений, препятствующих оттоку внутриглазной жидкости. В 38 % случаев наблюдались солитарные кистозные ФП. У остальных 15 % пациентов ФП были плоскими, умеренно выраженными, разлитыми по высоте и площади (рис. 2).

По данным УБМ также наблюдались различия в состоянии вновь созданных путей оттока ВГЖ у пациентов обеих групп (табл. 2). Так, оценка ИСК в 1-й группе соответствовала в среднем 3,09 ± 0,83 балла, что было ниже соответствующего показателя 2-й группы на 6,6 %. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от высоты ИСК по данным УБМ представлено на рисунке 3. Во всех случаях при УБМ-исследовании прослеживалось сообщение ИСК с полостью ФП.

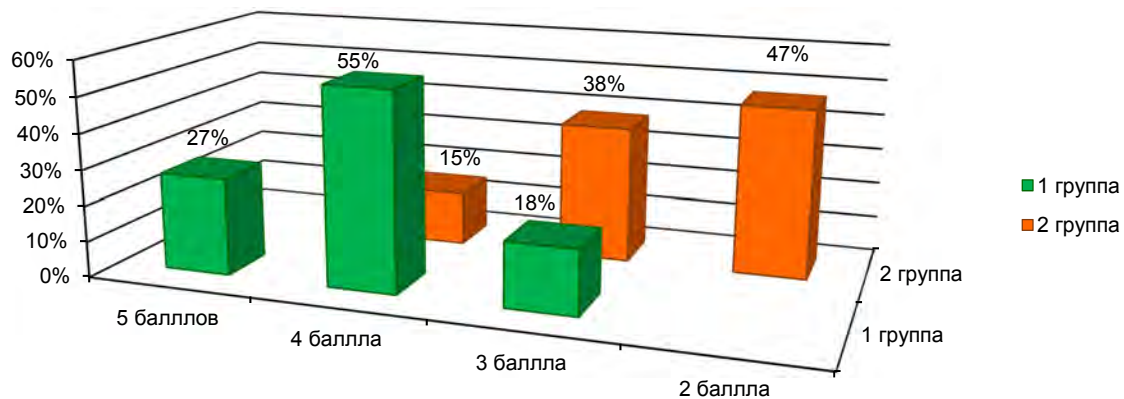


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от биомикроскопического состояния ФП через 1 месяц после НГСЭ.

Fig. 2. The distribution of patients depending on the biomicroscopic state of filtering bleb 1 month after NPDS.



Фильтрационные подушки у пациентов 1-й группы по данным УБМ оценивались в  $3,8 \pm 1,3$  балла. В большинстве случаев (48 %) наблюдались выраженные ФП с анэхогенной структурой (рис. 4). В 21 % в содержимом высоких ФП определялись гиперэхогенные включения. В 27 % случаев полость ФП была выполнена содержимым средней степени эхогенности. У 4 % пациентов имелись УБМ-признаки солитарной инкапсулированной конъюнктивальной кисты.

Во 2-й группе состояние фильтрационных подушек по данным УБМ соответствовало  $2,77 \pm 0,6$  балла ( $p < 0,05$ ). В основном у пациентов 2-й группы встречались частично ограниченные ФП с умеренно выраженной фиброзной стенкой (61 %), соответствующие 3 баллам оценочной шкалы (рис. 4). Содержимое таких ФП не было однородным, при ультразвуковом исследовании определялись включения разной степени эхогенности. У 32 % пациентов 2-й группы ФП оценивались как плоские с содержимым

средней степени эхогенности (2 балла). А в 7 % случаев соответствовали 4 баллам.

Установлено, что через 1 месяц после НГСЭ концентрация TGF-β слёзной жидкости в 1-й группе в среднем была ниже, чем во 2-й группе на 25 % (табл. 3). При этом значения TGF-β слезы до хирургического вмешательства у пациентов 1-й группы в среднем превышали соответствующие исходные показатели пациентов 2-й группы в 1,4 раза. Важно отметить, что у 60 % пациентов 1-й группы исходные значения TGF-β слезы были ниже чувствительности метода, а через 1 месяц после операции выявлен умеренный рост концентрации TGF-β слезы (в 1,3 раза) по сравнению с исходными показателями.

У пациентов 2-й группы через 1 месяц после НГСЭ произошло значительное увеличение концентрации TGF-β слёзной жидкости – в среднем в 2,4 раза относительно исходных значений. При этом, как было указано выше, несмотря на то, что средние значения TGF-β слезы

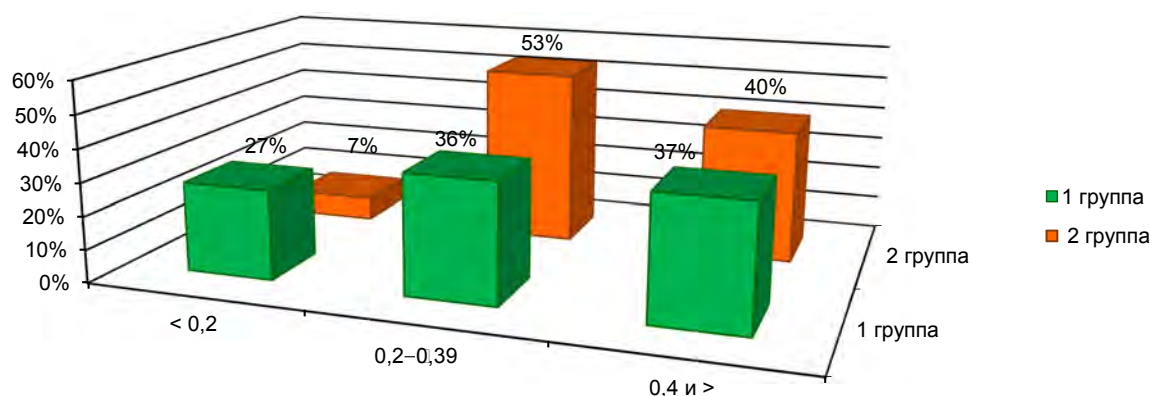


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от высоты ИСК (мм) по данным УБМ через 1 месяц после НГСЭ.

Fig. 3. The distribution of patients depending on the height of intrascleral channel according to UBM 1 month after NPDS.

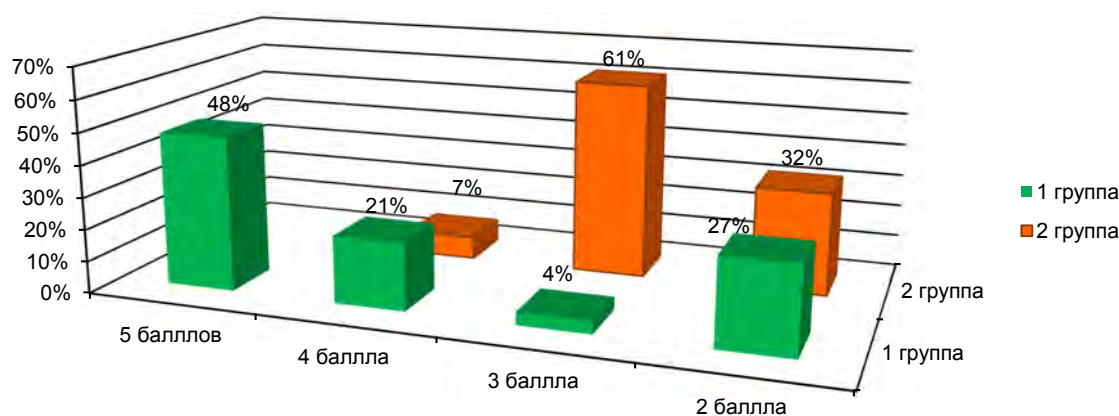


Рис. 4. Распределение пациентов по УБМ-состоянию ФП через 1 месяц после НГСЭ.

Fig. 4. The distribution of patients by UBM condition of filtering bleb 1 month after NPDS.

Изменение концентрации TGF-β и MMP-9 в слёзной жидкости пациентов через 1 месяц после НГСЭ (M ± s)

Таблица 3  
Table 3

Показатели	1-я группа исходно, n = 11	2-я группа исходно, n = 15	1-я группа через 1 мес., n = 11	2-я группа через 1 мес., n = 15	Критерий Манна – Уитни, p	W, p
MMP-9 слезы, нг/мл	13,76 ± 19,05	10,84 ± 13,75	64,07 ± 62,57	16,00 ± 21,91	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
TGF-β слезы, пг/мл	90,0 ± 72,62	65,31 ± 56,05	118,75 ± 43,08	158,15 ± 49,69	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$

до хирургического лечения были ниже, чем в 1-й группе, исходные индивидуальные концентрации TGF- $\beta$  слезы во 2-й группе оказались ниже чувствительности метода лишь у 38,5 % пациентов.

Сравнительный анализ изменения концентрации MMP-9 в слезной жидкости установил, что у больных 1-й группы через 1 месяц произошло значительное увеличение данного показателя в 4,6 раза до  $64,07 \pm 62,57$  нг/мл по сравнению с исходными. Во 2-й группе значения MMP-9 через 1 месяц достоверно не изменились. При этом исходное содержание MMP-9 в слезной жидкости в обеих группах было сопоставимо ( $13,76 \pm 19,05$  нг/мл в 1-й группе и  $10,84 \pm 13,75$  нг/мл во 2-й группе).

### ОБСУЖДЕНИЕ

С учётом имеющихся сведений о том, что MMP-9 и TGF- $\beta$  являются антагонистами в формировании пролиферативных реакций, при этом TGF- $\beta$  может повышать активность ингибиторов матриксной металлопротеиназы-9 [18], полученные данные свидетельствуют о наступлении через 1 месяц после хирургического вмешательства у пациентов 1-й группы фазы ремодуляции с подавлением активной пролиферации, а у пациентов 2-й группы – о пролонгации фазы пролиферации и недостаточности процессов ремодуляции коллагена, возможно вследствие дисбаланса исследуемых цитокинов, что может вызывать избыточный синтез белков внеклеточного матрикса (ВКМ).

У пациентов 1-й группы выявлено значимое превалирование процессов деградации ВКМ, на что указывает значительное повышение концентрации MMP-9 в слезе через 1 месяц после НГСЭ при сохраняющемся умеренном уровне TGF- $\beta$ . При этом исходно повышенный уровень TGF- $\beta$  слезы также может определять адекватный репаративный ответ в ранние сроки послеоперационного периода, так как известно, что TGF- $\beta$  обладает дозозависимым эффектом – его умеренные концентрации стимулируют, а высокие – ингибируют воспалительный процесс [19].

У пациентов 2-й группы, напротив, отмечено значимое увеличение концентрации TGF- $\beta$  при умеренном повышении уровня MMP-9 в раннем послеоперационном периоде, что может приводить к избыточному синтезу белков ВКМ.

При этом выявленный дисбаланс цитокинов чётко коррелирует со степенью воспалительной реакции тканей в зоне хирургического вмешательства и УБМ-характеристиками вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги, состояние которых определяет уровень достигнутого ВГД.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то, что в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов после НГСЭ удаётся достичь ВГД, не превышающее классификационную норму, на этом этапе послеоперационного периода уже наблюдаются чёткие отличия воспалительного ответа и репаративных процессов, которые, скорее всего, и определяют эффективность антиглаукомной хирургии в целом.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Курышева Н.И., Марных С.А., Борзинок С.А. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2005; (6): 21-25.
2. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышев В.В. Ретроспективный анализ факторов риска развития рубцовых изменений путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. *Глаукома*. 2010; (3): 35-40.
3. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2014; (3): 60-66.
4. Chang L, Cheng Q, Lee DA. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1998; 14(1): 75-95. doi: 10.1089/jop.1998.14.75
5. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45(1): 49-68. doi: 10.1016/S0039-6257(00)00135-1
6. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н., и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. *Глаукома*. 2013; (2): 53-60.
7. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012; (1): 19-22.
8. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активности гипоталамо-гипофизарной системы (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; (12): 3-10.
9. Reynolds AC, Skuta GL. Clinical perspectives on glaucoma-filtering surgery. Antiproliferative agents. *Ophthalmol Clin North America*. 2000; 13(3): 501-515. doi: 10.1016/S0896-1549(05)70210-8
10. Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lutjen-Drecoll E. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(3): 199-207.
11. Zenkel M, Lewczuk P, Junemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome glaucoma. *Am J Pathology*. 2010; 176(6): 2868-2879. doi: 10.2353/ajpath.2010.090914
12. Lama PJ, Fecthner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48(3): 314-346. doi: 10.1016/S0039-6257(03)00038-9
13. Фёдоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия*. 1989; (3-4): 52-55.
14. Goldsmith JA, Ahmed IK, Crandall AS. Non-penetrating glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(3): 443-460. doi: 10.1016/j.ohc.2005.05.008
15. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Щуко А.Г., Малышев В.В. Классификация путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. *Глаукома*. 2008; (3): 16-20.
16. Чекмарева Л.Т., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В. Топическая локализация блоков в путях оттока методом ультразвуковой. *Acta biomedica scientifica*. 2000; (4): 20-22.
17. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. *Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза*. М.: Микрохирургия глаза; 2007.
18. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(1): 241-247. doi: 10.1167/iovs.11-8434
19. Каспарова Е.А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2002; (4): 47-49.

## REFERENCES

1. Kuryshva NI, Marnykh SA, Borzinok SA. The use of physiological regulators of reparation in glaucoma surgery (clinical and immunological study). *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2005; (6): 21-25. (In Russ.)
2. Volkova NV, Shchuko AG, Malyshev VV. Retrospective analysis of risk factors for development of scarring intraocular fluid outflow pathways after fistulizing antiglaucomatous operations. *Glaukoma*. 2010; (3): 35-40. (In Russ.)
3. Volkova NV, Shchuko AG, Malysheva YuV, Iureva TN. Inadequate reparative regeneration in fistulizing glaucoma surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014; (3): 60-66. (In Russ.)
4. Chang L, Cheng Q, Lee DA. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1998; 14(1): 75-95. doi: 10.1089/jop.1998.14.75
5. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45(1): 49-68. doi: 10.1016/S0039-6257(00)00135-1
6. Avdeev RV, Aleksandrov AS, Basinsky AS, Blyum EA, Brezhnev AYu, Volkov EN, et al. Clinical multicenter study of the efficacy of sinus trabeculectomy. *Glaukoma*. 2013; (2): 53-60. (In Russ.)
7. Yegorov EA, Kuroedov AV. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS countries and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012; (1): 19-22. (In Russ.)
8. Titov VN. The role of macrophages in the formation of inflammation, the action of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of the hypothalamic-pituitary system (Literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003; (12): 3-10. (In Russ.)
9. Reynolds AC, Skuta GL. Clinical perspectives on glaucoma-filtering surgery. Antiproliferative agents. *Ophthalmol Clin North America*. 2000; 13(3): 501-515. doi: 10.1016/S0896-1549(05)70210-8
10. Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lutjen-Drecoll E. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(3): 199-207.
11. Zenkel M, Lewczuk P, Junemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome glaucoma. *Am J Pathology*. 2010; 176(6): 2868-2879. doi: 10.2353/ajpath.2010.090914
12. Lama PJ, Fecthner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48(3): 314-346. doi: 10.1016/S0039-6257(03)00038-9
13. Fedorov SN, Kozlov VI, Timoshkina NT. Non-penetrating deep sclerectomy for open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1989; (3-4): 52-55. (In Russ.)
14. Goldsmith JA, Ahmed IK, Crandall AS. Non-penetrating glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(3): 443-460. doi: 10.1016/j.ohc.2005.05.008
15. Volkova NV, Iureva TN, Shchuko AG, Malyshev VV. Classification of intraocular fluid outflow pathways of intraocular fluid after fistulizing antiglaucomatous operations. *Glaukoma*. 2008; (3): 16-20. (In Russ.)
16. Chekmareva LT, Iureva TN, Volkova NV. Topical localization of blocks in the outflow paths using the ultrasonic method. *Acta biomedica scientifica*. 2000; (4): 20-22. (In Russ.)
17. Takhchidi KhP, Egorova EV, Uzunyan DG. *Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of pathology of the anterior segment of the eye*. Moscow: Eye microsurgery; 2007. (In Russ.)
18. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(1): 241-247. doi: 10.1167/ iovs.11-8434
19. Kasparova EA. On the use of cytokines and their complexes in ophthalmology. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2002; (4): 47-49. (In Russ.)

## Сведения об авторах

- Колесников Сергей Иванович** – доктор медицинских наук, академик РАН, заместитель главного учёного секретаря президиума РАН, советник РАН, профессор
- Юрьева Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>
- Мальшева Юлия Витальевна** – врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>
- Волкова Наталья Васильевна** – кандидат медицинских наук, заведующая научно-образовательным отделом, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ассистент кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vnv-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5170-2462>
- Мускатина Елена Викторовна** – врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: muskatinae@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7543-1265>

## Information about the authors

- Sergei I. Kolesnikov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief of Scientific Secretary of the Presidium of the Russian Academy of Sciences, Counselor of the Russian Academy of Sciences, Professor
- Tatiana N. Iureva** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>
- Yulia V. Malysheva** – Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>
- Natalia V. Volkova** – Cand. Sc. (Med.), Head of Scientific and Educational Department, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Teaching Assistant at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5170-2462>
- Elena V. Muskatina** – Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: muskatinae@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7543-1265>

Статья получена: 15.04.2019. Статья принята: 25.06.2019. Статья опубликована: 26.08.2019.  
Received: 15.04.2019. Accepted: 25.06.2019. Published: 26.08.2019.