

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

Колесников С.И.², Юрьева Т.Н.^{1,3}, Малышева Ю.В.¹, Волкова Н.В.^{1,4}, Мускатина Е.В.¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия); ² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ⁴ 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.², Iureva T.N.^{1,3}, Malysheva Yu.V.¹, Volkova N.V.^{1,4}, Muskatina E.V.¹

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

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

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (100 Yubileyniy, Irkutsk 664049, Russian Federation); ⁴ 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- β , 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- β 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 β , 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- β и MMP-9 [8, 9]. Согласно литературным данным, трансформирующий фактор роста (TGF- β) 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- β [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 фактоэмульсификация 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- β и MMP-9 в слезной жидкости проводили методом ИФА с использованием набора human TGF- β 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. Ирис-пинцетом удаляли наружную стенку шлеммова канала. После получения умеренной фильтрации водянистой влаги поверхностный склеральный лоскут репонируют 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 конъюнктива 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 конъюнктива 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

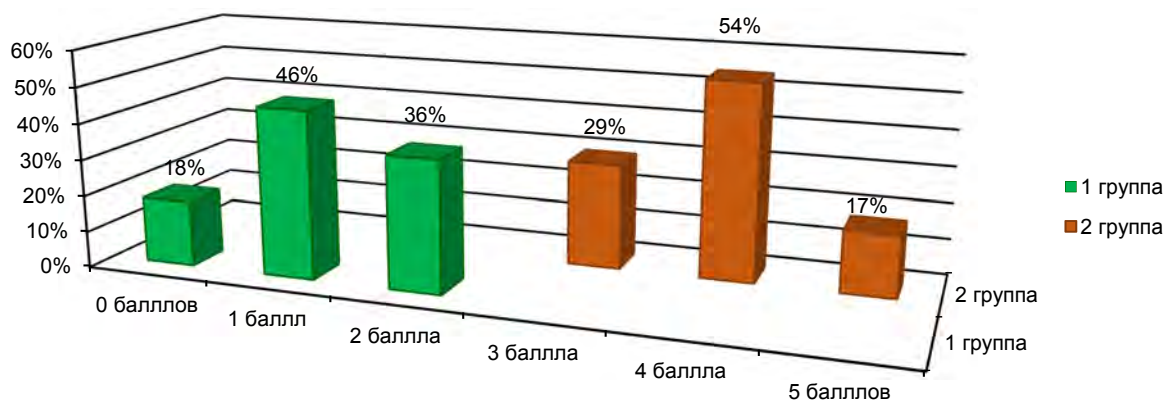


Рис. 1. Распределение пациентов по степени ответной реакции конъюнктивы через 1 месяц после НГСЭ, баллы.

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 ($M \pm s$)

Таблица 1

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

Table 1

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	$1,36 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,7$	$p < 0,0001$
Толщина эпителия роговицы, мкм	$51,87 \pm 6,7$	$51,67 \pm 5,3$	$p > 0,05$

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

Таблица 2

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

Table 2

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.	$12,27 \pm 2,91$	$19,86 \pm 6,65$	$p < 0,005$
ФП/биомикроскопия, баллы	$4,09 \pm 0,7$	$2,69 \pm 0,75$	$p < 0,0001$
ИСК/УБМ, баллы	$3,09 \pm 0,83$	$3,31 \pm 0,63$	$p > 0,05$
Фильтрационная подушка/УБМ, баллы	$3,82 \pm 1,33$	$2,77 \pm 0,59$	$p < 0,05$

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 $4,0 \pm 0,7$ 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 $12,27 \pm 2,91$ мм рт. ст. Во 2-й группе соответствующий показатель был выше на 38,2 % (табл. 2).

Биомикроскопическое состояние ФП у пациентов 1-й группы оценивалось в среднем в $4,09 \pm 0,7$ 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 $2,69 \pm 0,75$ 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 $3,09 \pm 0,83$ 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.

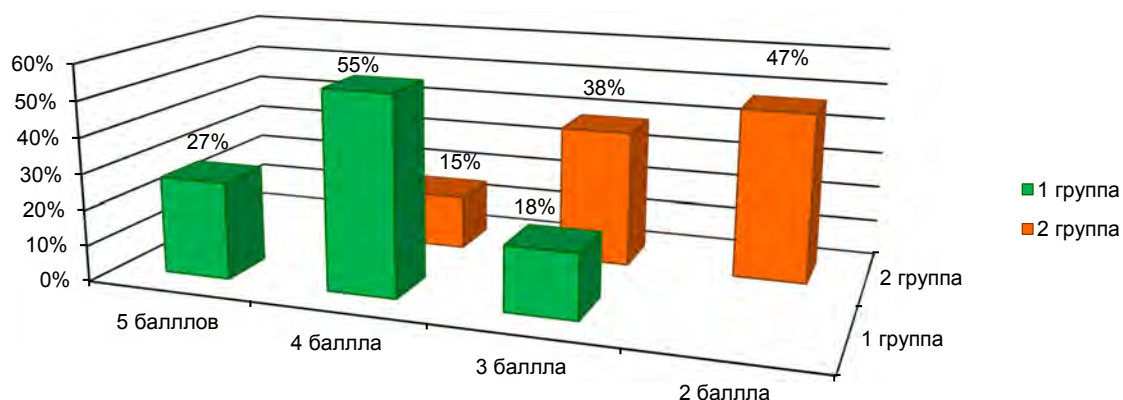


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от биомикроскопического состояния ФП через 1 месяц после НГСЭ.

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

Филтрационные 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 филтрационных подушек по данным УБМ соответствовало $2,77 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$). В основном у пациентов 2-й группы встречались частично отграниченные 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 слезной 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 слезной 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

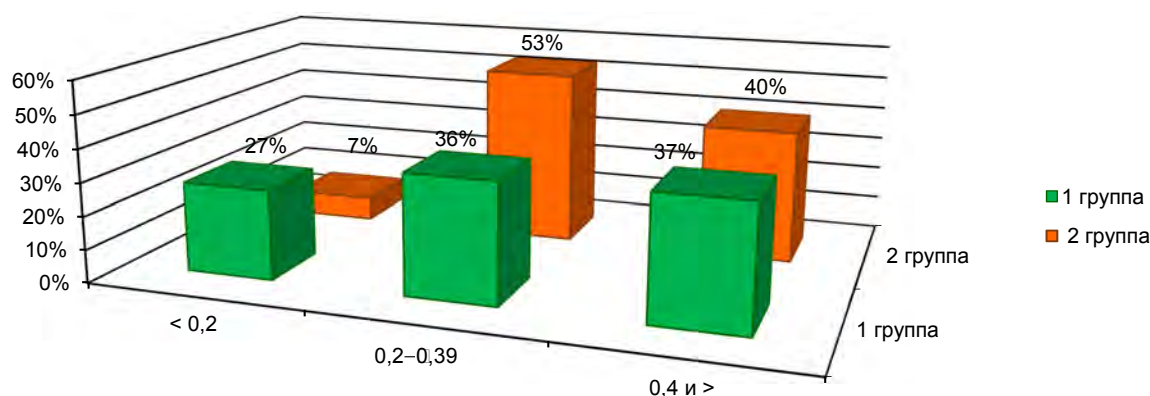


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от высоты ИСК (мм) по данным УБМ через 1 месяц после НГСЭ.

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

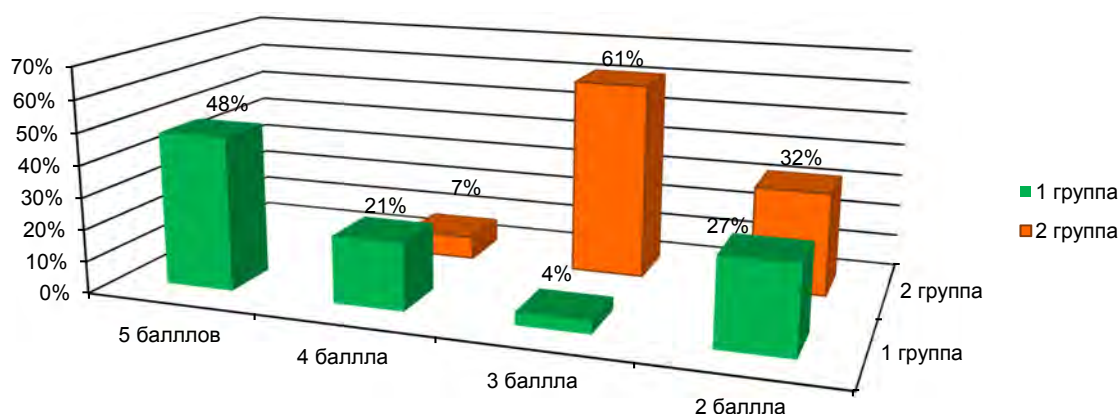


Рис. 4. Распределение пациентов по УБМ-состоянию ФП через 1 месяц после НГСЭ.

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

Изменение концентрации TGF- β и MMP-9 в слезной жидкости пациентов через 1 месяц после НГСЭ ($M \pm s$)

Таблица 3

Table 3

Changes in the concentration of TGF- β and MMP-9 in the tear humor of patients 1 month after NPDS ($M \pm s$)

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 $\pm$ 19,05	10,84 $\pm$ 13,75	64,07 $\pm$ 62,57	16,00 $\pm$ 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 $\pm$ 72,62	65,31 $\pm$ 56,05	118,75 $\pm$ 43,08	158,15 $\pm$ 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- β 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- β являются антагонистами в формировании пролиферативных реакций, при этом TGF- β 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- β . При этом исходно повышенный уровень TGF- β слезы также может определять адекватный репаративный ответ в ранние сроки послеоперационного периода, так как известно, что TGF- β обладает дозозависимым эффектом – его умеренные концентрации стимулируют, а высокие – ингибируют воспалительный процесс [19].

У пациентов 2-й группы, напротив, отмечено значимое увеличение концентрации TGF- β 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 П.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 активность 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>

Малышева 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.