

Иммуногистохимическая идентификация лимфатического оттока в фильтрационных подушках после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ)

Т.Н. Юрьева¹⁻³, Ю.В. Малышева¹, И.В. Клименков⁴, Н.П. Судаков⁴

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутский филиал;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск;

⁴ФГБУН «Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук», Иркутск

РЕФЕРАТ

Актуальность. Одним из условий формирования функциональных путей оттока после антиглаукомных операций фильтрующего типа является равномерная абсорбция влаги из фильтрационных подушек, которую обеспечивают кровеносные и, возможно, лимфатические сосуды конъюнктивы. **Цель.** Провести структурную и молекулярную оценку фильтрационных подушек у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) по данным ОКТ, а также ультраструктурного и иммуногистохимического исследования. **Материал и методы.** Проведено клиническое исследование 12 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), прооперированных методом НГСЭ. В отдаленном послеоперационном периоде (12–18 месяцев) определяли уровень внутриглазного давления (ВГД), оценивали структуру фильтрационных подушек с помощью биомикроскопии и ОКТ переднего отрезка глаза, проводили иммуногистохимическое исследование ткани фильтрационных подушек на экспрессию подопланина и ультра-

структурный анализ полученных образцов на лазерном конфокальном микроскопе LSM 710 (Zeiss). В 8 случаях (1-я группа) это были нефункциональные рубцовые подушки, ВГД $24,12 \pm 2,24$ мм рт.ст., в 4 случаях (2-я группа) – функциональные фильтрационные подушки, ВГД $15,31 \pm 4,08$ мм рт.ст. **Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании образцов конъюнктивы пациентов 1-й группы ни в одном случае не было выявлено сосудов, имеющих характеристики лимфатической системы. В каждом образце фильтрационных подушек пациентов 2-й группы определялось от 5 до 7 сосудов с различными вариантами экспрессии подопланина. **Заключение.** Отток влаги, поступающей в субконъюнктивальное пространство через вновь созданный путь оттока при хирургии глаукомы, осуществляется за счет конъюнктивальных лимфатических структур, состояние которых в определенной степени определяет успех или неуспех операции.

Ключевые слова: непроникающая глубокая склерэктомия, открытоугольная глаукома, лимфатический отток, фильтрационные подушки ■

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Клименков И.В., Судаков Н.П. Иммуногистохимическая идентификация лимфатического оттока в фильтрационных подушках после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). Офтальмохирургия. 2021;3: 48–54. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-3-48-54>.

ABSTRACT

Immunohistochemical identification of lymphatic outflow in filtering blebs after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS)

T.N. Iureva¹⁻³, Ju.V. Malysheva¹, I.V. Klimenkov⁴, N.P. Sudakov⁴

¹Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk Branch, Russian Federation;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk;

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation;

⁴Limnological Institute, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russian Federation

Relevance. One of the conditions for the functional outflow pathways' formation after filtering glaucoma surgeries is the uniform moisture absorption from the filtering blebs, which is provided by the blood and,

possibly, lymphatic vessels of the conjunctiva. **Purpose.** To conduct a structural and molecular assessment of filtering blebs in patients with open-angle glaucoma (OAG) after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS)



according to OCT data, as well as ultrastructural and immunohistochemical studies. **Material and methods.** A clinical study of 12 patients with primary open-angle glaucoma (POAG) after NPDS was conducted. In the long-term postoperative period (12–18 months), the level of intraocular pressure (IOP) was determined, the structure of the filtering blebs using biomicroscopy and OCT of the anterior segment of the eye was evaluated, the immunohistochemical study of the filtering blebs' tissue for the expression of podoplanin and ultrastructural analysis of the samples obtained using a laser confocal microscope LSM 710 (Zeiss) was performed. In 8 cases (group 1), these were non-functional scarred filtering blebs, IOP 24.12 ± 2.24 mm Hg, in 4 cases (group 2) – functional filtering blebs, IOP $15.31 \pm$

4.08 mm Hg. **Results.** During the immunohistochemical examination of the first group patients' conjunctival samples, no vessels with characteristics of the lymphatic system were detected in any case. In each sample of the second group patients' filtering blebs, from 5 to 7 vessels with different variants of podoplanin expression were determined. **Conclusion.** The aqueous outflow entering the subconjunctival space through the newly created outflow pathway during glaucoma surgery is carried out at the expense of conjunctival lymphatic structures, the condition of which to a certain extent determines the success or failure of the surgery.

Key words: non-penetrating deep sclerectomy, open-angle glaucoma, lymphatic outflow, filtering blebs ■

For quoting: Yurieva T.N., Malysheva Ju.V., Klimenkov I.V., Sudakov N.P. Immunohistochemical identification of lymphatic outflow in filtering blebs after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2021;3: 48–54. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-3-48-54>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Естественный отток внутриглазной жидкости происходит в глазу двумя путями – трабекулярным и увеосклеральным [1–3]. Однако в ходе непроницающей глубокой склерэктомии (НГСЭ), трабекулэктомии, при имплантации дренажных систем создается альтернативный путь оттока внутриглазной влаги в локальную зону субконъюнктивального пространства, которую в среде офтальмологов принято называть фильтрационной подушкой [4, 5].

Для адекватного формирования и длительного функционирования фильтрационной подушки необходимо соблюдение нескольких условий: 1) приток внутриглазной влаги в субконъюнктивальное пространство должен быть стабильным; 2) должна отсутствовать наружная фильтрация (в раннем послеоперационном периоде за счет недостаточной адаптации краев раны, в позднем – в результате кистозного перерождения и разрушения конъюнктивы); 3) должна присутствовать равномерная абсорбция избыточного количества влаги, поступающей под конъюнктиву после фистулизирующей/фильтрующей хирургии глаукомы [6, 7].

Повышение эффективности антиглаукомных операций в настоящее время строится в основном на оптимизации первых двух требований. С этой целью широко используются различные искусственные дренажи и препараты, обладающие антифибротическим действием, такие как Митомин-С и 5-фторурацил, которые неспецифически подавляют митоз, ограничивая тем самым фибробластическую активность и продукцию внеклеточного матрикса [8].

Несмотря на эти достижения и даже вопреки им, хирургии все чаще сталкиваются с проблемой повышения внутриглазного давления (ВГД) в раннем послеоперационном периоде на фоне образования высоких, но ограниченных фильтрационных подушек. В этих случаях ретенция формируется на уровне оттока влаги из зоны фильтрационной подушки [9].

Механизмы оттока жидкости из фильтрационной подушки в субконъюнктивальное пространство изучены недостаточно. В связи с этим кажутся возможными два основных пути, наличие которых было показано в отдельных исследованиях [10]. Это кровеносные сосуды, которые могут поглощать воду и, безусловно, в какой-то степени это делает и лимфатическая система конъюнктивы, которая берет на себя эту функцию после антиглаукомной хирургии.

Структурная и молекулярная оценка путей оттока влаги из фильтрационных подушек представляется актуальной и достаточно ценной в плане выявления патогенетических факторов их избыточного рубцевания, а также определения вектора лечебных и профилактических мероприятий, направленных на повышение и пролонгацию гипотензивного эффекта фистулизирующих операций при глаукоме.

ЦЕЛЬ

Провести структурную и молекулярную оценку фильтрационных подушек у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) после НГСЭ по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), а также ультраструктурного и иммуногистохимического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое исследование 12 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), прооперированных методом НГСЭ, которым в качестве обя-

Для корреспонденции:

Малышева Юлия Витальевна, врач-офтальмолог
ORCID ID: 0000-0002-4200-5649. E-mail: mal-julia@bk.ru

For correspondence:

Yulia Malysheva, ophthalmologist
ORCID ID: 0000-0002-4200-5649. E-mail: mal-julia@bk.ru

Клиническая характеристика пациентов

Таблица

Table

Clinical characteristics of patients

Показатель Indicator	1-я группа, n=8 1st group, n=8	2-я группа, n=4 2nd group, n=4	p
Возраст, годы Age	57,20±8,42	64,33±7,25	>0,05
Пол, м/ж Sex, m/f	4/4	1/3	
ВГД до операции, мм рт.ст. IOP before surgery, mm Hg	26,04±4,21	28,01±3,48	>0,05
ВГД после операции, мм рт.ст. IOP after surgery, mm Hg	24,12±2,24	15,31±4,08	0,001
Длительность послеоперационного периода, мес. Duration of the postoperative period (months)	12,66±2,02	16,20±6,79	>0,05

зательного адьюванта через 21–45 дней была выполнена лазерная гониодесцеметопунктура. В отдаленном послеоперационном периоде оценивался достигнутый уровень ВГД, структура фильтрационных подушек оценивалась с помощью биомикроскопии и ОКТ переднего отрезка глаза (Anterior Segment OCT CASIA).

Для проведения иммуногистохимического тестирования были получены образцы конъюнктивы и субконъюнктивальной клетчатки путем хирургического иссечения части фильтрационных подушек. В 8 случаях (1-я группа) это были нефункциональные рубцово измененные подушки, в 4 случаях (2-я группа) – функциональные, разлитые подушки, со значительным смещением на роговицу или темпоральную/назальную половину глазного яблока, что являлось причиной зрительного и косметического дискомфорта для пациентов.

Образцы фиксировали непосредственно после их получения в условиях операционной в 3,7% параформальдегиде. Далее препараты иссекали косыми срезами на отдельные кусочки, трехкратно отмывали от транспортировочной среды и продолжали технологию иммуногистохимического окрашивания на экспрессию подопланина по отработанному нами протоколу.

- Блокирование неспецифических антигенов блокирующим буфером (PBS + 0,3% Тритона X100 + 1% бычьего сывороточного альбумина), 60 мин.

- Отмывка в PBS с 0,3% Тритона X100, 5 мин – трехкратно.

- Инкубация с первичными антителами (Podoplanin Monoclonal Antibody (D2-40), species reactivity – human, host/isotype – mouse/IgG1; кат. MA1-83884), в разведении 1: 40 в растворе PBS с 0,3% Тритона X100 (таблица), +4 С – на ночь.

- Отмывка в PBS с 0,3% Тритона X100, 5 мин – трехкратно.

- Инкубация со вторичными антителами (Goat anti-Mouse IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Alexa Fluor 488; кат. A-11001), в разведении 1:1000 в растворе PBS с 0,3% Тритона X100 (таблица), 37 С, 1 ч.

- Отмывка в PBS, 5 мин – трехкратно.

- Окрашивание ядер с помощью DAPI, 15 мин.

- Отмывка в PBS, 5 мин – трехкратно.

- Помещение окрашенного образца на предметное стекло, заключение в заливочную среду ProLong Gold Antifade Mountant, запечатывание покровным стеклом.

Анализ полученных препаратов осуществлялся на лазерном конфокальном микроскопе LSM 710 (Zeiss), лазеры: Track 1 – 405 nm: 3,0%; Track 2 – 488 nm: 3,0 %. Все изображения, полученные с помощью данного микроскопа, обрабатывали с помощью двух программ: ZEN 2010 (Zeiss) и Imaris® Bitplane 7.2.3. В зависимости от поставленной задачи исследуемая ткань анализировалась послойно в виде 2D-срезов, объемных Z-стеков, или путем формирования ортогональных проекций выбранных участков.

Каждый образец был поделен на 4–7 кусочков. Образцы фиксировали в глутаральдегид-параформальдегиде, обезжизивали и помещали в смесь эпоксидной смолы для световой и электронной микроскопии. Образцы, внедренные в эпоксидную смолу, были полутонко срезаемы, окрашены парафенилендиамином и исследованы с помощью фазово-контрастной световой микроскопии. Количественные измерения микроскопических размеров различных компонентов производились с помощью системы анализа изображений. Конкретные области интереса из этих образцов были выбраны для электронной микроскопии. Ультратонкие срезы окрашивали цитратом уранилацетата-свинца и исследовали с помощью электронного микроскопа (JEOL 100 B).

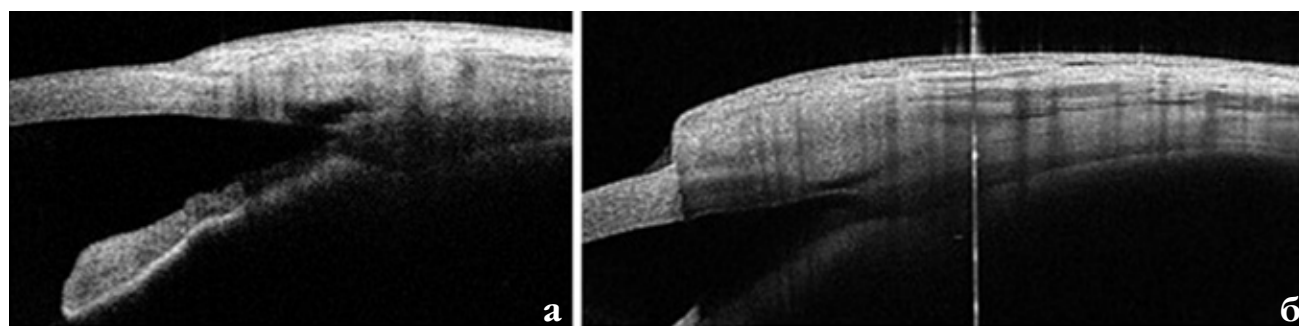


Рис. 1. ОКТ, зоны фильтрационной подушки после НГСЭ: а) нефункциональная фильтрационная подушка; б) функциональная фильтрационная подушка (Anterior Segment OCT SS-1000 CASIA)

Fig. 1. OCT of the filtering bleb zone after NPDS: а) non-functional filtering bleb; б) functional filtering bleb (Anterior Segment OCT SS-1000 CASIA)

Статистический анализ

Результаты сравнительного анализа клинических характеристик пациентов рассчитывались с использованием таблицы критических значений статистики U-критерия Манна–Уитни [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, исходному уровню ВГД. Длительность периода наблюдения после НГСЭ составляла от 12 до 18 месяцев. На момент включения больных в исследование, ВГД у лиц 1-й группы было декомпенсировано на максимальной медикаментозной терапии, что послужило показанием к проведению реоперации. Во 2-й группе наблюдался квалифицированный гипотензивный эффект, ВГД было компенсировано и варьировало от 12 до 16 мм рт.ст. (таблица).

При биомикроскопической оценке фильтрационных подушек у лиц 1-й группы в проекции зоны вмешательства конъюнктивна частично или тотально была сращена с субэпителиальной тканью, в 3 случаях отмечена избыточная васкуляризация, у одного пациента сформировалась кистовидная подушка, отграниченная подковообразным рубцом. По данным ОКТ – интрасклеральный канал не визуализировался, был щелевидным или слепо заканчивался по краю склерального лоскута, субэпителиальная ткань уплотнена (рис. 1 а), при формировании кистовидной подушки определялось куполообразное выпячивание конъюнктивы с подлежащей тенноновой оболочкой, полость арелфлексивна.

У пациентов 2-й группы фильтрационные подушки занимали большую площадь, диффузно распространялись по поверхности глазного яблока, превышая площадь склерального лоскута, с выраженным смещением на роговицу или боковые квадранты. Под конъюнктивой просвечивали свободные полости, подушки были гипо- или аваскулярны. По данным ОКТ, интрасклеральный канал имел достаточное пространство, сообщаемое с рыхлой субконъюнктивальной клетчаткой. На срезе определялись множественные щелевидные пространства (рис. 1 б).

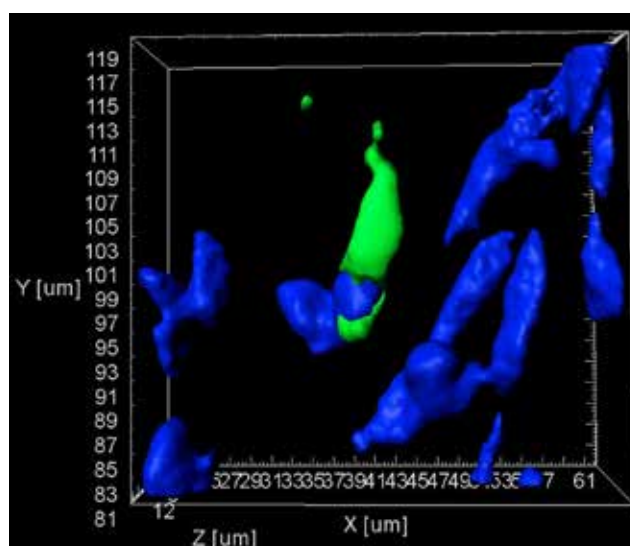


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека на подоплаин с помощью первичных и вторичных антител, меченных Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 3D-реконструкции. Отдельная клетка с высокой экспрессией подоплаина; рисунок обработан в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3

Fig. 2. Immunohistochemical staining of the human conjunctiva for podoplanin using primary and secondary antibodies labeled with Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy; 3D reconstructions. A separate cell with a high expression of suboplanin; the drawing was processed in the «surface» mode in the Imaris® Bitplane 7.2.3 program

Далее был проведен анализ результатов иммуногистохимического тестирования полученных образцов конъюнктивы. В образцах 1-й группы определялись единичные клетки с достаточным уровнем экспрессии подоплаина (рис. 2). Сосуды, имеющие характеристики лимфатической системы, ни в одном случае выявлены не были. В то же время локально были обнаружены отдельные округлые образования, похожие на сферы, в стен-

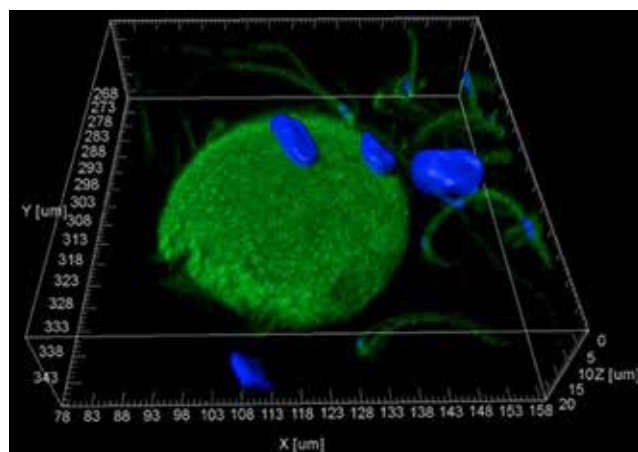


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченных Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 3D-реконструкция. Участок лимфатического сосуда; высокое содержание подопланина (зеленый). Хорошо видны два ядра (синий) в стенке сосуда. На нижнем рисунке ядра клеток выделены в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3

Fig. 3. Immunohistochemical staining of the human conjunctiva for podoplanin using primary and secondary antibodies labeled with Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy; 3D reconstruction. The area of the lymphatic vessel; high content of podoplanin (green). Two cores (blue) in the vessel wall are clearly visible. In the lower figure, the cell nuclei are highlighted in the «surface» mode in the Imaris® Bitplane 7.2.3 program

ках которых локализованы ядра и очень большое количество подопланина (рис. 3).

В каждом образце пациентов 2-й группы с функциональными фильтрационными подушками, напротив, определялось от 5 до 7 сосудов с различными вариантами экспрессии подопланина: 1 – равномерное распределение вдоль сосуда (рис. 4 а, б); 2 – подопланин экспрессируется локально – в отдельных участках сосуда (либо это связано с изгибами сосуда) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение глаукомы с применением технологий фильтрующего и фистулизирующего типа остается ведущим способом достижения целевого уровня ВГД и сохранения зрительных функций пациентов. Данный тип операций характеризуется формированием, так называемых, фильтрационных подушек, которые по сути представляют собой субконъюнктивальный путь оттока внутриглазной влаги [4, 12, 13].

Механизмы дальнейшей абсорбции жидкости до сих пор изучены недостаточно. Эксперименты с инъекцией трассеров непосредственно в субконъюнктивальное пространство проводились в течение многих лет [14–18] в условиях прямой инъекции, в ходе или после хирургического лечения глаукомы. Полученные результа-

ты позволили выдвинуть гипотезу и предположить, что полученные пути оттока являются лимфатическими. Основой этому служили данные, которые уже не могут подвергаться сомнению, о том, что существует субконъюнктивальная лимфатика [19, 20] и потому что лимфатика в человеческом организме должна выводить избыточную влагу из внеклеточного пространства.

В нормальных условиях артерии выделяют на 10–15% больше жидкости, чем может поглотить венозная система. В организме эта избыточная потеря жидкости улавливается лимфатической системой. Важным фактом для понимания полученных нами результатов является и то, что лимфатические сосуды могут разрушаться, если они длительно не выполняют свои функции. Лимфатическая система конъюнктивы представлена лимфатическим кругом Тейхмана, расположенным вдоль лимба в виде тонкого лимфатического сплетения и системой перпендикулярно расположенных радиальных сосудов, которые «стекают» к экватору глаза. Поверхностные лимфатические сосуды группируются между стриями Фогта, чуть ниже расположены глубокие радиальные лимфатические сосуды. И те и другие впадают в перикорнеальное лимфатическое кольцо, которое состоит из двух или более крупных коллекторных каналов, расположенных по окружности в 3–8 мм от лимба. Из перикорнеального лимфатического кольца лимфа стекает к задней части глаза по сосудам в верхнем, нижнем, медиальном и латеральном квадрантах [21].

Несмотря на эти данные, офтальмологическое сообщество до сих пор интуитивно не воспринимает и не обсуждает роль лимфатической системы глаза в патогенезе офтальмологических заболеваний с позиций нарушения, например, конъюнктивальной лимфатики. Хотя доказательство лимфатической идентичности путей оттока жидкости из субконъюнктивального пространства после фистулизирующих операций может играть ключевую роль в разработке методов лечения, направленных на оптимизацию процессов заживления и адекватного формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости.

В предшествующих работах уже было показано, что поток трассировщиков из зоны фильтрационной подушки перемещается в лимфатические структуры [22]. Это важно для объяснения тех случаев, когда у пациента формируется большая фильтрационная подушка в виде однокамерной кисты, заполненной влагой, что подразумевает адекватный приток влаги из передней камеры глаза, но ВГД остается повышенным, потому что отток жидкости нарушен.

Результаты структурных и иммуногистохимических исследований, представленные в этой статье, однозначно свидетельствуют о том, что неудача фистулизирующей хирургии определяется в большей степени состоянием субконъюнктивальных путей оттока. По данным ОКТ субконъюнктивальное пространство уплотнено или же, наоборот, представлено в виде полости, не имеющей какого-либо матрикса. При этом в проекции нефункцио-

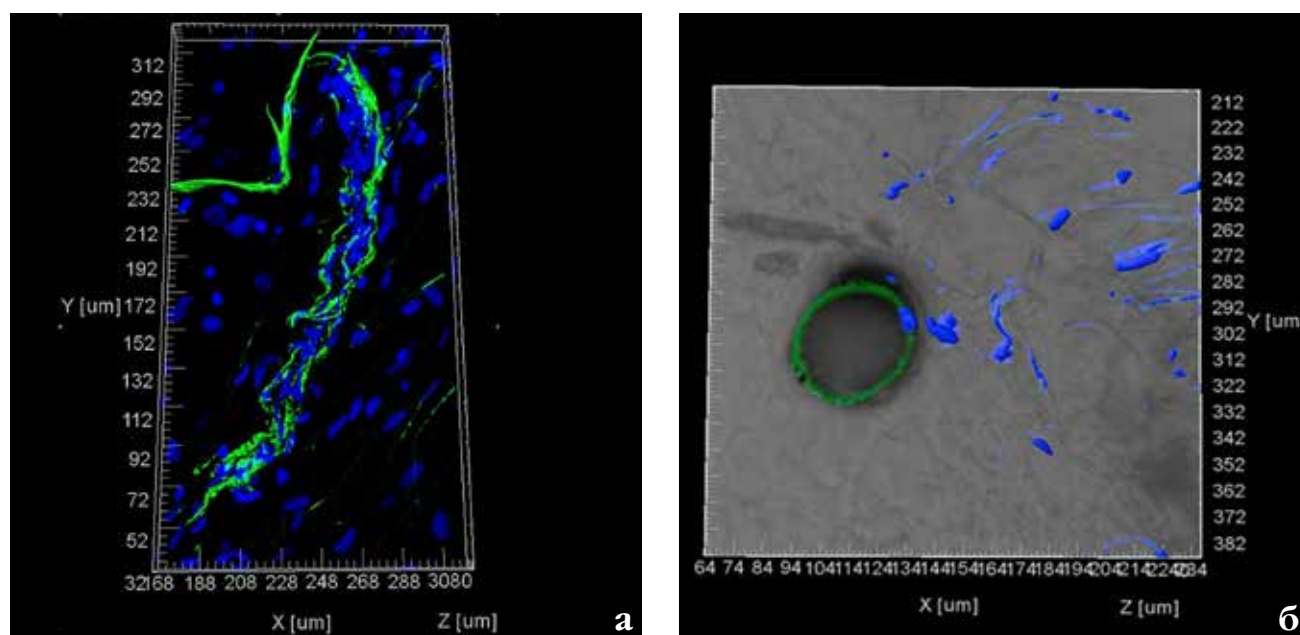


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека на подоплаин с помощью первичных и вторичных антител, меченных Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 3D-реконструкция. Лимфатический сосуд, в стенках которого содержится подоплаин: а) продольный срез, б) поперечный срез. Подоплаин выделен в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3

Fig. 4. Immunohistochemical staining of the human conjunctiva for podoplanin using primary and secondary antibodies labeled with Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy; 3D reconstruction. The lymphatic vessel with the podoplanin in the walls: а) a longitudinal section, б) a transverse section. The podoplanin is selected in the «surface» mode in the Imaris® Bitplane 7.2.3 program

нирующих фильтрационных подушек полностью отсутствуют лимфатические сосуды, что имеет принципиальное отличие даже по сравнению с конъюнктивой здоровых людей [22]. Однако в отдельных образцах были обнаружены сфероподобные образования, в стенках которых локализованы ядра и очень большое количество подоплаина. Возможно, данные изображения демонстрируют первичные этапы морфогенеза лимфатических сосудов, либо их концевые участки – конусы роста, что может иметь прямое отношение к лимфангиогенезу [23, 24].

Иммуногистохимическое окрашивание образцов функциональных фильтрационных подушек на экспрессию подоплаина, которое проводилось по отработанному нами протоколу, позволило визуализировать сеть сосудов которые продемонстрировали наличие лимфатических маркеров в виде их равномерного распределения вдоль сосуда или локальной экспрессии на изгибах.

Установленная взаимосвязь между состоянием субконъюнктивальной клетчатки, изменениями лимфатического оттока, вероятно, может оказывать решающее влияние на успех операции. Известно, что VEGF-C (C156S) [25], обнаруженный в переднем сегменте глаза, и ретиновая кислота (RA) способствуют лимфангиогенезу [26], а такие антифибротические препараты, как Митомицин-С или 5-фторурацил, токсичны для лимфатических узлов, неизбежное пересечение лимфатических сосудов при проведении опре-

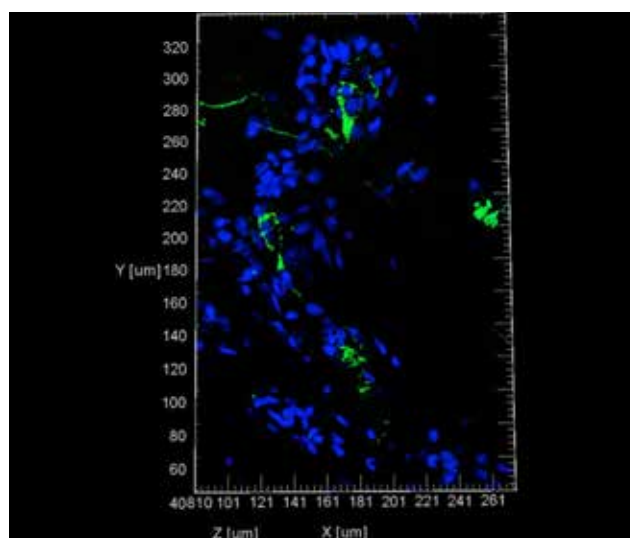


Рис. 5. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека на подоплаин с помощью первичных и вторичных антител, меченных Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 2D-срез. Сосуд с участками локальной экспрессии подоплаина (зеленый). Подоплаин выделен в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3

Fig. 5. Immunohistochemical staining of the human conjunctiva for podoplanin using primary and secondary antibodies labeled with Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy; 2D-section. A vessel with areas of local expression of podoplanin (green). The podoplanin is selected in the «surface» mode in the Imaris® Bitplane 7.2.3 program

деленных этапов операции могут вызвать серьезное повреждение лимфатических структур и в целом оказать негативное влияние на лимфоангиогенез [27].

В связи с этим возникают вопросы о целесообразности применения антималярийных препаратов в ходе операции и в послеоперационном периоде, о преимуществах и недостатках конъюнктивальных доступов «от лимба» или «от свода», о применении в послеоперационном периоде препаратов, стимулирующих восстановление лимфатических структур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты представленного исследования доказали, что отток избыточной влаги, поступающей в субконъюнктивальное пространство через вновь созданный путь оттока при хирургии глаукомы, осуществляется за счет конъюнктивальных лимфатических структур, состояние которых в определенной степени определяет успех или неуспех операции.

Необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и разработки инструментов, позволяющих определенным образом влиять на лимфоангиогенез, не вызывает сомнения.

Вклад авторов в работу:

Т.Н. Юрьева: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Ю.В. Малышева: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

И.В. Клименков: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала.

Н.П. Судаков: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала.

Authors contribution:

T.N. Iureva: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing of the text, editing, final approval of the version to be published.

Ju.V. Malysheva: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing of the text.

I.V. Klimenkov: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material.

N.P. Sudakov: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

ORCID ID: Малышева Ю.В. 0000-0002-4200-5649

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

ORCID ID: Malysheva J.V. 0000-0002-4200-5649

ЛИТЕРАТУРА

1. Huang AS, Weinreb RN. Structure and Mechanism of Uveoscleral Outflow. In: Francis BA, Sarkisian SR, Tan JC (Eds.) Minimally Invasive Glaucoma Surgery. Thieme: New York; 2017: 25–33.

2. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?' Exp Eye Res. 2006;82(4): 545–557.
3. Агафонова В.В., Баринов Э.Ф., Франковская-Герлак М.З., Сулаева О.Н., Соколовская Т.В., Керимова Р.С., Халудорова Н.Б., Брижак П.Е. Гидродинамика глаза – структурные детерминанты и молекулярные механизмы (часть 1). Глаукома. Журнал НИИ ГР РАМН. 2012;3: 17–21. [Agafonova VV, Barinov EF, Frankovskaya-Gerlak MZ, Sulaeva ON, Sokolovskaya TV, Kerimova RS, Khaludorova NB, Brizhak PE. Ocular hydrodynamics – structural determinants and macular mechanisms (part 2). National Journal glaucoma. 2012;3: 17–21. (In Russ.)]
4. Huang AS, Francis BA, Weinreb RN. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2018;46(2): 158–168.
5. Соколовская Т.В., Тимошкина Н.Т., Ерескин Н.Н., Иванова Е.С. Непроницающая микрохирургия первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003;4(2): 84–86. [Sokolovskaya TV, Timoshkina NT, Yereskin NN, Ivanova ES. Nonpenetrating microsurgical treatment of primary open-angle glaucoma. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2003;4(2): 84–86. (In Russ.)]
6. Gedde SJ, Chen PP, Heuer DK, Singh K, Wright MM, Feuer WJ, Schiffman JC, Shi W. The Primary Tube Versus Trabeculectomy Study: Methodology of a Multicenter Randomized Clinical Trial Comparing Tube Shunt Surgery and Trabeculectomy with Mitomycin C. Ophthalmology. 2018;125(5): 774–781.
7. Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, Morgan L, Hoop J, WuDunn D. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. Ophthalmology. 2009;116(2): 185–190.
8. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. Surv Ophthalmol. 2003;48(3): 314–346.
9. Addicks EM, Quigley HA, Green WR, Robin AL. Histologic Characteristics of Filtering Blebs in Glaucomatous Eyes. Arch Ophthalmol. 1983;101(5): 795–798.
10. Huang AS, Sarawathy S, Dastiridou A, Begian A, Mohindroo C, Tan JC, Francis BA, Hinton DR, Weinreb RN. Aqueous Angiography-Mediated Guidance of Trabeculectomy Improves Angiographic Outflow in Human Enucleated Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(11): 4558–4565.
11. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: Издательство «ГЕОТАР Медицина»; 2001. [Sergienko VI, Bondareva IB. Matematicheskaja statistika v klinicheskikh issledovaniyakh. M.: Izdatel'stvo «GEOITAR Medicina»; 2001. (In Russ.)]
12. Green W, Lind JT, Sheybani A. Review of the Xen Gel Stent and InnFocus MicroShunt. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(2): 162–170.
13. Lenzhofer M, Strohmaier C, Hohensinn M, Hitzl W, Sperl P, Gerner M, Steiner V, Moussa S, Krall E, Reitsamer HA. Longitudinal bleb morphology in anterior segment OCT after minimally invasive transscleral ab interno Glaucoma Gel Microstent implantation. Acta Ophthalmol. 2019;97(2): e231–e237.
14. Guo W, Zhu Y, Yu PK, Yu X, Sun X, Cringle SJ, Su E-N, Yu D-Y. Quantitative study of the topographic distribution of conjunctival lymphatic vessels in the monkey. Exp Eye Res. 2012;94(1): 90–97.
15. Freitas-Neto CA, Costa RA, Kombo N, Freitas T, Orefice JL, Orefice F, Foster CS. Subconjunctival indocyanine green identifies lymphatic vessels. JAMA Ophthalmol. 2015;133(1): 102–104.
16. Gruntzig J, Hollmann F. Lymphatic vessels of the eye – old questions – new insights. Ann Anat. 2019;221: 1–16.
17. Yu D-Y, Morgan WH, Sun X, Su EN, Cringle SJ, Yu PK, House P, Guo W, Yu X. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. Prog Retin Eye Res. 2009;28(5): 303–328.
18. Khoo YJ, Abdullah AAH, Yu D-Y, Morgan WH. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy. Clin Exp Ophthalmol. 2019;47(7): 892–897.
19. Akiyama G, Sarawathy S, Bogarina Th, Panc X, Barrona E, Wong DT, Kanekoe MK, Katoo Y, Hong Y, Huang AS. Functional, Structural, and Molecular Identification of Lymphatic Outflow from Subconjunctival Blebs. Exp Eye Res. 2020; 196: 108049.
20. Bouhenni RA, Al Jadaan I, Rassavong H, Al Shahwan S, Al Katan H, Dunmire J, Krasniqi M, Edward DP. Lymphatic and Blood Vessel Density in Human Conjunctiva After Glaucoma Filtration Surgery. J Glaucoma. 2016; 25(1): e35–38.
21. Singh D, Shankar R, Singh J, Singh K. The Conjunctival Lymphatic System. Annals of Ophthalmology. 2003; 35(2): 99–104.
22. Benedikt O. [Demonstration of aqueous outflow patterns of normal and glaucomatous human eyes through the injection of fluorescein solution in the anterior chamber (author's transl)]. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1976; 199(1): 45–67.
23. Kerjaschki D, Huttary N, Raab I, Regele H, Bojarski-Nagy K, Bartel G, Kröber SM, Greinix H, Rosenmaier A, Karhofer F, Wick N, Mazal PR. Lymphatic endothelial progenitor cells contribute to de novo lymphangiogenesis in human renal transplants. Nat Med. 2006;12(2): 230–234.
24. Kerjaschki D, Alitalo K, De Stefano ME, Junghans BM, Heindl LM, Cursiefen C. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(10): 6440–6442.
25. Joukov V, Kumar V, Sorsa T, Arighi E, Weich H, Saksela O, Alitalo K. A recombinant mutant vascular endothelial growth factor-C that has lost vascular endothelial growth factor receptor-2 binding, activation, and vascular permeability activities. J Biol Chem. 1998;273(12): 6599–6602.
26. Schroedl F, Kaser-Eichberger A, Schlereth SL, Bock F, Regenfuss B, Reitsamer HA, Luty GA, Maruyama K, Chen L, Lutjen-Drecoll E, Dana R, Choi I, Lee S, Kyoung Chung H, Suk Lee Y, Eui Kim K, Choi D, Park EK, Yang D, Ecoffier T, Monahan J, Chen W, Aguilar B, Lee HN, Yoo J, Koh CJ, Chen L, Wong AK, Hong Y-K. 9-cis retinoic acid promotes lymphangiogenesis and enhances lymphatic vessel regeneration: therapeutic implications of 9-cis retinoic acid for secondary lymphedema. Circulation. 2012;125(7): 872–882.
27. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. J Cell Biol. 2011;193(4): 607–618.

Поступила: 27.08.2021

Переработана: 31.08.2021

Принята к печати: 13.09.2021

Originally received: 27.08.2021

Final revision: 31.08.2021

Accepted: 13.09.2021