DOI: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-2-69-76
УДК 617.7-007.681

Потенциальные биомаркеры процесса заживления после фистулизирующих антиглаукоматозных операций

Н.В. Волкова[1–3], Т.Н. Юрьева[1–3], Ю.В. Курсакова[1], Ю.В. Малышева[1]

[1]*ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутский филиал;*
[2]*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск;*
[3]*ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России*

РЕФЕРАТ

Цель. Определить концентрацию провоспалительных и проангиогенных цитокинов слезной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после трабекулэктомии.

Материал и методы. Проспективное клиническое исследование уровней интерлейкинов 8, 6 (ИЛ-8, ИЛ-6) и изоформ 121 и 165 семейства VEGF-A в базальной слезе до, на 3-и сутки и через 2 мес. после трабекулэктомии методом иммуноферментного анализа. Анализ Каплана – Мейера применен для оценки гипотензивного успеха трабекулэктомии; ANOVA-тест – для сравнения уровней цитокинов в группах. Статистически значимыми считали p<0,05; период наблюдения составил 5 лет.

Результаты. В 1-ю группу (n=29) вошли пациенты с «полным», во 2-ю (n=54) – с «квалифицированным» успехом трабекулэктомии, в 3-ю (n=18) – здоровые субъекты. Перед операцией уровень ИЛ-8 (пг/мл) в 1-й группе составил 501,7±165,4, во 2-й – 933,7±272,7, в 3-й – 338,28±140,4; на 3-и сутки после операции – 325,1±105,7 в 1-й группе, 389,4±176,7 во 2-й группе; через 2 мес. – 243,8±126,7 в 1-й и 231,8±65,7 во 2-й. Уровень ИЛ-6 накануне операции в 1-й группе составил 21,8±8,7, во 2-й – 48,3±13,9, в 3-й – 8,04±4,42; на 3-и сутки после операции – 34,3±19,2 в 1-й и 66,1±18,7 во 2-й; через 2 мес. – 13,9±6,05 в 1-й и 23,45±6,14 во 2-й. Уровень изоформ VEGF A перед операцией в 1-й группе составил 851,4±369,4, во 2-й – 895,8±205,7, в 3-й – 164,65±120,7; на 3-и сутки после операции – 597,7±224,7 в 1-й и 712,5±305,7 во 2-й; через 2 мес. – 698,5±212,7 в 1-й и 795,8±270,9 во 2-й. Более высокие концентрации цитокинов ассоциированы с клиническими проявлениями синдрома неадекватной репаративной регенерации в послеоперационном периоде.

Выводы. Формирование путей оттока после фистулизирующих операций сопровождается каскадом иммуновоспалительных реакций, обусловленных профилем провоспалительных и проангиогенных цитокинов, активность которых определяется исходно измененной реактивностью организма.

Ключевые слова: *трабекулэктомия, рубцевание, цитокины, регенераторно-репаративный процесс, неоангиогенез, заживление, лечение рубцевания.* ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. 2020;2: 69–76.

ABSTRACT

Potential Biomarkers of Wound Healing after Glaucoma Fistulizing Surgery

N.V. Volkova[1–3], T.N. Iureva[1–3], Yu.V. Kursakova[1], Yu.V. Malisheva[1]

[1]*S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk Branch;*
[2]*Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk;*
[3]*Irkutsk State Medical University, Irkutsk*

Purpose. To determine the concentration of proinflammatory and proangiogenic cytokines of aqueous humor in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) before and after trabeculectomy.

Material and methods. A prospective clinical study of levels of interleukin 8 (IL-8), interleukin 6 (IL-6), and isoforms of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in the basal tear of patients with POAG before, 3 days and two months after trabeculectomy by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted. Kaplan-Meyer analysis was used to assess the hypotensive efficacy of trabeculectomy in groups; ANOVA-test was used to compare cytokine levels (pg/ml). P<0.05 was considered significant. The follow-up period was 5 years.

Results. Group 1 (n=29) consisted of patients with complete success of trabeculectomy, group 2 (n=54) consisted of patients with qualified hypotensive success, and group 3 (n=18) consisted of healthy volunteers.

CC BY 4.0

Before the surgery, IL-8 level was 501.7±165.4 in group 1, 933.7±272.7 in group 2, 338.28±140.4 pg/ml in group 3. Three days after the surgery, IL-8 level was 325.1±105.7 in group 1 and 389,4±176,7 in group 2. Two months after the surgery, IL-8 level was 243,8±126,7 in group 1 and 231.8±65.7 in group 2. IL-6 level before the surgery was 21.8±8.7 in the group 1, 48.3±13.9 in group 2, and 8.04±4.42 in group 3. Three days after the surgery, IL 6 level was 34.3±19.2 in group 1 and 66.1±18.7 in the group 2. Two months after the surgery, IL-6 level was 13.9±6.05 in group 1 and 23.45±6.14 in group 2. VEGF-A isoforms level before the surgery was 851.4±369.4 in group 1, 895.8±205.7 in group 2, and 164.65±120.7 in group 3. Three days after the surgery, VEGF-A isoforms level was 597.7±224.7 in group 1 and 712.5±305.7 in group 2. Two months after the surgery, it was 698.5±212.7 in group 1 and 795.8±270.9 in group 2. Higher concentrations of cytokines are associated with clinical manifestations of inadequate regeneration syndrome.

Conclusion. Aqueous humor outflow formation is accompanied by a cascade of immuno-inflammatory reactions due to the profile of both proinflammatory and proangiogenic cytokines, whose activity is determined by the initially altered body reactivity.

Keywords: *trabeculectomy, scaring, cytokines, regeneration and reparative process, neoangiogenesis, healing, treatment of scaring.* ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;2: 69–76.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Этиопатогенетические подходы и современная микрохирургическая техника позволяют достичь необходимого уровня внутриглазного давления (ВГД) в ранние сроки после фистулизирующих антиглаукоматозных вмешательств (ФАВ). Однако отдаленная гипотензивная эффективность этих операций продолжает оставаться неудовлетворительной. Так, по данным мультицентрового исследования стран СНГ, рестарт гипотензивной терапии после трабекулэктомии происходит через 21 мес. в I стадии заболевания, через 18 мес. во II и через 15 мес. в III стадии заболевания. После непроникающей глубокой склерэктомии эти сроки составляют 12,5, 11,5 и 10,6 мес. соответственно [1, 2]. С одной стороны, это является предпосылкой недоверия офтальмологов к ранней хирургии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и необоснованному затягиванию многокомпонентных местных гипотензивных схем. С другой – особенности течения и клинических проявлениях процесса заживления после ФАВ в 29,7% случаев принимают характер неадекватной воспалительной реакции в ранние послеоперационные сроки и требуют своевременного проведения адъювантной терапии [2].

Соглашаясь с тем, что раневой процесс после ФАВ является достаточно изученным, мы должны отметить, что «инструменты» для оптимизации формирования путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) еще далеки от совершенства. Против многих потенциальных мишеней найдены таргетные агенты: ингибирование трансформирующего фактора роста (TGF-β) происходит под влиянием рекомбинантных человеческих моноклональных антител (CAT-152), сурамина, траниласта; фармакологическое ингибирование каскада Rho-ROCK in vitro с помощью вещества Y-27632 подавляет ангиогенную активность эндотелиальных клеток; генная терапия и β-радиация предложены в качестве альтернативы фармакологическим агентам и т.д. [3–5]. Тем не менее данные относительно возможностей их использования для профилактики и лечения рубцевания обрывочны, описаны лишь в эксперименте или оказались недостаточно эффективными для широкого клинического применения [3–6].

Не вызывает сомнения, что различные пулы клеток, цитокинов, ростовых факторов и протеаз принимают участие в ходе регенераторно-репаративного процесса после ФАВ [7–9]. На всех этапах адекватность ранозаживления гуморально регулируется системой первичных и вторичных медиаторов посредством прямых межклеточных контактов, путем аутокринного и паракринного взаимодействия и т.д. [4, 7–9]. Однако какие из медиаторов являются манифестными, до конца не определено и требует дальнейшего уточнения. Цитокины (ЦК), являющиеся белками межклеточного взаимодействия, участвуют в развитии и регуляции локальных и (или) генерализованных реакций в ответ на нарушение целостности тканей, в том числе в ходе хирургических вмешательств. В зависимости от наделенных свойств, они индуцируют, ограничивают или, наоборот, пролонгируют воспаление, стимулируют рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Наряду с другими нейрогуморальными факторами, они регулируют развитие «каскада» местных реакций с участием различных типов клеток и тканей. Однако в настоящее время отсутствуют четкие представления о видовом и количественном составе ЦК, их динамике и степени влияния на трансформацию фаз процесса заживления. Следовательно, оценка их роли для дальнейшего понимания молекулярных основ процесса ранозаживления и его оптимизации после ФАВ не вызыва-

Для корреспонденции:
Волкова Наталья Васильевна,
канд. мед. наук, доцент
ORCID ID: 0000-0002-5170-2462
E-mail: vnv-mntk@mail.ru

ет сомнения и продолжает оставаться актуальной.

ЦЕЛЬ

Определить концентрацию провоспалительных и проангиогенных ЦК слезной жидкости у пациентов с ПОУГ до и после трабекулэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование. Пациенты (n=83) с ПОУГ I–III стадии в возрасте 56,62±12,23 года с декомпенсированным ВГД на максимальной медикаментозной терапии (ММТ) прошли полное офтальмологическое обследование (визометрия, биомикроофтальмоскопия, компьютерная периметрия и др.). В предоперационном периоде корригированная острота зрения составила 0,63±0,25, уровень ВГД (Pt) – 29,3±4,7 мм рт.ст.; количество антиглаукомных препаратов – 2,3±0,9; длительность медикаментозного режима – 2,6±1,3 года. Критериями исключения явились предшествующие лазерные или хирургические вмешательства, заболевания глазной поверхности и придаточного аппарата глаза.

Трабекулэктомия была стартовой хирургической процедурой. Во всех случаях выполняли лимбальный доступ длиной 5 мм. Поверхностный склеральный лоскут выкраивали размером 3х3 мм, не менее ½ толщины склеры. Трабекулэктомию выполняли панчем (Kelly Membrane Descemet Punch 0,75 мм) с последующим формированием базальной колобомы радужки. Склеральный лоскут укрепляли в склеральном ложе 4–5 погружными швами нитью нейлон 10.0. Фильтрационную подушку (ФП) формировали узловыми корнео-склеро-конъюнктивальными погружными швами нитью нейлон 10.0. Субконъюнктивально в область ФП вводили 0,1 мл раствора (в разведении 5-фторурацил (5-ФУ) 0,1 мл и дексазон 0,3 мл) в 7–8 мм дистальнее лимба. В послеоперационном периоде все пациенты получали пролонгированную противовоспалительную схему: антибиотик широкого спектра действия 1 капля 3 раза в день (р/д) 7–10 дней; глюкокортикоид (ГК) дексаметозон 0,1% раствор в течение 2 мес. по убывающей схеме (2 нед. – 1 капля 5 р/д; 2 нед. – 1 капля 4 р/д, 2 нед. – 1 капля 3 р/д, 2 нед. – 1 капля 2 р/д), нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) в течение 1 мес. В случае развития симптоматики неадекватной воспалительной реакции, по данным биомикроскопии или УБМ-мониторинга, проводили лазерную сутуротомию, нидлинг, дополнительно назначали транспальпебральный массаж, местные антигистаминовые или иммуномодулирующие агенты.

Состоятельность вновь сформированных путей оттока ВГЖ оценивали методом ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) на приборе Aviso (French) по разработанной в Иркутском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» УБМ-классификации [10]. Проводили количественную (измерение высоты интрасклерального канала (ИСК) в мм; высоты скана, включающего все три отдела (внутренняя фистула, ИСК и ФП) в мм) и качественную (степень эхогенности, баллы) оценку состояния путей оттока ВГЖ. Высоту скана менее 1,2±0,14 мм, высоту ИСК менее 0,14±0,09 мм и наличие гиперэхогенного содержимого в полости ИСК и/или ФП расценивали как признаки несостоятельности путей оттока.

Клинические группы сформированы по критерию достигнутого гипотензивного эффекта в соответствии с консенсусом Всемирной ассоциации глаукомы (World Glaucoma Association, WGA) [11]. Верхней границей «полного» гипотензивного успеха считали уровень ВГД ≤18 мм рт.ст. и состоятельные пути оттока ВГЖ по данным УБМ. В случае повышения ВГД выше порогового при двух последовательных визитах и признаках несостоятельности путей оттока по данным УБМ дополнительно назначали ММТ, а успех трактовали как «квалифицированный». В группу контроля вошли лица без сопутствующей местной или общей патологии (n=18). Период наблюдения составил 5 лет.

Исследование ЦК слезной жидкости проводили в клинической лаборатории Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» методом иммуноферментного анализа (ELISA) с количественным определением уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и изоформ 121 и 165 семейства фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) методом твердофазного «сэндвича» с применением моно- и поликлональных антител (на планшете ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Забор слезы осуществляли накануне, на 3-и сутки и через 2 мес. после операции с помощью капилляра-микропипетки из нижнего конъюнктивального свода, оттянув веко и исключив присасывающую функцию слезной точки. Достаточным считали индивидуальный объем слезы в количестве 70±30 мкл. Пробирки со слезой хранили при температурном режиме (–)80 °С до момента исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 8.0. Для оценки гипотензивного эффекта трабекулэктомии построены кривые выживаемости Каплана – Мейера. Для сравнительной оценки уровней ЦК в полученных группах выполнен ANOVA-тест. Достоверными считались результаты с уровнем значимости $p<0,05$.

Все исследования одобрены локальным этическим комитетом и проведены с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ Каплана – Мейера проиллюстрировал кривые выживаемости в группах «полного» (34,9%) (1-я груп-

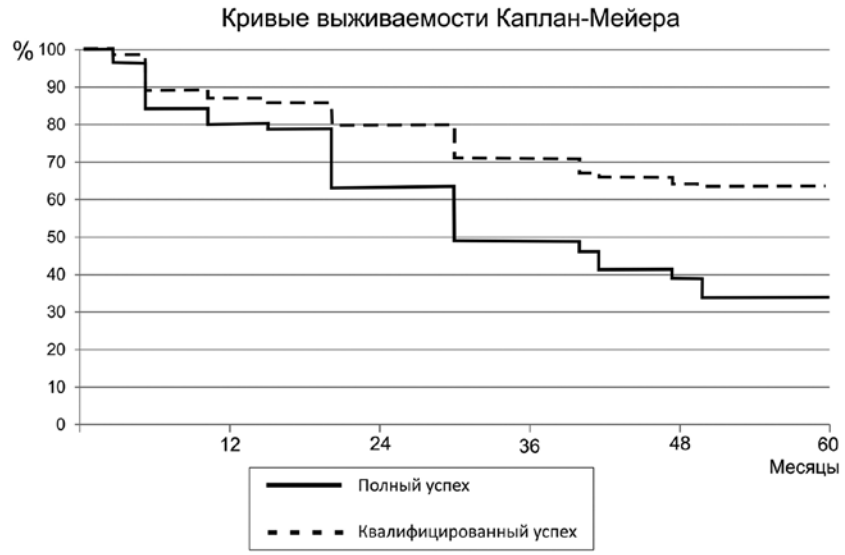

Рис. 1. Кривые Каплана – Мейера «полного» (1-я группа) и «квалифицированного» (2-я группа) гипотензивного успеха

Fig. 1 Kaplan – Meier curves of «complete» (group 1) and «qualified» (group 2) hypotensive success

па) и «квалифицированного» (64,1%) (2-я группа) успеха в зависимости от достигнутого уровня ВГД в различные послеоперационные сроки *(рис. 1)*.

У пациентов 1-й группы (n=29) послеоперационный уровень ВГД составил 16,1±2,1 мм рт.ст. без дополнительной ММТ, у пациентов 2-й группы (n=54) – 19,3±2,4 мм рт.ст., количество дополнительной ММТ – 0,9±0,6. Характеристика УБМ-параметров ИСК и ФП представлена в *таблице*. Случаев реопераций в исследовании не наблюдалось.

Концентрации ЦК базальной слезы в группах представлены на *рисунках 2–4*. Перед операцией ИЛ-8 находился на уровне 501,7±165,4 пг/мл в 1-й группе, 933,7±272,7 пг/мл во 2-й группе и 338,28±140,4 пг/мл в 3-й группе (контрольная) (p_{1-2}<0,0001; p_{1-3}<0,01; p_{2-3}<0,0001). На 3-и сутки после операции уровень ИЛ-8 составил 325,1±105,7 пг/мл в 1-й группе и 389,4±176,7 пг/мл во 2-й группе (p_{1-2}=0,07); через 2 мес. – 243,8±126,7 и 231,8±65,7 пг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно (p_{1-2}=0,5) *(рис. 2 а, б)*.

Концентрация ИЛ-6 перед операцией составила 21,8±8,7 пг/мл в 1-й группе, 48,3±13,9 пг/мл во 2-й группе и 8,04±4,42 пг/мл в 3-й группе (p_{1-2}<0,0001; p_{1-3}<0,0001; p_{2-3}<0,0001). На 3-и сутки после операции – 34,3±19,2 пг/мл в 1-й группе и 66,1±18,7 пг/мл во 2-й (p_{1-2}<0,0001); через 2 мес. – 13,9±6,05 и 23,45±6,14 пг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно (p_{1-2}<0,0001) *(рис. 3 а, б)*.

Таблица

Показатели ВГД и УБМ путей оттока в группах с «полным» и «квалифицированным» успехом трабекулэктомии

Table

IOP and UBM indices of outflow pathways in groups with «complete» and «qualified» success after trabeculectomy

Показатель Index	1-я группа (n=29) Group 1 (n=29)	2-я группа (n=54) Group 2 (n=54)	p
Уровень Pt, мм рт.ст. Pt level, mm Hg	16,1±2,1	19,3±2,4	0,0001
Высота скана, мм Scan height, mm	2,16±0,99	1,43±0,15	0,0001
Высота ИСП, мм ISC height, mm	0,53±0,21	0,23±0,17	0,0001
Состояние ИСК, баллы ISC condition, points	4,3±0,09	2,8±0,07	0,0001
Состояние ФП, баллы FB condition, points	4,4±0,17	2,6±1,09	0,0001
Дополнительная ММТ, абс. Additional MMT, n	–	0,9±0,6	
Реоперации Reoperations	–	–	

Примечание: ИСК – интрасклеральный канал; ФП – фильтрационная подушка.
Note: ISC – intrascleral canal; FB – filtering bleb.

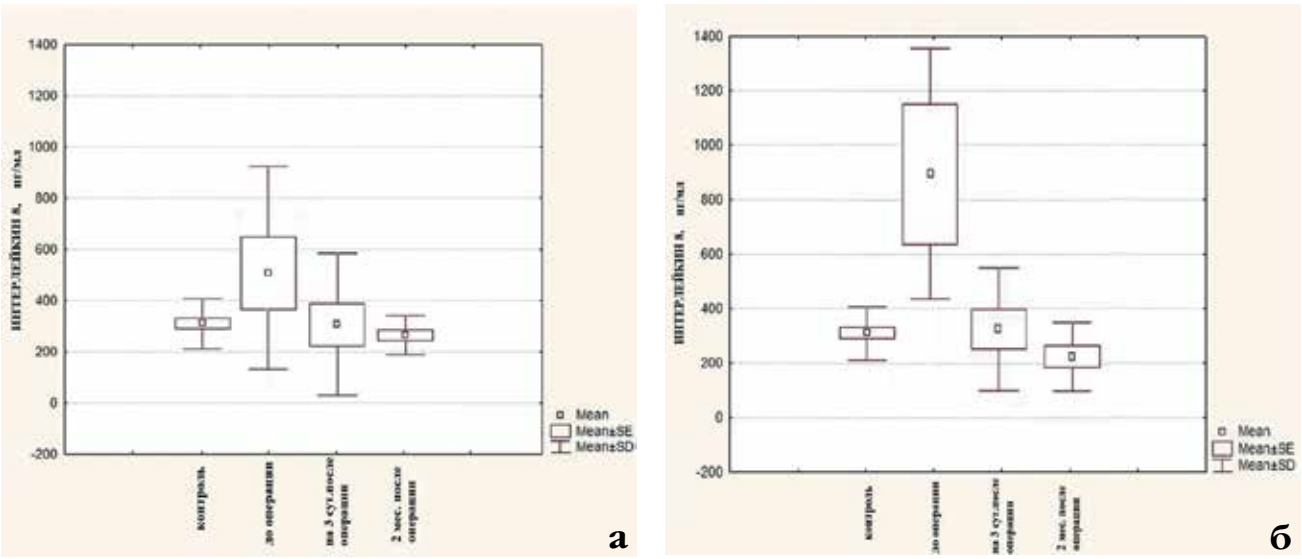

Рис. 2. Динамика интерлейкина 8 до, на 3-и сутки и через 2 мес. после операции в группах с «полным» (а) и «квалифицированным» (б) гипотензивным успехом (описание в тексте)

Fig. 2. Dynamics of interleukin 8 before, on the 3rd day and in 2 months after the surgery in groups with «complete» (a) and «qualified» (б) hypotensive success (description in the text)

Динамика изоформ 121 и 165 VEGF-A представлена на *рисунке 4 а, б*. Перед операцией уровень изоформ составлял 851,4±369,4 пг/мл в 1-й группе; 895,8±205,7 пг/мл во 2-й группе и 164,65±120,7 пг/мл в 3-й группе (p_{1-2}=0,5; p_{1-3}<0,0001; p_{2-3}<0,0001). На 3-и сутки – 597,7±224,7 пг/мл в 1-й группе и 712,5±305,7 пг/мл во 2-й (p_{1-2}=0,07); через 2 мес. – 698,5±212,7 и 795,8±270,9 пг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно (p_{1-2}=0,09).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день не существует максимально эффективного и безопасного способа профилактики и/или лечения рубцевания после фистулизирующих операций, что связано, в том числе, с неполным раскрытием механизмов, лежащих в его основе. Поэтому понимание молекулярных и клеточных аспектов раннозаживления и процессов, их контролирующих, как в норме, так и при патологии имеет первостепенное значение для дальнейшей разработки патогенетически ориентированных профилактических и терапевтических подходов. Выбор в качестве объекта исследования слезной жидкости обусловлен свойствами ее биологической среды, содержащей широкий спектр ЦК, факторов роста и других агентов и характеризующей активность воспалительного и иммунного статуса тканей, с которыми она контактирует. Сроки исследования определяются ожидаемыми изменениями пиковых концентраций ЦК в период между «нулевым» (отсутствие травмы) и 2–5-ми сутками, а также в период, соответствующий фазе ремодуляции рубца [4, 5, 7].

Как известно, заживление делится на непрерывные и перекрывающиеся фазы, включая фазу коагуляции и воспалительного ответа (первые 12–24 ч после травмы); пролиферации, образования внеклеточного матрикса, ангиогенеза и реэпителизации (4–21-е сутки после травмы); фазу созревания и окончательного ремоделирования коллагена, которая может длится от 6 до 12 мес. Любая рана, в том числе послеоперационная, на первых этапах не зависит от характера повреждения, имеет общие механизмы и заживает в строго регулируемом ряду динамических и физиологических процессов. Независимо от этиологии, становление воспаления происходит в форме сочетанной реакции иммунокомпетентных клеток. В течение нескольких часов после альтерации макрофаги запускают синтез ЦК, которые активируют функции всех иммунных клеток, экспрессируют их рецепторы, усиливают синтез эндотелиальными клетками и лейкоцитами молекул адгезии и ростовых факторов. Одновременно происходит выброс низкомолекулярных медиаторов, таких как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции [9, 12]. Вероятно, адекватность реакции воспаления определяется концентрацией и видовым составом ЦК, определяющих функциональную кооперацию клеток для ее реализации. При этом кооперация клеток может быть как позитивная, так и негативная. В свою очередь, какие из ЦК являются первостепенными и даже «главными» в регуляции процессов воспаления, фиброзирования и ремоделирования коллагена, до конца не определено.

Как представлено результатами настоящего исследования, в 1-й и

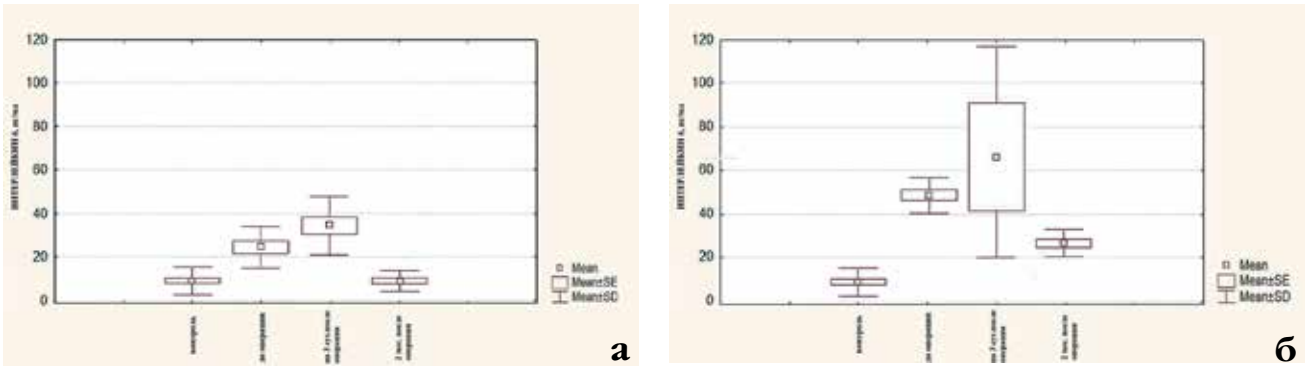

Рис. 3. Динамика интерлейкина 6 до, на 3-и сутки и через 2 мес. после операции в группах с «полным» (а) и «квалифицированным» (б) гипотензивным успехом (описание в тексте)

Fig. 3. Dynamics of interleukin 6 before, three days and two months after the surgery in groups with «complete» (a) and «qualified» (б) hypotensive success (description in the text)

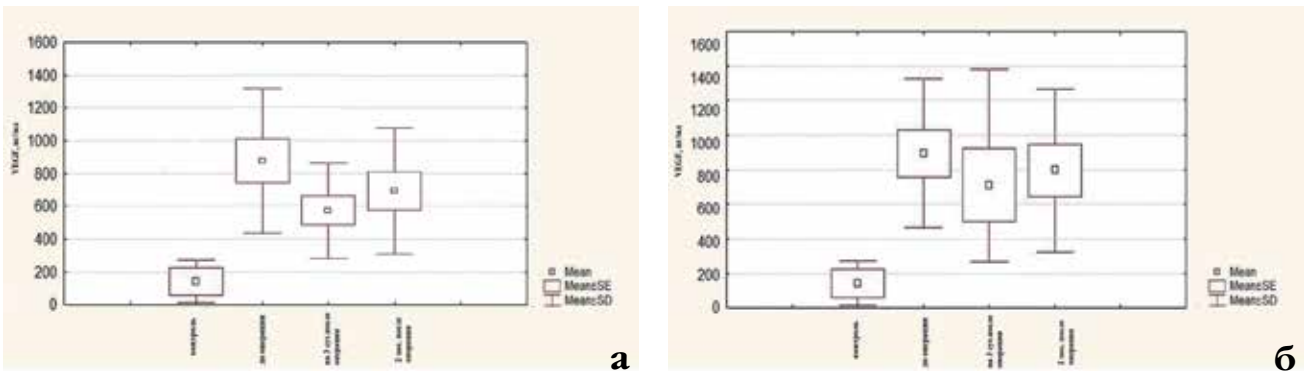

Рис. 4. Динамика изоформ 121 и 165 фактора роста эндотелия сосудов А до, на 3-и сутки и через 2 мес. после операции в группах с «полным» (а) и «квалифицированным» (б) гипотензивным успехом (описание в тексте).

Fig. 4. Dynamics of isoforms 121 and 165 of vascular endothelial growth factor A before, three days and two months after the surgery in groups with «complete» (a) and «qualified» (b) hypotensive success (description in the text)

2-й группах, в сравнении с 3-й (контрольной) группой, выявлен повышенный уровень всех исследуемых белковых субстанций уже в предоперационном периоде, что, вероятно, свидетельствует об исходном воспалительном статусе тканей, а также активности заинтересованных клеток и сосудистого эндотелия у пациентов с ПОУГ [12–16]. При этом концентрация ИЛ-8 в группе пациентов с «квалифицированным» гипотензивным успехом достоверно выше, чем в группе с «полным». Примечательно, что ИЛ-8 значимо реагирует на неспецифическую противовоспалительную терапию. Уже на 3-и сутки после операции в обеих группах наблюдается неуклонное снижение этого хемокина на фоне пролонгированной противовоспалительной схемы, достигая уровня предоперационных значений через 2 мес.

Не менее интересна динамика ИЛ-6, продуцируемого макрофагами (одной из основных цитокинпродуцирующих клеток организма), моноцитами, сосудистым эндотелием, а также фибробластами. ИЛ-6 – важнейший медиатор острой фазы воспаления, индуктор системного воспалительного процесса со склонностью к хронизации, сигнальный стимулятор TGF-β и др. [12, 17, 18]. Концентрация ИЛ-6 слезной жидкости исходно повышена в обеих группах, однако имеет тенденцию к численному превосходству в фазу пролиферации во 2-й группе. Разный уровень ИЛ-6 в группах в фазу ремодуляции подтверждает различную активность фибробластов со свойственными им миграционными, пролиферативными и синтетическими способностями в процессе заживления [9, 12].

Неспецифические противовоспалительные агенты (стероиды и НПВС) модулируют воспалительную фазу процесса заживления, уменьшая выработку хемокинов, и пролиферативную фазу, уменьшая пролиферацию фибробластов. Глюкокортикостероиды (ГКС) в инъек-

циях, инстилляциях, в составе имплантатов с замедленным высвобождением препарата повышают успех трабекулэктомии [19, 20]. Кроме того, результатами ряда исследований определены аддитивные эффекты совместного использования ГКС и НПВС [21]. Однако среди специалистов нет единого мнения относительно дозировки, последовательности и продолжительности их применения в послеоперационном периоде. Полученные результаты обосновывают применение пролонгированных схем ГКС в комбинации с НПВС, а также другими противовоспалительными агентами после ФАВ. Более того, повышенные концентрации ИЛ-6 обосновывают включение при необходимости в послеоперационную схему веществ одновременно с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью (цикроспорин А 0,05%).

Важной частью работы явилась оценка уровня изоформ 165 и 121 VEGF-A, участвующих в неоангиогенезе и образовании соединительной ткани в ходе заживления. Данные об эффективности антиангиогенной терапии в качестве адъюванта противорубцовой терапии находятся в стадии исследований. Ряд авторов определяют VEGF как ключевую мишень модуляции заживления после фистулизирующих операций [22, 23]. T. Van Bergen и соавт. показали, что анти-VEGF-агенты, направленные против изоформы 165, участвующей в патологическом неоангиогенезе, улучшают хирургические исходы трабекулэктомии в модели на кроликах [24]. Другие авторы сходятся во мнении, что анти-VEGF-агенты имеют синергический эффект в улучшении исхода операции лишь в сочетании с антиметаболитами [25, 26]. Дискутабельными остаются вопросы оптимального пути введения, режима дозирования и сроков применения анти-VEGF-агентов в лечении и профилактике рубцевания. H. Lopilly и соавт. продемонстрировали, что фибробласты теноновой капсулы у пациентов с глаукомой экспрессируют изоформы VEGF, а Z. Li и соавт. определили исходное значительное повышение концентрации VEGF во влаге передней камере у пациентов с ПОУГ по сравнению со здоровыми [27, 28].

Настоящее исследование обнаружило повышенные концентрации изоформ 121 и 165 VEGF A в слезной жидкости как в предоперационном периоде, так и после хирургического вмешательства в обеих группах. С одной стороны, исходно повышенную концентрацию VEGF-A в слезной жидкости можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на хроническую ишемию, обусловленную основным патологическим процессом – глаукомой. С другой, высокие концентрации изоформ VEGF-A потенцируют свойственные им эффекты стимуляции процессов васкулогенеза и фиброзирования при ранозаживлении, усугубляя, по-видимому, долгосрочные исходы фистулизирующих вмешательств. Кроме того, высокие концентрации VEGF в обеих группах на протяжение всего периода наблюдения свидетельствуют об отсутствии эффекта неспецифической противовоспалительной терапии в отношение ростовых факторов.

В целом сопряжение воспаления, регенерации и фиброза как завершающего этапа ранозаживления реализуется благодаря макрофагально-фибробластическому взаимодействию при непосредственном участии мощных цитокиновых «петель», обеспечивающих связь между воспалительной и репаративной фазами и регулирующих пролиферацию основной эффекторной клетки репарации – фибробласта, синтезирующего коллаген и протеогликаны [7, 9, 29, 30]. При этом очевидно, что регуляторные возможности относительно финального клеточного элемента регенераторно-репаративного процесса фибробласта до конца не определены.

В целом, несмотря на то что вопрос первоочередности действия тех или иных медиаторов остается открытым, представленное исследование демонстрирует, что клинические признаки неадекватного формирования путей оттока (рубцевания) после ФАВ коррелируют с исходно измененным профилем провоспалительных и проангиогенных ЦК слезной жидкости у пациентов с ПОУГ, которые можно представить в качестве биомаркеров функционального исхода фистулизирующих вмешательств.

ВЫВОДЫ

Формирование путей оттока после ФАВ сопровождается каскадом иммуновоспалительных реакций, обусловленных профилем как провоспалительных, так и проангиогенных ЦК, определяющих ход регенераторно-репаративного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А.В., Городничий В.В., Петров С.Ю. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). Клиническая Офтальмология. 2017;1: 25–34. [Yegorov AV. Gorodnichiy VV, Petrov SYu. Ranniye i otdalennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya glaukomy (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya stran SNG). Klinicheskaya Oftal'mologiya. 2017;1: 25–34. (In Russ.)]. doi:10.21689/2311-7729-2017-17-1-25-34.
2. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В. «Дисфункция» фильтрационной подушки. Диагностика, тактика лечения. Клиническая офтальмология. 2014;3: 151–155. [Volkova NV, Iureva TN, Malysheva YuV. «Disfunktsiya» fil'tratsionnoy podushki. Diagnostika, taktika lecheniya. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2014;3: 151–155. (In Russ.)].
3. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. Офтальмология. 2017;14(2): 99–105. [Petrov SYu. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. Ophthalmology in Russia. 2017;14(2): 99–105. (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2017-2-99-105.
4. Lockwood A, Brocchini St, Khaw P. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. Current Opinion in Pharmacology. 2013;13: 65–71. doi:10.1016/j.coph.2012.10.008.
5. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound Modulation after filtration surgery. Surv ophthalmology. 2012;57(6): 530–550. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.008.
6. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. Surv Ophthtalmol. 2000;45: 49–68. doi:10.1016/S0039-6257(00)00135-1.
7. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (Сообщение 1). Сибирский медицинский журнал. 2008;6: 5–7. [Serebrennikova SN, Seminskiy IZH. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (Soobshcheniye 1). Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2008;6: 5–7. (In Russ.)].
8. Щуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Останин А.А., Черных Е.Р. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапией. Вестник офтальмологии. 2015;2: 50–56.

[Shchuko AG, Zlobin IV, Iureva TN Ostanin AA, Chernyh ER. The imbalance of intraocular cytokines in retinal vein occlusion, and its relationship with antiangiogenic therapy efficacy. Vestnik oftal'mologii. 2015;2: 50–56. (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma2015131250-58.

9. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002;1(1): 9–16. [Simbirtsev AS. Cytokines – new regulation system of protective reactions of the body. Cytokines and inflamation. 2002;1(1): 9–16. (In Russ.)].

10. Волкова Н.В., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Классификационные ультрабиомикроскопические критерии состоятельности путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующей антиглаукоматозной операции. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016:6(112): 32–38. [Volkova NV, Malisheva YuV, Iureva TN. Ultrabiomicroscopy classification criteria of aqueous humor pathway consistency after fistulizing glaucoma surgery. Bulletin of the East-Siberian scientific center of the academy of medical science. 2016;6(112): 32–38. (In Russ.)].

11. Shaarawy T, Grehn F, Sherwood M. WGA guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. The Hague: Kugler Publications; 2009.

12. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии. Иммунология. 1998;2: 9–13. [Shichkin VP. Patogeneticheskoye znachenie tsitokinov i perspective tsitokinovoy/antitsitokinovoi terapii. Immunologia. 1998;2: 9–13. (In Russ.)].

13. Gupta D, Wen JC, Huebner JL, Stinnett S, Kraus VB, Tseng HC, Walsh M. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. Clinical Ophthalmology. 2017;11: 411–416. doi:10.2147/OPTH.S125364.

14. Tong Y, Zhou YL, Zheng Y, Biswal M, Zhao PQ, Wang ZY. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma. Int J Ophthalmol. 2017;10(6): 925–930. doi:10.18240/ijo.2017.06.15.

15. Sappino AP, Schurch W, Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. Laboratory investigation; J techn methods and pathology. 1990;63(2): 144–161.

16. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Издательство «Медицина»; 1991. [Mayansky DN. Chronic inflammation. M.: Izdatel'stvo «Medicine»; 1991. (In Russ.)].

17. Zada M, Pattamatta U, White A. Modulation of Fibroblasts in Conjunctival Wound Healing. Ophthalmology. 2017;125(2): 179–192. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.028.

18. Inoue-Mochita M, Inoue T, Kojima S, Futakuchi A, Fujimoto T, Sato-Ohira S, Tsutsumi U, Tanihara H. Interleukin-6–mediated trans-signaling inhibits transforming growth factor-β signaling in trabecular meshwork cells. J Biol Chem. 2018;293(28): 10975–10984. doi:10.1074/jbc.RA118.003298.

19. Mokos ZB, Jović A, Grgurević L, Dumić-Čule I, Kostović K, Čeović R, Marinović B. Current Therapeutic Approach to Hypertrophic Scars. Front Med. 2017;20(4): 83. doi:10.3389/fmed.2017.00083.

20. Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. Ophthalmology. 1995;102(12): 1753–1759. doi:10.1016/s0161-6420(95)30797-x.

21. Kent AR, Dubiner HB, Whitaker R, Mundorf TK, Stewart JA, Cate EA, Stewart WC. The efficacy and safety of diclofenac 0.1% versus prednisolone acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. Ophthalmic Surg Lasers. 1998;29: 562–569.

22. Van Bergen T, Vandewalle E, Van de Veire S, Dewerchin M, Stassen JM, Moons L, Stalmans I. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. Exp Eye Res. 2011;93: 689–699. doi:10.1016/j.exer.2011.08.016.

23. O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen NJ. Antifibrotic activity of bevacizumab on human Tenon's fibroblasts in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51: 6524–6532. doi:10.1167/iovs.10-5669.

24. Van Bergen T, Vandewalle E, Moons L, Stalmans I. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery. Acta Ophthalmol. 2015;93(7): 667–678. doi:10.1111/aos.12766.

25. Nitin A. Deep sclerectomy with bevacizumab and Mitomycin C: a comparative study. J Glaucoma. 2015;24(1): 25–31. doi:10.1097/ijg.0b013e3182883c0c.

26. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. Surv Ophthalmol. 2003;48(3): 314–346. doi:10.1016/s0039-6257(03)00038-9.

27. Lopilly HY, Kim JH, Ahn MD, Park CK. Level of vascular endothelial growth factor in Tenon tissue and results of glaucoma surgery. Archives of ophthalmology. 2012;130(6): 685–689. doi:10.1001/archophthalmol.2011.2799.

28. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, Van de Vel I. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(11): 5217–5225. doi:10.1167/iovs.082662.

29. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. Иммунология. 2001;5: 4–7. [Freidlin IS. Parakrinnie i autokrinnie mekhanismi tsitokinovoy innunoregulatsii. Immunologia. 2001;5: 4–7. (In Russ.)].

30. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. BMC Ophthalmology. 2015;15: 157. doi:10.1186/s12886-015-0134-8.

Поступила 15.01.2020

КНИГИ

Н.П. Паштаев, А.Н. Андреев

«Клиническая анатомия и физиология органа зрения»

Паштаев Н.П., Андреев А.Н. Клиническая анатомия и физиология органа зрения. – М.: Издательство «Офтальмология», 2018. – 296 с., ил.

В монографии представлены разделы, объединяющие анатомию глаза с другими фундаментальными дисциплинами, такими как гистология, физиология, биохимия. Приводится микроскопическое строение структур глазного яблока и объясняются их функциональные особенности. В монографии использовано большое количество цветного иллюстрированного материала и данные исследования живого глаза с помощью современных методов визуализации, таких как конфокальная прижизненная микроскопия роговицы, ультразвуковая биометрия, флюоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография глаза и др.

Монография может служить и учебным пособием, поскольку оригинальное написание разделов заканчивается вопросами для самопроверки для лучшего усвоения материала. Поэтому она будет востребована не только врачами-офтальмологами, врачами общей практики, но и студентами старших курсов, ординаторами, аспирантами в качестве дополнительного учебного материала.

Адрес издательства «Офтальмология»:
127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.
E-mail: publish_mntk@mail.ru