

Некоторые аспекты формирования фильтрационных подушек у больных с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии

ЮРЬЕВА Т.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе¹, профессор кафедры офтальмологии², профессор кафедры глазных болезней³;

МАЛЫШЕВА Ю.В., врач-офтальмолог высшей категории¹;

КУРСАКОВА Ю.В., заведующая клинико-диагностической лабораторией¹;

МУСКАТИНА Е.В., врач-офтальмолог высшей категории¹.

¹Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава РФ, 664033, Российская Федерация, Иркутск, ул. Лермонтова, 337;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, 664049, Российская Федерация, Иркутск, м/р Юбилейный, 100;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В. Некоторые аспекты формирования фильтрационных подушек у больных с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):13-21.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить роль внеклеточного матрикса (ВКМ), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в механизмах формирования фильтрационной подушки (ФП) после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Проведено проспективное обследование 65 пациентов с ПОУГ, прооперированных методом НГСЭ. Сформированы три группы: группа 1 — оптимальный гипотензивный эффект (21 пациент); группа 2 — условный гипотензивный эффект (23 человека); группа 3 — отсутствие гипотензивного эффекта (21 пациент). В послеоперационном периоде оценивали состояние путей оттока внутриглазной жидкости по ультразвуковой биомикроскопии, оптической когерентной томографии, уровню внутриглазного давления и концентрации TGF- β и ММП-9 в слезе и влаге передней камеры.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех больных установлено наличие TGF- β во влаге передней камеры. Первую группу отличали минимальные исходные концентрации TGF- β в слезе и влаге, высокий уровень ММП-9 в пред- и послеоперационном периоде. Субстратом ФП был разреженный ВКМ. Во второй группе выявлены повышенные исходные

концентрации TGF- β влаги и слезы, экстремально высокий уровень ММП-9 влаги, нарастание ММП-9 в слезе через 2 недели и подавление TGF- β и ММП-9 через 2 месяца после НГСЭ. В раннем периоде в ФП визуализировались локусы жёсткого ВКМ, но к двум месяцам после дополнительной терапии сформированы функциональные пути оттока. В третьей группе установлены максимальные концентрации TGF- β и низкие ММП-9 во влаге передней камеры, снижение ММП-9 слезы через 2 недели и подавление TGF- β и ММП-9 через 2 месяца после НГСЭ. В раннем послеоперационном периоде основу ФП составлял жёсткий ВКМ, к двум месяцам отмечалась рубцовая деформация путей оттока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Структура временного ВКМ ФП в раннем послеоперационном периоде, а также своевременная деградация компонентов ВКМ на фоне преобладающей концентрации ММП-9 над TGF- β является важным условием формирования функциональной ФП после НГСЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансформирующий фактор роста бета, матриксная металлопротеиназа 9, внеклеточный матрикс, фильтрационная подушка, непроникающая глубокая склерэктомия.

Для контактов:

Малышева Юлия Витальевна, e-mail: mal-julia@bk.ru

Статья поступила: 22.07.2022
Принята в печать: 10.08.2022

Article received: 22.07.2022
Accepted for printing: 10.08.2022

ORIGINAL ARTICLE

Some aspects of filtering bleb formation in patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy

IUREVA T.N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science¹, Professor at the Academic Department of Ophthalmology², Professor at the Academic Department of Eye Diseases³;

MALYSHEVA JU.V., Ophthalmologist¹;

KURSAKOVA JU.V., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory¹;

MUSKATINA E.V., Ophthalmologist¹.

¹Irkutsk Branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", 337 Lermontov St., Irkutsk, Russian Federation, 664033;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100 Yubileyniy microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049;

³Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania St., Irkutsk, Russian Federation, 664003.

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

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Iureva T.N., Malysheva Ju.V., Kursakova Ju.V., Muskatina E.V. Some aspects of filtering bleb formation in patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(4):13-21.

Abstract

PURPOSE. To determine the role of extracellular matrix (ECM), transforming growth factor β (TGF- β) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in the mechanisms of filtering bleb formation after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS. The study consisted of prospective examination of 65 patients with POAG operated by the NPDS method. Three groups were formed: group 1 – optimal hypotensive effect of NPDS (21 patients); group 2 – relative hypotensive effect (23 people); group 3 – absence of hypotensive effect (21 patients). During the postoperative period, the condition of the intraocular fluid outflow pathways was evaluated with ultra biomicroscopy, optical coherence tomography, level of intraocular pressure, as well as the concentrations of TGF- β and MMP-9 in the tear and aqueous humor.

RESULTS. The anterior chamber aqueous humor was found to contain TGF- β in all patients with glaucoma. Group 1 was noted to have minimal initial TGF- β concentrations in the tear and aqueous humor, high MMP-9 level in the pre- and postoperative period. Sparse extracellular matrix was the substrate for the filtering blebs. Group 2 was re-

vealed to have elevated initial concentrations of TGF- β in the tear and aqueous humor, extremely high level of MMP-9 in the aqueous humor, accumulation of MMP-9 in the tear after 2 weeks, and inhibition of TGF- β and MMP-9 two months after NPDS. In the early period, loci of rigid ECM were visualized in the filtering blebs, but functional outflow pathways were successfully formed by month two after additional therapy. Group 3 was established to have maximum TGF- β concentrations and low MMP-9 concentrations in the anterior chamber aqueous humor, a decrease in tear MMP-9 after two weeks, and inhibition of TGF- β and MMP-9 two months after NPDS. In the early postoperative period, the filtering blebs were based on rigid ECM, by month two there was scar deformation of the outflow pathways.

CONCLUSION. The important conditions for the formation of functional filtering blebs after NPDS are the structural organization of temporary ECM of the filtering blebs in the early postoperative period and the timely degradation of ECM components with predominant concentration of MMP-9 over TGF- β .

KEYWORDS: transforming growth factor beta, matrix metalloproteinase 9, extracellular matrix, filtering bleb, non-penetrating deep sclerectomy.

Актуальной проблемой современной хирургии глаукомы по-прежнему остаётся снижение гипотензивного эффекта операций фистулизирующего и фильтрующего типов в различные сроки послеоперационного периода по причине рубцевания вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Так, по данным Shaarawy T., Merimoud A., вероятность гипотензивного успеха непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) через 12 месяцев составляет от 45% до 69%, а к 48 месяцам снижается до 34,6%. По данным Егорова В.В., Поступаева А.В., нормализация внутриглазного давления (ВГД) без использования гипотензивных капель в отдалённом послеоперационном периоде (10 лет) после НГСЭ отмечена у 17,9% [1–4].

Среди факторов, предрасполагающих к избыточному рубцеванию конъюнктивы, выделяют: молодой возраст, воспалительные заболевания глаза, псевдоэксфолиативный синдром, высокий уровень исходного ВГД, далекозашедшую стадию глаукомного процесса, продолжительную местную медикаментозную терапию с использованием нескольких препаратов, интраокулярную хирургию в относительно недавние сроки (менее 3 месяцев).

В некоторых исследованиях продемонстрировано негативное влияние консерванта бензалкония хлорида, содержащегося в гипотензивных каплях. Длительное применение капель с бензалкония хлоридом сопровождается инфильтрацией тканей глаза макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками и фибробластами, накоплением коллагена и утолщением базальной мембраны конъюнктивы, то есть развитием хронического субклинического воспаления и вялотекущей аллергической реакции. В свою очередь, это предрасполагает к усилению местного воспалительного ответа на хирургическую травму и стимулирует рост грануляционной ткани, снижая эффективность фистулизирующих и фильтрующих антиглаукомных операций [5].

Фундаментальные исследования по изучению патофизиологических механизмов раневого процесса демонстрируют важную роль биофизических свойств временного внеклеточного матрикса (ВКМ) в регуляции скорости заживления через специфические взаимодействия клеток с компонентами ВКМ, в частности, через активацию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), отвечающего за фиброгенез [6]. Правомерно предположить, что субконъюнктивальная ткань в области хирургического вмешательства, так называемая «фильтрационная подушка» (ФП), на ранних этапах послеоперационного периода представляет собой временный внеклеточный матрикс, а его структура определяется многими факторами — исходным состоянием органа зрения, степенью ответной реакции тканей глаза на хирургическую травму, а также составом влаги передней камеры, истекающей по вновь

созданным путям оттока. В целом заживление хирургической раны после НГСЭ выходит за рамки типового раневого процесса, который завершается восстановлением структурной целостности ткани, и представляет собой сложный многокомпонентный процесс, в результате которого формируется сообщение между передней камерой глаза и субконъюнктивальной ФП.

По мнению ряда авторов, важная регуляторная роль в процессах рубцевания вновь созданных путей оттока принадлежит также TGF- β , который инициирует трансформацию фибробластов в миофибробласты [7, 8].

Известно, что TGF- β секретируется в неактивной форме в комплексе с латентными белками (LAP и LTBP), которые, в свою очередь, связываются с белками ВКМ, что позволяет создавать резервуар TGF- β во внеклеточном матриксе. Высвобождение TGF- β и его активация происходит после его диссоциации с LAP за счёт клеточных биофизических взаимодействий. Силы клеточного притяжения, прикладываемые активирующей клеткой, будут приводить к конформационным изменениям в комплексе TGF- β -LAP, вызывая высвобождение активированной молекулы TGF- β , которая, в свою очередь, будет связываться с рецепторами клеток-мишеней, способствуя чрезмерной активации TGF- β и фиброзу. Если временный ВКМ слишком податлив, тогда силы тяги, оказываемые активирующей клеткой, не будут достаточны, чтобы вызвать конформационные изменения в комплексе TGF- β -LAP, и активированный TGF- β не будет высвобожден [6].

В свою очередь, за деградацию компонентов ВКМ и ослабление межклеточных взаимодействий отвечают белки семейства эндопептидаз, в частности, матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) [9, 10].

Это определило цель нашего исследования — установить роль регуляторов фиброгенеза (временного ВКМ, а также дисбаланса TGF- β и MMP-9) в механизмах формирования ФП после НГСЭ у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы

Проведено проспективное обследование 65 пациентов мужского пола с развитой стадией ПОУГ в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст 62,4 [56,8; 67,5]) лет с декомпенсированным уровнем ВГД при использовании максимальной местной гипотензивной медикаментозной терапии, которым с целью нормализации ВГД была проведена НГСЭ с обязательным выполнением лазерной гониодесцеметопунктуры в послеоперационном периоде. Для стандартизации полученных результатов все пациенты с глаукомой за 28 дней были переведены на единую схему местной гипотензивной терапии

(неселективный β -блокатор тимолол 0,5%, ингибитор карбоангидразы дорзоламид 2% и селективный агонист α -адренорецепторов бримонидин 0,2%). За 3 дня до хирургического лечения и забора биологических жидкостей все местные препараты были отменены.

Контрольную группу (группа 4) составили 22 пациента мужского пола в возрасте 60,3 (54,4; 65,6) лет, без изменений гидродинамики глаза, которым с целью хирургического лечения начальной катаракты проводилась факэмульсификация хрусталика с имплантацией ИОЛ. Все операции выполнялись одним хирургом и имели сопоставимый объем хирургической травмы. Все прооперированные методом НГСЭ больные в послеоперационном периоде получали стандартизированную инстилляционную антибактериальную и противовоспалительную терапию (левофлоксацин 0,5%, дексаметазон 0,1% и непафенак 0,1% по убывающей схеме).

Пациенты были включены в исследование на добровольных началах, в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964-2013). Исследование утверждено решением комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Для всесторонней оценки офтальмотонуса и состояния созданных в ходе НГСЭ путей оттока ВГЖ использовались современные, высокоинформативные методы исследования, такие как анализатор резистентности оболочек глаза (ORA, Ocular Response Analyzer; Reichert, США), оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента (CASIA2, Tomey), ультразвуковая биомикроскопия (УБМ; UBM – Hi scan, Opticon, Italy). Во влаге передней камеры глаза интраоперационно и в слезной жидкости перед операцией, через 2 недели и 2 месяца после НГСЭ методом иммуноферментного анализа проводилось определение концентрации TGF- β и MMP-9 с помощью наборов human TGF- β ELISA и human MMP-9 ELISA. Слезную жидкость в количестве 200 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода. Забор влаги передней камеры (0,1 мл) проводили до начала хирургического вмешательства в условиях операционной с помощью инсулинового шприца и иглы диаметром 27 G через роговичный парацентез. Интерпретация результатов ОКТ/УБМ исследования состояния послеоперационных путей оттока проводилась с учётом высоты ФП, наличия склероконъюнктивальных сращений и плотности субконъюнктивальной ткани (ВКМ) в проекции ФП, которая оценивалась по сопоставлению с рефлексивностью/эхогенностью склеры, соответственно. Для количественной оценки функционального состояния ФП применялась разработанная 5-балльная ОКТ/УБМ-классификация, согласно которой выделяли следующие типы ФП.

ОКТ/УБМ-классификация ФП

1. *Оптимально функциональные ФП (4-5 баллов)*, обеспечивающие эффективное снижение ВГД (IOPg \leq 16 мм рт.ст.):

- высокие диффузные (5 баллов);
- плоские распространённые (4 балла).

В обоих случаях содержимое ФП визуализировалось в виде разреженного, рыхлого внеклеточного матрикса (ВКМ).

2. *Функциональные ФП, частично отграниченные рубцом (3 балла)*, обеспечивающие эффективное снижение ВГД (IOPg \leq 16 мм рт.ст.). Содержимое представлено рыхлым ВКМ с участками жёсткого ВКМ и склеро-конъюнктивальными сращениями по периферии ФП.

3. *Нефункциональные, рубцовоотграниченные ФП (1-2 балла)*. Их формирование не сопровождалось эффективным снижением ВГД (IOPg $>$ 16 мм рт.ст.). Основу ФП составлял жёсткий ВКМ:

- умеренно выраженная по высоте ФП с содержанием преимущественно в виде жёсткого ВКМ (2 балла);
- слабо выраженная ФП с обширными, плотными склероконъюнктивальными сращениями (1 балл).

Через 2 недели и 2 месяца после операции всем пациентам был проведён полный комплекс исследований, включающий оценку уровня ВГД, состояния вновь созданных путей оттока и определение концентрации TGF- β и MMP-9 в слезной жидкости.

Через 12 месяцев оценивался уровень ВГД, состояние вновь созданных путей оттока, характер клинического течения и объем лечебных мероприятий на всех этапах послеоперационного периода. В зависимости от критериев эффективности были выделены 3 группы пациентов — с оптимальным, условным и отсутствием гипотензивного эффекта операции.

Так, гипотензивный эффект НГСЭ считался оптимальным при уровне ВГД (IOPg) 16 мм рт.ст. или ниже без использования местной гипотензивной терапии и функциональных послеоперационных путей оттока ВГЖ (ФП по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ \geq 3 баллов), а также при ареактивном течении послеоперационного периода и отсутствии показаний к дополнительной противовоспалительной и противомембранозной терапии.

Условным гипотензивным эффектом являлось достижение уровня ВГД (IOPg) 16 мм рт.ст. и ниже без использования местной гипотензивной терапии при функциональных путях оттока (ФП по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ \geq 3 балла), но при этом гипотензивный эффект НГСЭ получен после дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

Критериями отсутствия гипотензивного эффекта НГСЭ являлись: уровень ВГД (IOPg) выше

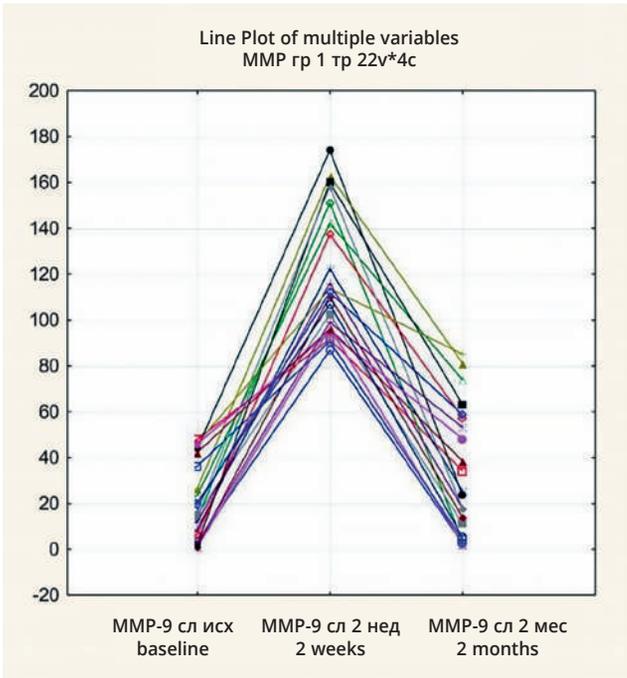
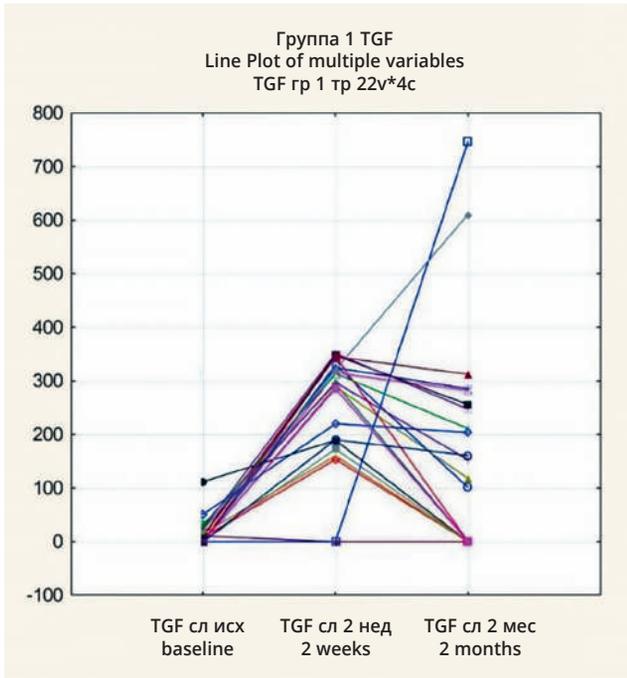


Рис. 1. Изменения концентрации TGF-β и MMP-9 в слезе в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУГ в группе 1.
Fig. 1. Changes in the concentrations of TGF-β and MMP-9 in the tear during the pre- and postoperative period in patients with POAG (group 1).

16 мм рт.ст., нефункциональные или частично функциональные вновь созданные пути оттока, ФП по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ ≤3 балла, несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию.

Дополнительная противовоспалительная и противофиброзная терапия включала чередование субконъюнктивальных инъекций кортикостероидов (раствор дексаметазона 0,1% — 0,3 мл №5) и антиметаболитов (раствор 5-фторурацила 2,5 мг — 0,1 мл №5), а также микроинвазивные нидлинг-ревизию ФП (№3). Лечение осуществлялось в сроки от 2 до 6 недель после НГСЭ. Во всех случаях проведённое дополнительное лечение было сопоставимо по применяемым препаратам и кратности их введения.

Статистический анализ результатов исследования проведён с применением компьютерной программы Statistica 8.0 с использованием методов описательной статистики и критериев сравнения, при этом статистическую значимость различий считали установленной при уровне $p \leq 0,05$. В связи со значительной девиацией полученных результатов анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости проводился с применением способа построения линейных графиков нескольких переменных, что позволило получить наглядное представление о тенденциях в динамике их содержания в слезе в пред- и послеоперационном периоде.

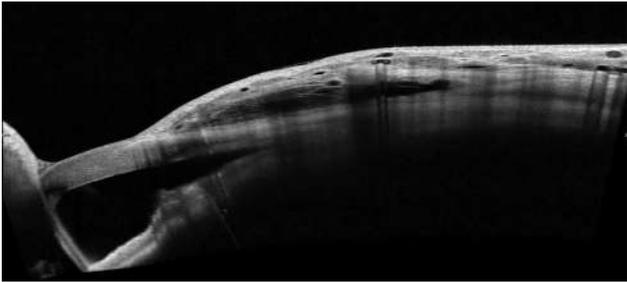


Рис. 2. ОКТ функциональной ФП у пациента с оптимальным эффектом НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).
Fig. 2. OCT of a functional filtering bleb in a patient with optimal effect after NPDS (Anterior Segment OCT CASIA2).

Результаты и обсуждение

Результаты обследования пациентов через 12 месяцев после НГСЭ показали, что оптимальный гипотензивный эффект НГСЭ был достигнут в 21 случае (возраст пациентов 1 группы — 65,4 [53,1; 67,3] лет), условный — у 23 человек (возраст пациентов 2 группы — 63,7 [55,2; 66,8] лет), гипотензивный эффект отсутствовал у 21 пациента (средний возраст в группе 3 — 64,3 [52,2; 67,1] года), что соответствовало общемировым данным.

У всех обследованных пациентов с глаукомой было установлено наличие TGF-β во влаге передней камеры (320,0 [194,2; 385,4]) пг/мл и в слезе (49,3 [0; 82,2]) пг/мл, что принципиально отличалось от

Таблица 1. Концентрация регуляторных белков во влаге передней камеры и в слезной жидкости пациентов с ПОУГ и лиц группы контроля на различных этапах периоперационного периода.

Table 1. The concentration of regulatory proteins in the anterior chamber aqueous humour and in the lacrimal fluid of patients with POAG and control group individuals at various stages of the perioperative period.

Показатель Indicator	1 группа Group 1	2 группа Group 2	3 группа Group 3	4 группа (контроль) Group 4 (control)	Манна-Уитни, p Mann-Whitney, p
ММР-9 в ВГЖ, нг/мл Aqueous humor MMP-9, ng/ml	0,72 [0,13; 1,29]	2,7 [0,9; 9,6]	0,52 [0,12; 1,04]	1,5 [1,44; 1,69]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,4}=0,001$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,4}>0,05$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{3,4}=0,001$
ММР-9 слезы (исх.), нг/мл Tear MMP-9 (initial), ng/ml	16,1 [6,3; 36,3]	15,2 [0,4; 28,2]	14,4 [3,18; 25,8]	21,35 [16,8; 24,0]	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,4}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,4}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,4}>0,05$
ММР-9 слезы (2 нед.), нг/мл Tear MMP-9 (2 weeks), ng/ml	112,0 [96,5; 142,1]	63,0 [18,5; 102,4]	1,7 [0,16; 2,2]	–	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$
ММР-9 слезы (2 мес.), нг/мл Tear MMP-9 (2 months), ng/ml	25,1 [11,1; 57,4]	4,2 [2,04; 6,1]	3,6 [0,9; 5,9]	–	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}>0,05$
TGF- β в ВГЖ, пг/мл Aqueous humor TGF- β , pg/ml	120,0 [18,4; 255,2]	225,3 [178,5; 321,1]	404,1 [179,6; 563,1]	0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,4}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,001$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,4}=0,001$
TGF- β слезы (исх.), пг/мл Tear TGF- β (initial), pg/ml	9,1 [0,0; 22,0]	36,7 [0,0; 96,0]	107,7 [15,7; 142,4]	0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,4}=0,01$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,4}=0,003$ $p_{2,3}=0,02$ $p_{3,4}=0,001$
TGF- β слезы (2 нед.), пг/мл Tear TGF- β (2 weeks), pg/ml	294,6 [189; 324,8]	150,4 [104,6; 177,6]	590,6 [311,2; 669,0]	–	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{2,3}=0,001$
TGF- β слезы (2 мес.), пг/мл Tear TGF- β (2 months), pg/ml	153 [0; 256,0]	34,4 [0; 130,2]	11,7 [0; 47,7]	–	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,3}>0,05$

показателей контрольной группы, в которой концентрация TGF- β во всех исследуемых биологических жидкостях была ниже чувствительности метода определения ($p=0,001$) (табл. 1).

Для пациентов первой группы были характерны минимальные среди групп сравнения исходные концентрации TGF- β как в слезе ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}=0,003$), так и во влаге передней камеры ($p_{1,2}=$

$0,005$, $p_{1,3}=0,001$). А высокий уровень ММР-9 на всех этапах пред- и послеоперационного периода, несмотря на транзитное увеличение концентрации TGF- β в раннем послеоперационном периоде после НГСЭ (рис. 1, табл. 1), вероятно, обусловливал своевременную деградацию временного ВКМ и формирование функциональных послеоперационных путей оттока ВГЖ.

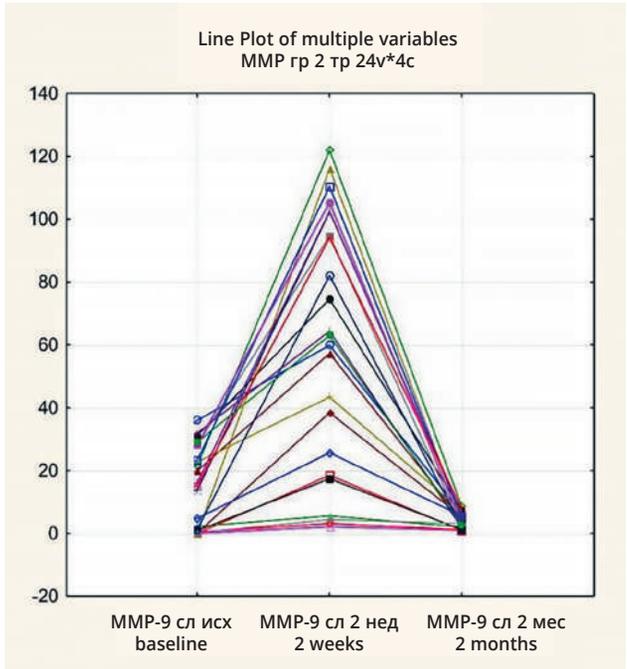
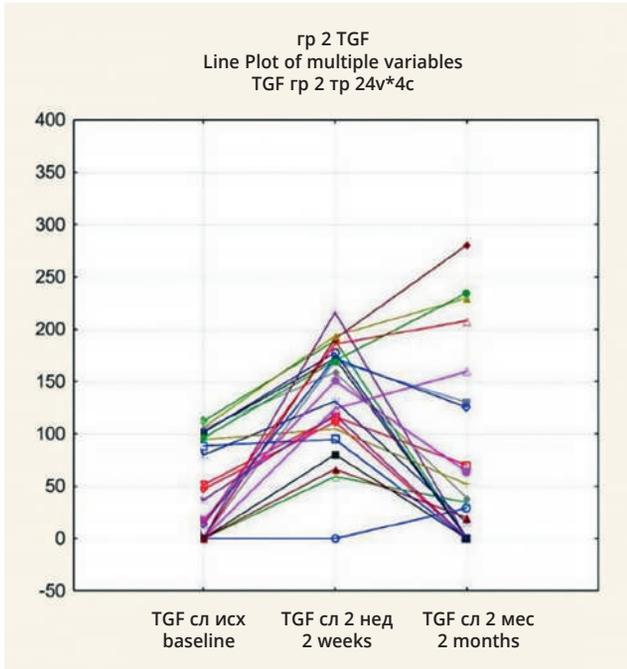


Рис. 3. Изменения концентрации TGF-β и MMP-9 в слезе в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУТ в группе 2.

Fig. 3. Changes in the concentrations of TGF-β and MMP-9 in the tear during the pre- and postoperative period in patients with POAG (group 2).

ФП у пациентов с оптимальным гипотензивным эффектом на всех этапах представляли собой диффузные или плоские распространённые субконъюнктивальные образования, соответствующие 4–5 баллам по разработанной классификации, с разреженным, рыхлым ВКМ по данным ОКТ или УБМ (рис. 2), и лишь в некоторых случаях визуализировались единичные склеро-конъюнктивальными сращения по периферии, не ограничивающие пассаж ВГЖ по послеоперационным путям оттока, что, согласно классификации, соответствовало 3 баллам. В свою очередь, ареактивное течение послеоперационного периода в этой группе больных не предполагало назначения дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

В группе больных с условным гипотензивным эффектом НГСЭ концентрации TGF-β во влаге и в слезе также исходно превышали показатели 1 группы (табл. 1), а через 2 недели возросли практически в 1,5–2 раза (табл. 1, рис. 3), что сопровождалось усилением степени воспалительной реакции и явилось показанием к началу дополнительной терапии. Кроме того, пациентов группы 2 отличал экстремально высокий уровень MMP-9 во влаге передней камеры до хирургического лечения (2,7 [0,9; 9,6] нг/мл), также для них было характерно значительное нарастание этого фактора в слезной жидкости через 2 недели после НГСЭ (до 63,0 [18,5; 102,4] нг/мл. К двум месяцам у всех пациентов группы 2 произошло подавление уровней TGF-β и MMP-9 слезной жидкости до исходных значений и ниже, возможно, связанное с проводимой терапией (рис. 3).

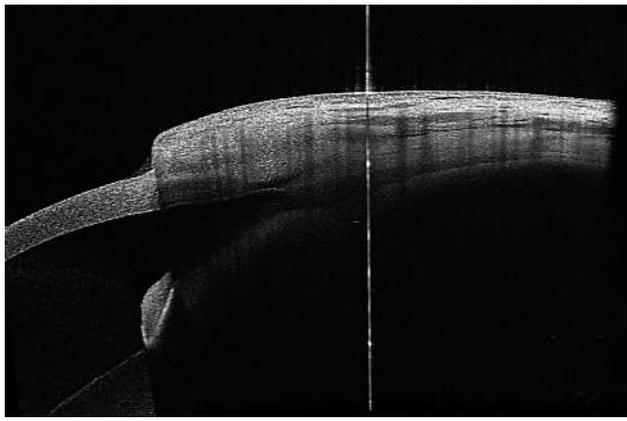


Рис. 4. ОКТ функциональной ФП у пациента с условным эффектом НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).

Fig. 4. OCT of a functional filtering bleb in a patient after relatively effective NPDS (Anterior Segment OCT CASIA2).

В раннем послеоперационном периоде субстратом ФП, по данным ОКТ или УБМ, был разрежённый с локусами жёсткого ВКМ (рис. 4), что у части больных сопровождалось транзиторным повышением ВГД. Но к двум месяцам послеоперационного периода у всех пациентов второй группы был достигнут гипотензивный эффект, а ФП, как и у пациентов 1 группы, соответствовали 3 и более баллам по разработанной классификации, что обусловило формирование стойкого гипотензивного эффекта антиглаукомной операции.

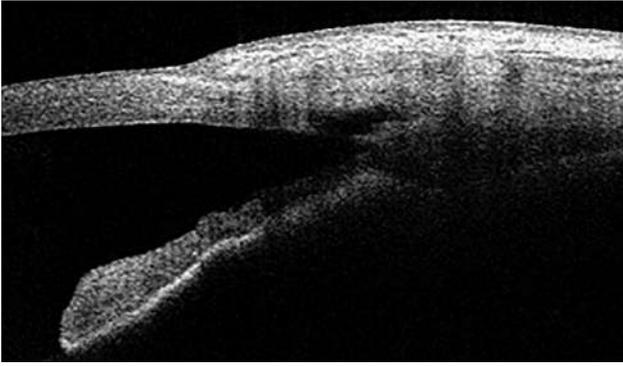


Рис. 5. ОКТ нефункциональной ФП после НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).

Fig. 5. OCT of a non-functional filtering bleb after NPDS (Anterior Segment OCT CASIA2).

У большинства пациентов группы 3 установлены высокие концентрации TGF- β и низкое содержание MMP-9 во влаге передней камеры (табл. 1), что, вероятно, обусловило предрасположенность к формированию жёсткого ВКМ. Начиная с раннего послеоперационного периода основу ФП по данным УБМ/ОКТ составлял преимущественно жёсткий ВКМ, что соответствовало 1–2 баллам используемой классификации (рис. 5).

Силы межклеточного сцепления в жёстком ВКМ, в свою очередь, способствовали ещё большей активации TGF- β с формированием замкнутого

порочного круга. На фоне этого наблюдалось значительное снижение уровня MMP-9 слезы через 2 недели после НГСЭ и практически тотальное подавление как TGF- β , так и MMP-9 (рис. 6) ко второму месяцу послеоперационного периода, что могло свидетельствовать о полном завершении послеоперационного рубцевания. Подтверждением этому были результаты УБМ/ОКТ вновь созданных путей оттока, демонстрирующие их рубцовую деформацию, а также повышение ВГД (IOPg) выше 16 мм рт.ст. через 2 месяца после операции, несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию у этих пациентов.

Заключение

Таким образом, результаты проведённого исследования доказали, что структурная организация временного ВКМ ФП в раннем послеоперационном периоде, а также своевременная деградация компонентов ВКМ на фоне преобладающей концентрации MMP-9 над TGF- β является важным условием формирования функциональных путей оттока ВГЖ после НГСЭ и обеспечивает стойкий гипотензивный эффект антиглаукомной операции. Субстратом функциональной ФП является разреженная, гипоцеллюлярная субконъюнктивальная структура, обеспечивающая свободное отведение ВГЖ по вновь созданным путям оттока после НГСЭ и дальнейшую резорбцию избытка жидкости. Иммуноло-

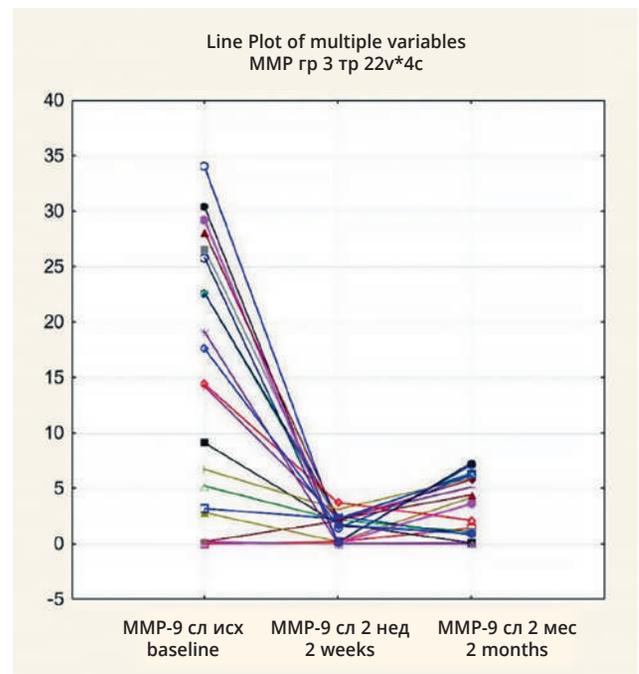
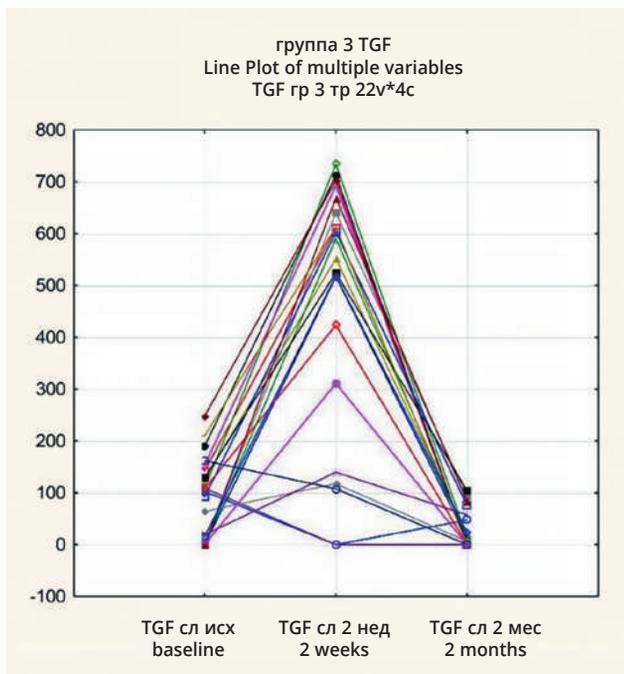


Рис. 6. Изменения концентрации TGF- β и MMP-9 в слезе в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУТ третьей клинической группы.

Fig. 6. Changes in the concentrations of TGF- β and MMP-9 in the tear during the pre- and postoperative period in patients with POAG (group 3).

гическими факторами, обеспечивающими гипотензивный эффект НГСЭ, являются низкие исходные концентрации TGF- β и повышенные уровни MMP-9 во влаге передней камеры глаза, а также повышенные содержания MMP-9 в слезе в послеоперационном периоде, что способствует ремоделированию ВКМ ФП и формированию функциональных путей оттока после антиглаукомной хирургии.

Литература

1. Егоров В.В., Поступаев А.В. Результаты многолетнего наблюдения за пациентами после операции по поводу первичной открытоугольной глаукомы. *PMJ Клиническая офтальмология* 2015; 16(3):136-139.
2. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):298-302.
3. Stefan C., Batras M., Daniela A.I., Cristina M.T. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3): 194-201.
4. Терещенко А.В., Молоткова И.А., Белый Ю.А., Ерохина Е.В. Модификация современной микроинвазивной непроникающей хирургии глаукомы с применением Т-образного дренажа. *Офтальмохирургия* 2011; 2:38-42.
5. Baudouin C., Hamard P., Liang H., Creuzot-Garcher C. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2186-2192.
6. Chester D., Brown A.C. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140.
7. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200:500-503.
8. Schlunck G., Meyer-ter-Vehn T., Klink T., Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Experimental Eye Research* 2016; 142:76-82.
9. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(1):34-41
10. Shaw L.M., Olsen B.R. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* 1991; 16(5):191-194.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В.
Сбор и обработка материала: Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В.
Статистическая обработка: Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В.
Написание статьи: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В.
Редактирование: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В.

References

1. Egorov V.V., Postupaev A.V. Results of long-term follow-up of patients after surgery for primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 16(3):136-139.
2. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):298-302.
3. Stefan C., Batras M., Daniela A.I., Cristina M.T. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3): 194-201.
4. Tereshchenko A.V., Molotkova I.A., Belyi Ju.A., Erokhina E.V. Modification of modern microinvasive non-penetrating glaucoma surgery using T-shaped drainage. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2011; 2:38-42.
5. Baudouin C., Hamard P., Liang H., Creuzot-Garcher C. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2186-2192.
6. Chester D., Brown A.C. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140.
7. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200:500-503.
8. Schlunck G., Meyer-ter-Vehn T., Klink T., Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Experimental Eye Research* 2016; 142:76-82.
9. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(1):34-41
10. Shaw L.M., Olsen B.R. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* 1991; 16(5):191-194.



Уважаемые читатели!
Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
по каталогу АО «Почта России»
подписной индекс **ПП605**
и через агентство «Урал-Пресс»
подписной индекс **37353**
в любом отделении связи.