ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО – ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАЛЫШЕВА ЮЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ И ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА НЕПРОНИКАЮЩЕЙ ГЛУБОКОЙ СКЛЕРЭКТОМИИ

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ,
Колесников Сергей Иванович

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор, Заслуженный врач РФ
Юрьева Татьяна Николаевна

Иркутск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……...5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА НГСЭ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..17
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе первичной открытоугольной глаукомы……...17
1.2. Современные представления о методах лечения ПОУГ……..…24
1.3 Эффективность антиглаукомных операций фистулизирующего и фильтрующего типов…….....31
1.4. Механизмы заживления послеоперационной раны……..34
1.5. Регуляция процессов заживления после антиглаукомных операций……..40
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..44
Методы хирургического лечения……..46
Методы исследования……47
ОКТ/УБМ-классификация фильтрационных подушек……...…50
Принцип метода количественного определения уровня TGF- β1 и MMP-9 человека в исследуемых образцах……..…51
Методика забора слёзной жидкости и влаги передней камеры глаза……52
Методология исследования……...54
Методика проведения анализа полученных результатов……59
Статистические методы обработки результатов исследования……..60
Глава 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ……...…61
3.1. Структурно-функциональные изменения органа зрения и концентрации РБ на этапах пред- и послеоперационного исследования пациентов с ПОУГ……..61

3.2 Сравнительный анализ структурно-функциональных характеристик органа зрения и концентрации регуляторных белков у пациентов трёх клинических групп с ПОУГ перед НГСЭ……75
3.2.1 Структурно-функциональные изменения органа зрения……...75
3.2.2 Оценка показателей ВГД и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза……81
3.2.3 Оценка степени выраженности исходной воспалительной реакции глаза……83
3.2.4 Оценка исходного содержания регуляторных белков во влаге передней камеры глаза и слезной жидкости…….....86
3.2.5. Дискриминантный анализ (ДА) при анализе групп с различной концентрацией регуляторных белков во влаге передней камеры и слёзной жидкости……90
3.2.6. Корреляционный анализ изменения концентрации регуляторных белков во влаге передней камеры и слёзной жидкости и, показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние органа зрения……..…94
Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ И КОНЦЕНТРАЦИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ ПОСЛЕ НГСЭ……...103
4.1 Закономерности изменения уровня внутриглазного давления у больных с открытоугольной глаукомой в послеоперационном периоде……...105
4.2 Оценка воспалительной реакции глаза на этапах послеоперационного периода……..108
4.3. Закономерности формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости на различных этапах послеоперационного периода……..…114
4.4 Изменения концентрации регуляторных белков в слёзной жидкости на различных этапах послеоперационного периода после НГСЭ……125
4.5 Микроскопические характеристики фильтрационных подушек после НГСЭ……146

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……156
ВЫВОДЫ……..172
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..175
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……....177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является ведущей причиной необратимой слепоты в мире. В настоящее время в мире насчитывается 68,56 млн больных ПОУГ, в РФ в 2018 г. насчитывалось более 1 млн больных глаукомой. Заболеваемость увеличивается с возрастом, составляя 2,8% у людей в возрасте 60-69 лет и 14,3% у лиц старше 80 лет [211, 52, 168, 11].

ПОУГ выявляется преимущественно в возрасте от 60 до 69 лет, почти в 1,5 раза чаще у женщин, при наличии системной сопутствующей патологии. Группы риска составляют больные с гипертонической и гипотонической болезнями, атеросклерозом и сахарным диабетом. В большинстве случаев (> 60%) глаукома диагностируется сразу на развитой и/или далеко зашедшей стадиях болезни.

Высокая заболеваемость и распространенность глаукомы коррелирует с неблагоприятными показателями инвалидности [41, 54].

В настоящее время глаукома является основной причиной слепоты и слабовидения у лиц старшего возраста. Среди других форм глаукомы в структуре причин инвалидности преобладает ПОУГ (80,9%). В контингенте инвалидов мужчины составляют 58,2%, женщины – 41,8%. При первичном освидетельствовании инвалидами I группы признаются 35,4%, II группы – 45,8%, III группы – 18,8% пациентов с глаукомой [2, 3, 7].

Известно, что ключевым звеном патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является нарушение физиологического оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), что приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД) и развитию глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [124, 165].

Одним из современных методов лечения ПОУГ является хирургическая операция фильтрующего типа – непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), заключающаяся в формировании нового пути оттока ВГЖ и нормализации тем самым внутриглазного давления [69]. Обязательным дополнением НГСЭ является

выполнение лазерной гониодесцеметопунктуры в послеоперационном периоде. Таким образом, вновь созданный канал представляет собой фистулу между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством (фильтрационной подушкой). Важным условием функциональной эффективности антиглаукомных операций является достаточное отведение ВГЖ в фильтрационную подушку, а также своевременная и достаточная резорбция влаги, которая в организме осуществляется венозными и, что особенно важно подчеркнуть в рамках проводимого исследования, лимфатическими капиллярами.

В настоящее время частота неэффективности антиглаукомных хирургических вмешательств по причине несостоятельности вновь созданных путей оттока к 6 месяцам послеоперационного периода достигает более 20%, а к 5-летнему сроку наблюдения составляет уже 65-80% [4, 8, 66, 129, 21, 179].

Важно подчеркнуть, что состоятельность вновь созданных путей оттока определяет не только нормализацию ВГД, но и возможность сохранения зрительныхфункций у больных глаукомой. Известно, что процесс заживления ран, в том числе хирургических, находится под постоянным контролем регуляторных молекул, обеспечивающих как специфические взаимодействия между клетками и компонентами внеклеточного матрикса [89], так и процессы ангио- и лимфоангиогенеза в ране, что в целом приводит к восстановлению структурной целостности ткани.

Считается, что в основе развития функциональной несостоятельности послеоперационных путей оттока ВГЖ лежит неадекватная воспалительная реакция в послеоперационном периоде, важной составляющей которой является нарушение процессов синтеза и деградации коллагена, а также дисбаланс регуляторных белков, про- и антивовоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и других медиаторов, контролирующих неоангиогенез, о роли которых существуют лишь отдельные, несистематизированные сведения [111]. Предпринимаемые лечебные мероприятия по оптимизации воспалительной реакции в области хирургического вмешательства, к сожалению, недостаточно эффективны и до сих пор носят лишь эмпирический и симптоматический характер

ввиду отсутствия убедительных данных о патогенетических механизмах неадекватного формирования путей оттока [80, 109].

Существуют данные об участии в процессах регенерации и репарации тканей интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 8 (ИЛ-8), обладающих провоспалительной активностью, трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), которые регулируют синтез и деградацию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), а также фактора роста эндотелия сосудов VEGF A 121 и 165, контролирущего гемангиогенез и лимфангиогенез [143, 87, 193, 129, 176]. Однако роль этих регуляторных белков в механизмах неадекватного формирования путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций до конца не выяснена.

Учитывая сложный характер механизмов формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций, актуальным является изучение влияния исходных патологических изменений зрительной системы и состояния пациентов на исход операций, оценка роли цитокинов и регуляторных белков в структурном преобразовании внеклеточного матрикса, что в целом и обусловливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Вопросами изучения ПОУГ, хирургических способов лечения и факторов, определяющих гипотензивную эффективность антиглаукомных операций фильтрующего и фистулизирующего типа, занимался целый ряд отечественных и зарубежных исследователей [74, 10, 15, 61, 86, 75, 118]. Однако до настоящего времени до сих пор не выяснены механизмы, лежащие как в основе формирования оптимального гипотензивного эффекта антиглаукомных операций, так и их осложнений.

В связи с этим, важным в раскрытии механизмов формирования функциональных путей оттока ВГЖ после НГСЭ является выяснение взаимосвязей

между исходным состоянием органа зрения больных с ПОУГ, содержанием регуляторных белков во влаге передней камеры и в слезе на различных этапах пред- и послеоперационного периодов и особенностями динамики формирования вновь созданных путей оттока, что будет способствовать разработке прогностических критериев гипотензивной эффективности НГСЭ и патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, направленных на профилактику рубцовой трансформации вновь созданных путей оттока ВГЖ.

Цель исследования

Определить роль цитокинов и регуляторных белков в механизмах формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и на этой основе разработать прогностические критерии эффективности антиглаукомных операций фильтрующего типа.

Задачи исследования

1. Оценить предоперационные параметры, характеризующие степень выраженности оптической нейропатии, декомпенсации ВГД, воспалительной реакции глаза и концентраций TGF-β и MMP-9 во влаге передней камеры глаза и TGF-β, MMP-9, ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF A 121,165 в слезной жидкости у больных глаукомой.
2. Провести анализ результатов проспективного исследования пациентов на разных сроках послеоперационного периода с оценкой уровня ВГД, состояния путей оттока и степени выраженности воспалительной реакции глаза, обосновать критерии эффективности НГСЭ.
3. Выявить особенности формирования путей оттока ВГЖ, созданных при проведении НГСЭ, с помощью ультразвуковой биомикроскопии, оптической

когерентной томографии и иммуногистохимического исследования образцов ткани фильтрационных подушек у пациентов с различным гипотензивным эффектом операции.

4. Путем ретроспективного анализа полученных результатов оценить влияние исходного содержания цитокинов и других регуляторных белков, а также изменения их концентрации в биологических жидкостях глаза в послеоперационном периоде на механизмы формирования вновь созданных путей оттока ВГЖ в группах с оптимальным, условным и отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ.

5. Разработать концептуальные схемы патогенетических механизмов формирования путей оттока внутриглазной жидкости у пациентов с различным гипотензивным эффектом непроникающей глубокой склерэктомии и определить прогностические критерии ее эффективности.

Научная новизна

Установлено, что патологические изменения органа зрения у больных с первичной открытоугольной глаукомой в предоперационном периоде характеризуются наличием TGF-β во влаге передней камеры, высокими концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165 в слезе и значимыми взаимосвязями данных регуляторных белков со структурно-функциональными изменениями нейроретинального комплекса, что указывает на их важную роль в патогенезе формирования глаукомной оптической нейропатии.

Сформировано имеющее важное теоретическое и клиническое значение представление о различных вариантах гипотензивной эффективности НГСЭ: 1-оптимальная, 2-условная и 3-отсутствие гипотензивного эффекта.

Приоритетными являются данные о том, что оптимальный гипотензивный эффект НГСЭ, характеризующийся формированием диффузных фильтрационных подушек с рыхлым внеклеточным матриксом и наличием развитой сети конъюнктивальных лимфатических сосудов, обусловлен в предоперационном

периоде минимальными исходными концентрациями регуляторных белков, обладающих провоспалительным эффектом, а также высокими уровнями MMP-9 и VEGF A 121 и 165 в слёзной жидкости в послеоперационном периоде, что приводит к своевременной деградации компонентов временного внеклеточного матрикса и активации конъюнктивального лимфоангиогенеза.

Впервые установлено, что ключевыми факторами, определяющими отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ, активный фиброгенез и рубцовую деформацию послеоперационных путей оттока внутриглазной жидкости являются исходно высокий уровень TGF-β и низкий MMP-9 во влаге передней камеры, высокий уровень ИЛ-8 и ИЛ-6 в слёзной жидкости, значительное подавление MMP-9 на фоне пикового повышения TGF-β в раннем, а также подавление VEGF-A 121 и 165 и отсутствие полноценных лимфатических сосудов в позднем послеоперационном периоде.

Практически полное подавление ИЛ-6 и ИЛ-8 слезы в позднем послеоперационном периоде у пациентов с условным гипотензивным эффектом НГСЭ определяет эффективность противовоспалительной и антифиброзной терапии и формирование фунциональных путей оттока.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные и обоснованные классификационные и прогностические критерии результатов НГСЭ и доказанная важная роль цитокинов и регуляторных белков в механизмах формирования путей оттока ВГЖ являются теоретической основой для совершенствования ведения до- и послеоперационного периода при хирургических методах лечения глаукомы.

Выявленные взаимосвязи между регуляторными белками, обладающими провоспалительной и профиброгенной активностью, и степенью выраженности глаукомной оптической нейропатии, определяют необходимость хирургического лечения глаукомы на более ранних стадиях патологического процесса.

Использование разработанного способа прогнозирования течения репаративных процессов после НГСЭ у больных с ПОУГ позволяет на этапе предоперационного исследования определить тактику ведения пациентов и ориентировать их в отношении последовательности и длительности послеоперационного лечения [60].

На основе комплексной оценки структурно-функциональных изменений органа зрения, содержания во влаге передней камере и слезе РБ, обладающих провоспалительной, профиброгенной и проангио-и лимфангиогенной активностью, а также иммуногистохимической оценке микроструктуры фильтрационных подушек, разработаны концептуальные схемы включения патогенетических механизмов в формирование оптимального, условного, а также отсутствия гипотензивного эффекта НГСЭ.

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава Россиии и кафедры глазных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования -филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Разработанные методики диагностических мероприятий, классификационных критериев и способов прогнозирования гипотензивного эффекта НГСЭ внедрены в клиническую практику Иркутского Филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н.Фёдорова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Обследование пациентов было проведено в 2016-2020 гг. на базе ФГАУ ИФ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Для оценки состояния зрительной системы у 65 пациентов мужского пола с ПОУГ в возрасте от 50 до 70 лет были использованы современные, высокотехнологичные методы исследования, которые были направлены на оценку структурно-

функциональных параметров органа зрения (биомикроскопия, ультразвуковая биомикроскопия, оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза, оптическая когерентная томография центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва, визометрия и статическая периметрия). С целью исследования уровня внутриглазного давления и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза определяли показатели истинного (IOPg) и роговично-компенсированного (IOPcc) внутриглазного давления, а также корнеального гистерезиса (CH) на приборе ORA (Ocular Response Analyzer). Оценку концентрации регуляторных белков во влаге передней камеры и в слёзной жидкости перед хирургическим лечением и на различных этапах послеоперационного периода проводили с использованием ИФА. Для выявления лимфатических сосудов в образцах ткани фильтрационных подушек проводили иммуногистохимическое окрашивание на подопланин и лазерную конфокальную микроскопию исследуемого материала. Исследование утверждено решением комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Положения, выносимые на защиту

1. Патологические изменения органа зрения у больных с первичной открытоугольной глаукомой характеризуются существенным увеличением концентраций профиброгенных (TGF-β), провоспалительных (ИЛ-6 и ИЛ-8) и проангио- и лимфангиогенных (VEGF A 121 и 165) регуляторных белков, коррелирующих с глаукомными изменениями нейроретинального комплекса и степенью выраженности воспалительной реакции глаза.

2. Прогностическими критериями, определяющими на этапе предоперационной диагностки различные варианты исходов НГСЭ, являются: для получения оптимального гипотензивного эффекта-минимальная воспалительная реакция конъюнктивы, низкие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в слезе и TGF-β во влаге передней камеры глаза; условного эффекта- высокий

уровень TGF-β и максимальные исходные концентрации MMP-9 во влаге передней камеры и VEGF A 121 и 165 в слезе; отсутствия эффекта-высокая степень исходной воспалительной реакции конъюнктивы, максимальный уровень TGF-β и низкое содержание MMP-9 во влаге передней камеры глаза.

3. Снижение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 при высоких значениях MMP-9 и VEGF A 121 и 165 в слезе на фоне дополнительных лечебных мероприятий и получение условного гипотензивного эффекта у пациентов с неадекватной воспалительной реакцией после НГСЭ позволяет рассматривать данные регуляторные белки в качестве биологических маркёров эффективности противовоспалительной и антифиброзной терапии.

4. Активация конъюнктивального лимфоангиогенеза, наряду с гемангиогенезом, и своевременная деградация компонентов временного внеклеточного матрикса являются важными условиями формирования функциональных фильтрационных подушек, которые по данным УБМ/ ОКТ и иммуногистохимического исследования представляют собой гипоцеллюлярную субконъюнктивальную структуру с развитой сетью лимфатических сосудов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом клинического материала, однородностью выборки субъектов, применением современных методов исследования и адекватных методов биомедицинской статистики, теоретическим обоснованием полученных данных.

Материалы и основные положения диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее», 04-05.12.2021, Иркутск, и на 9ом Всемирном глаукомном конгрессе 9th World Glaucoma E-Congress 2021, 30.06-03.07.2021, Киото, Токио.

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, выполнении хирургических операций пациентам клинических групп и группы контроля, обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста кандидатской диссертации.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобразования и науки РФ в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования и клиническую характеристику больных, две главы результатов собственного исследования и их обсуждение, заключение, выводы. Текст диссертации иллюстрирован 63 рисунками и 16 таблицами. Указатель литературы содержит 210 работ (74 отечественных и 136 иностранных источников).

Глава 1.
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА НГСЭ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе первичной открытоугольной глаукомы

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется периодическим или постоянным повышением уровня ВГД выше индивидуальной нормы при наличии открытого УПК, структурными патологическими изменениями диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки, а также соответствующими им типичными дефектами в поле зрения. Прогрессирование патологической триады приводит к необратимой утрате зрительных функций [78, 117, 12].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является ведущей причиной необратимой слепоты в мире и зависит от различных социально-демографических факторов. По данным метаанализа популяционных перекрестных или когортных исследований, опубликованных за последние 20 лет (50 публикаций с общим числом участников 198 259 человек), общая распространенность ПОУГ во всем мире составила 2,4%. Заболеваемость увеличивается с возрастом, при этом мужчины более восприимчивы к ПОУГ, чем женщины (ОР 1,28, $p<0,01$). Установлено, что среди всех континентов самая высокая распространенность ПОУГ в Африке (4,0%). Согласно данным исследований, на начало 2021 г. в мире насчитывается 68,56 млн больных ПОУГ (95% ДИ 59,99 ~ 79,98) [210].

По данным национального руководства по глаукоме под редакцией проф. Е.А. Егорова, в 2018 г. в РФ насчитывалось более 1 млн больных глаукомой.

Ежегодно один человек из тысячи заболевает глаукомой. Общая пораженность населения увеличивается с возрастом: встречается у 0,1% больных в возрасте 40-49 лет, у 2,8% – в возрасте 60-69 лет, 14,3% – в возрасте старше 80 лет. ПОУГ выявляется преимущественно в возрасте от 60 до 69 лет, почти в 1,5 раза чаще у женщин, при наличии системной сопутствующей патологии. Группы риска составляют больные с гипертонической и гипотонической болезнями, атеросклерозом и сахарным диабетом. В большинстве случаев (> 60%) глаукома диагностируется сразу на развитой и/или далеко зашедшей стадиях болезни [42, 39, 44, 45, 35].

Высокая заболеваемость и распространенность глаукомы коррелирует с неблагоприятными показателями инвалидности. В настоящее время глаукома является основной причиной слепоты и слабовидения у лиц старшего возраста. Среди других форм глаукомы в структуре причин инвалидности преобладает ПОУГ (80,9%). В контингенте инвалидов мужчины составляют 58,2%, женщины – 41,8%. При первичном освидетельствовании инвалидами I группы признаются 35,4%, II группы – 45,8%, III группы – 18,8% пациентов с глаукомой [52, 70, 71, 72, 40, 43, 16, 17, 18, 19, 22, 27, 28, 31, 34, 36, 187, 174, 149, 161, 194, 150, 77, 95, 165, 11].

Проблема раскрытия этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) до настоящего времени является одной из наиболее сложных и спорных. Несмотря на внушительное количество работ, посвященных ее изучению, на данный момент отсутствуют точные сведения о том, какой именно процесс доминирует в её патогенезе [24, 197, 164, 126, 102]. Многие современные отечественные и зарубежные ученые считают глаукому полиэтиологическим заболеванием, которое может развиться под влиянием многих причин. Если среди них нет травм или заболеваний органов зрения, которые могли привести к повышению давлению внутри глаза, глаукому относят к первичной.

В рамках этиопатогенеза ПОУГ выделяют несколько концепций, среди которых наиболее распространёнными считаются:

– ретенционная (механическая) теория патогенеза глаукомы, которая объясняет повышение уровня ВГД как результат патологических изменений дренажной системы глаза, затрудняющих отток внутриглазной жидкости. В результате механической обструкции трабекулы, например, клеточными элементами, отложениями мукополисахаридов, пигментными частицами и другое, увеличивается гидравлическое сопротивление оттоку внутриглазной жидкости, что приводит к повышению уровня ВГД, формированию глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и последующей атрофии волокон зрительного нерва [23, 63, 73, 205, 48, 65].

– Биомеханическая теория патогенеза ПОУГ основана на установленной разнице между уровнем внутричерепного давления, давления в межоболочечных пространствах зрительного нерва и уровнем ВГД. Считается, что пусковым механизмом, непосредственно реализующим этот градиент давления, облегчая прогибание решетчатой пластинки склеры в области зрительного нерва и формирование его экскавации, является артериальная гипотензия. Именно она приводит к снижению ликворного и тканевого давления в зрительном нерве и, как следствие, к еще более выраженному повышению градиента давления на уровне решетчатой пластинки склеры и ее прогибу. Это, в свою очередь, провоцирует сдавление аксонов ганглиозных клеток сетчатки на данном уровне, затрудняя аксональный транспорт и приводя впоследствии к гибели волокон зрительного нерва [5, 29, 51].

– В основе сосудистой теории патогенеза глаукомы лежат нарушения гемодинамики глаза, а именно микроциркуляторные расстройства, заключающиеся в сужении питающих артерий, развитии капиллярного стаза на фоне измененных реологических свойств крови, что приводит к возникновению гипоксии, вызывающей гибель ганглиозных клеток сетчатки. Важным аспектом сосудистой теории патогенеза ПОУГ является нарушение ауторегуляции интраокулярных сосудов, а также синдром первичной (ПСД) и вторичной сосудистой дисрегуляции [181, 145, 37, 32, 58].

– На ведущих позициях в метаболической теории патогенеза ПОУГ стоят окислительный стресс и эксайтотоксическое повреждение третьего нейрона зрительного пути. Свободнорадикальное окисление является признанным фактором патогенеза глаукомы [38, 51, 53].

– Одной из наиболее частых причин повышения уровня ВГД при ПОУГ является псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС), при котором оттоку внутриглазной жидкости препятствует оседающий в трабекуле патологический фибриллярный внеклеточный материал, что приводит к повышению градиента давления между передней камерой и венозным синусом склеры (шлеммовым каналом), к сужению и частичной блокаде последнего. Перепроизводство и неправильный метаболизм гликозаминогликанов назван одним из ключевых элементов ПЭС [51, 53].

– Иммунологическая теория. Установлено, что для пациентов с ПОУГ (2/3 обследованных) характерно присутствие плазматических клеток в ткани трабекулы, а также увеличение содержания гамма-глобулинов в крови. Кроме того, уже на ранней стадии заболевания обнаружены значительные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета — дефицит и изменение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, увеличение числа В-лимфоцитов [25, 190].

– Генетическая теория. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что значительная доля случаев ПОУГ имеет наследственную природу. На сегодняшний день идентифицировано примерно 25 локусов, связанных с развитием ПОУГ, однако только для четырех из них определены гены и описаны мутации: MYOC/TIGR (GLC1A, 1q24.3–q25.2), кодирующий белок миоцилин, OPTN (GLC1E, 10p14–p15), кодирующий белок оптиневрин, WDR36 (GLC1G, 5q22.1) и NTF4 (GLC1O, 19q13.33), кодирующий белок нейротрофин 4 [160, 169, 199]. Мутации в этих генах приводят к развитию ПОУГ в 2-20 % случаев, а их носители находятся в группе риска в течение жизни. При этом важно отметить, что заболевание возникает не по причине отсутствия или недостаточного количества функционального белка, а из-за приобретения им новых свойств.

– Нейродегенеративная теория. Рассматривая вопрос активации проапоптозных генов, необходимо отметить роль патологических белковых молекул, синтезируемых при ПОУГ (появление маркеров нейродегенерации — σ-амилоид, тау-белок в сетчатке и стекловидном теле), нейротоксичность которых реализуется, например, через усиление эксайтотоксических свойств возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), нарушение гомеостаза ионов кальция, усиление ПОЛ, энергетическое истощение клеток и индукцию апоптоза [26, 121, 206].

Несмотря на то, что глаукома считается полиэтиологическим и мультифакторным заболеванием, общепризнан основной фактор риска её прогрессирования – уровень ВГД, который определяется балансом между секрецией водянистой влаги цилиарным телом и ее отведением через трабекулярную сеть и увеосклеральный путь оттока. У пациентов с открытоугольной глаукомой повышенное сопротивление оттоку внутриглазной жидкости возникает на уровне дренажной системы глаза (трабекулярной сети), которая состоит из трёх морфологически и функционально разнородных отделов. Увеальный отдел («гребенчатая связка», «иридальная и цилиарная трабекула», pars uvealis) представляет собой тонкую сеть с ячейками размерами от 25 до 75μ. Корнеосклеральный отдел (pars corneoscleralis) состоит из экваториально ориентированных соединительнотканных пластин (трабекул), покрытых «эндотелиальными» клетками и пронизанных эллиптическими отверстиями размерами 5-50μ. Юкстаканаликулярный отдел (юкстаканаликулярная ткань) составляет наиболее наружную часть трабекулярного аппарата толщиной до 20μ, где собственно «трабекулы» отсутствуют, а ткань становится «пористой». В совокупности все три указанных слоя образуют пористую пластинчатую структуру- трабекулярную сеточку (reticulum trabeculare) толщиной от 50μ до 220μ, которая является динамическим биологическим фильтром и служит структурным разграничителем передней камеры и шлеммова канала [30, 54, 104, 188, 195, 173, 189]. Патологические изменения трабекулярного аппарата способствуют нарушению оттока внутриглазной жидкости и повышению ВГД.

Согласно данным продольных исследований Европейского глаукомного общества, риск развития ПОУГ увеличивается на 11-12% у лиц европейской расы, на 10% у лиц негроидной расы и на 18% у латиноамериканцев на каждый 1 мм рт.ст. увеличения ВГД. В настоящее время ВГД является единственным фактором риска, на который можно воздействовать [162, 124, 148].

Повышенное внутриглазное давление вызвает механическое напряжение и деформацию самого слабого места в фиброзной оболочке глаза – решетчатой пластинки склеры – анатомической структуры, где аксоны ганглиозных клеток выходят из глаза.

Диск зрительного нерва состоит из нервной, сосудистой и соединительной ткани. Конвергенция аксонов ганглиозных клеток сетчатки на диске зрительного нерва создает нейроретинальные ободок, который окружает центральное углубление в диске зрительного нерва (экскавацию). Аксоны ганглиозных клеток сетчатки выходят из глаза через решетчатую пластинку, образуя зрительный нерв, и направляются к левому и правому латеральному коленчатому телу.

При повышенном внутриглазном давлении решётчатая пластинка прогибается кзади и истончается, что приводит к расширению экскавации и сужению нейроретинального ободка ДЗН. Деформация решётчатой пластинки склеры инициирует нарушение аксонального транспорта нейротрофических факторов в аксонах ганглиозных клеток сетчатки и последующую их апоптотическую дегенерацию. Кроме того, напряжение, воздействующее на эту область, также вызывает молекулярные и функциональные изменения в популяции резидентных клеток зрительного нерва (например, астроцитов, микроглии), а также ремоделирование внеклеточного матрикса и изменения микроциркуляции, что приводит к формированию глаукомной нейрооптикопатии и потере зрения.

Глаукомная оптическая нейропатия может возникать и у людей с внутриглазным давлением в пределах нормы. У таких пациентов может наблюдаться аномально низкое давление спинномозговой жидкости в субарахноидальном пространстве зрительного нерва, что приводит к большому градиенту давления в решётчатой пластинке склеры, способствуя нарушению

микроциркуляции, эксайтотоксичности и окислительному стрессу в зрительном нерве. Первичные патологические процессы в аксонах ганглиозных клеток сетчатки вызывают вторичную нейродегенерацию других нейронов и клеток зрительного пути, увеличивая их восприимчивость к повреждению [198].

Согласно клиническим рекомендациям по первичной открытоугольной глаукоме МЗ РФ 2020 года, выделяют следующие классификационные уровни ВГД у пациентов с глаукомой:

A. нормальное ВГД: P_0 – до 21 мм рт.ст.; P_t – до 25 мм рт.ст.;

B. умеренно повышенное, P_0 – от 22 до 28 мм рт.ст.; P_t – от 26 до 32 мм рт.ст.;

C. высокое, P_0 – от 29 мм рт.ст. P_t – от 33 мм рт.ст.;

где, P_0 соответствует истинному ВГД (IOPg), а P_t – это тонометрическое ВГД, измеренное аппланационным методом с помощью груза 10,0 грамм.

Стадии ПОУГ зависят от степени выраженности глаукомной оптической нейропатии, которая оценивается по соотношению экскавации к диаметру ДЗН (Э/Д) и состоянию поля зрения [55, 105, 159, 13, 125].

- Стадия I (начальная) – асимметрия экскавации на двух глазах, вертикально-овальная форма экскавации, экскавация диска зрительного нерва расширена, но не доходит до края ДЗН. Границы поля зрения нормальные, но есть небольшие изменения (скотомы) в парацентральных отделах. MD < –6 дБ. Снижение светочувствительности ниже 5%-ного уровня значимости менее чем в 18 точках и ниже 1%-ного уровня значимости менее чем в 10 точках. Отсутствие в центральной зоне (5° от точки фиксации) точек с чувствительностью меньше 15 дБ.
- Стадия II (развитая) – экскавация диска зрительного нерва расширена, в некоторых отделах может доходить до его края. Сужение границ ПЗ с носовой стороны более чем на 10° или слияние мелких парацентральных скотом в дугообразную скотому. MD от –6,01 до –12,00 дБ. Снижение светочувствительности ниже 5%-ного уровня значимости менее чем в 37 точках и ниже 1%-ного уровня значимости менее чем в 20 точках. Отсутствие в центральной области (5° от точки фиксации) абсолютных дефектов (0 дБ). Только в одной

половине поля зрения в центральной области (5°) снижение светочувствительности <15 дБ.

- Стадия III (далеко зашедшая) – краевая субтотальная экскавация диска зрительного нерва, граница поля зрения концентрически сужена и в одном или более сегментах находится менее чем в 15° от точки фиксации. К этой стадии относят также случаи с сохранившимся только на периферии участком ПЗ при отсутствии центрального зрения. MD > –12 дБ. Снижение светочувствительности ниже 5%-ного уровня значимости более чем в 37 точках или ниже 1%-ного уровня значимости более чем в 20 точках. Абсолютный дефект (0 дБ) в пределах 5° от центра. В обеих половинах поля зрения в центральной области 5° снижение светочувствительности <15 дБ.
- Стадия IV (терминальная) – экскавация тотальная, полная потеря остроты и поля зрения или сохранение светоощущения с неправильной проекцией. Иногда сохраняется небольшой островок поля зрения в височном секторе.

Характер течения глаукомы считается стабилизированным, когда при продолжительном наблюдении за больным (не менее 6 месяцев) не обнаруживают ухудшения в диске зрительного нерва и состоянии поля зрения.

При нестабилизированном течении ПОУГ ухудшения в состоянии диска зрительного нерва и поля зрения регистрируют при повторных исследованиях [56].

1.2. Современные представления о методах лечения ПОУГ

Замедление темпов прогрессирования заболевания и сохранение качества жизни пациентов являются основными целями лечения глаукомы. Снижение внутриглазного давления – единственный метод лечения глаукомы с доказанной эффективностью [80]. Результаты нескольких многоцентровых клинических исследований продемонстрировали преимущество снижения внутриглазного давления в предотвращении развития и замедлении прогрессирования заболевания [132, 123, 191, 153].

Согласно принципам ведения пациентов с ПОУГ, рекомендуется снижение внутриглазное давления до целевого уровня, который представляет собой значение или диапазон значений, при которых скорость прогрессирования заболевания будет минимальной [151, 101, 120, 196].

Целевой уровень внутриглазного давления устанавливается для конкретного пациента и зависит от уровня офтальмотонуса до лечения, степени выраженности глаукомной нейрооптикопатии, факторов риска прогрессирования заболевания, ожидаемой продолжительности жизни пациента с ПОУГ и потенциальных побочных эффектов лечения. При этом считается, что целевое давление необходимо постоянно переоценивать во время динамического наблюдения за пациентом в зависимости от темпов прогрессирования заболевания. Определены оптимальные значения верхней границы офтальмотонуса на фоне лечения с учётом стадии глаукомного процесса, при этом истинное ВГД (IOPg) у пациентов с первой стадией ПОУГ должно быть не выше 16-18 мм рт. ст., со второй стадией – ниже 16 мм рт. ст., а у больных с третьей стадией не должно превышать 14 мм рт. ст. [52].

Целевое внутриглазное давление должно быть достигнуто при наименьшем количестве лекарственных препаратов и минимальных побочных эффектах.

Лечение рекомендуется начинать с монотерапии. Выбор лекарства может зависеть от стоимости, побочных эффектов и режима дозирования. В качестве препаратов первого выбора рекомендуются аналоги простагландинов и простамиды, селективные и неселективные бета-адреноблокаторы, местные ингибиторы карбоангидразы, альфа-2-адреномиметики. Максимальной гипотензивной активностью обладают аналоги простагландинов и простамиды. Эти препараты снижают внутриглазное давление за счет увеличения оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути, назначаются один раз в день и практически не вызывают системных побочных эффектов. Однако они могут вызывать местные побочные реакции, такие как гиперемия конъюнктивы, удлинение и потемнение ресниц, атрофия орбитальной клетчатки (так называемая простагландин-ассоциированная периорбитопатия), индуцированное потемнение радужной оболочки и пигментация кожи вокруг глаз. Препараты других

фармакологических групп (местные ингибиторы карбоангидразы, альфа-2-адреномиметики, селективные бета-адреноблокаторы) обладают меньшей гипотензивной эффективностью. Некоторые из этих препаратов, такие как β-адреноблокаторы, могут иметь серьезные системные побочные эффекты и противопоказаны пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, астмой или брадикардией в анамнезе. α-адреномиметики эффективно снижают ВГД только днем, но не ночью. Для повышения гипотензивной эффективности возможно применение препаратов в виде фиксированных комбинированных форм, содержащих вещества с различным механизмом гипотензивного действия, сочетание которых обладает аддитивным эффектом.

Значительные усилия были предприняты для разработки нейропротекторных методов лечения глаукомы, которые могли бы предотвращать повреждение зрительного нерва. Но, к сожалению, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства клинической эффективности лекарственных средств, обладающих нейропротекторным эффектом в отношении замедления прогрессирования нейрооптикопатии у пациентов с ПОУГ [198].

Следующим этапом ступенчатого подхода к лечению пациентов с ПОУГ, когда медикаментозное лечение не приводит к адекватному снижению внутриглазного давления, является проведение лазерных или хирургических операций [52].

Лазерная трабекулопластика (ЛТП) и селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) рекомендуются пациентам с ПОУГ при умеренно повышенном уровне ВГД как при недостаточной эффективности медикаментозной терапии, так и в качестве первичного метода лечения. Характерна низкая эффективность повторных процедур ЛТП. ЛТП и СЛТ не рекомендованы при далекозашедшей стадии глаукомы, высоком уровне ВГД и плохой визуализации структур УПК, хотя выполнение СЛТ возможно при низкой пигментации трабекулы [114, 200, 158, 135, 112, 152, 209].

Согласно данным исследования по «стартовому» лечению глаукомы (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, CIGTS), хирургическое лечение

методом фильтрующей антиглаукомной операции обеспечивало более значимое снижение ВГД (на 48%, в среднем 14-15 мм рт. ст. после лечения) в сравнении с фармакотерапией (снижение ВГД на 35%, в среднем 17-18 мм рт. ст. на фоне лечения). При этом прогрессирование заболевания через 8 лет отмечено у 21% пациентов в группе после антиглаукомной операции и у 25% пациентов, получавших только лекарственную терапию.

В исследовании по лечению «продвинутых» стадий глаукомы (Advanced Glucoma Intervention Study, AGIS) сравнивали эффективность лечения больных с развитой стадией ПОУГ по двум протоколам. 1-ый протокол включал проведение аргон-лазерной трабекулопластики, далее, по необходимости, хирургической трабекулэктомии и затем, при снижении её эффективности, повторной трабекулэктомии. 2-ой протокол подразумевал первично проведение трабекулэктомии, затем при необходимости аргон-лазерной трабекулопластики, и, впоследствии, при снижении эффекта, повторной трабекулэктомии. Через 7 лет среднее снижение ВГД было более значимо у пациентов, пролеченных по 2-ому протоколу, а совокупная вероятность неэффективности первого вмешательства была выше при использовании 1-ого протокола. Таким образом, рандомизированные клинические исследования продемонстрировали большую гипотензивную эффективность хирургического лечения ПОУГ в сравнении с медикаментозным и лазерным методами.

Показаниями к хирургическому лечению ПОУГ являются: неэффективность других методов лечения, сопровождающаяся сохранением повышенного уровня офтальмотонуса; прогрессирование глаукомной оптической нейропатии при уровне ВГД, превышающем «целевые» показатели; невозможность осуществления других методов лечения (в том числе – при несоблюдении врачебных рекомендаций, наличии выраженных побочных эффектов или недоступности соответствующей медикаментозной терапии); невозможность осуществления адекватного врачебного контроля за течением глаукомного процесса и приверженностью пациента к лечению; терминальная болящая глаукома [88, 136, 120, 85, 91, 83].

Все хирургические антиглаукомные вмешательства можно подразделить на несколько видов: проникающие (трабекулэктомия и ее модификации); непроникающие (непроникающая глубокая склерэктомия, вискоканалостомия); циклодеструктивные (циклокриодеструкция, циклодиатермия, лазерная транссклеральная циклофотокоагуляция, эндоциклокоагуляция).

Наиболее часто выполняемыми при ПОУГ являются операции фистулизирующего (трабекулэктомия и её модификации) и фильтрующего (непроникающая глубокая склерэктомия, вискоканалостомия) типов.

В мире наиболее часто выполняемой хирургической антиглаукомной операцией является трабекулэктомия. Она заключается в одномоментном иссечении небольшой части трабекулярной сети и прилегающей корнеосклеральной ткани для обеспечения дренажа внутриглазной жидкости из передней камеры глаза под конъюнктиву с последующей резорбцией. К модификациям трабекулэктомии относятся размер, форма и толщина склерального лоскута, формирование конъюнктивального доступа от лимба или свода конъюнктивы, наложение фиксированных, съёмных или регулируемых швов, а также использование антиметаболитов и других препаратов, уменьшающих рубцевание в зоне хирургического антиглаукомного вмешательства. Проведённый метаанализ, сравнивающий трабекулэктомию с непроникающими операциями (непроникающая глубокая склерэктомия, вискоканалостомия и каналопластика), показал, что трабекулэктомия несколько более эффективна в плане снижения ВГД в раннем послеоперационном периоде (на 2-4 мм рт. ст. по сравнению с НГСЭ) [68], но сопряжена с более высоким риском осложнений, при этом через 6 месяцев наблюдения не было выявлено достоверных межгрупповых различий по уровню ВГД, которые указывали бы на больший гипотензивный эффект трабекулэктомии [175].

Таким образом, аргументами в пользу выбора НГСЭ в качестве первичного хирургического вмешательства могут являться меньшая в сравнении с трабекулэктомией частота интра- (экспульсивное кровотечение) и послеоперационных осложнений (гипотония, цилиохориоидальная отслойка,

развитие катаракты) [68] при их сопоставимой отдалённой гипотензивной эффективности.

Одним из ведущих методов современной антиглаукомной хирургии открытоугольной глаукомы является непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), предложенная Федоровым С.Н. и Козловым В.И. [69], которая, в отличие от трабекулэктомии, выполняется без вскрытия передней камеры глаза. Механизм непроникающей глубокой склерэктомии основан на фильтрующей способности мембраны, микрохирургически сформированной из трабекулы и прилегающего к ней участка десцеметовой оболочки после удаления над ней глубоких слоев корнеосклеральной ткани. Внутриглазная жидкость оттекает через фильтрующую трабекуло-десцеметову мембрану по сформированному интрасклеральному каналу в субконъюнктивальное пространство, так называемую «фильтрационную подушку», и далее по системе конъюнктивальных сосудов всасывается в общий кровоток. Данная технология обеспечивает сохранность фиброзной оболочки глаза, а присутствие полупроницаемого барьера в виде трабекуло-десцеметовой мембраны обеспечивает плавное и эффективное снижение ВГД. Эти особенности способствуют значительному снижению риска развития интра- и послеоперационных осложнений [33].

С целью профилактики ослабления гипотензивного эффекта НГСЭ в послеоперационном периоде рекомендовано обязательное выполнение YAG-лазерной десцеметогониопунктуры (ЛДГП) в сроки от нескольких дней до 1 месяца после хирургического вмешательства. ЛДГП является единственной процедурой с доказанной клинической эффективностью, которая позволяет профилактировать или устранить ретенцию ВГЖ на уровне трабекуло-десцеметовой мембраны, возникающей по причине её естественного фиброзирования, васкуляризации и «забивания» пигментом, и достичь максимального (полного) гипотензивного эффекта НГСЭ. При этом лазерная десцеметогониопунктура должна выполняться как при наличии признаков склерозирования трабекуло-десцеметовой мембраны, так и превентивно [14, 64].

Ещё одной антиглаукомной операцией фильтрующего типа является вискоканалостомия, предложенная Stegman R. [185, 186], в основе которой заложена техника все той же НГСЭ. В процессе её выполнения также иссекают глубокие слои корнеосклеральной ткани, а в шлеммов канал вводят гиалуроновую кислоту. Считается, что отток внутриглазной жидкости увеличивается за счёт расширения шлеммова канала и диффузии ВГЖ из склерального озера в субконъюнктивальное пространство фильтрационной подушки. Ограниченность применения этой методики заключается в том, что, помимо технической сложности выполнения операции, раствор гиалуроната натрия обладает быстрой элиминацией (в среднем 6 дней). Кроме того, проведенные исследования показали менее эффективное снижение ВГД в сравнении с трабекулэктомией [192] и ряд серьёзных осложнений этого метода: синдром поздней гипотонии [163], отсроченная отслойка хориоидеи [96], геморрагическая отслойка десцеметововой мембраны [157], случаи грибкового кератита [79].

Каналопластика, предложеная Stegman R. в 2004 г., представляет собой непроникающую антиглаукомную операцию без формирования фильтрационной подушки, которая подразумевает выкраивание двух склеральных лоскутов до трабекуло-десцеметовой мембраны с катетеризацией и вискодилатацией шлеммова канала по всей окружности. Внутри канала протягивается нить из полипропилена 10-0, которая натягивает его внутреннюю стенку и трабекулярную сеть, теоретически способствуя восстановлению естественного трабекуло-каналикулярному оттоку водянистой влаги. Широкого распространения эта антиглаукомная операция не получила по причине технической сложности, необходимости использования специального дорогостоящего оборудования (микрокатетер, интраоперационный УБМ или ОКТ, разметчики), меньшей гипотензивной эффективности в сравнении с трабекулэктомией и частыми геморрагическими осложнениями (6,1-70%) [47].

1.3 Эффективность антиглаукомных операций фистулизирующего и фильтрующего типов

Общим недостатком антиглаукомных операций фистулизирующего и фильтрующего типов является снижение их гипотензивного эффекта в различные сроки послеоперационного периода. Результаты многочисленных исследований эффективности антиглаукомных хирургических вмешательств существенно разнятся как по причине вариабельности сроков послеоперационного наблюдения, так и критериев, используемых для оценки их эффективности. Так, по данным Shaarawy T., Mermoud A., вероятность гипотензивного успеха НГСЭ через 12 месяцев составляет от 45% до 69%, а к 48 месяцам снижается до 34,6%. По мнению авторов, продолжительность гипотензивного эффекта увеличивается при интраоперационном использовании коллагеновых имплантов (полный гипотензивный успех наблюдается у 63,4% через 48 месяцев после операции). По данным Егорова В.В., Поступаева А.В., нормализация ВГД без использования гипотензивных капель в отдаленном послеоперационном периоде (10 лет) после НГСЭ отмечена у 17,9% [21, 179, 184, 67].

Результаты многоцентрового исследования эффективности синустрабекулэктомии (СТЭ), непроникающей глубокой склерэктомии и НГСЭ с дополнительной лазерной десцеметогониопунктурой, проведённого Е.А. Егоровым и А.В. Куроедовым с соавт., продемонстрировали сопоставимые результаты отдалённой эффективности представленных вариантов антиглаукомных вмешательств, при этом срок наблюдения после операции до возобновления режима инстилляций антиглаукомных препаратов зависел от стадии заболевания. Так, для начальной стадии глаукомы временной интервал составил 18,3±2,38 мес.; для развитой — 16,9±2,06 мес.; для далекозашедшей — 14,4±2,14 месяцев от момента выполнения оперативного вмешательства. Статистически достоверные различия были установлены лишь при сравнении

результатов лечения пациентов с начальной стадией глаукомы, оперированных методом СТЭ и НГСЭ (p=0,02; U=2,2) [20, 6, 184].

По результатам наблюдений Carassa G., Bettin P., Fiori M. и Brancato R. [84], через 24 месяца наблюдения ВГД от 6 до 16 мм рт. ст. было получено у 56% пациентов после вискоканалостомии и у 72% больных после трабекулэктомии.

Исследование Karlen M.E. и соавт. было посвещено результатам гипотензивной эффективности НГСЭ с коллагеновым имплантом. Средний период наблюдения составил 17,8 (±8,7) месяцев. Полный гипотензивный успех, определяемый как ВГД ниже 21 мм рт.ст. без медикаментозного лечения, составил 44,6% через 36 месяцев. Квалифицированный показатель успеха, определяемый как ВГД ниже 21 мм рт. ст. при использовании гипотензивных препаратов, составил 97,7% через 36 месяцев [131].

Основной причиной снижения гипотензивного эффекта фильтрующих и фистулизирующих антиглаукомных вмешательств, сопровождающихся формированием фильтрационных подушек, является рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) в различные сроки послеоперационного периода. По данным Европейского глаукомного общества, факторами, предрасполагающими к избыточному рубцеванию конъюнктивы, являются молодой возраст, воспалительные заболевания глаза (увеит, глазной пемфигоид, синдром Стивенса-Джонсона и др.), продолжительная местная медикаментозная терапия с использованием нескольких препаратов, интраокулярная хирургия в относительно недавние сроки (менее 3 месяцев). Кроме того, результаты некоторых исследований указывают на роль высокого исходного давления и далеко зашедшей стадии заболевания в качестве фактора риска преждевременного рубцевания [59, 100, 191]. Псевдоэксфолиативный синдром, сопровождающийся повышенной проницаемостью увеальных сосудов и склонностью к воспалительной реакции глаза в послеоперационном периоде, также может быть отнесён к предикторам рубцевания послеоперационных путей оттока [142, 127].

Различия в уровнях экспрессии факторов роста и цитокинов у пациентов с благоприятными и неудачными исходами фистулизирующих антиглаукомных вмешательств позволяют рассматривать некоторые из них в качестве иммунологических маркёров избыточного рубцевания [111].

В последнее время многие исследователи указывают на негативное влияние консерванта бензалкония хлорида, содержащегося в местных гипотензивных препаратах, длительное использование которых приводит к локальной инфильтрации тканей глаза макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками и фибробластами, накоплению коллагена и утолщению базальной мембраны конъюнктивы, то есть к развитию хронического субклинического воспаления и вялотекущей аллергической реакции, что предрасполагает к усилению местного воспалительного ответа на хирургическую травму и стимулирует рост грануляционной ткани, снижая эффективность фистулизирующих и фильтрующих антиглаукомных операций [79].

Пролонгация гипотензивной эффективности антиглаукомных вмешательств является важной и актуальной задачей, для решения которой предлагаются различные способы модификации хирургической техники (использование эксимер-лазерной абляции, плазменного лезвия Fugo), имплантация дренажей, шунтов и микростентов (ExPress, iStent, Gold Microshunt, CyPass, микростент Hydrus, AqueSys), а также дренажных систем (Ahmed, Baerveldt, Molteno) [184].

За последние годы в мировую практику были внедрены новые альтернативные разновидности оперативных вмешательств, объединённых понятием «минимально инвазивная хирургия глаукомы» (MIGS), выполняемых из доступа как ab interno, так и ab externo и, в большинстве случаев, предполагающих имплантацию различных устройств без формирования фильтрационной подушки. Однако в настоящее время нет достоверных данных, указывающих на преимущество любой из этих процедур по сравнению с антиглаукомными операциями фильтрующего и фистулизирующего типов как в отношении безопасности, так и гипотензивной эффективности [68].

С целью профилактики рубцевания в зоне хирургического вмешательства используют различные типы препаратов: кортикостероиды, НПВС, цитостатики, коллагенолитики. Кортикостероидные препараты, действуя на уровне блокады фосфолипазы, тормозят развитие всего воспалительного каскада и снижают активность фибробластов. Антипролиферативный эффект КС усиливается в сочетании с НПВС, ингибирующими циклооксигеназу и медиаторы воспаления [62]. Результаты 10-летнего исследования, проведёного Araujo S.V., Spaeth G.L., Roth S.M., Starita R.J., указывают на то, что назначение послеоперационных топических стероидов значительно повышает вероятность успеха фильтрующей хирургии глаукомы [76].

В настоящее время в фильтрующей антиглаукомной хирургии зачастую применяются антиметаболиты, такие как 5-фторурацил и митомицин-С, которые, ингибируя синтез ДНК, эффективно подавляют рост фибробластов теноновой капсулы и послеоперационное рубцевание вновь созданных путей оттока. Однако использование антиметаболитов, особенно ММС, является потенциально опасным и сопряжено с большим риском послеоперационных осложнений, таких как гиперфильтрация, гипотония, эрозия эпителия роговицы, истончение фильтрационной подушки, наружная фильтрация, блебит, эндофтальмит [62]. Доказано, что ММС оказывает более выраженный антипролиферативный эффект, чем 5-ФУ [119]. Однако применение 5-ФУ сопряжено с меньшей частотой побочных эффектов [177, 144, 138, 139]. Считается, что при выборе препарата, его концентрации и способа применения (аппликация или субконъюнктивальная инъекция) следует учитывать индивидуальные факторы риска и интенсивности процессов ранозаживления [62].

1.4. Механизмы заживления послеоперационной раны

Острые раны, в том числе и хирургические, заживают, проходя поочередно стадии коагуляции, воспаления, синтеза матрикса, ангиогенеза, фиброплазии,

эпителизации, контракции и ремоделирования рубца [171]. Это подтверждается и работами Tobin G.R. с соавт., который в процессе заживления раны выделяет три тесно связанных между собою фазы: воспаления, фиброплазии и созревания рубца [103]. Заживление ран – сложный динамический процесс, необходимый для поддержания гомеостаза в организме, который обеспечивается как биохимическим контролем, так и посредством передачи биофизических стимулов через взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом (ВКМ) [89]. Конечный результат неосложненного процесса раневого заживления – это нежный рубец с небольшим фиброзом, минимальным при наличии раневой контракции, и возвращение практически к нормальной структуре ткани и функции органа [1].

Фаза воспаления. Травма ткани инициирует клеточный и сосудистый ответы, в результате чего рана освобождается от девитализированных тканей, инородного материала и, таким образом, подготавливается плацдарм для заживления и регенерации. Воспалительный ответ состоит из двух главных компонентов: сосудистой реакции, проявляющейся в регионарной вазодилатации и возрастании капиллярной проницаемости, и миграции лейкоцитов в ответ на специфические хемотаксические факторы, генерируемые в ране. Первичный сосудистый ответ на травму развивается в течение 5–10 мин. и начинается с интенсивной вазоконстрикции, способствующей гемостазу. Далее наступает активная вазодилатация, которая обычно становится более выраженной примерно через 20 мин. после травмы и сопровождается увеличением капиллярной проницаемости. Считается, что ключевым химическим медиатором, ответственным за вазодилатацию и сосудистую проницаемость, является гистамин. Вскоре наблюдается адгезия тромбоцитов в месте повреждения. Функция тромбоцитов заключается в инициировании формирования сгустка для достижения гемостаза. Тромбоциты также содержат различные факторы роста и вазоактивные субстанции, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF-β), фибробластический фактор роста (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), β-тромбо-глобулин, фактор тромбоцитов 4 (PF4), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), серотонин, брадикинин,

простагландины, простациклины, тромбоксан и гистамин [155]. Дегрануляция тромбоцитов инициирует каскад комплемента с формированием C3a и C5a, которые потенцируют анафилатоксины, способствуя высвобождению гистамина из базофилов и тучных клеток. Увеличение сосудистой проницаемости в области травмы является основой для притока различных клеточных популяций, включая полиморфонуклеарные лейкоциты и мононуклеарные лейкоциты, которые созревают в раневые макрофаги и позже в лимфоциты. Возрастание капиллярной проницаемости позволяет сыворотке, богатой протеинами, проникать в интерстициальное пространство.

Отложение фибронектина создает в ране плацдарм, на который мигрируют фибробласты. Фибронектин продуцируется в первые 24-48 ч. после травмы. Популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток в заживающей ране, после того как фаза воспаления идет на убыль.

Полиморфонуклеарные лейкоциты необходимы для защиты раны от инфекции, уничтожения бактерий и удаления девитализированных тканевых фрагментов. Активированные нейтрофилы выделяют свободные кислородные радикалы и лизосомные энзимы, включая нейтральные протеазы, коллагеназы и эластазы, которые помогают в борьбе с инфекцией и очищении раны [183]. Далее все в большем количестве в ране начинают появляться лимфоциты, которые секретируют цитокины, являющиеся митогенами и хемоаттрактантами для фибробластов [94]. Полиморфонуклеарные лейкоциты имеют относительно короткий период жизни в острой ране и замещаются раневыми макрофагами, которые дифференцируются из циркулирующих моноцитов. Макрофаги – доминирующий тип клеток в популяции раневых лейкоцитов, они играют центральную регуляторную роль в хемотаксисе фибробластов, пролиферации и последующем коллагеновом синтезе. Производные из макрофагов факторы роста, такие как PDGF, TGF-β, интерлейкины (IL) и фактор некроза опухолей (TNF), имеют большое значение в миграции и активации раневых фибробластов.

Фаза пролиферации фибробластов. Фибробласты появляются в ране в течение 2-3 сут. после ее образования и доминируют среди клеточных популяций

в первую неделю. Ранний временный экстрацеллюлярный матрикс в значительной степени состоит из фибронектина и гиалуронатов, служащих плацдармом, на который фибробласты могут мигрировать и фиксироваться. Источник этих фибробластов – производные из покоящихся фиброцитов регионарной соединительной ткани и периваскулярного адвентиция. Фибробласты продуцируют разнообразные субстанции, необходимые для раневого заживления, в том числе гликозаминогликаны и коллаген. По мере завершения миграции фибробластов в область раны наблюдается постепенное увеличение продукции фиброзной ткани. Это знаменует собой начало процесса, называемого фиброплазией, когда фибробласты начинают продуцировать основу коллагеновой матрицы, обнаруженную в нормальной ткани, которая в конечном итоге заменит временную фибриновую матрицу.

Сигналом, активизирующим продукцию коллагена, является комбинация факторов роста, при этом наиболее важная роль принадлежит TGF-β [170]. TGF-β отвечает за увеличение транскрипции генов, которые способствуют синтезу коллагена, протеогликанов и фибронектина, тем самым увеличивая скорость продукции белков ВКМ. Одновременно TGF-β подавляет секрецию ферментов семейства матриксных металлопротеиназ, которые ответственны за деградацию компонентов ВКМ [122]. Семейство матриксных металлопротеиназ состоит из 20 цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время, помимо первоочередной роли ММР в обмене и деградации субстратов ВКМ, признано их участие в процессах миграции клеток, активации лейкоцитов, антимикробной защите и процессинге хемокинов [116, 154].

Увеличение содержания коллагена в ране в фазе фиброплазии коррелирует с увеличением прочности раны. Во внеклеточном матриксе обнаружены три типа

коллагена: фибриллярный (коллаген типа I, II и III), нефибриллярный (коллаген типа IV) и ассоциированные с фибриллами коллагены с прерванными тройными спиралями, или FACIT (коллаген типа VI и VII) [180]. Количество коллагена постоянно возрастает в течение приблизительно 3 недель, достигая стабильного уровня, когда коллагеновый синтез становится равным коллагеновому лизису. Кроме того, скорость отложения коллагена в матрицу раны саморегулируется взаимодействиями между коллагеном и взаимодействующими с ним клетками [178].

Согласно данным фундаментальных исследований по изучению патогенетических механизмов раневого процесса [89], важная роль в ремоделировании раны принадлежит временному внеклеточному матриксу (ВКМ). Его биофизические свойства (рыхлый / податливый или жёсткий ВКМ) влияют на эффективность (скорость) заживления ран через интегрин-специфические взаимодействия клеток с компонентами ВКМ. Кроме того, биофизически опосредованные процессы в ВКМ регулируют активацию TGF-β, являющегося основным фактором, отвечающим за избыточный синтез компонентов ВКМ и фиброгенез.

Известно, что TGF-β секретируется в неактивной форме в комплексе с латентным белком (LAP) и латентным TGF-β связывающим белком (LTBP). При этом LTBP связывается с белками ВКМ, что позволяет создавать резервуар TGF-β в ВКМ, из которого TGF-β может высвобождаться по мере необходимости.TGF-β активируется после удаления из LAP. Эта диссоциация может происходить под действием протеаз (протеолитическое расщепление, в том числе матриксных металлопротеиназ) и других белков или за счёт клеточных биофизических взаимодействий. Комплекс LTBP- TGF-β - LAP через LTBP связывается с ВКМ, а через LAP с интегринами активирующих клеток. Силы клеточного притяжения, прикладываемые активирующей клеткой, будут вызывать конформационные изменения в комплексе TGF-β- LAP, вызывая высвобождение активированной молекулы TGF-β, которая, в свою очередь, будет связываться с рецепторами клеток-мишеней. Однако, если временный ВКМ слишком податлив, тогда силы

тяги, оказываемые активирующей клеткой, не будут достаточны, чтобы вызвать конформационные изменения в комплексе TGF-β-LAP, и активированный TGF-β не будет высвобождён. Наоборот, если ВКМ слишком жёсткий, то может произойти чрезмерная активация TGF-β, способствующая фиброзу [89].

Ангиогенез сопровождает фазу фиброплазии и очень важен для процесса формирования рубца, так как рост новых капилляров должен сопровождать продвижение фибробластов в рану и обеспечивать их метаболические нужды. Первичным стимулом для неоваскуляризации является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов 2 (FGF2) [156]. Если ангиогенез не удовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается.

Примерно через 3 недели после травмы устанавливается равновесие между синтезом коллагена и его лизисом, после чего начинается **ремоделирование** тканей в формирующемся рубце. Этот процесс продолжается около 2 лет, и, хотя при этом не наблюдается возрастания количества коллагена, происходит формирование коллагеновых фибрилл в более организованные структуры под влиянием локальных механических факторов. В течение этой фазы рубцовая ткань продолжает наращивать прочность. В процессе созревания рубца продолжается формирование поперечных связей между молекулами коллагена, и постепенно в нем достигается соотношение коллагена типа I и III как в нормальной коже, т.е. 4:1. Длительность фазы созревания зависит от различных факторов, включающих генетические особенности пациента, возраст и длительность воспалительного процесса.

В некоторых случаях наблюдается чрезмерное и неконтролируемое производство ВКМ. Основными компонентами фиброзных поражений являются интерстициальные коллагены, такие как тип I и III, избыточное отложение этих прочных волокон может привести к нарушению правильной структуры и функции ткани [99, 202, 203].

Феномен раневой контракции имеет большое значение в уменьшении размеров раны, но иногда этот процесс принимает беспорядочный характер и

может способствовать фиброзу, структурной дезорганизации и потере функции ткани. Раневая контракция начинается примерно с конца 1-й недели после ранения. В это время часть раневых фибробластов трансформируется в специализированные клетки – миофибробласты, которые, в отличие от нормальных фибробластов, содержат а-гладкомышечный актин. Миофибробласты способны к прочной фиксации между собой и к краям раны, при этом подлежащая грануляционная ткань сокращается, стягивая края раны [92].

Трансформация фибробластов в миофибробласты инициируется TGF-β и механическими стимулами, генерируемыми от сил, препятствующих раневой контракции [97]. Когда силы, противодействующие раневой контракции, ослабевают, клеточная поверхность фибронектина высвобождается, рецепторы на клеточной поверхности миофибробластов становятся малочувствительными к факторам роста, и клетки возвращаются в нестимулированное состояние. В норме апоптоз раневых фибробластов наблюдается после того, как останавливается раневая контракция [97]. В некоторых случаях раневая контракция продолжается и после заживления раны [82].

1.5. Регуляция процессов заживления после антиглаукомных операций

После антиглаукомных операций фильтрующего и фистулизирующего типов раневые процессы нередко приводят к фиброзу и образованию рубца в области хирургической травмы, что нарушает отток внутриглазной жидкости по вновь созданным путям [137, 204]. Ключевая роль в рубцовой трансформации фильтрационной подушки принадлежит длительному присутствию миофибробластов [110]. Этот процесс стимулируется факторами роста и воспалением [203]. Активированные миофибробласты вызывают гиперпродукцию белков внеклеточного матрикса (ECM), таких как фибронектин и коллагены [177]. В то же время известно, что снижение активности матриксных металлопротеиназ нарушает деградацию компонентов ВКМ [204].

Во многих экспериментах показано повышение уровня различных белков во влаге передней камеры у больных ПОУГ [193, 129, 176]. Среди них наиболее важными факторами роста/цитокинами, играющими незаменимую роль в фиброзных процессах, являются трансформирующий фактор роста β (TGF-β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Кроме того, у больных ПОУГ, по данным многих исследований, оказались отчетливо повышены уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 [143, 87].

В исследовании Gajda-Deryło B., Stahnke Th., Struckmann S. с соавт. [111] у пациентов с неудачным исходом трабекулэктомии продемонстрировано увеличение экспрессии TGF-β2 в 2,71 раза, костного морфогенного белка (BMP) 7, в 3,21 раза, антигена созревания В-клеток (BCMA) в 12 раз и колониестимулирующего гранулоцитарного фактора (GCSF) в 10 раз по сравнению с группой с успешным хирургическим исходом. IL-11, IL-13, IL-8, IL-1 и моноцитарный хемотаксический белок (MCP) также были среди цитокинов с повышенной экспрессией, в среднем в восемь раз превышающей показатели группы, успешно перенесшей операцию. Также было показано, что у пациентов с неудачной трабекулэктомией уровень MMP-1, MMP-3 и MMP-13 во влаге передней камеры значительно повышался, тогда как уровень MMP-2, MMP-7, MMP-8 и MMP-10 снижался.

Предполагается, что изменение состава внутриглазной влаги, в частности увеличение содержания активных форм TGF-β, модулирует фильтрационные подушки и фиброзные реакции, индуцированные локальными фибробластами [193]. Park H.Y. с соавт. сообщили, что VEGF индуцирует рост TGF-β1 в субконъюнктивальной рубцовой ткани после трабекулэктомии, и предположили, что увеличение VEGF может стимулировать сигнальный путь TGF-β1/Smad/Snail, ведущий к трансформации миофибробластов [167]. TGF-β1 и β2 способствуют трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты и ремоделированию ВКМ. Sawada H. с соавт. сообщили, что у пациентов с глаукомой уровень фактора некроза опухоли-α (TNF-α) был выше, чем у здоровых людей [176]. Помимо

провоспалительных интерлейкинов (ИЛ), TNF-α является одним из основных провоспалительных факторов роста. [143, 87].

Существуют данные, что повышение уровня фактора, происходящего из эпителиальных клеток хрусталика, макрофагального хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), также влияет на реакцию заживления ран при фильтрующей хирургии глаукомы [133]. MCP-1 индуцирует инфильтрацию макрофагов в местные ткани, что приводит к увеличению провоспалительных и фиброзных факторов роста. Моноцитарно-макрофагальная инфильтрация также вносит важный вклад в фиброз тканей [146]. Активированные макрофаги в поврежденной ткани продуцируют провоспалительные/профиброгенные факторы роста и цитокины, т.е. VEGF, PDGF, TGF-β и TNF-α [134, 113]. Чрезмерная выработка ВКМ и повышение уровня цитокинов/факторов роста приводят к фиброзу.

Помимо увеличения уровня фактора роста и цитокинов во влаге передней камеры, повреждение (суб)конъюнктивальной ткани в результате хирургического вмешательства активирует местные тканевые клетки, например, фибробласты, а также вызывает инфильтрацию раны провоспалительными нейтрофилами и макрофагами. Они экспрессируют большое количество факторов роста и провоспалительных цитокинов, также способствующих воспалению и фиброзу. Повреждение тканей также напрямую трансформирует латентный TGF-β, хранящийся в ВКМ, в активную форму. Хемокины и факторы роста/цитокины, секретируемые локальными фибробластами, и активированный TGF-β стимулируют активацию фибробластов и моноцитов-макрофагов. Все эти измененные типы клеток вызывают факторы, модулирующие последовательные связанные события, контролирующие заживление ран [141].

Еще одним фактором, предрасполагающим к раннему рубцеванию фильтрационных подушек, является субклиничекое воспаление конъюнктивы в результате применения некоторых антиглакомных препаратов. Так, обычно назначаемые аналоги простагландинов, могут вызывать воспаление путем усиления экспрессии генов провоспалительных цитокинов, даже если они стабильно снижают внутриглазное давление [172, 108].

В последнее время некоторыми исследователями высказывается предположение, что эффективное дренирование жидкости после трабекулэктомии и достаточное снижение ВГД в значительной степени зависят от функции лимфатической системы глаза и ее связи с образовавшимися фильтрационными подушками. На основании экспериментов с использованием внутрикамерного введения трипанового синего, фильтрационные подушки, имеющие четкий лимфатический отток, коррелировали с лучшими результатами снижения ВГД [140, 182]. Интересным результатом этих исследований стало предположение, что митомицин С, обычно наносимый в виде интраоперационной аппликации на место операции с целью ограничения рубцевания тканей, мог ингибировать рост отводящих лимфатических сосудов и потенциально оказывать негативное влияние на исход операции. Так, исследование Bouhenni R.A. и соавт. показало, что в фильтрационных подушках, ранее обработанных митомицином С, наблюдалось снижение плотности лимфатических и кровеносных сосудов [81]. Таким образом, глазным лимфатическим сосудам может принадлежать важная роль в дренировании жидкости при антиглаукомных операциях с образованием конъюнктивальных фильтрационных подушек и, как следствие, в снижении ВГД [93, 106]. В исследовании Wu Y., Seong Y.J., Li K. и соавт. [201] количественный анализ показал, что глазные (лимбальные и конъюнктивальные) лимфатические сосуды формируются с плотностью примерно в 3-4 раза выше на носовой стороне по сравнению с височной стороной. Таким образом, по мнению авторов, назальное или верхне-назальное размещение фильтрационной подушки может способствовать лучшему дренированию ВГЖ оттока и в целом улучшить результаты антиглаукомных операций.

Анализ литературных данных показал, что механизмы формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций имеют сложный характер. При этом до сих пор остаётся открытым вопрос о влиянии исходных патологических изменений зрительной системы и состояния пациентов в целом на исход операций, до конца не изучена роль цитокинов и

регуляторных белков в структурном преобразовании внеклеточного матрикса, что в целом и обусловливает актуальность данного исследования.

Глава 2.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно цели и поставленным задачам, объектом данного исследования были пациенты с развитой стадией ПОУГ и декомпенсацией ВГД на фоне применения максимальной инстилляционной гипотензивной терапии. Критерии включения пациентов в группу исследования:

– уровень внутриглазного давления (ВГД)> 21 мм рт.ст.:

– степень открытия угла передней камеры 3-4;

– возраст 50-70 лет;

– мужской пол;

– прозрачность оптических сред глаза, позволяющая корректно выполнить оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), (индекс QI>7);

– соотношение экскавации ДЗН к его диаметру (Э/Д) 0,6-0,8 (показатель степени атрофии нейроглии ДЗН);

– толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки (СНВС)> 60μm, но <85 μm.;

– добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

– наличие острых, хронических воспалительных заболеваний глаза и системных воспалительных процессов;

– наличие сопутствующих дегенеративных глазных заболеваний (влажная возрастная макулярная дегенерация);

– наличие аутоиммунных и обменных заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит и тд.);

– приём кортикостероидов и иммунодепрессантов;

– онкозаболевания, в том числе и в анамнезе;

– химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе;

– женский пол.

Согласно представленным критериям в группу исследования были включены 65 мужчин в возрасте 62,4 (56,8;67,5) лет.

Группа контроля была сформирована на основании следующих критериев включения:

– истинное ВГД (IOPg) ≤ 21мм. рт. ст., симметричный уровень ВГД на обоих глазах;

– степень открытия угла передней камеры 3-4;

– возраст 50-70 лет;

– мужской пол;

– начальные помутнения хрусталика, при этом достаточная прозрачность оптических сред глаза для корректного выполнения ОКТ сетчатки и ДЗН (индекс QI>7);

– соотношение Э/Д≤ 0,3;

– толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки (СНВС) > 90 μm.;

– отсутствие любой инстилляционной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование;

– добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения были такими же, как и для пациентов основной клинической группы.

Таким образом, группа контроля была сформирована из 22 мужчин в возрасте 60,3(54,4;65,6) лет (таблица 1).

Таблица 1– Характеристика пациентов клинической группы и группы контроля, Медиана, IQR

Показатели	Клиническая группа	Группа контроля	Манна-Уитни, p

	n=65. Медиана, IQR	n=22 Медиана, IQR	
Возраст, годы	62,4 56,8-67,5	60,3 54,4-65,6	>0,05
Пол	мужской	мужской	
Острота зрения	0,8 0,6-1,0	0,95 0,95-1,0	0,01
ВГД (IOPg), мм рт.ст.	20,1 15,1-27,6	15,8 10,5-18,75	0,01
Средняя толщина СНВС, µm	72,5 65,0-84,0	95,5 93,0-102,0	0,001
Соотношение Э/Д	0,75 0,6-0,8	0,3 0,28-0,36	0,001

Методы хирургического лечения

Всем пациентам с ПОУГ с целью хирургического снижения ВГД проводилась непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) по методике, предложенной в 1986 г. С.Н Федоровым и В.И Козловым [69] с обязательным выполнением лазерной гониодесцеметопунктуры в послеоперационном периоде.

Протокол операции НГСЭ. Перед хирургическим вмешательством проводилась местная анестезия путем ретробульбарного введения 2% раствора лидокаина в количестве 4-5 мл. Далее выполняли перилимбальный разрез конъюнктивы длиной 6-7 мм и отсепаровку конъюнктивы с подлежащей теннoновой оболочкой от склеры, диатермокоагуляцию эписклеральных сосудов. Поверхностный склеральный лоскут размерами 4,5 мм на 5,0 мм и толщиной около 1/2 толщины склеры формировали с выходом на область хирургического лимба. Далее иссекали глубокие слои склеры и роговицы до десцеметовой мембраны в проекции трабекулы. Линейный размер внутренней фистулы составлял 3,5-4.0 мм, высота 0,8-0,9 мм. Затем удаляли наружную стенку шлеммова канала. После получения видимой достаточной фильтрации внутриглазной жидкости через десцеметову мембрану поверхностный склеральный лоскут репонировали в склеральное ложе и фиксировали к склере двумя погружными швами. На заключительном этапе проводили одномоментную шовную фиксацию конъюнктивы и подлежащей теннoновой оболочки к роговице в области лимба узловыми погружными швами.

Все пациенты группы контроля были прооперированы по поводу начальной катаракты методом факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы по стандартной технологии [46].

Методы исследования

Пациенты и лица группы контроля обследовались в предоперационном периоде за 24 часа до операции. Кроме того, пациенты клинической группы обследовались через 2 недели, 2 месяца и 12 месяцев после операции. На каждом этапе использовался определённый комплекс исследований, включающий клинические, инструментальные и лабораторные методики, необходимые для выполнения поставленных задач.

Определение остроты зрения (визометрия) проводилось в монокулярных условиях на фороптере «Unicos ACP–700» (Корея) со встроенной системой смены

корригирующих линз и оптотипов. Значения остроты зрения определены по десятичной шкале. Пациентам с ПОУГ визометрию проводили перед операцией, через 2 недели, 2 месяца и 12 месяцев после НГСЭ.

Биомикроскопия проводилась на щелевой лампе SL 115 фирмы «Zeiss» (Германия). При помощи данного метода исследования оценивались: состояние переднего отрезка глазного яблока (степень воспалительной реакции конъюнктивы, характеристики фильтрационных подушек, прозрачность оптических сред глаза – роговицы, передней камеры, хрусталика, стекловидного тела), степень открытия угла передней камеры, а также состояние сетчатки и диска зрительного нерва (степень глаукомной атрофии кольца нейроглии по соотношению экскавации и диаметра ДЗН). Биомикроскопия проводилась в прямом фокальном освещении с использованием нейтрализующих бесконтактных линз 90 D и контактных линз Гольдмана.

Оценка степени выраженности воспалительной реакции конъюнктивы по данным биомикроскопии проводилась с использованием разработанной оценочной шкалы, в которой суммарно учитывались степень гиперемии сосудов конъюнктивы от 0 до 3 баллов, наличие петехиальных конъюнктивальных кровоизлияний, штопорообразного хода вен и сосудистых шунтов.

Оценочная шкала, отражающая степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, баллы

Гиперемия конъюнктивы	нет	0 баллов
	слабая	1 балл
	умеренная	2 балла
	выраженная	3 балла
Конъюнктивальные кровоизлияния		1 балл
Штопорообразность сосудов		1 балл
Сосудистые шунты		2 балла

Согласно разработанной оценочной шкале, минимальная степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы могла соответствовать 0 баллам, максимальная – 7 баллам.

Пациентам с ПОУГ биомикроскопию проводили перед операцией, через 2 недели, 2 месяца и 12 месяцев после НГСЭ.

Статическая периметрия выполнялась на компьютерном анализаторе полей зрения «Octopus 600» (Haag-Streit, Швейцария). Проводилось исследование поля зрения 10° и 30° от точки фиксации с оценкой показателей MD и sLV, отражающих среднюю потерю светочувствительности сетчатки и глубину очаговых изменений в поле зрения, соответственно. Пациентам с ПОУГ периметрию проводили перед операцией.

Исследование офтальмотонуса и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза с определением показателей истинного (IOPg) и роговично-компенсированного (IOPcc) внутриглазного давления, а также корнеального гистерезиса (CH), отражающего биомеханические характеристики наружной капсулы глаза, проводились на приборе ORA (Ocular Response Analyzer; Reicher, США) в предоперационном периоде. У пациентов с ПОУГ через 2 недели, 2 месяца и 12 месяцев после НГСЭ оценивался уровень истинного ВГД (IOPg).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва выполнялась на приборе Optovue Avanti XR **(**США) с определением средней толщины ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС) и слоя нервных волокон перипапиллярной зоны сетчатки (СНВС), их изменений в верхних и нижних сегментах, а также с расчётом показателей объёма глобальных (GLV) и фокальных потерь (FLV), которые считаются наиболее значимыми критериями повреждения ганглиоцитов, их дендритов и аксонов при глаукоме. Пациентам с ПОУГ ОКТ центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва проводили перед операцией.

Оптическую когерентную томографию переднего сегмента глаза (CASIA2, Tomey) и ультразвуковую биомикроскопию (UBM – Hi scan фирмы Opticon, Italy)

проводили пациентам с ПОУГ на различных этапах послеоперационного периода (через 2 недели, 2 и 12 месяцев) после антиглаукомной операции с целью оценки состояния вновь созданных в результате НГСЭ путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ).

Учитывалась высота фильтрационной подушки (ФП), наличие склероконъюнктивальных сращений и плотность субконъюнктивальной ткани (внеклеточного матрикса) в проекции ФП, которая оценивалась по сопоставлению с плотностью/эхогенностью склеры. Для количественной оценки функционального состояния ФП применялась разработанная 5-балльная ОКТ/УБМ-классификация, согласно которой выделяли следующие типы фильтрационных подушек.

ОКТ/УБМ-классификация фильтрационных подушек

1. Оптимально функциональные фильтрационные подушки (4-5 баллов), обеспечивающие эффективное снижение ВГД (IOPg ≤ 16 мм рт. ст):

– высокие диффузные (5 баллов);

– плоские распространённые (4 балла).

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

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

3. **Нефункциональные, рубцово-отграниченные фильтрационные подушки (1-2 балла)**. Их формирование не сопровождалось эффективным снижением ВГД (IOPg > 16 мм рт. ст). Основу фильтрационных подушек составлял жёсткий ВКМ:

– умеренно выраженная по высоте фильтрационная подушка с содержимым приемущественно в виде жёсткого ВКМ (2 балла);

– слабо выраженная ФП с обширными, плотными склероконъюнктивальными сращениями (1 балл).

Исследование концентрации регуляторных белков и цитокинов в слёзной жидкости и влаге передней камеры глаза проводилось методом ИФА с использованием наборов human TGF- β ELISA, human MMP-9 ELISA, ИЛ-6-ИФА-Бест, ИЛ-8-ИФА-Бест и VEGF-ИФА-Бест (Вектор Бест).

Исследования были выполнены на многофункциональном микропланшетном фотометре Immunochem-2100 с 8-канальной оптической системой считывания в 96-луночных планшетах.

Принцип метода количественного определения уровня TGF- β1 и MMP-9 человека в исследуемых образцах

Антитела к TGF-β1/MMP-9 человека были адсорбированы в лунках микропланшета. TGF-β1/MMP-9 человека, присутствующий в образцах, стандартах и контролях, внесённых в лунки микропланшета, связывался с антителами, адсорбированными в лунках. Антитела к TGF-β1/MMP-9 человека, конъюгированные с биотином, связывали молекулы TGF-β1/MMP-9 человека, захваченные первыми антителами. После инкубации при промывке из лунок удаляли не связавшиеся биотинилированные антитела к TGF-β1/MMP-9 человека. В лунки вносили стрептавидин-HRP, который связывал биотин, конъюгированный со вторыми антителами к TGF-β1/MMP-9 человека. После инкубации и промывки из лунок удаляли не связавшийся стрептавидин-HRP, и в лунки добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Реакция останавливалась добавлением кислоты. Интенсивность окрашивания, измеренная на длине волны 450 нм, была прямо пропорциональна концентрации TGF-β1/MMP-9 человека, присутствующего в образцах. Концентрация TGF-β1/MMP-9 человека в образцах определялась стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта TGF-β1/MMP-9 человека.

Метод иммуноферментного определения концентрации ИЛ-6/ИЛ-8/ VEGF A 121 и 165 основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твёрдофазного

ИФА с использованием моно- и поликлональных антител ИЛ-6/ ИЛ-8 / VEGF A 121 и 165. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизированными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-6/ ИЛ-8 / VEGF A 121 и 165 связывался с иммобилизированными антителами. Связавшийся ИЛ-6/ ИЛ-8 / VEGF A 121 и 165 взаимодействовал при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к ИЛ-6/ ИЛ-8 / VEGF A 121 и 165 человека с биотином). На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействовал с конъюгатом №2 (стрептанавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося конъюгата №2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена-перекиси водорода и хромогена-тетраметилбензидина. Интенсивность жёлтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-6/ ИЛ-8 / VEGF A121 и 165.

Методика забора слёзной жидкости и влаги передней камеры глаза

Слезную жидкость в количестве 200 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода за 4-6 часов до операции, а также через 2 недели и 2 месяца после НГСЭ у пациентов клинической группы. Определяли концентрации трансформирующего фактора роста β (TGF-β), матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8) и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF A 121 и 165).

Забор влаги передней камеры (0,1 мл) проводили до начала хирургического вмешательства в условиях операционной с помощью инсулинового шприца и иглы диаметром 27 G через парацентез роговицы. В камерной влаге определялись концентрации TGF- β и MMP-9.

Для стандартизации данного этапа исследования не менее чем за 28 дней до хирургического лечения все пациенты с глаукомой были переведены на единую схему местной медикаментозной терапии (неселективный в-блокатор тимолол 0,5%, ингибитор карбоангидразы дорзоламид 2% и селективный агонист α-адренорецепторов бримонидин 0,2%). За три дня до хирургического лечения и

забора внутриглазной влаги и слезной жидкости все местные препараты были отменены. Снижение ВГД проводилось с помощью назначения ингибитора карбоангидразы системно (Диакарб, 25 мг 2 раза в день).

Забор образцов слёзной жидкости и влаги передней камеры у лиц группы контроля проводился только в предоперационном периоде. Инстилляции любых лекарственных препаратов в конъюнктивальную полость глаза лица группы контроля не применяли.

Иммуногистохимическое исследование конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани фильтрационных подушек проводилось у 12 пациентов через 12-18 месяцев после НГСЭ. Образцы ткани были получены путем хирургического иссечения части фильтрационных подушек во время повторных оперативных вмешательств. Согласие на интраоперационный забор ткани было получено у всех больных.

Показаниями к повторному хирургическому вмешательству было наличие нефункциональных рубцово-измененных фильтрационных подушек и необходимость повторной антиглаукомной операции.

В данную группу (группу 1) было включено 8 пациентов:

– возраст 57,20 ± 8,42 лет;

– ВГД перед повторной операцией 24,12± 2,24 мм. рт. ст.;

– сроки после первичной НГСЭ 12,66±2,02 месяцев.

Кроме того, забор ткани проводился у пациентов в ходе пластики фильтрационных подушек, показанием к проведению которой было наличие функциональных, диффузных фильтрационных подушек со значительным смещением на роговицу или темпоральную/назальную половину глазного яблока, являющихся причиной зрительного и косметического дискомфорта для пациентов.

В данную группу (группу 2) было включено 4 пациента:

– возраст 64,33±7,25 лет;

– ВГД перед повторной операцией 15,31± 4,08 мм рт. ст.;

– сроки после первичной НГСЭ 16,20± 6,79 мм рт. ст.

Образцы ткани 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 проводили иммуногистохимическое окрашивание на экспрессию ядер клеток (DAPI) и подопланина-маркёра эндотелия лимфатических сосудов по отработанному протоколу с помощью первичных (разведение 1:40) и вторичных (разведение 1:2000) антител, меченых Alexa Fluor 488. Исследование полученных препаратов осуществлялось 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. Исследуемая ткань анализировалась послойно в виде 2D-срезов, объемных Z-стеков или путем формирования ортогональных проекций выбранных участков. Исследование проводилось в приборном центре коллективного пользования (ЦКП «Ультрамикроанализ») Лимнологического института Сибирского отделения Российской академии наук. Полученные результаты оценивались совместно с двумя исследователями д.б.н., в.н.с. Клименковым И.В. и к.б.н, с.н.с. Судаковым Н.П.

Все пациенты группы контроля обследовались однократно, в предоперационном периоде, с оценкой остроты зрения, уровня ВГД, показателей компьютерной периметрии, данных биомикроскопии и ОКТ ганглиозного комплекса сетчатки и ДЗН. Забор 100 мкл слёзной жидкости выполнялся за 4-6 ч до операции, а 0,1 мл влаги передней камеры – непосредственно перед началом хирургического вмешательства в условиях операционной.

Методология исследования

Проводилось проспективное, нерандомизированное исследование с использованием так называемой неоднородной модели [57]. Всем пациентам клинической группы и группы контроля на первом этапе проводились

всесторонняя оценка структурных и функциональных изменений органа зрения, забор биологических жидкостей для изучения содержания регуляторных белков (РБ) и цитокинов, обладающих провоспалительной, лимфо- и ангиогенной, про- и антифибротической активностью. Далее всем пациентам клинической группы была проведена антиглаукомная операция фильтрующего типа с целью снижения внутриглазного давления путём формирования нового пути оттока внутриглазной влаги, представляющего собой интрасклеральную фистулу между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством (фильтрационная подушка) (рисунок 1).

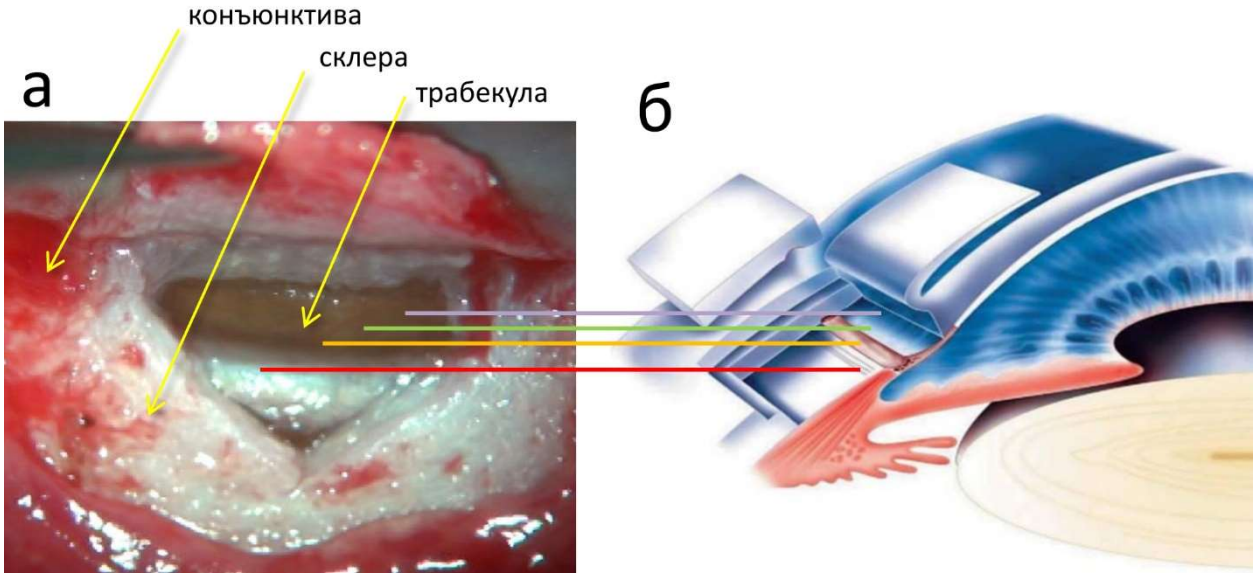

Рисунок 1. Непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ)

а – фотография зоны фильтрации ВГЖ после НГСЭ;

б – схематичное избражение этапов НГСЭ.

Все прооперированные больные в послеоперационном периоде получали стандартизированную инстилляционную антибактериальную и противовоспалительную терапию (левофлоксацин 0,5 %, дексаметазон 0,1% и непафенак 0,1% по убывающей схеме).

Через 2 недели в зависимости от степени ответной реакции на хирургическую травму пациенты были разделены на две группы: первая – не нуждающиеся в дополнительной терапии и вторая – нуждающиеся в дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

Критерии включения пациентов в 1 группу:

– степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы ≤3 балла;

– фильтрационная подушка по ОКТ/УБМ-классификации ≥ 3 балла;

– ВГД (IOPg) ≤ 16 мм рт. ст.

При соответствии всем вышеперечисленным критериям пациент был включён в 1 группу.

Критерии включения пациентов во 2 группу:

– степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы >3 балла;

– фильтрационная подушка по ОКТ/УБМ-классификации <3 баллов;

– ВГД (IOPg) >16 мм рт. ст.

При наличии хотя бы одного из вышеуказанных критериев пациент был включён в группу 2.

Пациенты первой группы продолжали инстилляции кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов до 1 месяца после операции. На этом местная противовоспалительная терапия была завершена.

Пациентам 2 группы, согласно клиническим рекомендациям и руководствам по лечению глаукомы, проводилась дополнительная терапия, включающая чередование субконъюнктивальных инъекций кортикостероидов (раствор дексаметазона 0,1% – 0,3 мл № 5) и антиметаболитов (раствор 5-фторурацила 2,5 мг – 0,1 мл № 5), а также им были проведены микроинвазивные нидлинг-ревизии фильтрационной подушки (№3) в сроки от 2 до 6 недель после НГСЭ. Во всех случаях проведённое дополнительное лечение было сопоставимо по применяемым препаратам и кратности их введения.

Через 2 месяца после НГСЭ в зависимости от уровня ВГД и состояния путей оттока внутриглазной жидкости все пациенты были разделены на три группы.

1 группа – пациенты **с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ** (n=21).

Критерии включения в 1 группу были следующие:

– ВГД (IOPg)≤16 мм рт ст. без местной гипотензивной терапии;

– пути оттока функциональны, фильтрационная подушка по данным

биомикроскопии и ОКТ ≥ 3 балла;

– ареактивный послеоперационный период, отсутствие показаний к дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

2 группа – пациенты **с условным гипотензивным эффектом** (n=27).

Критерии включения пациентов во 2 группу:

– ВГД (IOPg)≤16 мм рт. ст. без местной гипотензивной терапии;

– пути оттока функциональны, фильтрационная подушка по данным биомикроскопии и ОКТ ≥ 3 балла;

– гипотензивный эффект НГСЭ получен после дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

3 группа – пациенты **с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ** (n=17).

Критерии включения пациентов в 3 группу:

– ВГД (IOPg)>16 мм рт. ст.;

– пути оттока нефункциональны или частично функциональны, фильтрационная подушка по данным биомикроскопии и ОКТ ≤ 3 балла, несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию.

Через 12 месяцев распределение пациентов по группам происходило согласно представленным выше критериям включения.

В группу 1 включены пациенты с ареактивным течением послеопрерационного периода, состав группы не менялся на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, группа 1 состояла из 21 больного ПОУГ, возраст 65,4 (53,1;67,3) лет.

В связи со снижением гипотензивного эффекта, рубцовыми изменениями фильтрационных подушек 4 пациента были исключены из группы 2 и переведены в группу 3. Таким образом, вторую группу составили 23 пациента (возраст 63,7 (55,2;66,8) лет, а третью группу – 21 пациент (возраст 64,3 (52,2; 67,1) лет.

Далее с целью определения механизмов формирования послеоперационных путей оттока, гипотензивного эффекта НГСЭ, а также влияния на это исходного состояния пациентов был проведен сравнительный анализ полученных результатов на всех этапах пред- и послеоперационного периода в трёх группах: с оптимальным

гипотензивным эффектом НГСЭ (группа 1), с условным гипотензивным эффектом НГСЭ (группа 2) и отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ (группа 3). Состав пациентов данных групп был полностью сопоставим с группами, сформированными через 12 месяцев после НГСЭ, то есть применялся ретроспективный метод анализа результатов (рисунок 3), полученных в ходе проведённого проспективного исследования (рисунок 2).

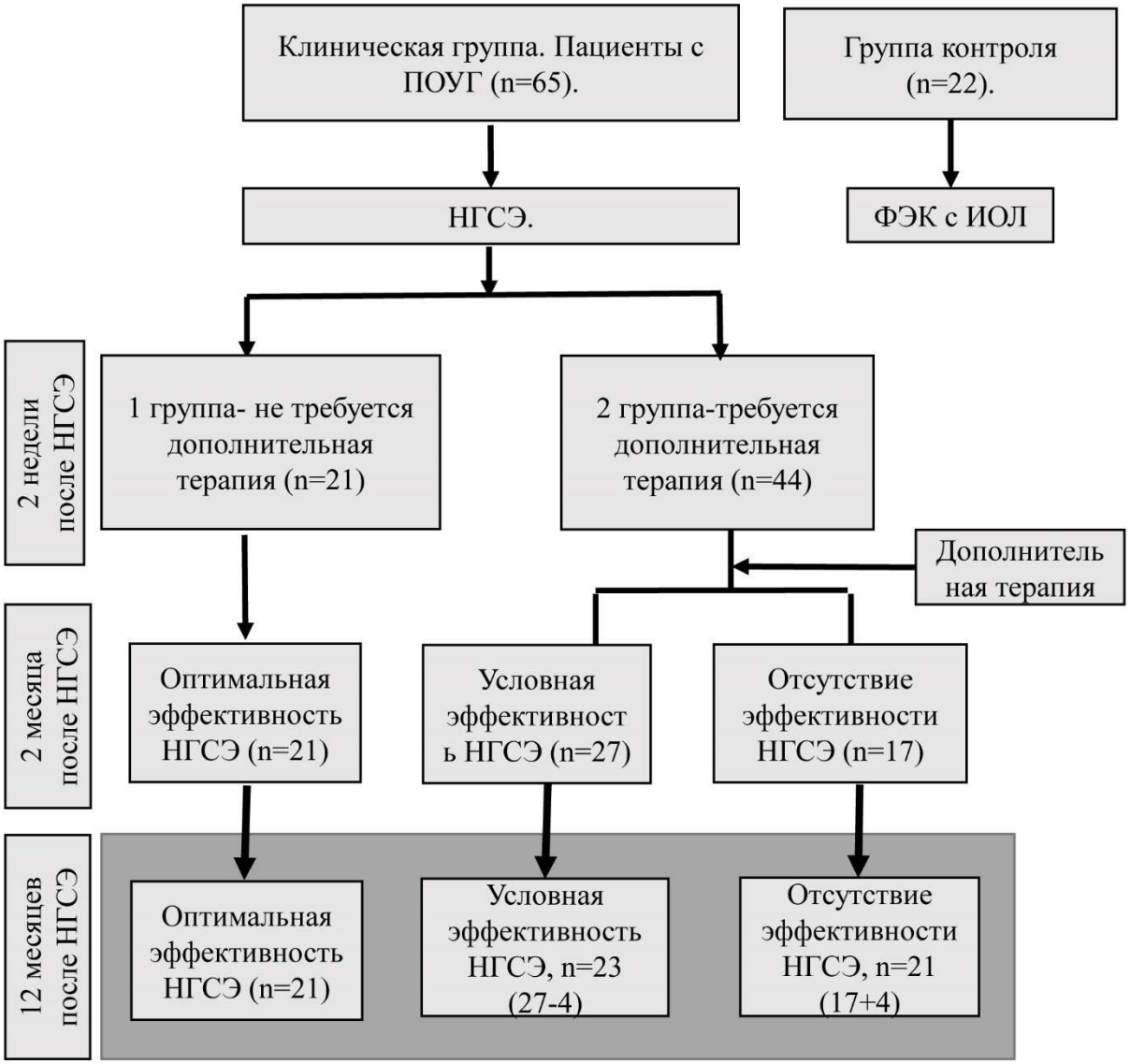

Рисунок 2. Дизайн проспективного исследования

Методика проведения анализа полученных результатов

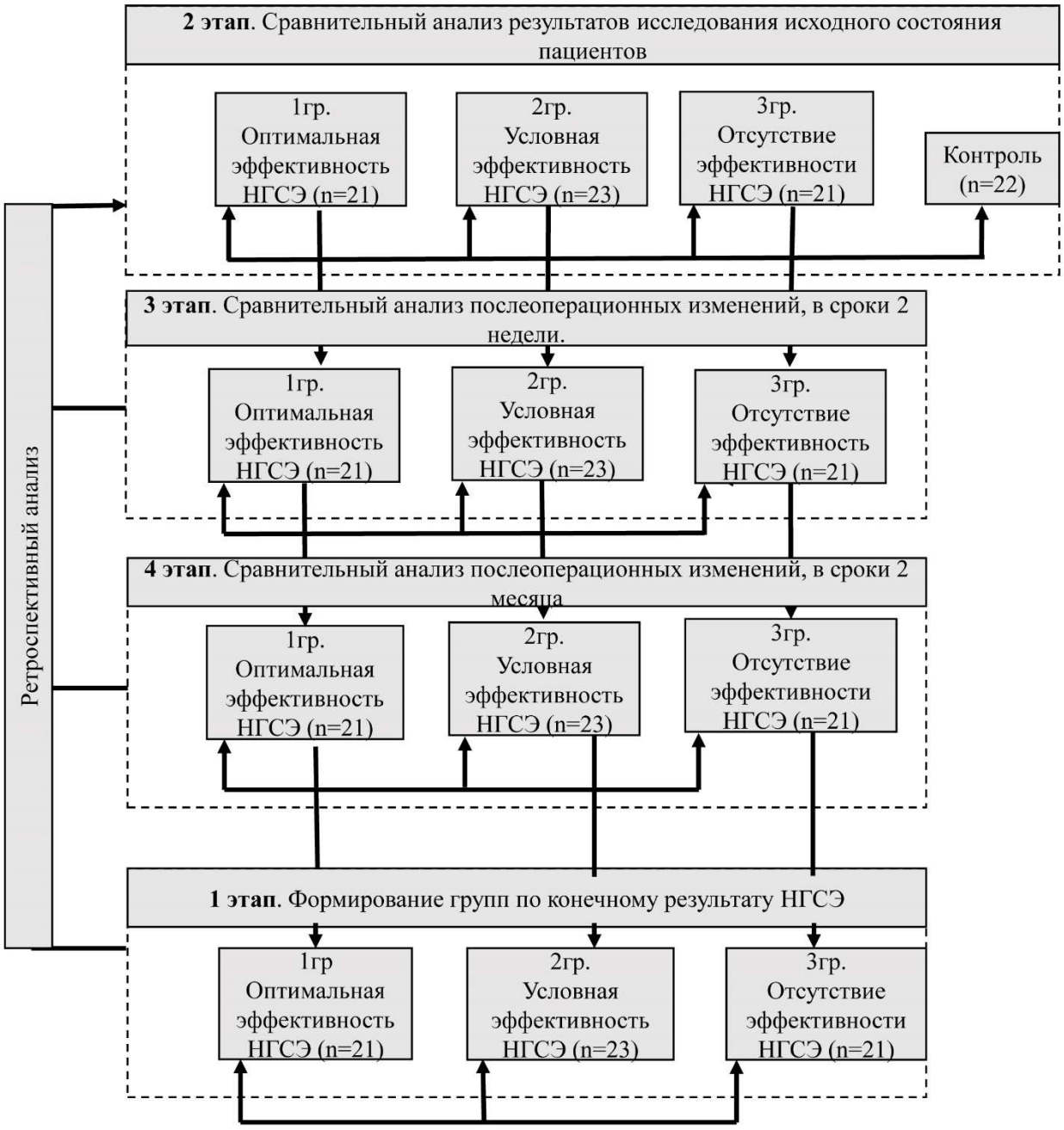

Рисунок 3. Методика проведения анализа полученных результатов

Статистические методы обработки результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования проведён с применением компьютерной программы Statistica. Расчеты проведены совместно с кафедрой педагогических и информационных технологий Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обработка результатов исследований была проведена с применением различных статистических методов – были использованы: описательная статистика, критерии сравнения, корреляционный анализ и метод многомерного дискриминантного анализа.

Применение тех или методов и критериев зависело от вида данных (количественные или качественные признаки), от нормальности их распределения, количества пациентов по группам и т. д. [57, 50, 49].

Нормальность распределения определяли по критериям согласия Шапиро-Уилки ($n<50$) или Колмогорова-Смирнова ($n>50$) [49]. Статистическую значимость различий считали при уровне $p\leq0,05$.

В связи со значительной девиацией полученных результатов анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости проводился с применением способа построения линейных графиков нескольких переменных в программе Statistica.

Глава 3.
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ

3.1. Структурно-функциональные изменения органа зрения и концентрации РБ на этапах пред- и послеоперационного исследования пациентов с ПОУГ

Сравнительный анализ исходного состояния пациентов клинической группы (n=65) с ПОУГ и лиц группы контроля (n=22) позволил установить значимые различия по уровню ВГД, степени выраженности глаукомных изменений нейроретинальной ткани, степени выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, а также уровня содержания регуляторных белков в слезе и влаге передней камеры глаза.

Установлено, что исходный уровень ВГД (IOPg) у пациентов с ПОУГ варьировал от 17,1 до 38,5 мм рт. ст., в среднем составил 20,1 (15,1;27,6) мм рт. ст., что достоверно превышало значения показателей лиц группы контроля (15,8 (10,5;18,75) мм рт. ст.), p = 0,01.

Средняя толщина СНВС у больных с ПОУГ составила 72,5 (65,0;84,0) μm, что на 24% было ниже показателей лиц группы контроля и свидетельствовало о наличии развитой стадии глаукомного процесса у пациентов клинической группы.

У больных клинической группы перед хирургическим лечением максимальная степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы составила 3 балла. При оценке внутригруппового распределения пациентов с ПОУГ установлено, что преобладала воспалительная реакция, оцениваемая в 2 балла (у 67% пациентов). У 31% пациентов состояние конъюнктивы соответствовало 3 баллам и лишь в 2% наблюдалась слабая степень воспалительной конъюнктивальной реакции, оцениваемая в 0-1 балл по

разработанной шкале (глава 2). У пациентов контрольной группы в 85% случаев состояние конъюнктивы соответствовало 0-1 баллам, и не было выявлено ни одного пациента с суммарной оценкой степени выраженности воспалительной реакции конъюнктивы свыше 2 баллов (рисунок 4).

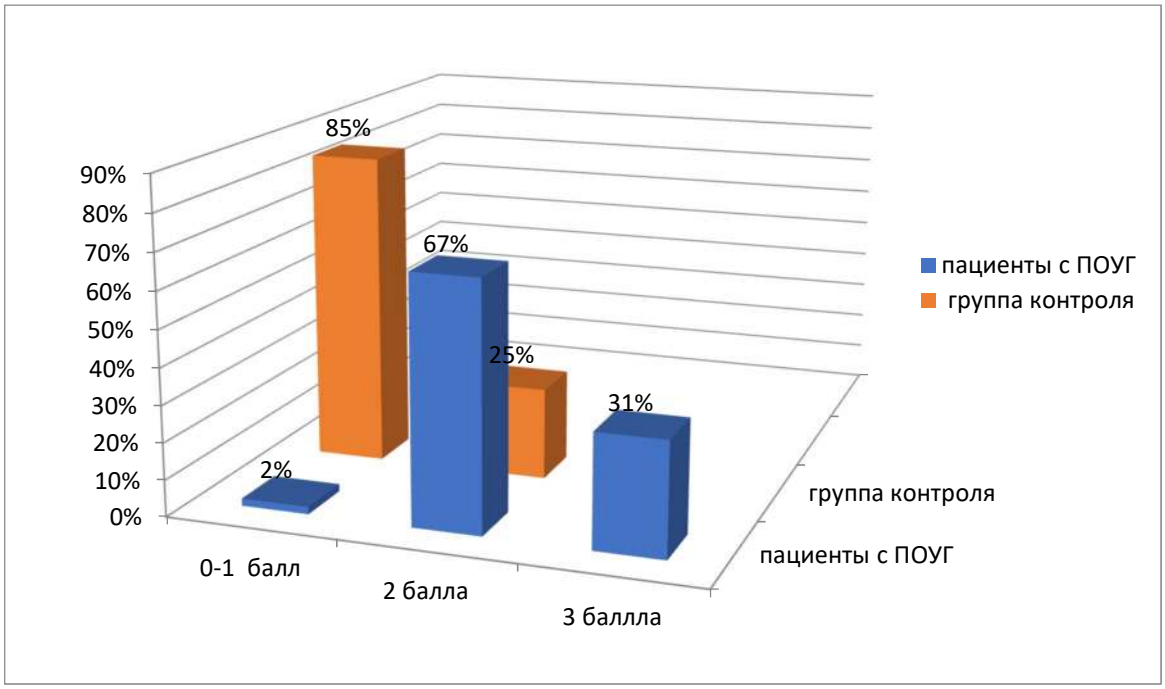

Рисунок 4. Распределение пациентов с ПОУГ в зависимости от исходной степени воспалительной реакции конъюнктивы.

Ось абсцисс – степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

При сравнительном анализе исходных концентраций регуляторных белков и цитокинов в слёзной жидкости и во влаге передней камеры выявлены принципиальные отличия показателей пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2 – Концентрация биологически активных молекул во влаге передней камеры и в слёзной жидкости пациентов с ПОУГ

Показатель	Клиническая группа, Медиана IQR	Группа контроля, Медиана IQR	Манна-Уитни, p

MMP-9 вл. (исх.), нг/мл	1,12 0,18-3,27	1,5 1,44-1,69	p >0,05
TGF-β вл. (исх.), пг/мл	320,0 194,2-385,4	0 0,0-0,0	p= 0,001
MMP-9 сл. (исх.), нг/мл	15,6 7,6-26,8	21,35 16,8-24,0	p>0,05
TGF-β сл. (исх.), пг/мл	49,3 0,0-82,2	0 0,0-0,0	p= 0,001
VEGF A сл. (исх.), пг/мл	704,0 432,0-818,0	186 170,1-216,0	p=0,001
ИЛ-6 сл. (исх.), пг/мл	29,4 23,2-31,0	12,2 11,8 – 13,4	p=0,001
ИЛ-8 сл. (исх.), пг/мл	287,0 179,8-375,2	37,9 30,1 – 44,8	p= 0,001

У пациентов с глаукомой установлена значительная вариабельность показателей содержания исследуемых РБ от минимальных до высоких значений как в слезе, так и во влаге передней камеры.

Важным, на наш взгляд, является результат исследования концентрации TGF-β, который у лиц группы контроля был ниже чувствительности метода определения как в слёзной жидкости, так и во влаге передней камеры. В то же время, у больных клинической группы данный регуляторный белок присутствовал во всех исследуемых биологических жидкостях, при этом во влаге передней камеры определялся в высоких концентрациях.

Кроме того, у пациентов с ПОУГ средние показатели цитокинов и РБ, обладающих провоспалительной, проангиогенной и пролимфангиогенной активностью (ИЛ-6,8; VEGF A 121 и 165) в слезе, достоверно превышали соответствующие показатели лиц группы контроля.

У пациентов с ПОУГ широкий диапазон показателей, характеризующих реакцию конъюнктивы, а также уровни РБ в слезе и передней камере глаза могут

свидетельствовать о неоднородности клинической группы по степени исходной воспалительной реакции глаза. Значимые различия с группой контроля можно объяснить наличием хронических дегенеративных и ишемических процессов, сопутствующих глаукоме. Также нельзя исключить патологическое воздействие лекарственных препаратов местного действия, применяемых пациентами для снижения ВГД.

Исследование пациентов через 2 недели после НГСЭ позволило установить, что в результате хирургического вмешательства был достигнут гипотензивный эффект разной степени выраженности: у 48% пациентов клинической группы был достигнут уровень ВГД (IOPg) ниже 16 мм. рт. ст, в 37% случаев 16-19 мм рт. ст. и у 15% прооперированных больных внутриглазное давление было в пределах 20-23 мм рт. ст.

Оценка степени воспалительной реакции больных клинической группы показала значимые различия в состоянии конъюнктивы в раннем послеоперационном периоде. У 48% пациентов отмечалось усиление гиперемии конъюнктивы, появление петехиальных кровоизлияний и штопорообразного хода сосудов. В 12% случаев дополнительно визуализировались сосудистые шунты (рисунок 5).

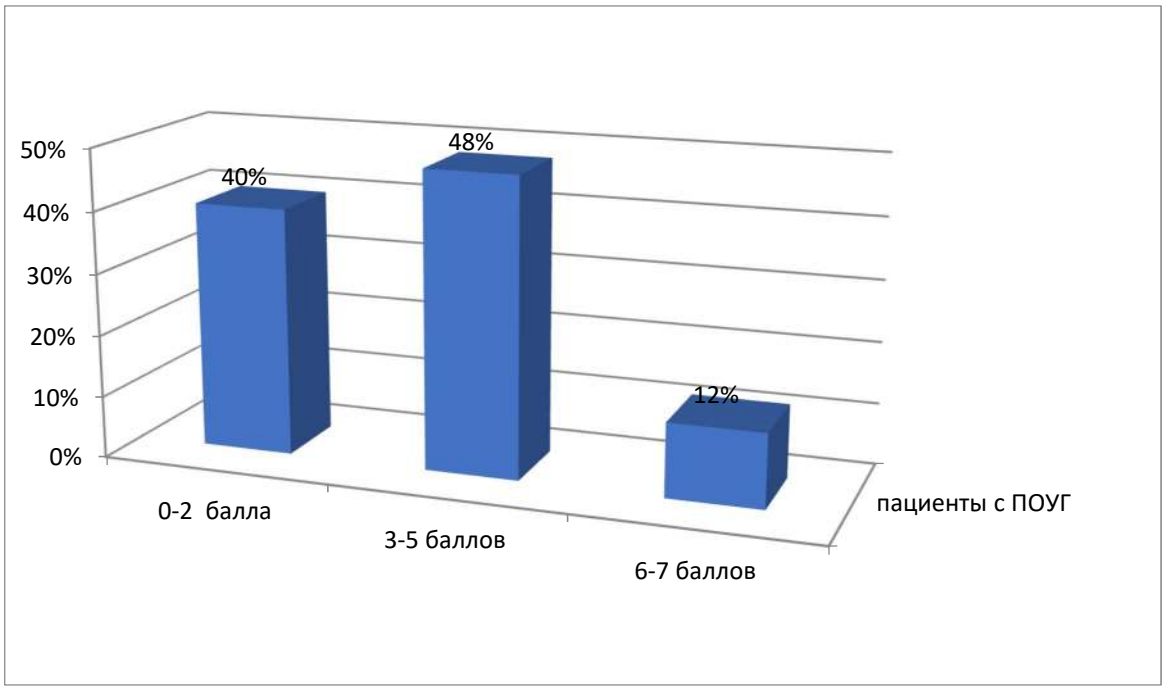

Рисунок 5. Распределение пациентов клинической группы по степени воспалительной реакции конъюнктивы через 2 недели после НГСЭ.
Ось абсцисс – степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

По данным УБМ/ОКТ, у 39% пациентов клинической группы внеклеточный матрикс (ВКМ) в области ФП был рыхлым, разреженным, ФП были оптимально функциональны (4-5 баллов). У 26% прооперированных больных содержимое ФП было представлено сочетанием рыхлого и жёсткого ВКМ (ФП функциональные, частично отграниченные рубцом), а в 35% случаев основу ФП составлял жёсткий ВКМ (нефункциональные, рубцово-отграниченные ФП (1-2 балла)) (рисунок 6).

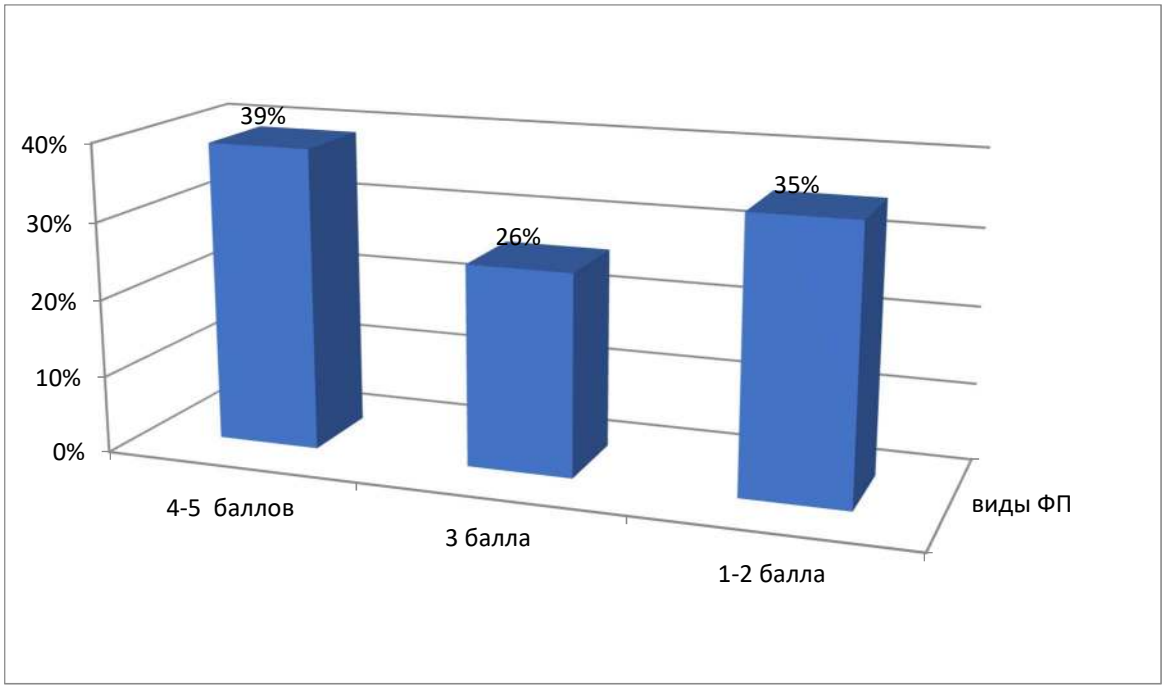

Рисунок 6. Распределение пациентов клинической группы в зависимости от типа ФП по данным УБМ/ОКТ через 2 недели после НГСЭ.
Ось абсцисс – типы ФП, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

Анализ содержания РБ в слёзной жидкости у пациентов клинической группы также выявил значительные девиации исследуемых показателей, представленные на гистограммах:

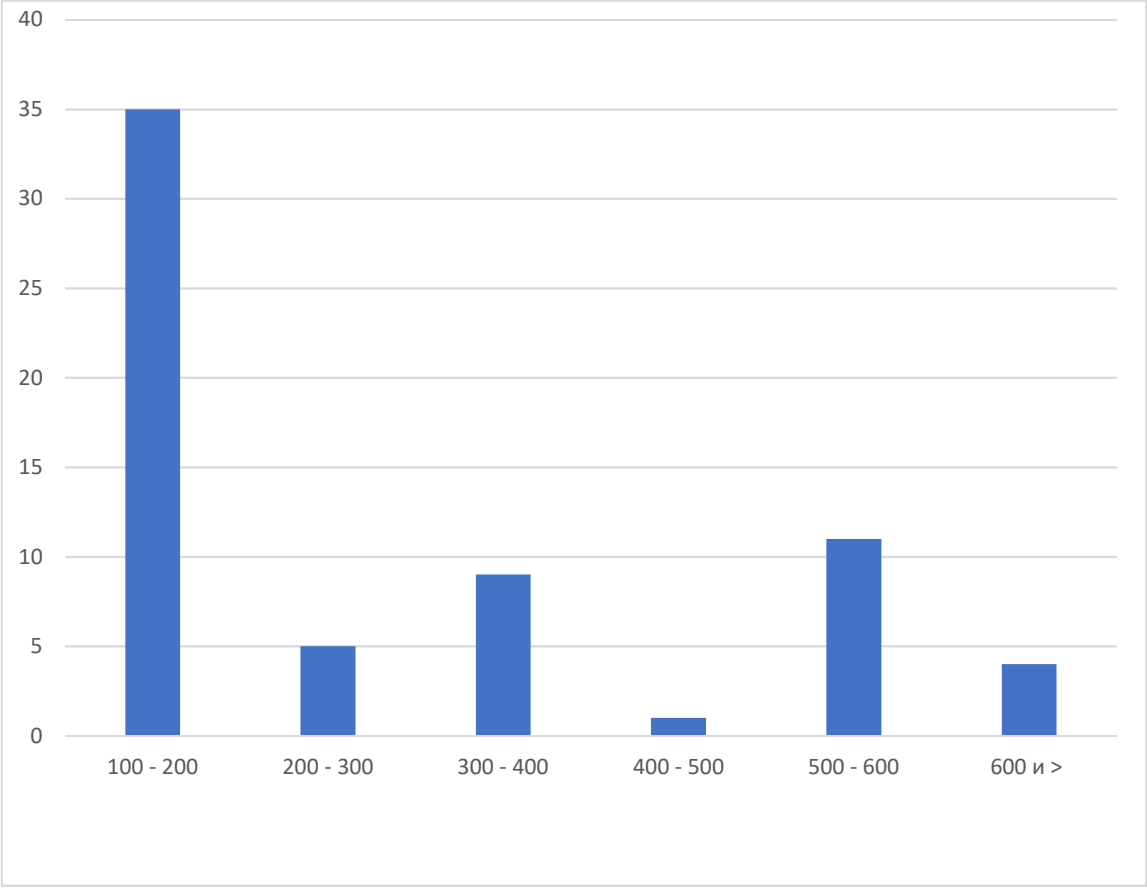

Рисунок 7. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня TGF-β в слезе через 2 недели после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень TGF-β в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

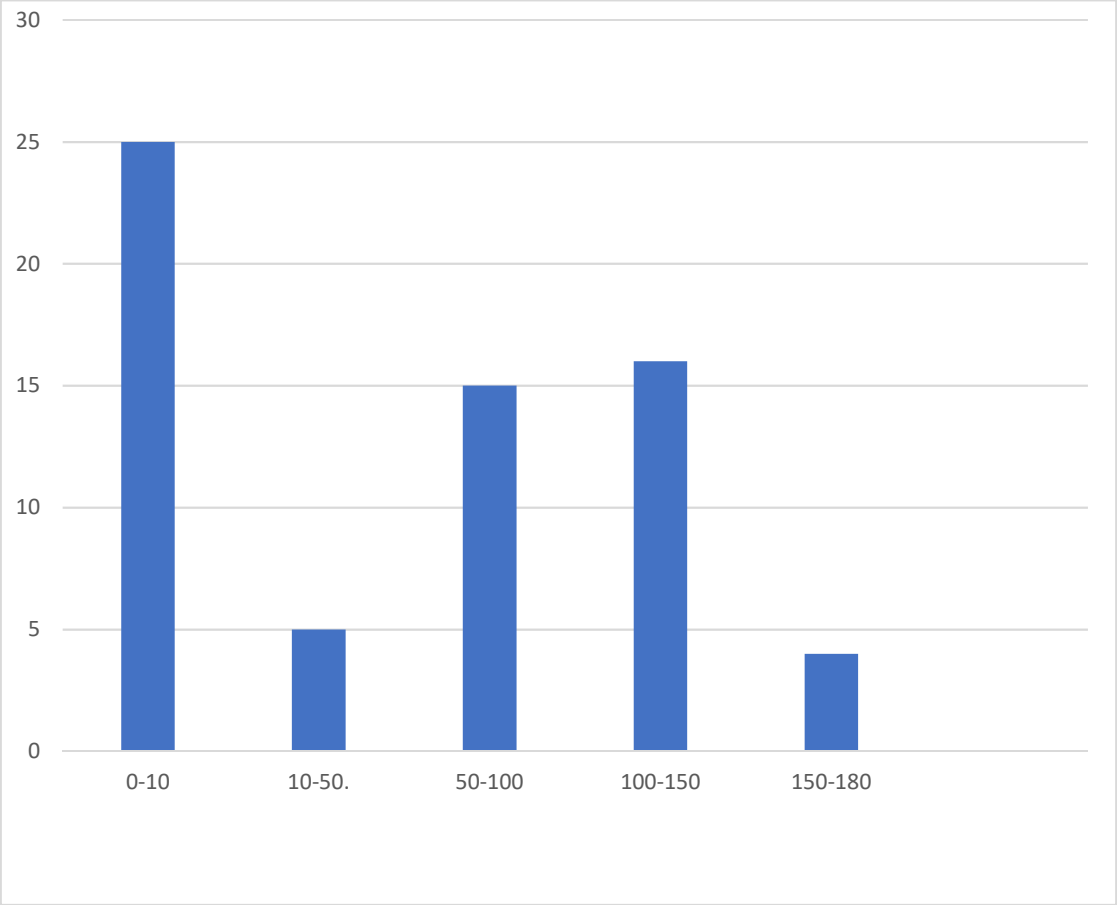

Рисунок 8. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня ММР-9 в слезе через 2 недели после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень ММР-9 в слезе, нг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

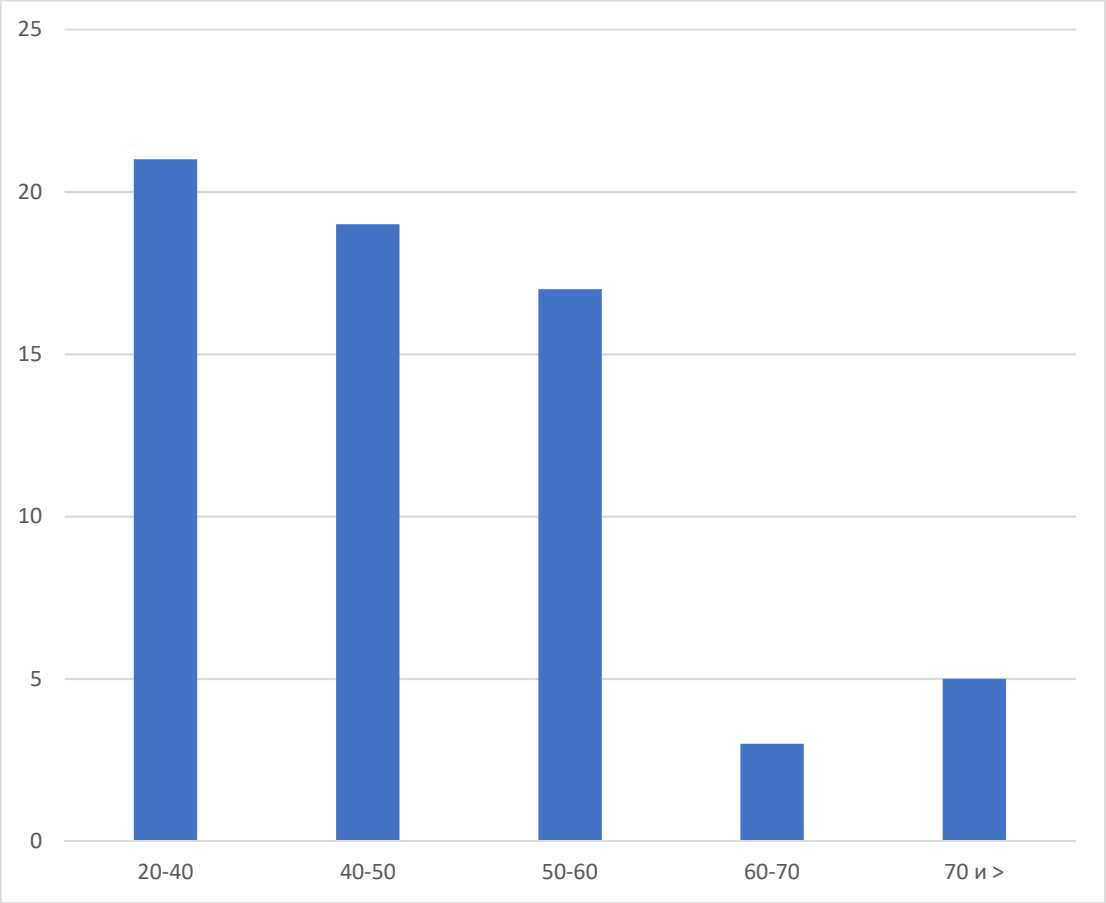

Рисунок 9. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня ИЛ-6 в слезе через 2 недели после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень ИЛ-6 в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

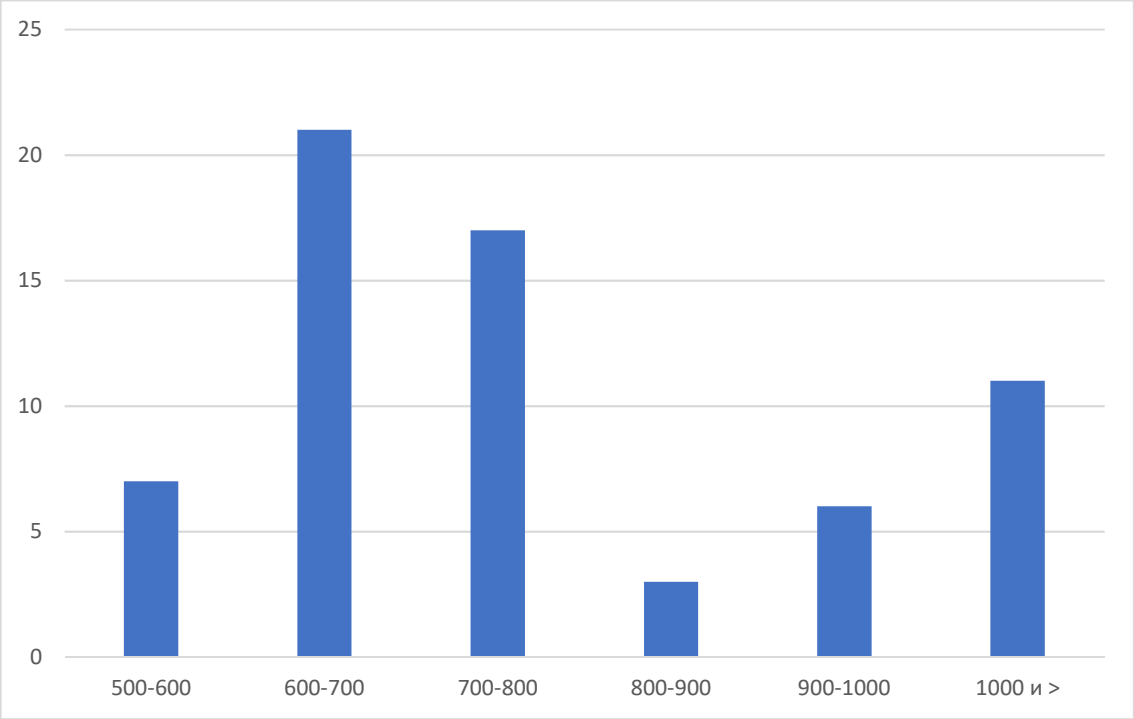

Рисунок 10. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня ИЛ-8 в слезе через 2 недели после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень ИЛ-8 в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

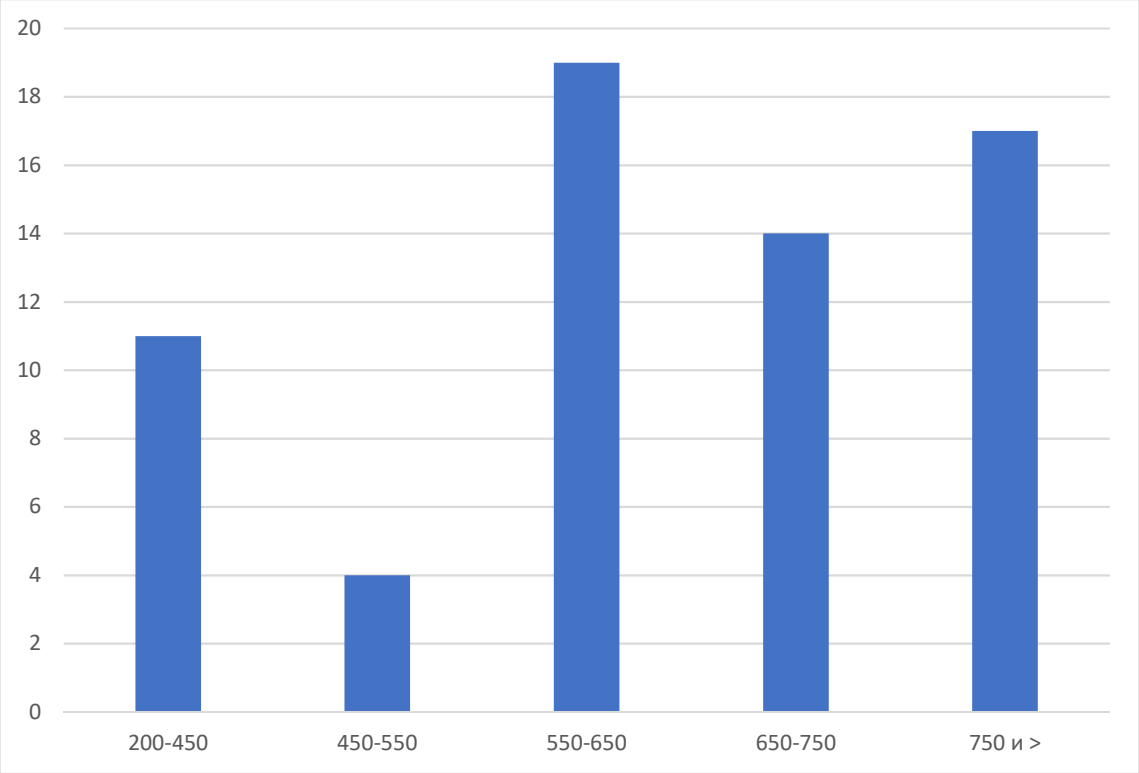

Рисунок 11. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня VEGF A 121 и 165 в слезе через 2 недели после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень VEGF A 121 и 165 в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

В связи с тем, что у 1/3 пациентов клинической группы спустя 2 недели после НГСЭ наблюдалась адекватная реакция на хирургическую травму: степень воспалительной реакции конъюнктивы не превышала 2 баллов, ФП были оптимально функциональны с разреженным ВКМ по данным УБМ/ОКТ, был достигнут уровень ВГД ниже 16 мм рт. ст., в этих случаях показания к проведению дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии отсутствовали. Пациенты продолжали инстилляционную противовоспалительную терапию согласно утверждённым МЗ РФ клиническим рекомендациям до одного месяца после операции.

У остальных пациентов выявлен неадекватный тип реакции на хирургическое вмешательство, который характеризовался степенью воспалительной реакции конъюнктивы, превышающей 3 балла, уплотнением ВКМ в области ФП по данным УБМ/ОКТ, наличием локальных склероконъюнктивальных сращений, что в целом обусловливало повышение ВГД выше 16 мм рт. ст. Это послужило показанием к назначению дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии (глава 2).

Через 2 месяца при обследовании всех прооперированных пациентов было установлено следующее: уровень ВГД в среднем составил 18,4 (16,7; 21,6) мм рт. ст. и умеренно превышал значения группы контроля (15,8 (10,5;18,75) мм рт. ст.) при этом индивиуальные значения этого показателя у пациентов с ПОУГ варьировали от 14, 0 до 27,6 мм рт. ст., что указывало на значимые различия гипотензивного эффекта НГСЭ.

В 68% случаев ВГД было нормализовано (IOPg≤ 16 мм рт. ст.), степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы не превышала 2 баллов, пути оттока были функциональны. В 9% случаев ВГД превышало толерантный уровень, но не выходило за пределы среднестатистической нормы (IOPg >16, но ≤ 21 мм рт. ст.) и у 23% больных отмечалась клинически значимая офтальмогипертензия.

Несмотря на проводимую противовоспалительную и антифиброзную терапию, у 23% пациентов клинической группы спустя 2 месяца после НГСЭ уровень ВГД был выше 21 мм рт. ст., вновь созданные в ходе антиглаукомной операции пути оттока были нефункциональны, по данным УБМ/ОКТ основу ФП составлял жёсткий ВКМ, что с принятых позиций лечения глаукомы потребовало назначения местной инстилляционной гипотензивной терапии.

Через 2 месяца после НГСЭ сохранялась высокая вариабельность уровня всех исследуемых РБ и цитокинов (рисунок 12).

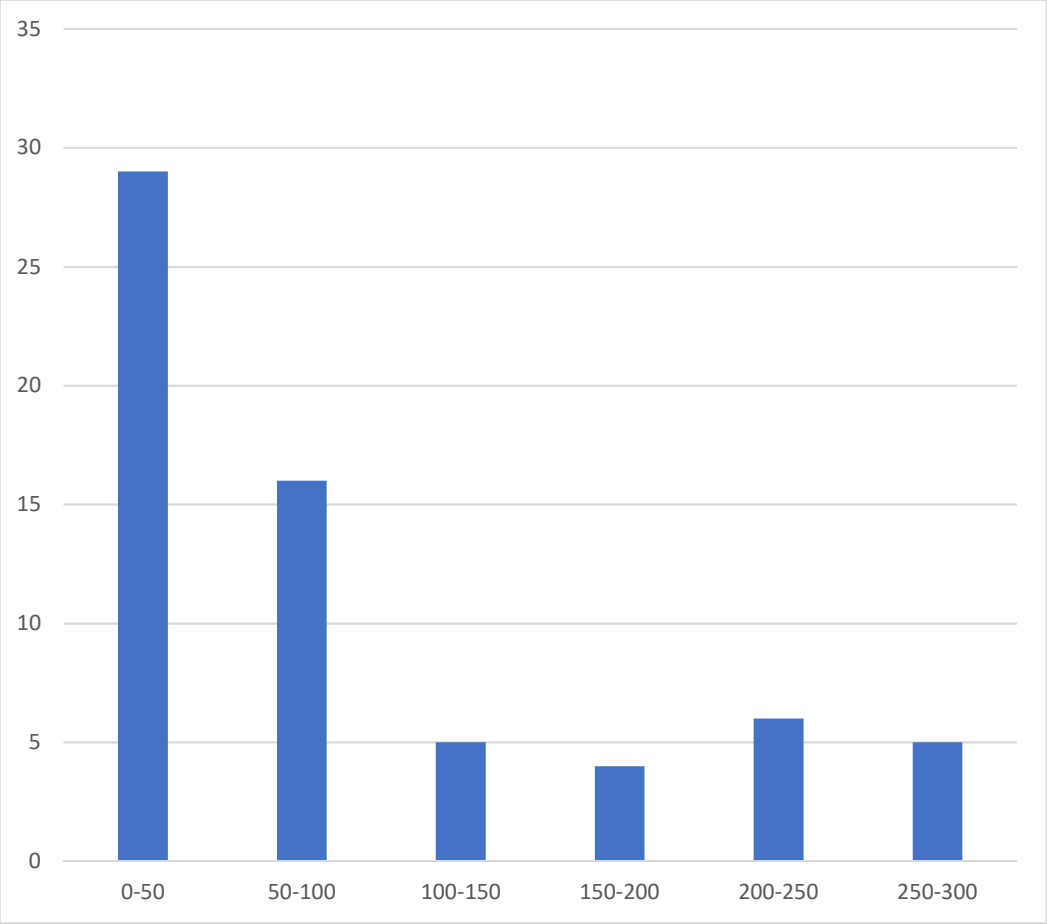

Рисунок 12. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня TGF-β в слезе через 2 месяца после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень TGF-β в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

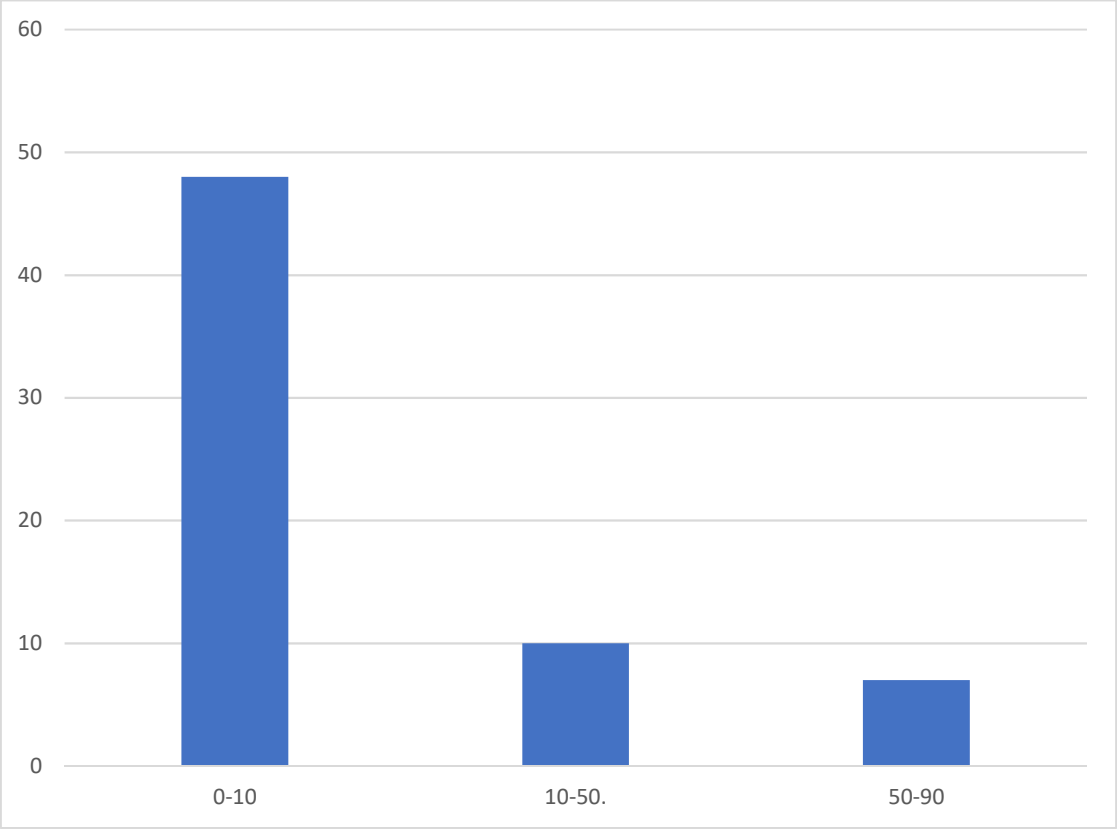

Рисунок 13. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня ММР-9 в слезе через 2 месяца после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень ММР-9 в слезе, нг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

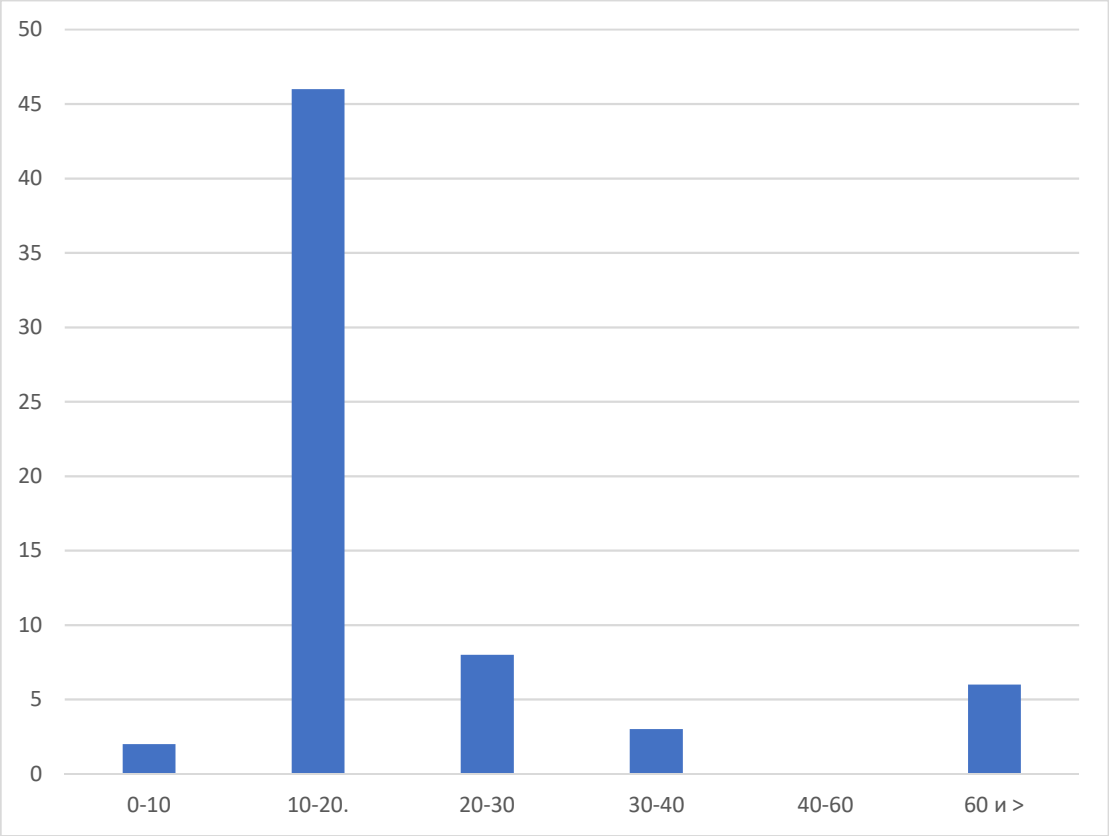

Рисунок 14. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня ИЛ-6 в слезе через 2 месяца после НГСЭ.

Ось абсцисс – уровень ИЛ-6 в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

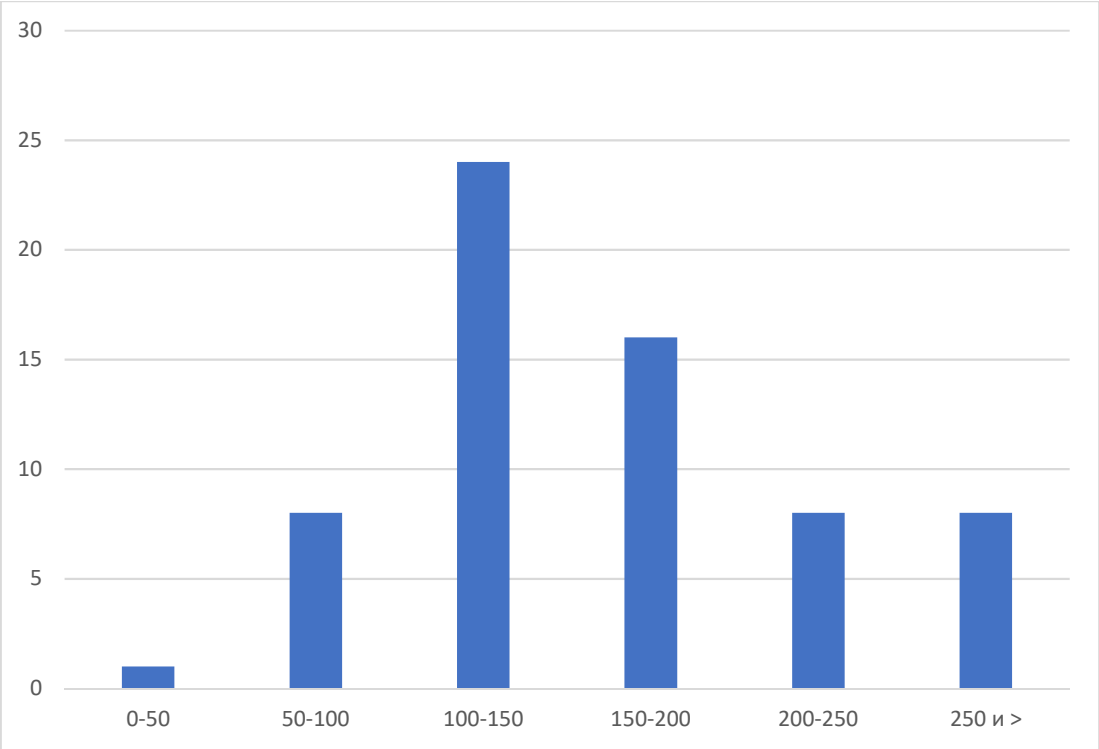

Рисунок 15. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня ИЛ-8 в слезе через 2 месяца после НГСЭ.
Ось абсцисс – уровень ИЛ-8 в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

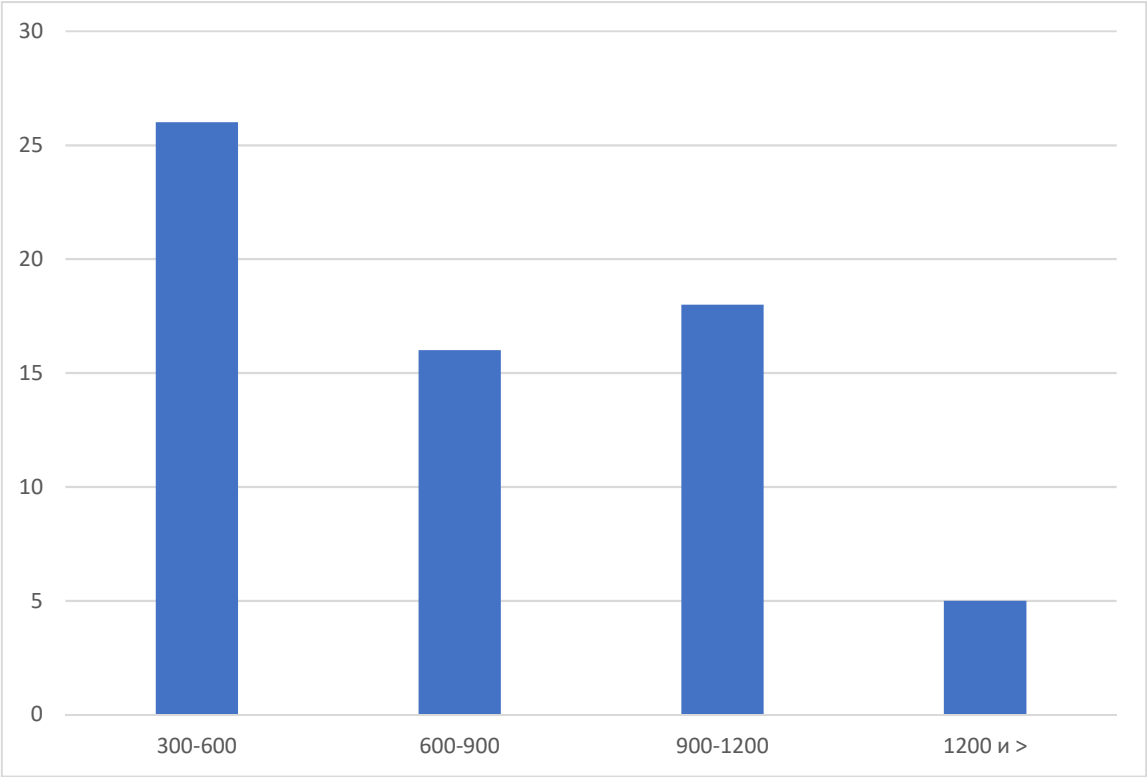

Рисунок 16. Гистограмма распределения пациентов с ПОУГ в зависимости от уровня VEGF A 121 и 165 в слезе через 2 месяца после НГСЭ.
Ось абсцисс – уровень VEGF A 121 и 165 в слезе, пг/мл.; ось ординат – количество пациентов.

Через 12 месяцев наблюдения распределение пациентов в зависимости от гипотензивного эффекта НГСЭ, согласно критериям включения, представленным в главе 2, было следующим:

1 группа (n=21) – с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ;

2 группа (n=23) – с условным гипотензивным эффектом НГСЭ;

3 группа (n=21) – с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ.

Таким образом, проспективный анализ исследуемых показателей у пациентов с ПОУГ, прооперированных методом НГСЭ, продемонстрировал

вариабельность исходного состояния, ответной реакции на хирургическую травму от адекватной до неадекватной, различные варианты формирования ВКМ фильтрационных подушек, а также концентрации РБ и цитокинов в исследуемых биологических жидкостях. Это позволило предположить наличие различных механизмов формирования гипотензивного эффекта НГСЭ и послужило обоснованием к применению ретроспективного сравнительного анализа полученных результатов в предоперационном периоде, а также спустя 2 недели и 2 месяца после операции.

3.2 Сравнительный анализ структурно-функциональных характеристик органа зрения и концентрации регуляторных белков у пациентов трёх клинических групп с ПОУГ перед НГСЭ

На данном этапе работы было важно сопоставить исходные характеристики, отражающие степень развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН), ВГД, воспалительной реакции конъюнктивы и концентрации РБ в группах, отличающихся по гипотензивному эффекту НГСЭ.

3.2.1 Структурно-функциональные изменения органа зрения

Выявлено, что средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной зоны у пациентов с глаукомой составляла от 62 до 100 μm: 68,0 μm (63,0; 75,0), 74,0 μm (66,0; 84,0), 73,5 μm (66,0; 84,0) в 1, 2 и 3 группах, соответственно, без статистически значимой разницы между ними (p1 – 2; p1 – 3; p2 – 3 > 0,05), но была достоверно меньше, чем у лиц группы контроля (p1 – 4; p2 – 4; p3 – 4 = 0,001) (таблица 3).

Таблица 3 – Количественная оценка слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС) у больных с первичной открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии

Показатель	Группа 1 (n=21)	Группа 2(n=23)	Группа 3 (n=21)	Группа 4(контроль) n=22	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
Средняя толщина СНВС, µm	68,0 63,0-75,0	74,0 66,0-84,0	73,5 66,0-84,0	95,5 93-102	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,001 p2-3>0,05
Средняя толщина СНВС в верхнем сегменте, µm	70,0 67,0-81,0	75,5 67,0-93,0	72,0 67,0-93,0	98,5 89-101	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,002 p2-3>0,05
Средняя толщина СНВС в нижнем сегменте, µm	68,0 63,0-75,0	73,0 63,0-85,0	71,0 63,0-85,0	99,0 90,0-104,0	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,001 p2-3>0,05

Средняя толщина ГКС, µm	72,9 71,8-77,4	73,5 70,0-79,9	73,5 71,8-89,8	94,2 92,4-99,7	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,001 p2-3>0,05
Средняя толщина ГКС в верхнем сегменте, µm	73,9 71,1-81,1	78,4 70,7-83,2	78,4 71,1-83,2	94,5 92,9-101,9	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,001 p2-3>0,05
Средняя толщина ГКС в нижнем сегменте, µm	72,1 66,9-76,4	73,5 66,9-79,1	73,4 66,9-84,7	96,04 94,2-99,7	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,001 p2-3>0,05
Объём глобальных потерь(GLV), %	22,5 17,3-24,7	20,9 14,3-24,4	17,7 10,8-22,5	2,4 0,4-3,2	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05 P3-4=0,001 p2-3>0,05
Объём фокальных потерь(FLV), %	3,8 3,6-5,9	4,2 3,7-6,2	3,7 3,3-4,2	0,2 0,1-0,2	P1-4=0,001 p1-2>0,05 P2-4=0,001 p1-3>0,05

					P3-4=0,001 p2-3> 0,05

Качественная оценка состояния диска зрительного нерва (ДЗН) показала выраженные сдвиги, аналогичные изменениям у пациентов с глаукомой всех групп – наличие преимущественного истончения СНВС в верхне- или нижне-темпоральных отделах перипапиллярной сетчатки, что соответствовало классификационным критериям развитой стадии заболевания.

Сравнительный анализ характеристик ганглиозного комплекса сетчатки, включающего 3 внутренних слоя – ганглиоциты, их аксоны и дендриты, – установил достоверное снижение его толщины у пациентов с глаукомой на 22,6% в 1 группе и на 22,0% во 2 и 3 группах относительно группы контроля (p1 – 4; p2 – 4; p3 – 4 = 0,001) (таблица 3).

Для оценки дефектов ганглиозного комплекса сетчатки исследовали показатели объёма глобальных (GLV) и фокальных потерь (FLV), которые считаются наиболее значимыми критериями повреждения ганглиоцитов, их дендритов и аксонов. У всех пациентов с ПОУГ они были достоверно повышены – GLV практически в 10 раз, а FLV – в 20 раз относительно показателей группы контроля (таблица 3). Это свидетельствует о существенных изменениях ганглиозного комплекса сетчатки у пациентов 1, 2 и 3 клинических групп, характерных для развитой стадии глаукомного процесса.

Сравнительный анализ данных визометрии и показателей автоматической периметрии представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Изменение показателей остроты зрения и периметрических индексов у пациентов с ПОУГ

Показатели	1 группа (n=21), Медиана IQR	2 группа (n=23),	3 группа ((n=21), Медиана IQR	4 группа (n=22), Медиана IQR	Манна-Уитни, p

		Медиа на IQR			
МКОЗ	0,9 0,5-1,0	0,7 0,5-1,0	0,9 0,6-1,0	0,95 0,95-1,0	P1-4=0,008 p1-2> 0,05 P2-4=0,002 p1-3> 0,05 P3-4=0,02 p2-3> 0,05
MD 10°	2,05 0,55-4,2	1,9 0,4-5,2	1,9 0,4-4,0	-0,7 -1,6-(-0,3)	P1-4=0,001 p1-2> 0,05 P2-4=0,001 p1-3> 0,05 P3-4=0,001 p2-3> 0,05
sLV 10°	2,7 2,1-6,3	5,1 2,0-6,5	2,7 2,0-3,4	1,2 0,9-1,45	P1-4=0,001 p1-2> 0,05 P2-4=0,002 p1-3> 0,05 P3-4=0,002 p2-3> 0,05
MD 30°	6,65 2,0-13,0	6,65 1,35-13,55	3,8 1,3-12,0	-0,95 -1,2-0,0	P1-4=0,001 p1-2> 0,05 P2-4=0,001 p1-3> 0,05 P3-4=0,001 p2-3> 0,05
sLV 30°	4,1 2,2-7,8	5,1 2,0-7,65	2,75 2,2-7,65	1,8 1,55-2,2	P1-4=0,001 p1-2> 0,05 P2-4=0,002 p1-3> 0,05 P3-4=0,001 p2-3> 0,05

Пояснение к таблице:

МКОЗ – максимально корригированная острота зрения

MD – (Mean deviation) – среднее отклонение: общая разница между нормальной чувствительностью (с учётом возраста) и чувствительностью сетчатки у данного пациента.

sLV (corrected loss variance) – корректированная внутригрупповая вариабельность снижения светочувствительности (отражает выраженность очаговых изменений).

Из результатов, представленных в таблице 4, следует, что максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) в трёх клинических группах не имела статистической разницы (p1 – 2; p1 – 3; p2 – 3 > 0,05), и составила 0,9 (0,5;1,0), 0,7

(0,5;1,0) и 0,9 (0,6;1,0) для 1, 2 и 3 групп, но при этом достоверно отличалась от максимально корригированной ОЗ группы контроля (p1 – 4 = 0,008; p2 – 4 = 0,002; p3 – 4 = 0,02). При этом снижение ОЗ зависело от формы глаукомной экскавации зрительного нерва и наблюдалась в случаях выраженного темпорального истончения СНВС и кольца нейроглии в проекции папилломакулярного пучка (таблица 4, рисунок 17).

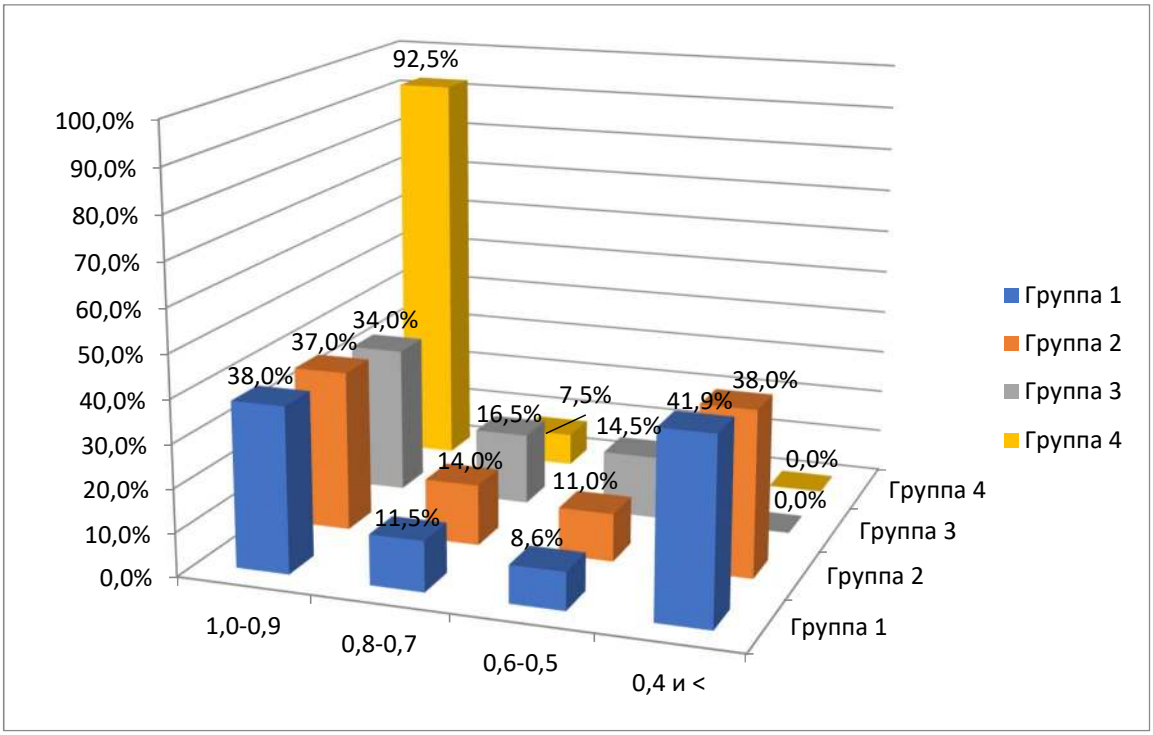

Рисунок 17. Распределение пациентов основной клинической группы и группы контроля в зависимости от уровня максимально корригированной остроты зрения. Ось абсцисс – острота зрения; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных в группе, %.

Анализ данных периметрии показал, что у пациентов с преимущественным сегментарным истончением СНВС в нижне–темпоральном отделе имелись относительные и абсолютные парацентральные скотомы в верхне-носовом квадранте. При значительном истончении СНВС в верхних и нижних отделах перипапиллярной сетчатки у пациентов наблюдалось сужение периферических границ поля зрения на 15-20°. У большинства пациентов отмечались аркуатные

скотомы в проекции зоны Бьерума в верхней половине поля зрения и в области назальной ступеньки с депрессией более 10 дб.

Наиболее информативными критериями, отражающими среднюю потерю светочувствительности и глубину очаговых изменений в поле зрения, являются показатели MD (Mean deviation) и sLV (corrected loss variance). У лиц с глаукомой показатель MD варьировал от 0,5 до 14,1 для области исследования 30°, не имел статистически значимых межгрупповых различий между 1, 2 и 3 группами (p1 – 2; p1 – 3; p2 – 3 > 0,05) (таблица 2), но достоверно отличался от данных группы контроля (p1 – 4; p2 – 4; p3 – 4 = 0,001). При исследовании центрального поля зрения в пределах 10° показатель MD при глаукоме также превышал значения здоровых людей более чем в 2,5 раза. Кроме того, у пациентов с глаукомой выявлена значительная вариабельность показателя sLV, отражающего степень и глубину периметрической депрессии, без статистически значимой разницы между тремя группами (p1 – 2; p1 – 3; p2 – 3 > 0,05). Выявленные периметрические дефекты чётко соответствовали структурным изменениям ДЗН и ганглиозного комплекса сетчатки у пациентов всех трёх групп и носили схожий характер.

3.2.2 Оценка показателей ВГД и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза

Основным фактором риска и единственной доказанной точкой приложения в лечении глаукомы на сегодняшний день является уровень внутриглазного давления (ВГД), степень повышения которого зависит от характера и глубины ретенционных нарушений.

Выявлено, что пациенты с глаукомой с целью снижения ВГД использовали в среднем 2,9 ± 1,1 гипотензивных препаратов (глазные капли) длительностью не менее 3 лет (3,75±0,72). Гипотензивная терапия в группах исследования была стандартизирована (глава 2).

Исследование уровня внутриглазного давления (ВГД) и характеристик резистентности оболочек глаза в предоперационном периоде показало, что

тонометрическое ВГД у больных глаукомой не имело статистически значимых межгрупповых отличий (p1 – 2; p1 – 3; p2 – 3 > 0,05), но превышало значение группы контроля более чем в 1,2 раза (p1 – 4; p2 – 4; p3 – 4 = 0,001) и соответствовало критериям включения в группу исследования – наличие суб/декомпенсированного ВГД на гипотензивной медикаментозной терапии (таблица 5).

Таблица 5 – Изменение показателей внутриглазного давления и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза при ПОУГ

Показатели	Группа 1 (n=21), Медиана IQR	2 группа (n=23), Медиана IQR	3 группа (n=21), Медиана IQR	4 группа (n=22), Медиана IQR	Манна-Уитни, p
ВГД (тонометрич), мм рт. ст.	22,5 22,0-25,0	22,0 20,5-26,0	22,5 21,5-26,0	18,0 16,0-20,0	P1-4=0,001 p1-2> 0,05 P2-4=0,001 p1-3> 0,05 P3-4=0,001 p2-3> 0,05
IOPg, мм. рт. ст	20,5 16,05-27,4	17,1 11,5-28,0	19,9 12,2-27,2	15,8 10,5-18,75	P1-4=0,003 p1-2> 0,05 P2-4= 0,04 p1-3> 0,05 P3-4= 0,04 p2-3>0,05
IOPcc, мм. рт. ст	21,7 16,25-30,25	18,9 14,05-30,05	18,4 14,5-29,2	15,9 13,8-16,7	P1-4=0,002 p1-2> 0,05 P2-4=0,04 p1-3> 0,05

					P3-4=0,04 p2-3> 0,05
СН	8,7 7,3-9,3	8,5 6,75-8,95	8,6 7,1-9,1	10,2 9,55-11,4	P1-4=0,001 p1-2> 0,05 P2-4=0,001 p1-3> 0,05 P3-4=0,001 p2-3> 0,05

Подобные соотношения сохранялись и при проведении сравнительного анализа роговично-компенсированного и истинного внутриглазного давления. Данные показатели у пациентов с глаукомой превышали значения группы контроля более чем в 1,15 раз во всех клинических группах.

Медианные значения корнеального гистерезиса, отражающего не только вязкоэластические свойства роговицы, но и их взаимосвязь с индивидуальным уровнем офтальмотонуса, во всех четырёх клинических группах находились в референтных пределах. Однако при глаукоме этот показатель был снижен более чем на 15% по сравнению с группой контроля (p1 – 4; p2 – 4; p3 – 4 = 0,001) и составил 8,7 (7,3; 9,3), 8,5 (6,75;8,95), 8,6 (7,1; 9,1) в 1, 2 и 3 группе соответственно. Это свидетельствовало о том, что имеющийся уровень ВГД для пациентов с глаукомой всех трёх групп не являлся толерантным, что и определило показания к хирургическому гипотензивному лечению.

3.2.3 Оценка степени выраженности исходной воспалительной реакции глаза

На данном этапе работы было предположено, что прогредиентное течение глаукомного нейродегенеративного процесса, наряду с длительной местной гипотензивной медикаментозной терапией, могут закономерно сопровождаться наличием как острого, так и хронического воспалительного процесса с вовлечением не только тканей глазной поверхности, но и внутриглазных структур.

С целью выявления этих изменений была проведена клиническая оценка состояния конъюнктивы.

Оценка состояния конъюнктивы по данным биомикроскопии проводилась с использованием разработанной оценочной шкалы (глава 2).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика исходного состояния глазной поверхности при ПОУГ и в группе контроля

Показатели	1 группа (n=21), Медиана IQR	2 группа (n=23), Медиана IQR	3 группа (n=21), Медиана IQR	4 группа (n=22), Медиана IQR	Манна-Уитни, p
Исходное состояние конъюнктивы, баллы	1,0 0-2,0	1,0 0-2,0	2,0 0-2,0	0 0-1,0	P1-4=0,005 p1-2>0,05 P2-4=0,04 p1-3> 0,05 P3-4=0,002 p2-3>0,05

Медианные значения показателя, характеризующего степень воспалительной реакции глазной поверхности у больных глаукомой, достоверно превышали значения группы контроля (p1 – 4 = 0,005; p2 – 4 = 0,04; p3 – 4 = 0,002) и составили 1,0 (0;2,0), 1,0 (0;2,0) и 2,0 (0;2,0) для 1, 2 и 3 групп.

При том, что статистически достоверных межгрупповых различий выявлено не было (p1 – 2, 1 – 3 и 2 – 3 > 0,05), распределение пациентов с глаукомой по степени выраженности воспалительной реакции конъюнктивы внутри всех клинических групп имело принципиальные различия.

Так, у большинства пациентов групп сравнения наблюдалась умеренная сосудистая инъекция и фолликулярная реакция преимущественно нижнего конъюнктивального свода, а в 3%, 6% и 11% случаев у пациентов 1, 2 и 3 групп, соответственно, визуализировались сосудистые шунты бульбарной конъюнктивы в области верхнего свода. В целом, при оценке степени выраженности

конъюнктивальной реакции перед хирургическим лечением было установлено, что у пациентов с глаукомой преобладала сосудистая реакция в 2 балла (в 72% случаев у пациентов 1 группы; в 67 % – во 2 группе; в 65% – в 3 группе). В первой группе в 26% случаев состояние сосудов конъюнктивы соответствовало 3 баллам, и лишь в 2% наблюдалась слабая степень конъюнктивальной инъекции, оцениваемая в 0-1 балл (рисунок 3). Во второй группе степень воспалительной реакции, соответствующая трём баллам, наблюдалась у 30% пациентов, а в 3 группе – в 33% случаев. Тогда как у пациентов контрольной группы в 85% случаев состояние конъюнктивы соответствовало 0-1 баллам, и не было выявлено ни одного пациента с суммарной оценкой клинического состояния конъюнктивы свыше 2 баллов (рисунок 18).

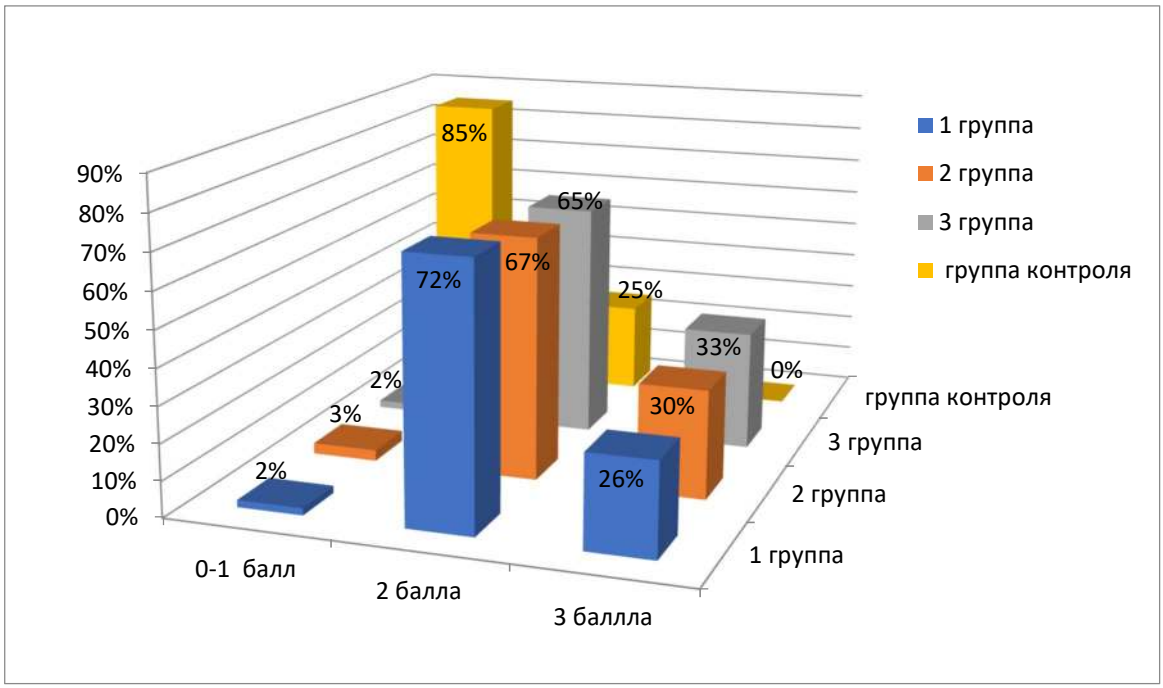

Рисунок 18. Распределение пациентов с ПОУГ в зависимости от степени воспалительной реакции конъюнктивы

Ось абсцисс – степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных в группе, %.

С учётом того, что у больных глаукомой отсутствовали клинические признаки инфекционного воспаления, полученные результаты позволяют говорить о наличии у них хронического асептического воспалительного процесса и явлений

ишемии, признанными характеристиками которых являются изменение калибра, анатомического хода и плотности сосудов, формирование шунтов и кровоизлияний.

3.2.4 Оценка исходного содержания регуляторных белков во влаге передней камеры глаза и слезной жидкости

Сравнительный анализ исходной концентрации регуляторных белков в слёзной жидкости и во влаге передней камеры продемонстрировал характерные для больных глаукомой изменения, представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Концентрация биологически активных молекул во влаге передней камеры и в слёзной жидкости пациентов с ПОУГ

Показатель	1 гр. Медиана IQR	2 гр. Медиана IQR	3 гр. Медиана IQR	4 гр. Медиана IQR	Манна- Уитни, p
MMP-9 вл. (исх.)	0,72 0,13-1,29	2,7 0,9-9,6	0,52 0,12-1,04	1,5 1,44-1,69	p1-2 =0.001p1-4= 0,001 p1-3 >0.05 p2-4 >0.05 p2-3 =0.001 p3-4= 0,001
TGF-β вл. (исх.)	120,0 18,4-255,2	225,3 178,5-321,1	404,1 179,6-563,1	0 0,0-0,0	p1-2 =0.005 p1-4= 0,001 p1-3 =0.001 p2-4= 0,001 p2-3 >0.05 p3-4= 0,001
MMP-9 сл. (исх.)	16,1 6,3-36,3	15,2 0,4-28,2	14,4 3,18-25,8	21,35	p1-2 >0.05 p1-4 >0.05

				16,8-24,0	p1-3 >0.05 p2-4 >0.05 p2-3 >0.05 p_3-4 >0.05
TGF-β сл. (исх.)	9,1 0,0-22,0	36,7 0,0-96,0	107,7 15,7-142,4	0 0,0-0,0	p1-2 >0.05 p1-4= 0,01 p1-3=0.003 p2-4= 0,003 p2-3 =0.02 p3-4= 0,001
VEGF A сл. (исх.)	504,0 452,0-572,0	1018,0 856,0-1409,0	617,0 503,0-709,0	186 170,1-216,0	p1-2 =0.001 p1-3 >0.05 p2-3 =0.001 p1,2,3-4= 0,001
ИЛ-6 сл. (исх.)	23,10 21,3-25,0	32,7 29,3-34,9	32,3 30,0-34,4	12,2 11,8 – 13,4	p1-2 =0.001 p1-3 =0.001 p2-3 >0.05 p1,2,3-4= 0,001
ИЛ-8 сл. (исх.)	182,0 158,3-225,1	211,6 181,4-253,4	461,0 337,2-649,2	37,9 30,1 – 44,8	p1-2 >0.05 p1-3 =0.001 p2-3 =0.001 p1,2,3-4= 0,001

Были установлены (таблица 7) принципиальные различия в исходном содержании TGF-β слезы и влаги передней камеры, а также ИЛ-6,8, VEGF A в слезе пациентов контрольной группы и больных, страдающих глаукомой. Так, в группе контроля уровни провоспалительных цитокинов и сигнального белка, обладающего ангио и лимфогенной активностью, были достоверно ниже концентрации соответствующих регуляторных белков больных ПОУГ в 2-6 раза. TGF-β слезы и влаги передней камеры в группе контроля находился ниже чувствительности метода его определения. В то же время у пациентов с глаукомой

медианные значения TGF-β в камерной влаге составили 120,0 (18,4;255,2); 225,3 (178,5;321,1) и 404,1 (179,6;563,1) для 1, 2 и 3 группы соответственно. При этом наиболее значимые отличия наблюдались между группами с абсолютной эффективностью НГСЭ и отсутствием эффекта от антиглаукомной операции (p=0,001). Также достоверными оказались различия медианных значений концентрации TGF-β влаги для групп с абсолютной и условной эффективностью НГСЭ (p=0,005). Схожая картина наблюдалась и в содержании TGF-β в слёзной жидкости пациентов трёх клинических групп. Так, минимальные значения уровня TGF-β слезы были характерны для группы с абсолютной эффективностью НГСЭ – 9,1 (0,0;22,0), а максимальные – 107,7 (15,7;142,4) – для группы с отсутствием эффекта от НГСЭ. При этом наиболее значимые межгрупповые отличия определены для 1 и 3 групп (p=0,003) и в чуть меньшей степени для 2 и 3 (p =0,02).

Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, в которых было продемонстировано, что пациенты с глаукомой имеют повышенные уровни трансформирующего фактора роста β (TGF-β) во влаге передней камеры и астроцитах реактивного зрительного нерва [107].

В то же время известно, что активация TGF-β способна увеличивать продукцию внеклеточного матрикса (ВКМ) трабекулярной сети, одновременно подавляя секрецию матриксных металлопротеиназ (MMP), отвечающих за деградацию ВКМ [89]. Следовательно, изменения ВКМ в трабекулярной сети, скорее всего, играют роль в повышении сопротивления оттоку водянистой влаги, вызывая подъём внутриглазного давления (ВГД). Изменения в головке зрительного нерва, вызванные TGF-β, могут способствовать деформации аксонов зрительного нерва, вызывая нарушение аксонального транспорта и нейротрофики, приводя к их дегенерации. Кроме того, экспрессия активированного TGF-β в клетках трабекулярной сети и астроцитах головки зрительного нерва может индуцировать высокий уровень ВГД, поддерживая прогредиентный характер течения глаукомного процесса.

Исследование концентрации MMP-9 во влаге передней камеры у больных глаукомой установило максимальные значения исходных концентраций этого

белка у пациентов в группе с условной эффективностью НГСЭ (2,7 (0,9;9,6)). В то время как показатели у пациентов 1 и 3 групп были сопоставимы (p>0,05), были обнаружены достоверные различия в содержании ММР-9 во влаге передней камеры у пациентов 1 и 2 групп, а также 2 и 3 групп (p =0,001).

Иные результаты были получены при исследовании концентраций ММР-9 в слезе – статистически достоверных межгрупповых различий у пациентов с глаукомой и даже с группой контроля определено не было. Следовательно, на основании полученных данных можно предположить, что изменение исходного содержания ММР-9 именно во влаге передней камеры глаза играет важную роль в формировании функциональных путей оттока после НГСЭ.

Далее был проведен анализ содержания в слезной жидкости цитокинов, обладающих ангио- лимфогенной и провоспалительной активностью. Установлено, что исходные концентрации VEGF A 121 и 165 у пациентов 2 группы в 2 раза превышали показатели 1 и 3 групп (p1–2=0,001; p 2–3=0,001). Минимальные значения этого фактора наблюдались в 1 группе (504 (452,0;572,0).

Значения ИЛ-6, являющегося одним из важнейших медиаторов хронического воспаления, были наименьшими в 1 группе (23,1 (21,3;25,0)). Во 2-й и 3-й – сопоставимыми и умеренно повышенными (p2–3 >0,05).

Исходно высокий уровень ИЛ-8 (маркёра острого воспаления) в слезе пациентов 3 группы (461,0 (337,2;649,2)), превышающий в 2 раза медианные значения 1 и 2 групп (p1-3=0,001; p2-3=0,001), вероятно обусловлен выраженными дистрофическими и ишемическими изменениями глазной поверхности, сопутствующими патологическому глаукомному процессу.

Полученные результаты согласуются с результатами Chono I. и соавт. (2018), которые изучали содержание провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры и выявили исходно повышенный уровень ИЛ-8 у пациентов с ПОУГ, псевдоэксфолиативной и неоваскулярной глаукомой, а также представили модель пропорциональных рисков Кокса для определения связи предоперационных уровней цитокинов с послеоперационным исходом трабекулэктомии. При этом

наиболее значимые ассоциации с плохим исходом антиглаукомной операции наблюдались для повышенных уровней IL-8 во влаге передней камеры.

В целом, полученные результаты ещё раз подтверждают роль воспаления и ишемии в патогенезе ПОУГ [90].

Анализ результатов, представленных в таблице 7, показал, что важными факторами, определяющими эффективность НГСЭ, являются выявленные изменения концентрации регуляторных белков преимущественно во влаге передней камеры глаза и, в меньшей степени, девиация их значений в слёзной жидкости, выявленные в предоперационном периоде.

3.2.5. Дискриминантный анализ (ДА) при анализе групп с различной концентрацией регуляторных белков во влаге передней камеры и слёзной жидкости

На следующем этапе исследования был применён дискриминантный анализ, который обеспечивает отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ). Качество выработанных правил оценивается сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице [49].

Таким образом, проведённый дискриминантный анализ позволил выявить набор наиболее информативных показателей, согласно которому анализируемые группы достоверно отличаются, т.е. выявить различия между показателями, характеризующими исходное состояние пациентов в различных группах, и найти именно те признаки, которые в наибольшей степени и определяют эти различия. Дискриминантному анализу подверглись результаты изменения концентрации регуляторных белков во влаге передней камеры и слёзной жидкости в предоперационном периоде у лиц контрольной группы и больных ПОУГ во всех трёх группах сравнения (рисунок 19, таблица 8).

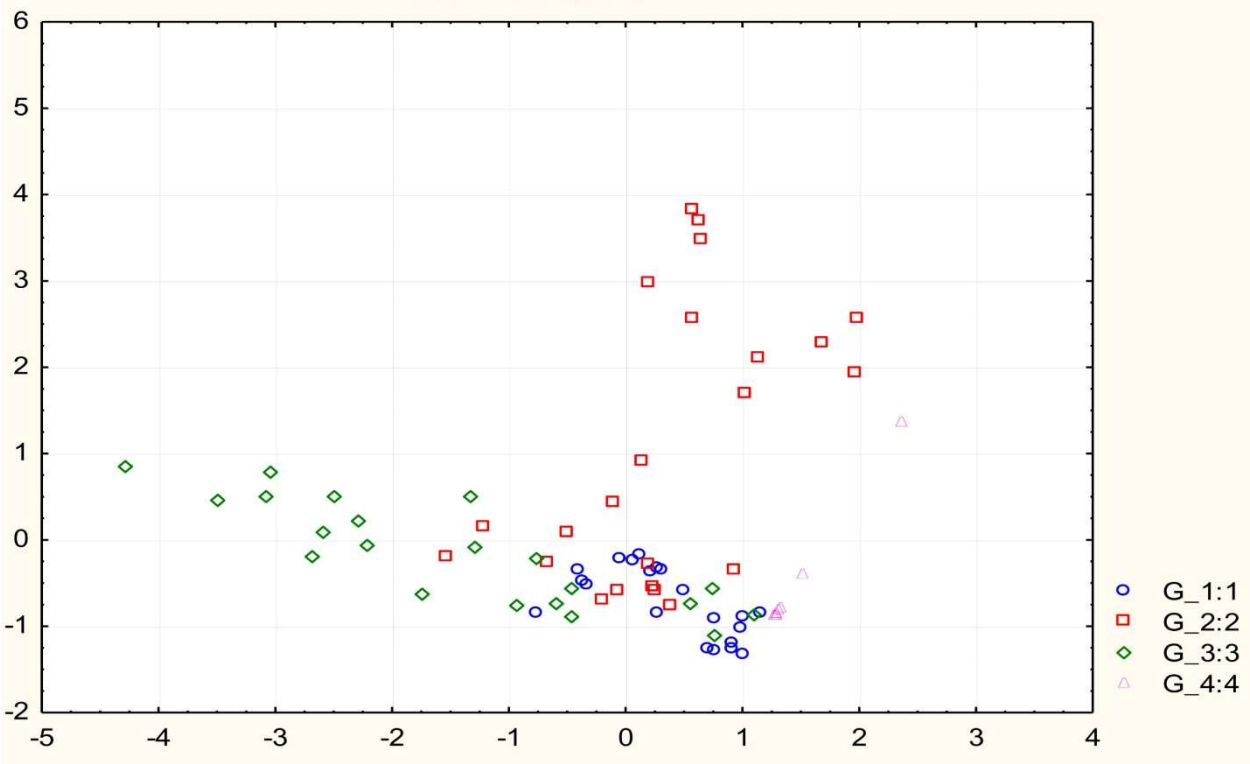

Рисунок 19. Поточечный график распределения больных четырех групп в зависимости от изменения концентрации регуляторных белков у больных с ПОУГ и в группе контроля в предоперационном периоде.

Условные обозначения:

Группа 1(G_1:1) – оптимальный эффект НГСЭ

Группа 2(G_2:2) – условный эффект НГСЭ

Группа 3(G_3:3) – отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ

Группа 4(G_4:4) – группа контроля

Таблица 8 – Квадрат расстояния Махаланобиса между группами изменения концентрации регуляторных белков у больных с ПОУГ в предоперационном периоде

	Квадрат расстояний Mahalanobis				**p-levels**			
№	**G-1**	**G-2**	**G-3**	**G-4**	**G-1**	**G-2**	**G-3**	**G-4**
G-1		3,2	3,77	1,3		0,001	0,001	0,04
G-2	3,2		4,84	3,9	0,001		0,001	0,001
G-3	3,77	4,84		8,48	0,001	0,001		0,001
G-4	1,3	3,9	8,48		0,04	0,001	0,001	

Из рисунка 19 и таблицы 8 следует, что максимальные различия, рассчитанные по квадрату расстояния Махаланобиса, установлены между 3-й группой и группой контроля, между 2-ой и 3-ей, а также между 3-й и 1-ой группами (R^2=8,48, R^2=4,84, R^2=3,77, соответственно). Наименьшие различия по совокупности исследуемых признаков были характерны для больных 1 группы, с абсолютной эффективностью НГСЭ, и лиц, не имеющих глаукому (4 группы) (R^2=1,3).

Наиболее информативными из всех исследуемых признаков, определяющих отличия между пациентами всех четырёх групп, рассчитанными по F-критерию Фишера, были MMP-9 (F=14,7 p=0,001) и TGF-β (F=7,08 p=0,001) во влаге передней камеры (таблица 9), что подтверждает важную роль РБ в морфогенезе вновь созданных в результате НГСЭ путей оттока ВГЖ.

Таблица 9 – Оценка информативности признаков по F- критерию

Показатели	F- критерий	P
MMP-9 влага	14,7	0,001
TGF-β влага	7,08	0,001
TGF-β слеза	3,15	0,03

На следующем этапе с целью дальнейшего выявления механизмов, определяющих влияние исходного состояния пациентов на клиническую эффективность НГСЭ, был проведён попарный дискриминантный анализ исходного содержания регуляторных белков в слезе и влаге передней камеры у пациентов в группах 1-2; 1-3 и 2-3, дополняющий межгрупповой дискриминантный анализ.

Наибольший интерес представляют результаты дискриминантного анализа при сравнении показателей у больных 1 и 3 групп, то есть отражающих исходное состояние больных с абсолютной эффективностью НГСЭ и её отсутствием. Установлено, что наиболее информативным показателем по F-критерию являлась

концентрация ИЛ-8 в слёзной жидкости (F=20,99; p=0,001), также значимыми были показатели уровней TGF-β во влаге передней камеры (F=8,75; p=0,001) и, в меньшей степени, TGF-β в слезе (F=5,83; p=0,001). Это свидетельствовало о решающем значении уровней этих регуляторных белков в выявлении различий между исходным (предоперационным) состоянием реактивности организма у больных с наибольшей лечебной эффективностью НГСЭ и состоянием реактивности у больных с отсутствием эффекта антиглаукомной операции. В совокупности с данными об увеличении содержания этих регуляторных белков в исследуемых жидкостях у больных в 3 группе можно констатировать, что описанные выше изменения, выявленные в дескриптивном и дискриминантном анализах, указывают на ключевую роль провоспалительного ИЛ-8 и профиброгенного TGF-β в механизмах неадекватного рубцевания вновь созданных путей оттока.

Результаты сравнительного попарного дискриминантного анализа исходных показателей больных в группах с абсолютной и условной эффективностью НГСЭ также подтвердили значимость регуляторных белков в морфогенезе вновь созданных путей оттока (группы 1 и 2). Различия по критерию Фишера выявлены в содержании ИЛ-6 (F=21,25; p=0,001), ИЛ-8 (F=7,85; p=0,001), VEGF A слезы (F= 7,12; p=0,001) и TGFβ влаги (F=4,43; p=0,001), а также и в изменении содержания MMP-9 во влаге передней камеры, отвечающего за деградацию компонентов ВКМ (F=2,23; p=0,001).

Попарный дискриминантный многофакторный анализ, включающий исходные концентрации регуляторных белков у пациентов 2 и 3 групп, продемонстрировал наибольшие отличия по VEGF A (F= 18,75; p=0,001) и ИЛ-8 (F=17,13; p=0,001) слезы и, несколько в меньшей степени, по уровню TGF-β слезы (F=6,38; p=0,001) и MMP-9 внгл/влаги (F=5,1 ; p=0,001).

Оценивая в целом полученные данные, следует признать, что НГСЭ у больных в 3 группе, где репаративные процессы характеризуются неадекватным рубцеванием вновь созданных путей оттока ВГЖ, происходит на фоне активации

регуляторных белков, обладающих высокой провоспалительной, ангиогенной и фиброгенной активностью.

3.2.6. Корреляционный анализ изменения концентрации регуляторных белков во влаге передней камеры и слёзной жидкости и, показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние органа зрения

На следующем этапе работы для изучения взаимосвязи и роли изменения концентрации РБ в формировании структурно-функциональных изменений зрительной системы у пациентов с ПОУГ был проведён корреляционный анализ в трёх исследуемых группах и группе контроля.

При проведении корреляционного анализа у пациентов группы контроля установлена сильная положительная взаимозависимость толщины СНВС и комплекса ГКС, отрицательные взаимосвязи толщины СНВС с показателем глобальной потери объёма комплекса ганглиозных клеток сетчатки, периметрическими индексами и ММР-9 слезы. По-видимому, эти результаты отражают физиологические структурно-функциональные взаимоотношения в зрительной системе у пациентов этого возраста (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа показателей пациентов группы контроля

Показатели	GLV, %	ГКС, мкм	MD10º	sLV10º	ММР-9 слезы, нг/мл
СНВС, мкм	-0,8	0,87	-0,66	-0,57	-0,69

Другие корреляционные зависимости выявлены у больных с ПОУГ (таблицы 11,12,13).

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа исходных показателей у больных с оптимальной эффективностью НГСЭ в послеоперационном периоде (у пациентов с ПОУГ 1 группы)

Показатели	GLV, %	FLV, %	ГКС, мкм	MD1 0º	sLV1 0º	MD3 0º	sLV3 0º	MMP9 вл нг/мл	ИЛ8 слезы пг/мл
Степень воспаления конъюнктивы, баллы				0,72	0,73	0,6	0,54	-0,63	
СНВС, мкм	-0,5		0,73						
VEGFA слезы пг/мл	0,76	0,85							0,66

* в таблице указаны только достоверные корреляции с r^2 >0,4

У пациентов 1 группы выявлена закономерная прямая корреляционная зависимость между изменением толщины ганглиозного комплекса сетчатки и показателями толщины СНВС. Иными словами, чем меньше толщина ГКС, тем выраженнее истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, формирующих зрительный нерв. Эта взаимосвязь закономерно отражает патогенетические механизмы формирования глаукомной нейрооптикопатии. Кроме того, выявлена зависимость между степенью воспалительной реакции конъюнктивы и параметрами периметрических индексов, отражающих степень нарушения зрительных функций в виде снижения светочувствительности сетчатки и очаговых изменений полей зрения у пациентов с глаукомой. Эту взаимосвязь можно объяснить с позиций длительности течения глаукомного процесса. Чем

больше у пациента стаж заболевания, тем длительнее инстилляции антиглаукомных препаратов и выраженнее токсико-аллергическое влияние их компонентов (в том числе и консервантов) на глазную поверхность. Обращает на себя внимание отрицательная корреляционная зависимость между степенью воспалительной реакции конъюнктивы и содержанием ММР-9 во влаге передней камеры. В данном случае это свидетельствует о том, что при увеличении степени интенсивности воспалительной реакции конъюнктивы наблюдается более низкое содержание ММР-9 во влаге передней камеры. Возможно, это связано с угнетающим действием провоспалительных факторов (например, TGF-β) на синтез матриксных металлопротеиназ (А). Положительная корреляционная взаимозависимость уровней ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165 слезы может служить подтверждением единого вектора биологического эффекта этих регуляторных белков в реализации умеренной воспалительной и сосудистой реакций.

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа показателей с относительной эффективностью НГСЭ у пациентов с ПОУГ 2 группы

Показатели	GLV, %	FLV, %	ГКС,мкм	MD10°	sLV10°	MD30°	sLV30°	ИЛ8сл., пг/мл
Степень воспаления конъюнктивы, баллы				0,64	0,74	0,65	0,59	
СНВС,мкм			0,78					
VEGF A слезы, пг/мл			0,52					
TGF-β влаги, пг/мл	0,51	0,54						

ИЛ-6 слезы, пг/мл								0,76

* в таблице указаны только достоверные корреляции с r^2 >0,4

Из таблицы 12 видно, что у пациентов с условным эффектом НГСЭ, кроме значимых зависимостей между показателями толщины СНВС и комплекса ГКС, степени воспалительной реакции конъюнктивы и показателей периметрии, встречающихся и у пациентов 1 группы, выявляется прямая корреляционная зависимость между уровнем VEGF A 121 и 165 слезы и толщиной комплекса ГКС, а также положительные взаимосвязи между уровнем TGF-β влаги передней камеры и показателями глобальной и фокальной потери объёма комплекса ганглиозных клеток сетчатки, которые являются отличительными критериями изменений комплекса ГКС, специфичных для глаукомы. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными (А), в которых было обнаружено, что у пациентов с глаукомой наблюдается повышенный уровень TGF-β в астроцитах зрительного нерва. Следовательно, доказана важная роль повышенного уровня TGF-β в патогенезе глаукомы.

Выявленные у пациентов этой группы прямые корреляционные зависимости между уровнем VEGF A 121 и 165 слезы и толщиной комплекса ГКС, а также между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8 в слёзной жидкости могут быть расценены как важные механизмы патогегнеза ПОУГ на фоне усиления активности воспалительного процесса в органе зрения.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа показателей у пациентов с отсутствием эффекта НГСЭ (у пациентов с ПОУГ 3 группы)

Показатели	GLV ,%	ГК См км	MD 10º	sLV 10º	MD 30º	sLV 30º	TGF-β слезы,	TGF-β влаги,	VEGFA сл, пг/мл	ИЛ-6 сл., пг/мл	ИЛ-8 сл, пг/мл

							пг/мл	пг/мл			
Конъюнктива, баллы			0,71	0,74	0,6	0,53					
СНВС, мкм	-0,7	0,72							-0,49		
VEGF слезы, пг/мл								-0,65			0,48
TGF-β влаги, пг/мл		0,64					0,45		-0,65	0,56	-0,54
ИЛ-8 слезы, пг/мл		-0,65						-0,54	0,48		

* в таблице указаны только достоверные корреляции с r^2 >0,4

При проведении корреляционного анализа показателей у пациентов 3 группы также выявлены корреляционные взаимосвязи, отражающие ключевые механизмы патогенеза нейродегенеративного глаукомного процесса, схожие с данными у больных в предыдущих группах (таблица 13). В то же время, у больных в 3 группе установлены отличительные особенности в виде отрицательных корреляционных взаимосвязей между VEGF A 121 и 165 слезы и толщиной СНВС, что свидетельствует о прогрессировании глаукомного процесса и повышении значения изменений уровня регуляторных белков.

В целом, выявленные в ходе корреляционного анализа изменения отражают важные звенья патогенеза ПОУГ, ещё раз подчёркивая роль регуляторных белков в развитии нейродегенеративного процесса и воспалительной реакции в генезе этого заболевания.

Оценивая в целом результаты данного этапа работы, следует признать, что в отличие от других изучаемых структурно-функциональных показателей, были выявлены значимые различия в распределении пациентов по степени интенсивности воспалительного процесса и концентрации регуляторных белков внутри исследуемых групп, что, по-видимому, может иметь значение для построения модели прогностических критериев эффективности НГСЭ.

На основании проведённого исследования была разработана концептуальная схема взаимосвязей исследуемых параметров у больных ПОУГ в предоперационном периоде с клинической эффективностью НГСЭ (рисунок 20).

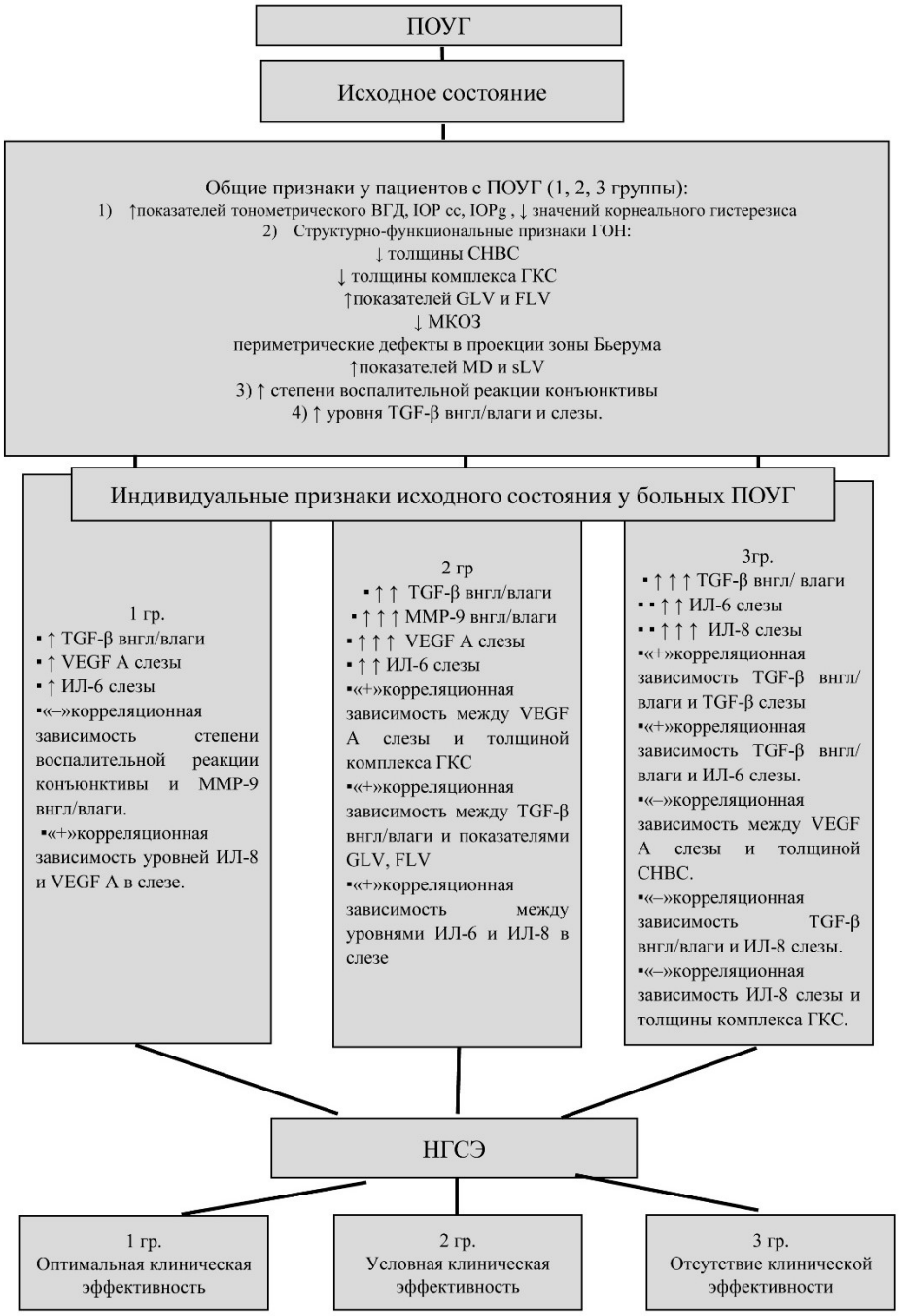

Рисунок 20. Обобщенная схема изменений структурно-функциональных характеристик органа зрения и концентрации регуляторных белков и цитокинов у больных с ПОУГ в предоперационном периоде.

Примечание:

↑ – минимальный уровень регуляторного белка в биологической жидкости;

↑↑ – умеренное повышение уровня регуляторного белка в биологической жидкости;

↑↑↑ – максимальный уровень (пиковое повышение) повышение уровня регуляторного белка в биологической жидкости;
↓ – снижение исследуемого показателя.

Таким образом, результаты, полученные в ходе выполнения данного этапа исследования, позволили установить особенности структурных и функциональных изменений зрительной системы, единые для пациентов всех групп с ПОУГ, а также определить межгрупповые различия по степени выраженности воспалительной реакции глаза, концентрации регуляторных белков и цитокинов и их взаимосвязи с исследуемыми характеристиками органа зрения. Установлено, что:

1. патологические изменения органа зрения у больных с первичной открытоугольной глаукомой характеризуются повышенным ВГД на фоне местной медикаментозной гипотензивной терапии, истончением слоя нервных волокон и ганглиозного комплекса сетчатки, увеличением объёмов глобальных и фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки, а также типичными изменениями в поле зрения, что отличает этих пациентов от группы контроля и свидетельствует о формировании глаукомной оптической нейропатии.
2. Больные с ПОУГ групп, отличающихся клиническим эффектом НГСЭ, характеризовались различной степенью выраженности воспалительной реакции конъюнктивы и уровнем регуляторных белков в биологических жидкостях. Пациенты первой группы, у которых в дальнейшем была достигнута оптимальная гипотензивная эффективность НГСЭ, характеризовались в сравнении с другими больными ПОУГ, минимальной степенью воспалительной реакции конъюнктивы, умеренным увеличением уровня TGF-β внгл/влаги, минимальными исходными концентрациями ИЛ-6 и VEGF A 121 и 165 слезы, а также отрицательной корреляционной зависимостью между степенью воспалительной реакции конъюнктивы и MMP-9 внгл/влаги и положительной корреляционной зависимостью уровней ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165 в слезе.
3. Отличительными особенностями пациентов с условной клинической эффективностью НГСЭ являлись: высокий уровень TGF-β внгл/влаги,

максимальные значения концентрации ММР-9 внгл/влаги и VEGF A 121 и 165 слезы, умеренно повышенные исходные значения уровня ИЛ-6 слезы, положительные корреляционные зависимости между VEGF A 121 и 165 слезы и толщиной комплекса ГКС, между TGF-β внгл/влаги и показателями GLV, FLV, а также между значениями концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 в слезе.

4. Проведённые исследования показали, что ключевыми предоперационными факторами, вероятно определяющими отсутствие эффекта НГСЭ в дальнейшем, являются:

– высокая степень воспалительной реакции конъюнктивы;

– высокий уровень TGF-β во влаге передней камеры глаза и в слёзной жидкости;

– высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в слёзной жидкости;

– наличие отрицательных корреляционных взаимосвязей между VEGF слезы и толщиной СНВС, ИЛ-8 слезы и толщиной комплекса ГКС, а также уровня TGF-β во влаге передней камеры и ИЛ-8 слезы, положительной взаимосвязи TGF-β во влаге передней камеры с TGF-β слезы и ИЛ-6 слезы.

5. На основании корреляционного анализа у пациентов всех групп сравнения с ПОУГ выявлены взаимосвязи структурно-функциональных изменений зрительного анализатора с повышенным уровнем трансформирующего фактора роста β (TGF-β) во влаге передней камеры глаза и слезной жидкости, а также с изменением уровня ИЛ-8 и VEGF A слезы, что указывает на важную роль регуляторных белков в патогенезе формирования глаукомной оптической нейропатии.

6. Наиболее информативными признаками, определяющими отличия всех исследуемых групп по данным дискриминантного анализа, являются ММР-9 и TGF-β во влаге передней камеры, что подтверждает предположение об определяющей роли изменения состава внутриглазной жидкости в морфогенезе вновь созданных путей оттока и гипотензивной эффективности антиглаукомной операции в целом.

Глава 4.
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ И КОНЦЕНТРАЦИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ ПОСЛЕ НГСЭ

В настоящее время доказано, что одним из ключевых патогенетических механизмов, составляющих основу формирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), является нарушение трабекулярного пути оттока внутриглазной жидкости. Именно это становится причиной повышения внутриглазного давления, развития и прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии и прогрессирующего снижения зрительных функций у пациентов с глаукомой. Наиболее распространённым способом борьбы с нарушением гидродинамики глаза у глаукомных больных в случаях, когда медикаментозное лечение неэффективно, является проведение антиглаукомных операций, в результате которых происходит формирование нового, субконъюнктивального пути оттока ВГЖ с образованием фильтрационной «подушки». То есть в ходе НГСЭ с целью снижения ВГД создается сообщение между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством. Проведенные многочисленные исследования показали, что водянистая влага, поступающая в так называемые фильтрационные подушки, далее может выводиться трансконъюнктивально или за счет диффузии через субконъюнктивальные пространства, представляющие собой микроцисты. Вместе с тем, несмотря на тот известный факт, что НГСЭ является одной из наиболее эффективных антиглаукомных операций, часто не происходит формирования оптимально функциональных фильтрационных подушек, наблюдается их кистозное перерождение, формирование обширных склероконъюнктивальных сращений, что приводит к нарушению гидродинамики и стойкому повышению ВГД. В связи с этим изучение закономерностей и механизмов регенераторных процессов, составляющих основу послеоперационного заживления и достижения оптимального структурно-функционального результата, по-прежнему остаётся весьма актуальным.

Процесс заживления ран включает четыре последовательные, но перекрывающиеся по времени фазы: гемостаз (0 – несколько часов после травмы), воспаление (1–3 дня), пролиферация (3–21 день) и ремоделирование (21 день – 1 год) [1]. Известно, что аномальное заживление ран, такое как чрезмерное рубцевание, как правило, связано с пролонгацией фазы воспаления и нарушением процесса перехода к регенерации тканей.

Таким образом, сроки патогенетически обоснованного терапевтического вмешательства, направленного на возможную модификацию репаративного процесса в зоне антиглаукомной операции, ограничены 3-4 неделями послеоперационного периода. В связи с этим, клиническая оценка состояния органа зрения пациентов, прооперированных методом НГСЭ, а также определение концентрации TGF-β, MMP-9, ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF A в слёзной жидкости проводились не только исходно в предоперационном периоде, как было показано в главе 3, но и спустя 2 недели и 2 месяца после антиглаукомной операции. В дальнейшем в течение года пациенты наблюдались в условиях реальной клинической практики.

Как указывалось выше, состоятельность вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги, а также степень стабилизации глаукомного патологического процесса и эффективность НГСЭ в целом оценивались через 12 месяцев после операции.

Все пациенты с учётом критериев эффективности НГСЭ через 12 месяцев после операции были разделены на три группы: 1 группа – с оптимальной гипотензивной эффективностью НГСЭ (n=21), 2 группа – с условной гипотензивной эффективностью НГСЭ (n=23) и 3 группа – с отсутствием эффекта от НГСЭ (n=21).

Как было сказано выше, для определения влияния исходного состояния пациентов на процессы послеоперационного заживления и конечный гипотензивный эффект операции анализ полученных результатов проводился ретроспективно в трёх согласованных группах.

4.1 Закономерности изменения уровня внутриглазного давления у больных с открытоугольной глаукомой в послеоперационном периоде

Сравнительный анализ показателей ВГД позволил установить, что у пациентов 1 группы через 2 недели после НГСЭ (таблица 13, рисунок 21) было достигнуто снижение офтальмотонуса на 39,5% от исходных значений (p=0,001). Далее спустя 2 и 12 месяцев после хирургического лечения показатели ВГД оставались практически на том же уровне: 12,6 (11,3;13,7) мм рт. ст., и 13,1 (11,8;14,9) мм рт. ст. p>0.05, соответственно, что свидетельствовало о наступлении стойкого оптимального гипотензивного эффекта НГСЭ у пациентов 1 клинической группы.

Таблица 14 – Уровень ВГД (IOPg) пациентов с ПОУГ на различных этапах периоперационного периода (Медиана, мм. рт)

Показатели	Группа 1 (n=21), Медиана IQR	2 группа (n=23), Медиана IQR	3 группа (n=21), Медиана IQR	Манна-Уитни, p
IOPg, мм рт ст до операции	20,5 16,05-27,4	17,1 11,5-28,0	19,9 12,2-27,2	p1-2> 0,05 p1-3> 0,05 p2-3>0,05
IOPg, мм рт ст через 2 нед после НГСЭ	12,4* 9,9-14,2	18,5 14,1-22,4	18,6 16,9-20,4	p1-2=0,001 p1-3=0,001 p2-3> 0,05
IOPg, мм рт ст через 2 мес.после НГСЭ	12,6* 11,3-13,7	14,6* 12,0-15,4	16,8 15,9-18,3	p1-2=0,02 p1-3=0,001 p2-3=0,001

IOPg, мм рт ст через 12 мес.после НГСЭ	13,1* 11,8-14,9	15,2* 12,3-15,8	19,7 16,4-21,6	p1-2=0,03 p1-3=0,001 p2-3=0,001

*- p W< 0,01 по сравнению с исходным уровнем ВГД

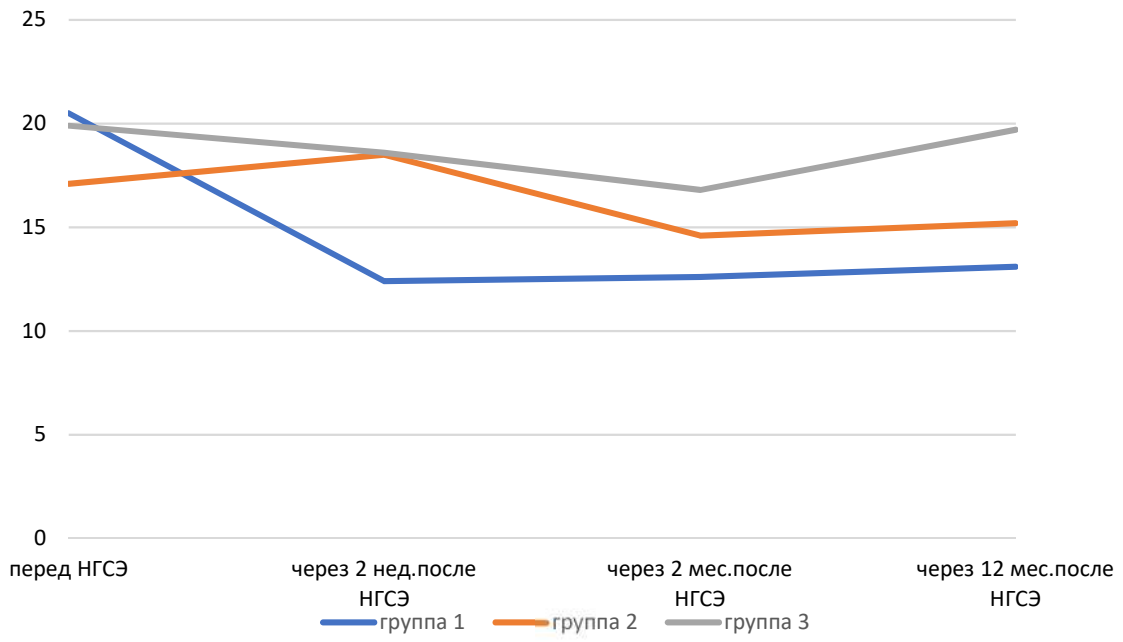

Рисунок 21. Динамика показателя IOPg (Me, мм рт. ст.) в послеоперационном периоде у пациентов трёх клинических групп.
Ось абсцисс – сроки наблюдения после НГСЭ; ось ординат – уровень ВГД (IOPg), мм. рт. ст.

У пациентов 2 и 3 групп через 2 недели после НГСЭ ВГД статистически достоверно превышало значения первой группы (p 1-2,1-3=0,001) на 33% и составило 18,5 (14,1- 22,4) мм рт. ст. и 18,6 (16,9-20,4) мм рт. ст., что явилось показанием к проведению активной терапии (глава 2) для ограничения воспалительной реакции и процессов пролиферации с целью активации оттока внутриглазной влаги по вновь созданным путям.

В результате проведенного лечения у больных 2 клинической группы ко второму месяцу послеоперационного периода был достигнут оптимальный уровень

ВГД, который умеренно превышал значения 1-ой группы (p1-2=0,02) (рисунок 21). Через 12 месяцев ВГД у больных 2 группы было компенсировано без применения дополнительной гипотензивной терапии и составило 15,2 (12,3;15,8) мм рт. ст. Таким образом, гипотензивный эффект НГСЭ у этих пациентов был квалифицирован как стойкий, но обусловленный активной терапией в раннем послеоперационном периоде (так называемый «условный» гипотензивный эффект НГСЭ).

У пациентов 3 группы, несмотря на проводимые в послеоперационном периоде лечебные мероприятия, гипотензивный эффект НГСЭ достигнут не был, что потребовало назначения местной гипотензивной терапии всем пациентам уже в раннем послеоперационном периоде. Несмотря на это, через 2 месяца после антиглаукомной операции уровень ВГД пациентов 3 группы на максимальном гипотензивном медикаментозном режиме был декомпенсирован и составил 16,8 (15,9; 18,3) мм рт. ст., а через 12 месяцев – 19,7 (16,4;21,6) мм рт. ст. При этом у 18% пациентов 3 группы уже через 6 месяцев возникли показания к повторной антиглаукомной операции.

В целом, представленные результаты свидетельствуют о том, что планируемый гипотензивный эффект НГСЭ у больных с ПОУГ был получен у 68% прооперированных пациентов, что соответствует общемировым результатам. Из них, у 21 человека послеоперационное заживление протекало ареактивно (пациенты группы 1), а более чем в половине случаев (23 человека), то есть всем пациентам второй клинической группы для достижения толерантного ВГД потребовалось проведение в послеоперационном периоде активных лечебных мероприятий, направленных на ограничение воспалительных реакций, процессов адгезии и пролиферации. В остальных случаях (у 21 пациента) планируемый гипотензивный эффект антиглаукомной хирургии получен не был, что также совпадает с мировыми статистическими данными. В связи с этим, последующие исследования были направлены на дальнейшее раскрытие патогенетических механизмов, определяющих успех или неуспех антиглаукомной гипотензивной хирургии.

4.2 Оценка воспалительной реакции глаза на этапах послеоперационного периода

Далее проводилось исследование закономерностей формирования и течения воспалительной реакции глаза в ответ на хирургическую травму, степень выраженности которой рассчитывалась по разработанной шкале от 0 до 7 баллов (глава 2).

Сравнительный анализ показал, что у пациентов 1 группы, с оптимальной гипотензивной эффективностью НГСЭ, спустя 2 недели после операции степень воспалительной реакции конъюнктивы, оцениваемая в 1-2 балла, была отмечена в 86% случаев. При этом наблюдалось лишь увеличение диаметра сосудов конъюнктивы верхнего свода слабой и умеренной степени (рисунок 22).

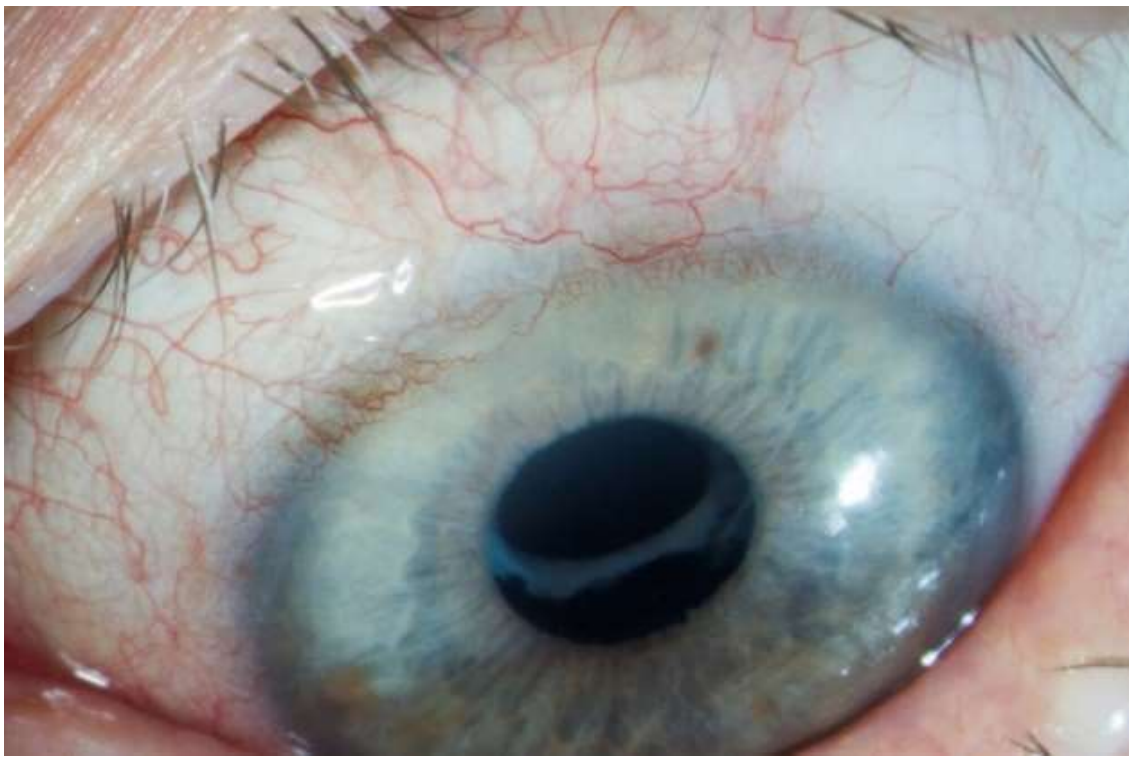

Рисунок 22. Степень воспалительной реакции конъюнктивы 1 балл (слабая гиперемия конъюнктивы).

У 14% пациентов 1 группы степень воспалительной реакции конъюнктивы соответствовала 3 баллам, так как дополнительно визуализировались

субконъюнктивальные кровоизлияния в области хирургического вмешательства (рисунок 23).

Рисунок 23. Степень воспалительной реакции конъюнктивы, суммарно соответствующая 3 баллам (умеренная гиперемия конъюнктивы и субконъюнктивальные геморрагии).

У пациентов 2 группы в раннем послеоперационном периоде в 35% наблюдалась умеренная сосудистая конъюнктивальная инъекция, а в 30% случаев – выраженная (3 балла) (рисунок 24).

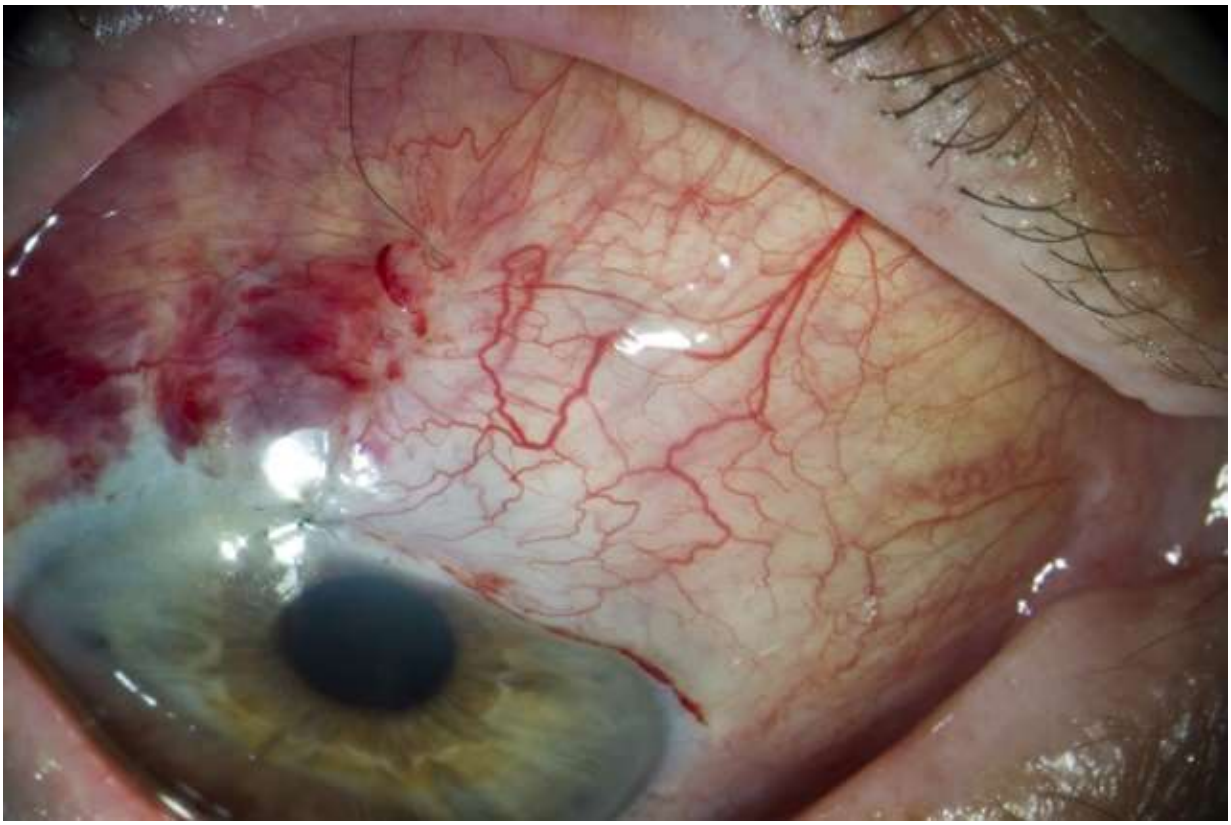

Рисунок 24. Выраженная гиперемия конъюнктивальных сосудов в области фильтрационной подушки.

При наличии в области хирургического вмешательства субконъюнктивальных кровоизлияний и штопорообразной извитости вен степень воспалительной реакции оценивалась в 4-5 баллов и наблюдалась у 31% пациентов 2 группы (рисунок 25).

Рисунок 25. Степень воспалительной реакции конъюнктивы 5 баллов (выраженная гиперемия конъюнктивы, субконъюнктивальные геморрагии и штопорообразные сосуды в области фильтрационной подушки).

Среди больных 3 группы через 2 недели после НГСЭ преобладала выраженная воспалительная реакция конъюнктивы, соответствующая 3-4 баллам (68%). В 14% случаев степень патологических изменений конъюнктивы достигала 6 баллов, что выражалось в увеличении диаметра сосудов, появлении петехиальных кровоизлияний и сосудистых шунтов в проекции оперированной раны (рисунок 26).

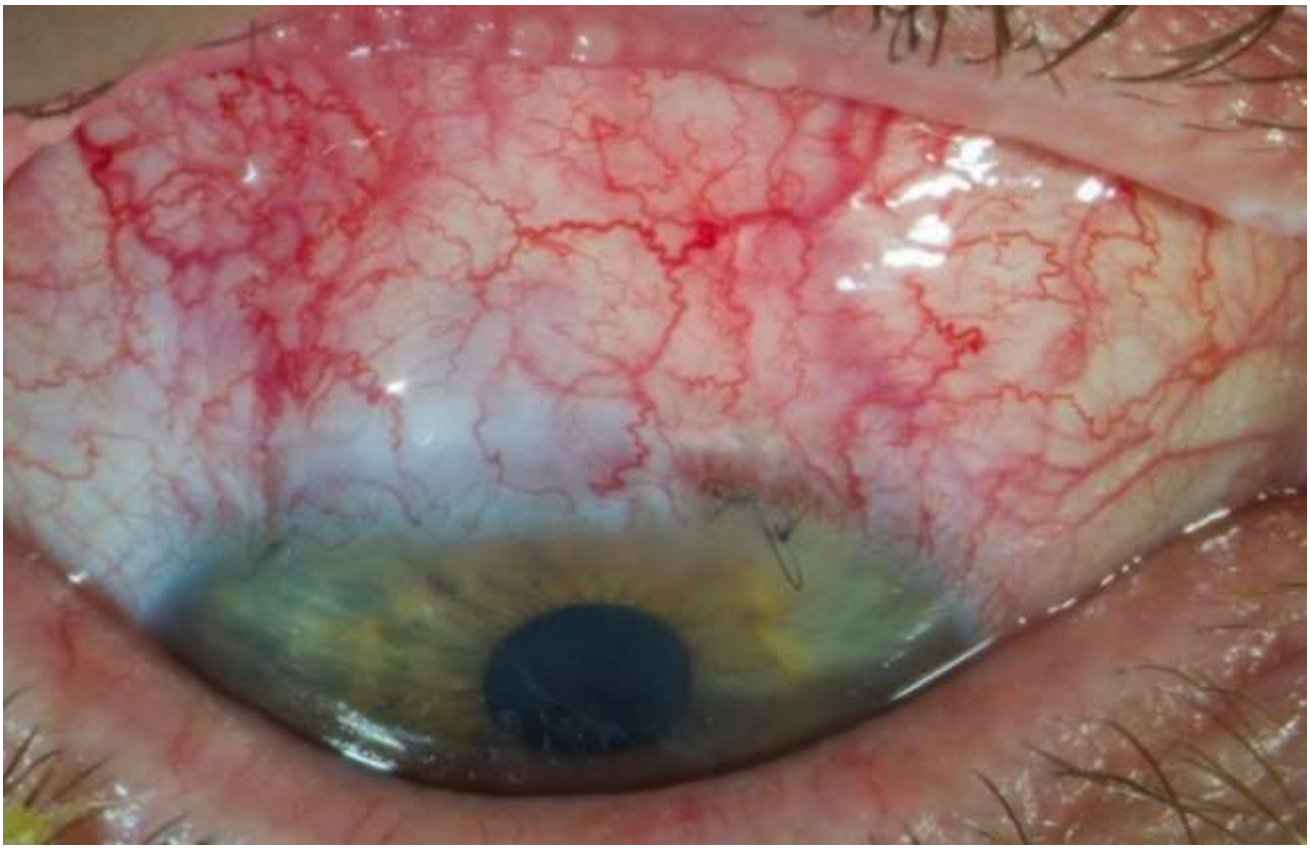

Рисунок 26. Степень воспалительной реакции конъюнктивы 6 баллов (выраженная гиперемия, кровоизлияния, сосудистые шунты в области ФП).

Таким образом, на второй неделе послеоперационного периода медианные значения показателя, характеризующего степень воспалительной реакции конъюнктивы, имели достоверные межгрупповые различия и составили 2 (1;2), 3,0 (2;4) и 4 (3;4) балла для 1, 2 и 3 групп, соответственно, (p1-2,1-3 =0,001; p 2-3 =0,02) (рисунок 27).

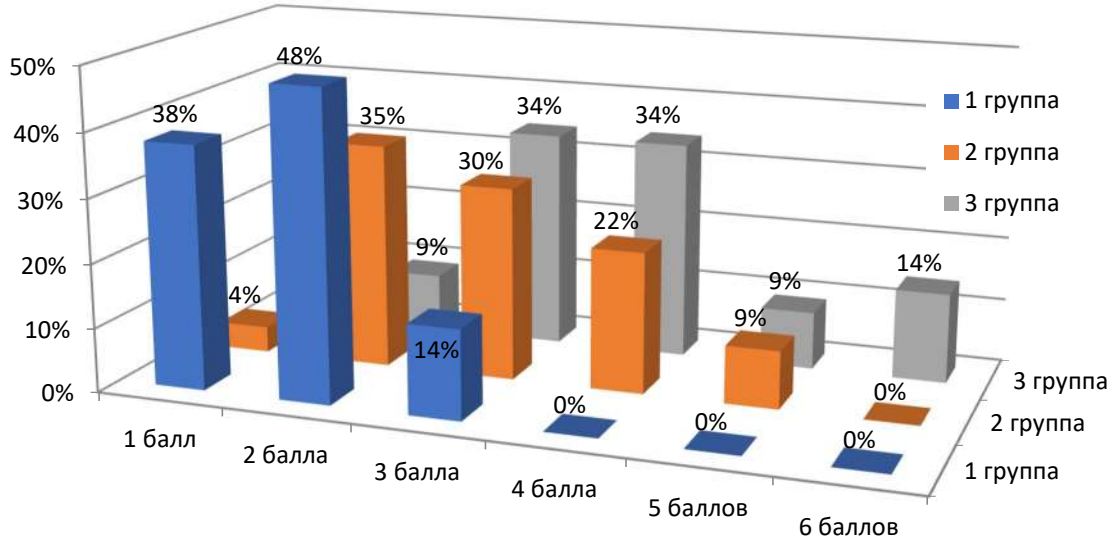

Рисунок 27. Распределение пациентов с ПОУГ между и внутри групп сравнения в зависимости от степени воспалительной реакции конъюнктивы через 2 недели после НГСЭ.

Ось абсцисс – степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

Через 2 месяца после антиглаукомной операции достоверных отличий по степени воспалительной реакции конъюнктивы между пациентами 1 и 2 групп выявлено не было (p1-2>0,05). При этом максимальная оценка воспалительной реакции конъюнктивы пациентов обеих групп составила 2 балла. В то же время, у 14,5% пациентов 3 группы сохранялась выраженная сосудистая инъекция, соответствующая 3 баллам по предложенной оценочной шкале, что и определило статистически достоверные межгрупповые отличия (p1-3=0,002; p2-3=0,02).

Анализ внутригруппового распределения пациентов по степени выраженности конъюнктивальной воспалительной реакции показал (рисунок 28), что в первой группе преобладали пациенты с интактной конъюнктивой (48%), во второй группе для большинства больных (57%) было характерно незначительное

увеличение диаметра конъюнктивальных вен, а в 3 группе с одинаковой частотой наблюдались пациенты со слабой (38%) и умеренно выраженной (38%) степенью воспалительной реакции конъюнктивы.

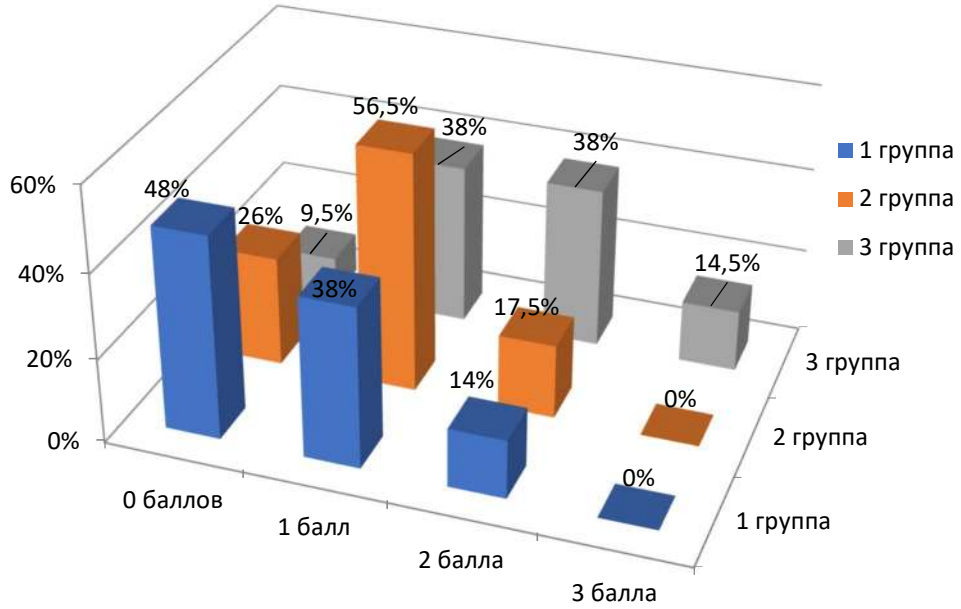

Рисунок 28. Распределение пациентов с ПОУГ между и внутри групп сравнения в зависимости от степени воспалительной реакции конъюнктивы через 2 месяца после НГСЭ.

Ось абсцисс – степень выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

4.3. Закономерности формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости на различных этапах послеоперационного периода

Состоятельность вновь созданных в результате НГСЭ путей оттока ВГЖ оценивалась по данным биомикроскопии, ультразвуковой биомикроскопии или ОКТ переднего отрезка глаза в соответствии с разработанной классификацией (глава 2). Учитывалась высота фильтрационной подушки, эхогенность её содержимого и наличие склероконъюнктивальных сращений (рисунок 29).

Оптимально функциональные фильтрационные подушки, обеспечивающие эффективное снижение ВГД (16 мм рт. ст. и ниже), оценивались в 4-5 балла и представляли собой диффузные ФП с содержимым в виде разреженного, рыхлого внеклеточного матрикса (ВКМ) (рисунок 29 а).

К функциональным, частично отграниченным рубцом, относились фильтрационные подушки, формирование которых также обеспечивало эффективный отток внутриглазной влаги и снижение ВГД. При этом их содержимое было представлено рыхлым ВКМ с участками жёсткого ВКМ и склеро-конъюнктивальными сращениями по периферии ФП. Согласно балльной классификации, данный тип ФП оценивался в 3 балла (рисунок 29 б).

Фильтрационные подушки, основу которых по данным УБМ/ОКТ составлял жёсткий ВКМ (рубцово-отграниченные ФП), соответствовали 1-2 баллам используемой классификации. Их формирование не сопровождалось эффективным снижением ВГД, следовательно, такие фильтрационные подушки были отнесены к нефункциональным (рисунок 29 в).

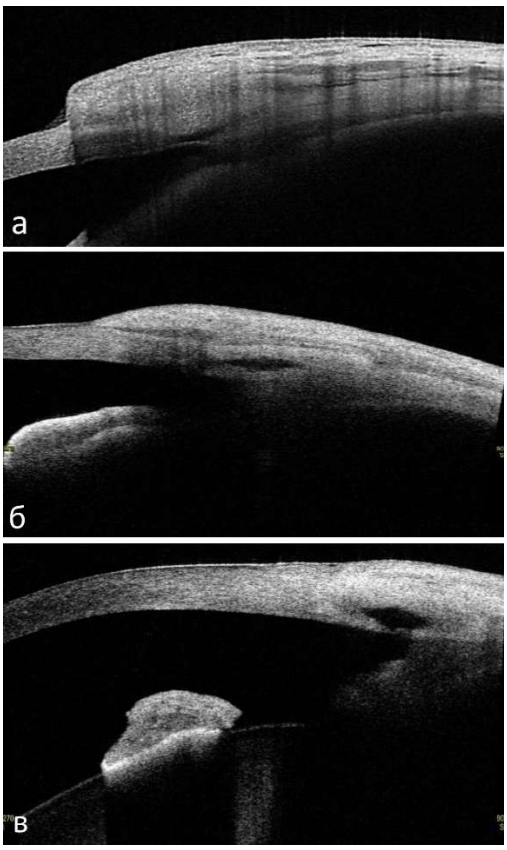

Рисунок 29. Визуализация путей оттока по данным ОКТ.
а – оптимально функциональная фильтрационная подушка (диффузная с содержимым в виде разреженного, рыхлого ВКМ).
б – функциональная фильтрационная подушка, частично отграниченная рубцом (с содержимым в виде сочетания рыхлого и жёсткого ВКМ).
в – нефункциональная рубцово-отграниченная фильтрационная подушка (слабовыраженная с содержимым в виде жёсткого ВКМ и плотными склероконъюнктивальными сращениями).

Сравнительный анализ клинических и УБМ/ОКТ-критериев фильтрационных подушек позволил установить, что у пациентов 1 группы через 2 недели после НГСЭ в 66,5% случаев наблюдались оптимально функциональные фильтрационные подушки, которые при проведении УБМ/ОКТ визуализировались как диффузные с содержимым в виде разреженного, рыхлого внеклеточного матрикса с множественными щелевидными пространствами, соответстующие 4-5 баллам, согласно используемой классификации (рисунок 30).

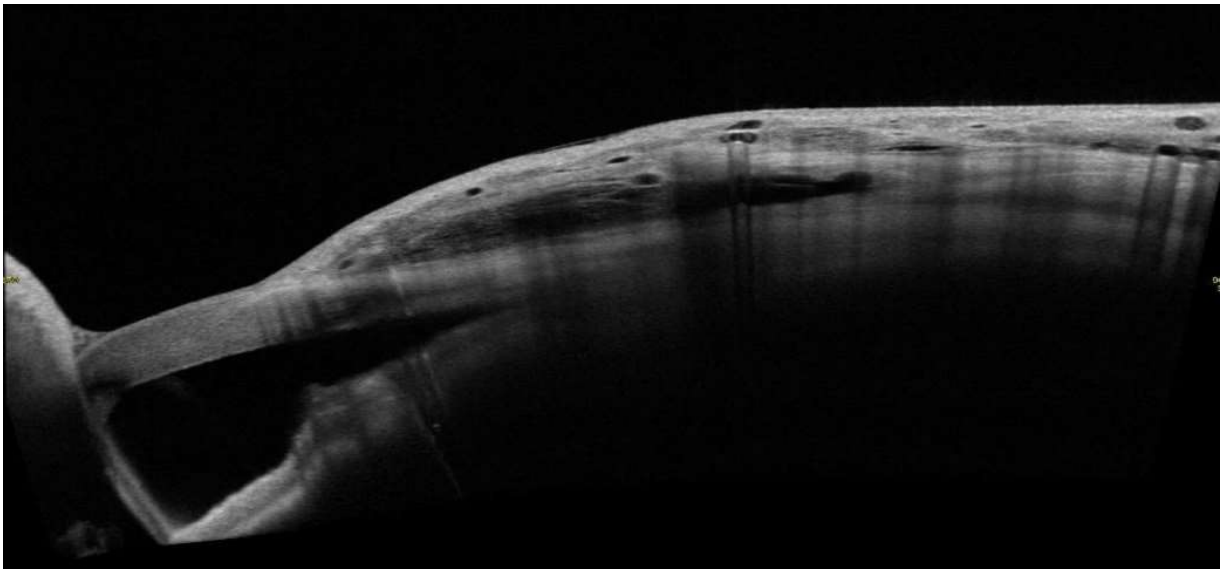

Рисунок 30. ОКТ картина путей оттока ВГЖ после НГСЭ с формированием оптимально функциональной диффузной фильтрационной подушки (5 баллов).

У 9,5% пациентов 1 группы спустя 2 недели после НГСЭ сформировались функциональные ФП с наличием рубцовых склеро-конъюнктивальных сращений по периферии. По данным УБМ/ОКТ содержимое таких ФП было представлено сочетанием участков (локусов) рыхлого и жёсткого ВКМ. Согласно балльной классификации, данный тип ФП оценивался в 3 балла (рисунок 31).

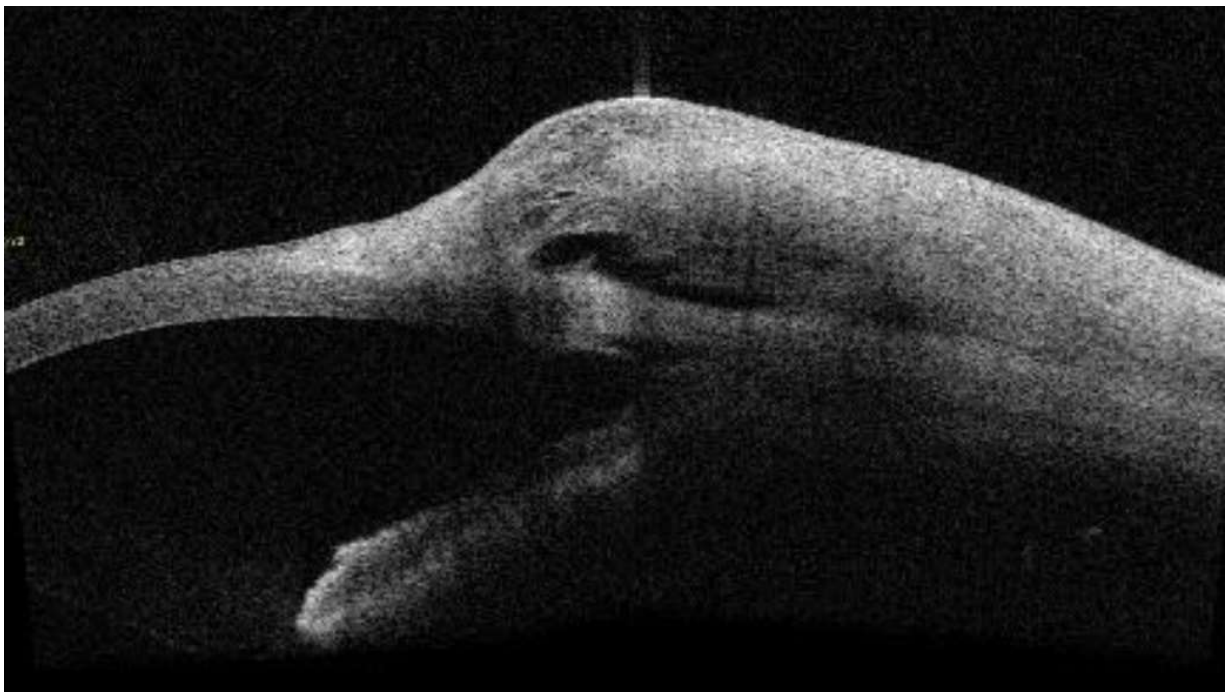

Рисунок 31. ОКТ картина путей оттока ВГЖ после НГСЭ с формированием функциональной частично рубцово-отграниченной фильтрационной подушки (3 балла по УБМ/ОКТ -классификации).

У 24% пациентов 1 группы через 2 недели после антиглаукомной операции наблюдались нефункциональные слабовыраженные фильтрационные подушки с содержимым в виде жёсткого временного ВКМ, соответствующие 2 баллам по разработанной классификации (рисунок 32 а). В этих случаях на ОКТ сканах определялось уплотнение десцеметовой мембраны, что рассматривалось нами как ключевое препятствие к равномерному оттоку влаги из передней камеры в фильтрационную подушку.

Необходимо уточнить, что важным патогенетическим фактором, определяющим степень фильтрации жидкости из передней камеры в субконъюнктивальное пространство после непроникающей антиглаукомной

хирургии, является степень плотности десцеметовой мембраны, через которую осуществляется диффузия внутриглазной влаги. Для исключения данного препятствия всем пациентам проводилась лазерная десцеметопунктура как обязательное дополнение непроникающего антиглаукомного вмешательства (рисунок 32).

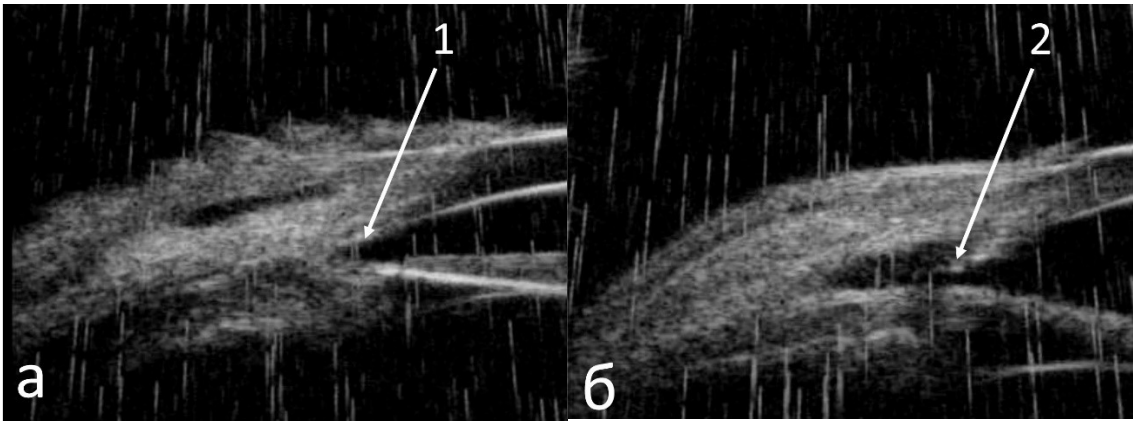

Рисунок 32. УБМ фильтрационной подушки до (а) и после (б) проведения лазерной десцеметопунктуры у пациентов 1 клинической группы:
1 – уплотнение десцеметовой мембраны;
2 – сквозная фистула на уровне десцеметовой мембраны.

Через 2 месяца после НГСЭ у 67% пациентов 1 группы наблюдались оптимально функциональные фильтрационные подушки, соответствующие 4-5 баллам, а в остальных 33% случаев – функциональные фильтрационные подушки, частично отграниченные рубцом, соответствующие 3 баллам по разработанной классификации. Во всех случаях ВГД было компенсировано. Через 12 месяцев в 1 группе несколько возросла доля пациентов с функциональными фильтрационными подушками, частично отграниченными рубцом (41%), но при этом гипотензивный эффект НГСЭ был достигнут у всех больных. У остальных 59% пациентов наблюдались оптимально функциональные фильтрационные подушки (рисунок 33).

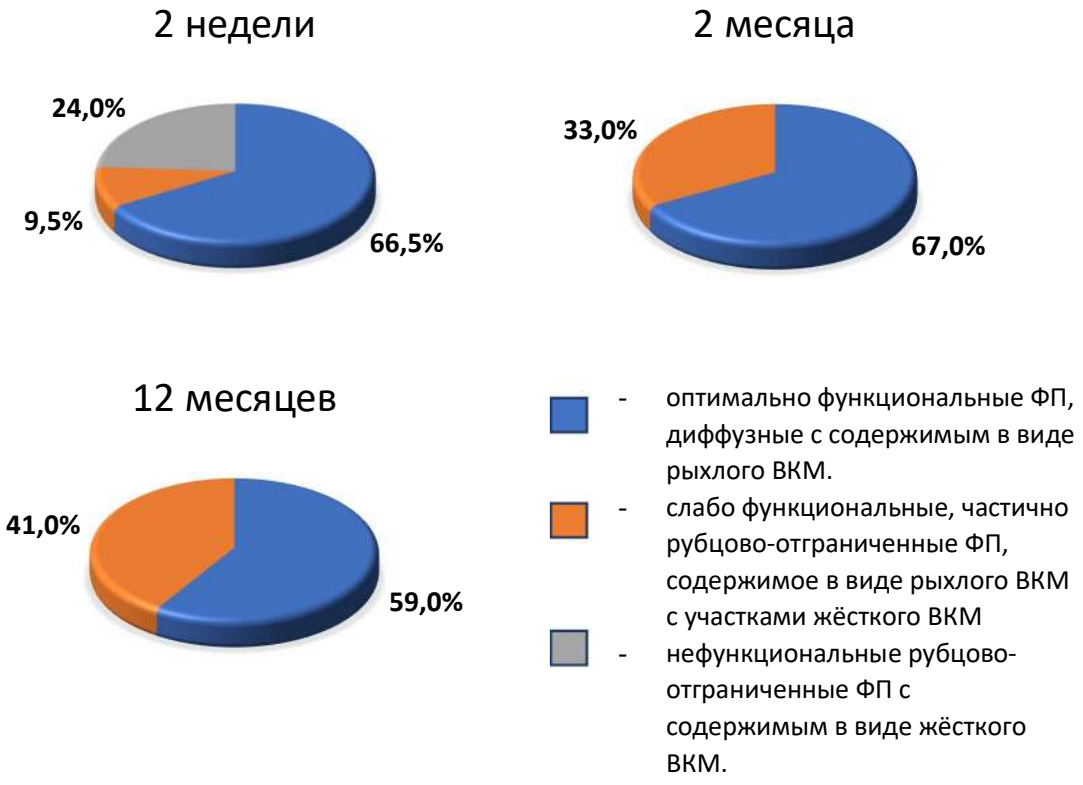

Рисунок 33. Распределение пациентов 1 группы по типам ФП в разные сроки после НГСЭ.

Во 2 клинической группе, с условной гипотензивной эффективностью НГСЭ, распределение пациентов в зависимости от УБМ/ОКТ характеристик фильтрационных подушек было иным (рисунок 34). Через 2 недели после НГСЭ преобладали пациенты с функциональными, частично отграниченными рубцом, фильтрационными подушками (35%). В 22% случаев наблюдались нефункциональные ФП, оцениваемые в 2 балла. В этих случаях формировалась ретенция ВГЖ на уровне фильтрационной подушки за счёт локусов жёсткого ВКМ и рубцовых сращений, что препятствовало оттоку влаги по вновь созданным путям оттока. Лишь у 43% пациентов встречались оптимально функциональные фильтрационные подушки, соответствующие 4-5 баллам. Такое перераспределение объясняло повышение уровня ВГД ((18,5 (14,1- 2,4) мм рт. ст.) у пациентов 2 группы через 2 недели после НГСЭ.

Выраженная степень воспалительной реакции глаза наряду с УБМ/ОКТ признаками рубцевания в области фильтрационных подушек и повышением

уровня ВГД являлись показаниями к старту активной противовоспалительной и антифиброзной терапии у пациентов данной группы. Помимо стандартной инстилляционной противовоспалительной терапии и лазерной десцеметогониопунктуры пациенты по показаниям получали противовоспалительную и антифиброзную терапию (глава 2) в виде субконъюнктивальных инъекций кортикостероидов и антиметаболитов, а также нидлинг-ревизий фильтрационных подушек. Положительный эффект был достигнут у всех пациентов 2 группы через 2 месяца после операции и заключался в компенсации уровня ВГД за счёт формирования функциональных путей оттока внутриглазной влаги.

Спустя 2 месяца после операции у пациентов 2 группы в большинстве случаев наблюдались функциональные частично отграниченные рубцом фильтрационные подушки (56%), а в 44% случаев фильтрационные подушки были диффузными, оптимально функциональными.

Через 12 месяцев после НГСЭ у всех пациентов 2 группы вновь сформированные пути оттока внутриглазной жидкости оставались функциональными (по данным УБМ/ОКТ в 59% случаев ФП были частично отграничены рубцом и в 41% случаев диффузные). ВГД было компенсировано (15,2 (12,3;15,8) мм рт ст) без дополнительной медикаментозной терапии.

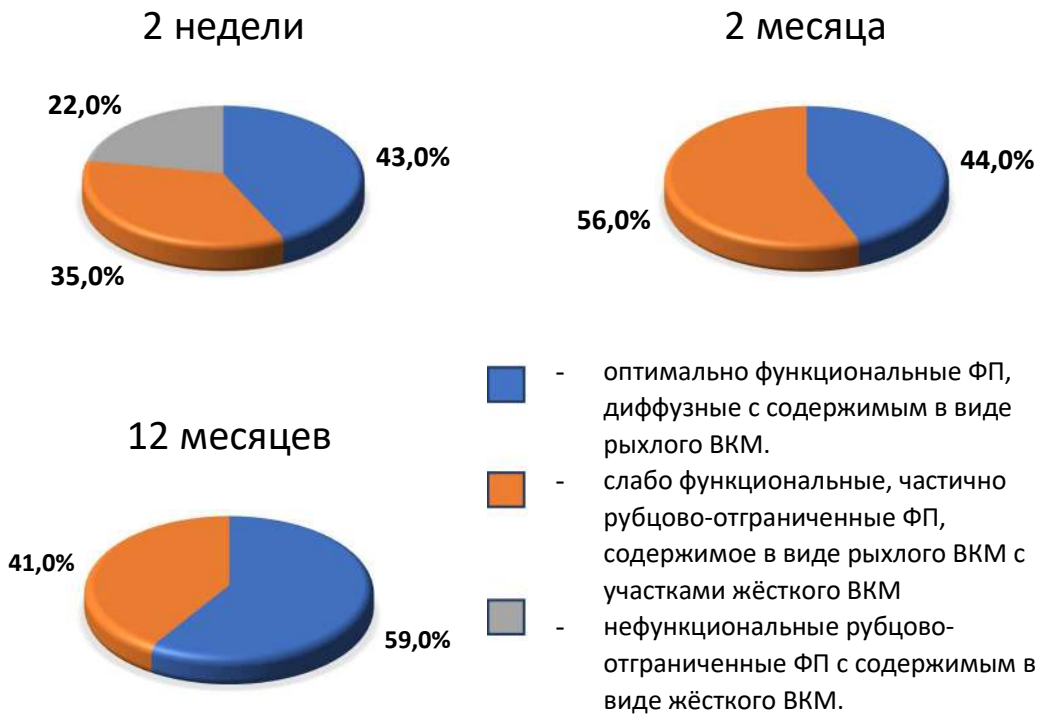

Рисунок 34. Распределение пациентов 2 группы по типам ФП в разные сроки после НГСЭ.

Принципиальные отличия, по данным УБМ и ОКТ, были установлены при проведении структурной оценки ФП пациентов 3 группы. Так, через 2 недели после НГСЭ функциональные, частично отграниченные рубцом фильтрационные подушки с сочетанием рыхлого и жёсткого ВКМ встречались в 62% случаев, рубцово-отграниченные нефункциональные фильтрационные подушки с содержимым в виде жёсткого ВКМ (соответствующие 2 баллам) – у 33 % больных (рисунок 35). Необходимо отметить, что уровень ВГД у этих пациентов был повышен уже в раннем послеоперационном периоде (18,6 (16,9 -20,4) мм рт. ст.). Лишь у 5% пациентов 3 группы наблюдались диффузные фильтрационные подушки с разреженным рыхлым ВКМ.

Все пациенты 3 группы получали противовоспалительную и антифиброзную терапию, которая также включала субконъюнктивальные инъекции кортикостероидов, антиметаболитов и микроинвазивные нидлинг-ревизии фильтрационных подушек.

Несмотря на это, спустя 2 месяца после НГСЭ в зоне хирургического вмешательства у 71,5% пациентов диагностировалось равномерное уплотнение субконъюнтивальной ткани (ВКМ) в области ФП, то есть послеоперационные пути оттока были нефункциональными. Уровень ВГД был декомпенсирован. В остальных случаях наблюдались функциональные, частично отграниченные рубцом фильтрационные подушки, имеющие значительные по протяженности и площади склеро – конъюнктивальные сращения.

Спустя 12 месяцев у всех пациентов 3 группы вновь созданные в ходе НГСЭ пути оттока ВГЖ подверглись тотальной рубцовой трансформации.

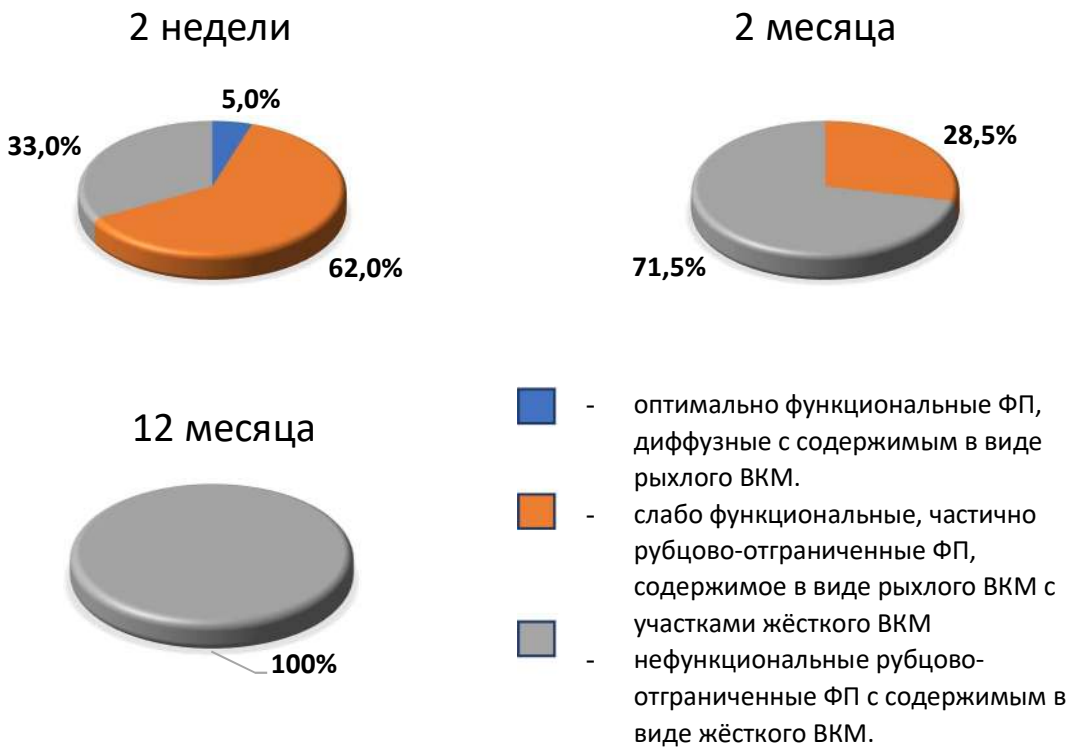

Рисунок 35. Распределение пациентов 3 группы по типам ФП в разные сроки после НГСЭ.

В целом сравнительный анализ степени состоятельности послеоперационных путей оттока по данным УБМ/ОКТ показал следующее (рисунок 36, 37, 38).

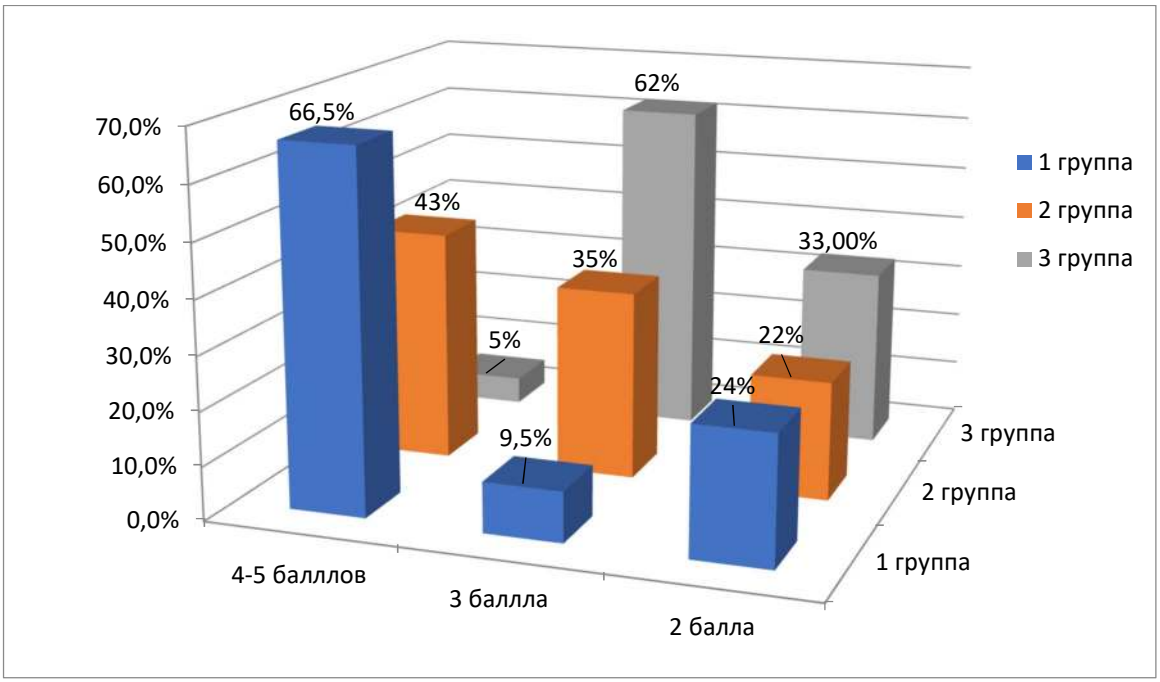

Рисунок 36. Распределение пациентов в зависимости от УБМ/ОКТ – классификационных критериев фильтрационных подушек через 2 недели после НГСЭ, баллы.

Ось абсцисс – типы фильтрационных подушек, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

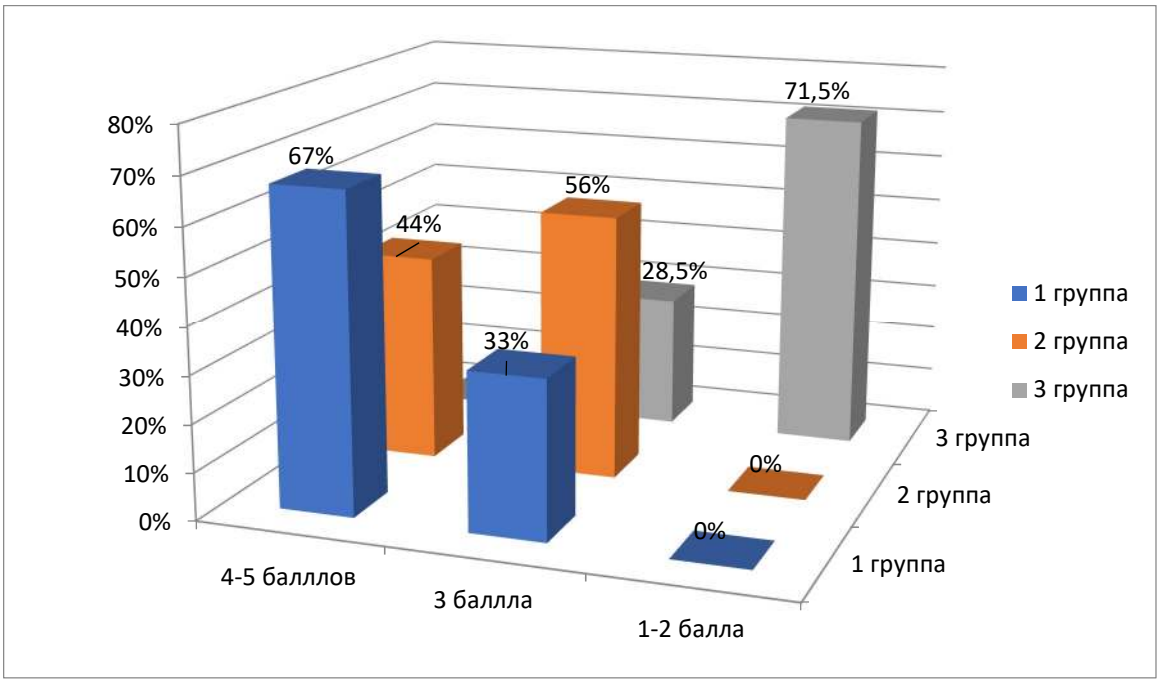

Рисунок 37. Распределение пациентов в зависимости от УБМ/ОКТ – классификационных критериев фильтрационных подушек через 2 месяца после НГСЭ, баллы.

Ось абсцисс – типы фильтрационных подушек, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

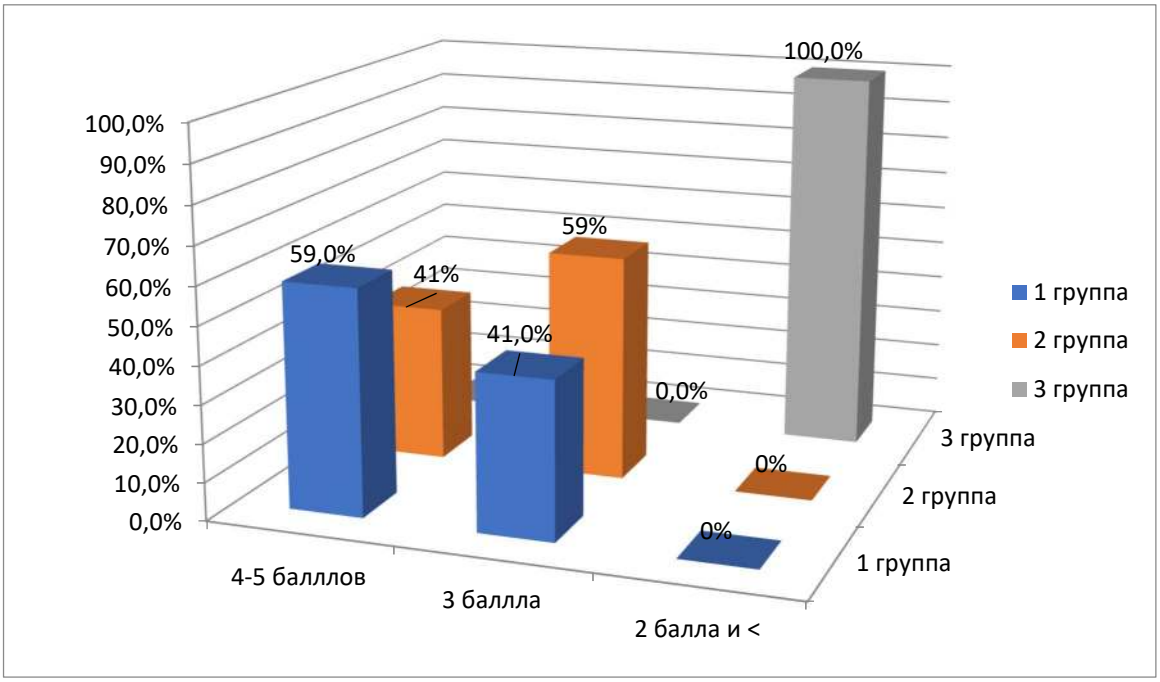

Рисунок 38. Распределение пациентов в зависимости от УБМ – классификационных критериев фильтрационных подушек через 12 месяцев после НГСЭ, баллы.

Ось абсцисс – типы фильтрационных подушек, баллы; ось ординат – доля пациентов от общего числа больных клинической группы, %.

Гипотензивный эффект НГСЭ определяется слабо или ареактивным течением раннего послеоперационного периода, равномерным оттоком внутриглазной влаги через интрасклеральный канал с формированием в большинстве случаев (66,5%) оптимально функциональных фильтрационных подушек или частичного рубцового перерождения субконьюнктивальной ткани в зоне фильтрации.

Активная противовоспалительная и антифибротическая терапия позволяет ограничить степень патологической реакции организма на хирургическую травму и обеспечить функциональную активность путей оттока внутриглазной влаги, созданных при НГСЭ в тех случаях, когда воспалительная реакция конъюнктивы не превышает в среднем 3 (2;4) баллов по разработанной шкале, а патологические изменения субконъюнктивального внеклеточного матрикса характеризуются наличием единичных рубцовых склероконъюнктивальных сращений.

Выраженная степень воспалительной реакции глаза в раннем послеоперационном периоде, соответствующая 4 (3;4) баллам, и ее пролонгация до 2-х месяцев после хирургической травмы сопровождается формированием жесткого внеклеточного матрикса в проекции фильтрационной подушки с его последующей рубцовой трансформацией. Это, в свою очередь, определяет устойчивую ретенцию внутриглазной влаги и повышение ВГД, несмотря на комплекс проводимых противовоспалительных и антифиброзных лечебных мероприятий.

4.4 Изменения концентрации регуляторных белков в слёзной жидкости на различных этапах послеоперационного периода после НГСЭ

Заживление ран – сложный динамический процесс, необходимый для поддержания гомеостаза в организме, который находится под постоянным биохимическим контролем регуляторных молекул, обеспечивающих специфические взаимодействия между клетками и компонентами внеклеточного матрикса, приводя к восстановлению структурной целостности ткани.

На следующем этапе работы было проведено исследование содержания регуляторных белков в слёзной жидкости методом ИФА с целью наиболее полного выяснения механизмов заживления послеоперационной раны после НГСЭ. Оценивались концентрации TGF-β, MMP-9, VEGF A 121 и 165, ИЛ-6 и ИЛ-8,

обладающих преимущественно провоспалительными, фиброгенными и лимфоангиогенными свойствами.

Сравнительный анализ динамики концентрации регуляторных белков в слёзной жидкости на разных этапах пред- и послеоперационного периода представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Концентрация регуляторных белков в слёзной жидкости пациентов с ПОУГ на различных этапах периоперационного периода

Показатель	**1 гр.** **Медиана IQR**	**2 гр.** **Медиана IQR**	**3 гр.** **Медиана IQR**	**Манна- Уитни, p**
MMP-9 сл. (исх.)	16,1 6,3-36,3	15,2 0,4-28,2	14,4 3,18-25,8	p1-2 >0.05 p1-3 >0.05 p2-3 >0.05
MMP-9 сл. (2 нед)	112,0 96,5-142,1	63,0 18,5-102,4	1,7 0,16-2,2	p1-2 =0,001 p1-3 =0,001 p2-3 =0,001
MMP-9 сл. (2 мес)	25,1 11,1-57,4	4,2 2,04-6,1	3,6 0,9-5,9	p1-2 =0,001 p1-3 =0,001 p2-3 >0.05
TGF-β сл. (исх.)	9,1 0,0-22,0	36,7 0,0-96,0	107,7 15,7-142,4	p1-2 >0.05 p1-3=0.003 p2-3 =0.02
TGF-β сл. (2 нед.)	294,6 189-324,8	150,4 104,6-177,6	590,6 311,2-669,0	p1-2 =0,001 p1-3 =0,004 p2-3 =0,001
TGF-β сл. (2 мес.)	153 0-256,0	34,4 0-130,2	11,7 0-47,7	p1-2 >0.05 p1-3 =0,03 p2-3 >0.05

VEGF A сл. (исх.)	504,0 452,0-572,0	1018,0 856,0-1409,0	617,0 503,0-709,0	p1-2 =0.001 p1-3 >0.05 p2-3 =0.001
VEGF A сл. (2 нед.)	703,0 370,0-847,0	604,0 452,0-705,0	780,0 624,0-815,0	p1-2 >0.05 p1-3 >0.05 p2-3 =0.001
VEGF A сл. (2 мес.)	709,0 622,0-1180,0	1015,0 826,0-1137,0	439,0 390,0-437,0	p1-2 =0,04 p1-3 =0,001 p2-3 =0,001
ИЛ-6 сл. (исх.)	23,10 21,3-25,0	32,7 29,3-34,9	32,3 30,0-34,4	p1-2 =0.001 p1-3 =0.001 p2-3 >0.05
ИЛ-6 сл. (2 нед.)	55,4 50,4-72,3	41,6 39,6-44,2	36,8 22,1-40,1	p1-2 =0,001 p1-3 =0,001 p2-3 =0,003
ИЛ-6 сл. (2 мес.)	16,2 11,0-20,6	17,8 15,9-19,0	25,2 19,3-64,4	p1-2 >0.05 p1-3=0,001 p2-3 =0,001
ИЛ-8 сл. (исх.)	182,0 158,3-225,1	211,6 181,4-253,4	461,0 337,2-649,2	p1-2 >0.05 p1-3 =0.001 p2-3 =0.001
ИЛ-8 сл. (2 нед)	607,2 537,0-690,0	710,4 607,0-822,6	919,2 747,8-1131,0	p1-2 >0.05 p1-3 =0.001 p2-3 =0.006
ИЛ-8 сл. (2 мес.)	112,0 82,0-171,0	84,5 49,5-118,3	164,2 110,9-224,6	p1-2 =0,02 p1-3 =0,04 p2-3 =0,001

В связи со значительной девиацией полученных результатов анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости проводился с применением способа построения линейных графиков нескольких переменных в программе STATISTICA, что позволило получить наглядное представление о тенденциях в динамике их содержания в слезе в пред- и послеоперационном периоде.

У 90,5% пациентов с оптимальной гипотензивной эффективностью НГСЭ через 2 недели после хирургического вмешательства наблюдалось умеренное повышение концентрации TGF-β в слезе, не превышающее 351,2 пг/мл, а в единичных случаях – его концентрация стала ниже чувствительности метода определения. Спустя 2 месяца у большинства пациентов 1 группы (62%) уровень TGF-β слезы сохранялся умеренно повышенным, однако в 38% случаев произошло его полное подавление, вероятно обусловленное влиянием местной противовоспалительной терапии. Следует отметить, что исходные концентрации TGF-β слезы у 43% пациентов 1 группы также были ниже чувствительности используемого диагностического метода (рисунок 39).

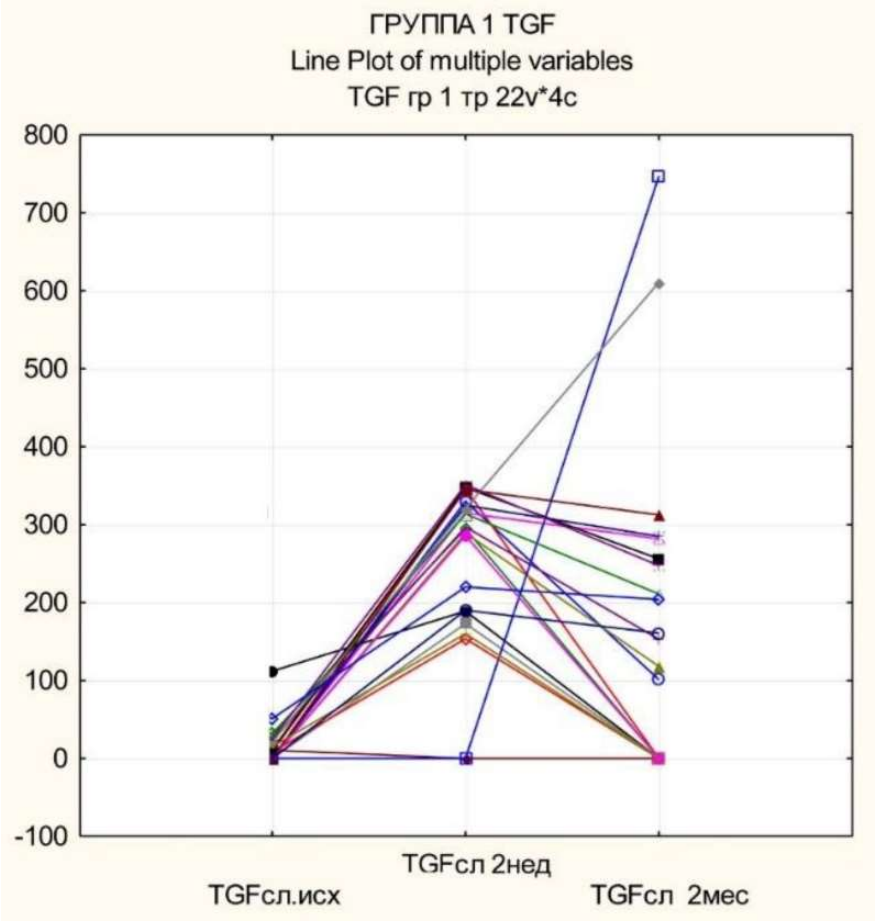

Рисунок 39. Линейный график изменения индивидуальных концентрации TGF-β (пг/мл) в слезе у пациентов 1 группы в различные сроки наблюдения. Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация TGF-β в слезе, пг/мл.

Во 2 клинической группе исходная концентрация TGF-β в слезе у 34,7% пациентов была ниже чувствительности метода её определения, что было сопоставимо с данными первой группы, у остальных пациентов наблюдались значительные девиации этого показателя. Через 2 недели у 70% пациентов произошёл умеренный рост концентрации TGF-β слезы до 59,1-216,3 пг/мл с последующим снижением к 2 месяцам послеоперационного периода. У остальных 30% пациентов регистрировалось умеренное повышение уровня TGF-β слезы на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 40). Установлена значительная гетерогенность группы по содержанию в слезе данного фактора.

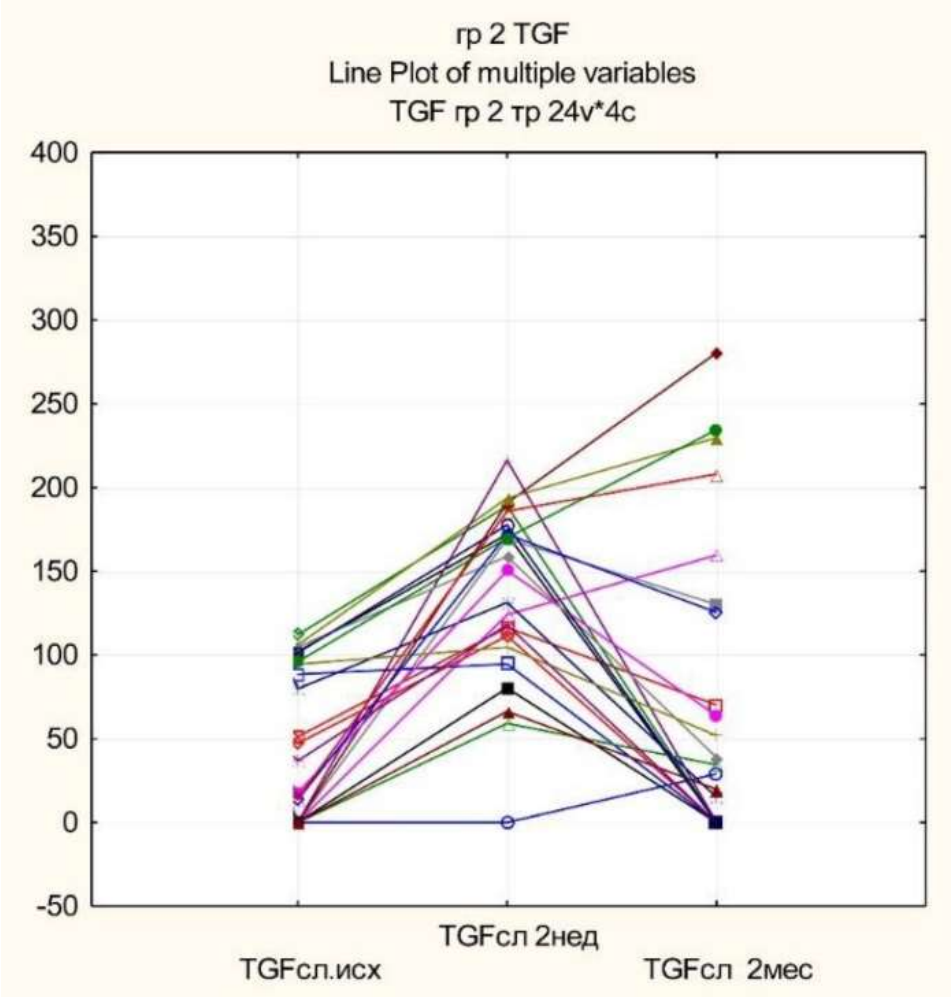

Рисунок 40. Линейный график изменения концентрации TGF-β в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 2 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация TGF-β в слезе, пг/мл.

Для пациентов 3 клинической группы были характерны высокие исходные концентрации TGF-β в слёзной жидкости, достигающие в некоторых случаях 248 пг/мл, что принципиально отличалось от данных пациентов 1 и 2 групп. У большинства больных третей группы (78%) произошло двух-трёх кратное повышение концентрации TGF-β в слезе через 2 недели после хирургического вмешательства. Далее, к двум месяцам послеоперационного периода в 100% случаев произошло мощное подавление TGF-β в слёзной жидкости до уровня ниже исходного и ниже значений групп сравнения (рисунок 41).

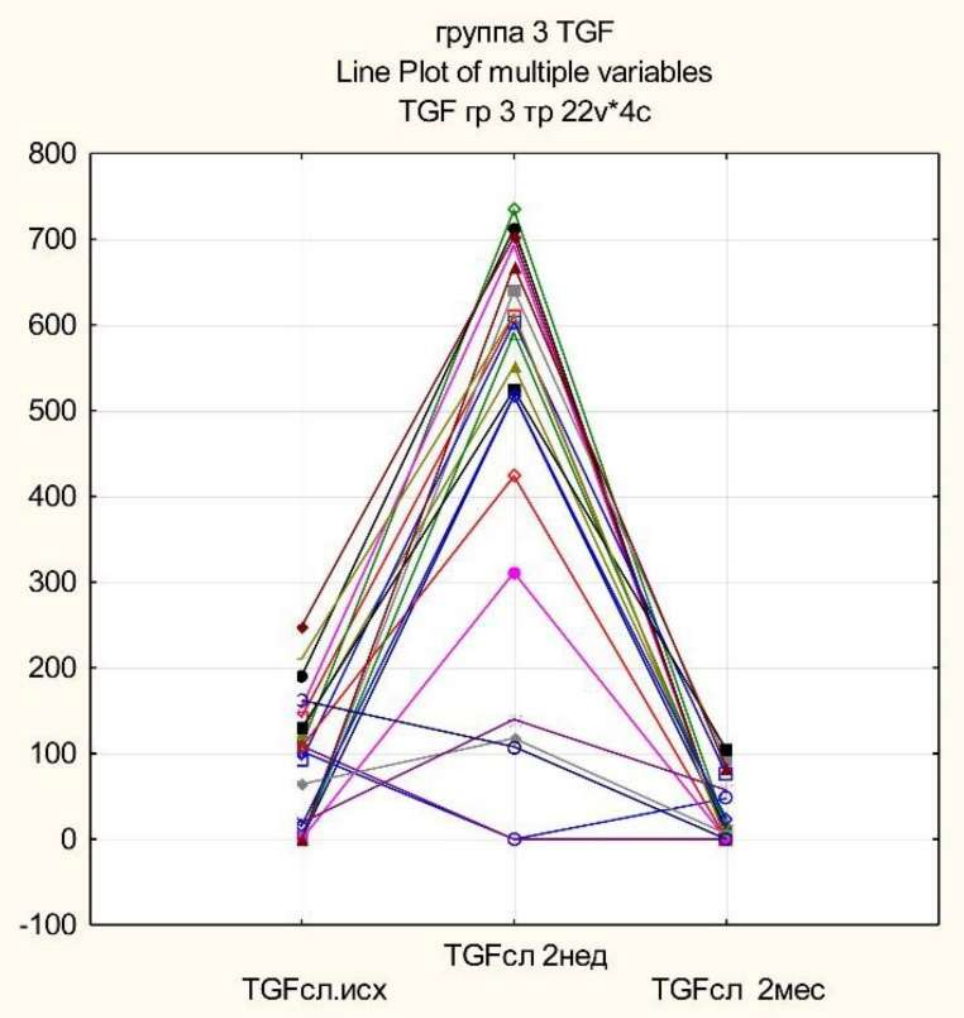

Рисунок 41. Линейный график изменения концентрации TGF-β в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 3 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация TGF-β в слезе, пг/мл.

То есть динамика концентрации TGF-β у пациентов третьей группы имела значительные отличия от показателей групп сравнения в раннем послеоперационном периоде (p 1-3=0,004; p 2-3=0,001) и достоверные различия с данными пациентов 1 группы через 2 месяца после НГСЭ (p1-3=0,03).

Таким образом, были установлены значимые отличия содержания TGF-β не только в предоперационном периоде (глава 3), но и после антиглаукомной хирургии. Во всех группах через 2 недели отмечено повышение его содержания в слезе. Однако у пациентов 3 группы концентрация этого фактора превышала

показатели групп сравнения практически в 2 раза, характеризуя тем самым высокую степень воспалительной реакции и активный фиброгенез. Через 2 месяца у пациентов 1 и 2 групп концентрация TGF-β умеренно снизилась, но в большинстве случаев сохранялась на уровне предоперационных значений. Тогда как у пациентов 3 группы произошло практически полное подавление TGF-β в слезе, что, с одной стороны, можно объяснить как результат мощной противовоспалительной и антифиброзной терапии, а с другой – полным завершением послеоперационного рубцевания.

При анализе динамики концентрации MMP-9 в слёзной жидкости в пред- и послеоперационном периоде, наглядно представленной в виде линейных графиков, выявлено, что у всех пациентов 1 группы через 2 недели после НГСЭ произошло трёх-семикратное увеличение уровня исследуемого фактора в сравнении с предоперационными значениями. Стоит заметить, что пиковое увеличение концентрации MMP-9 слезы у пациентов с оптимальной гипотензивной эффективностью НГСЭ происходило на фоне повышения TGF-β, выраженного в большей степени, нежели у пациентов 2 группы. К 2 месяцам послеоперационного периода у 62% пациентов 1 группы уровень MMP-9 слезы снизился ниже исходных значений. В остальных случаях оставался умеренно повышенным, медианные значения и нижний квартиль превышали исходные значения данного показателя, однако разница была статистически недостоверной (рисунок 42).

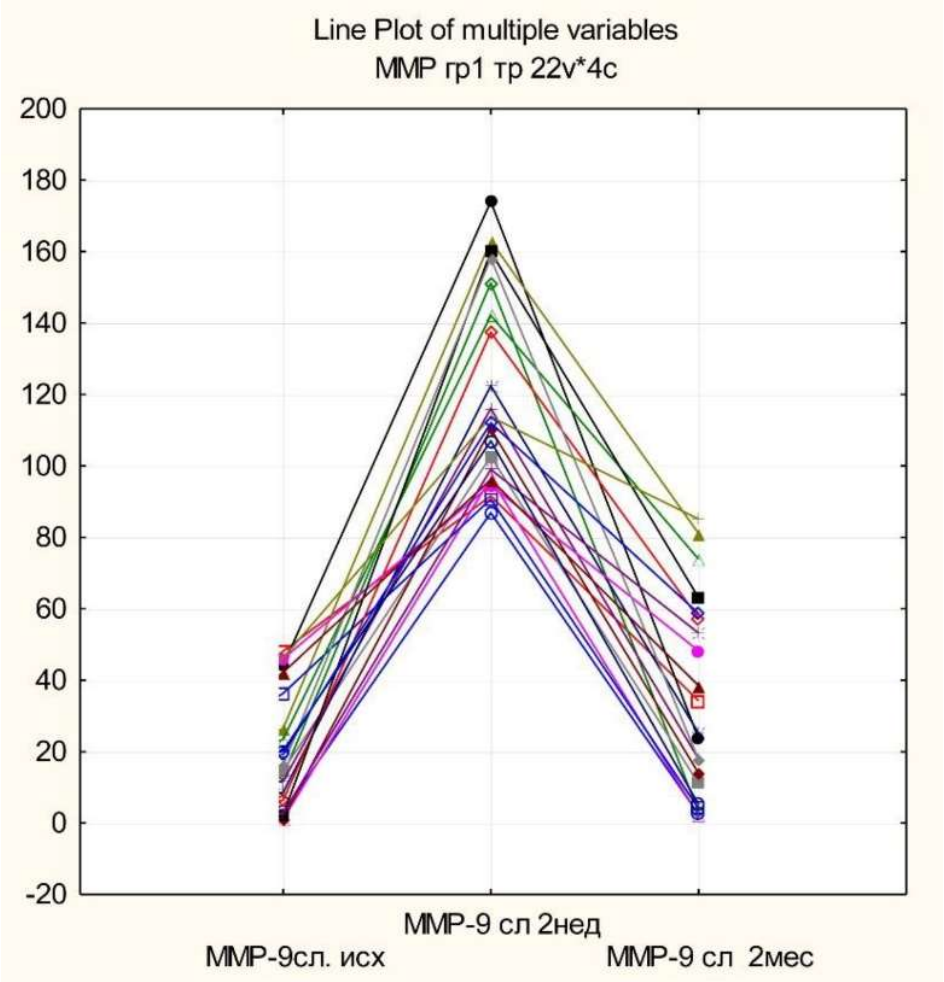

Рисунок 42. Линейный график изменения концентрации ММР-9 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 1 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ММР-9 в слезе, нг/мл.

В группе с условной гипотензивной эффективностью НГСЭ также наблюдалось двух-трёхкратное повышение концентрации ММР-9 слёзной жидкости через 2 недели после хирургического вмешательства. К 2 месяцам наблюдалось значительное снижение данного фактора практически до уровня чувствительности метода (рисунок 43).

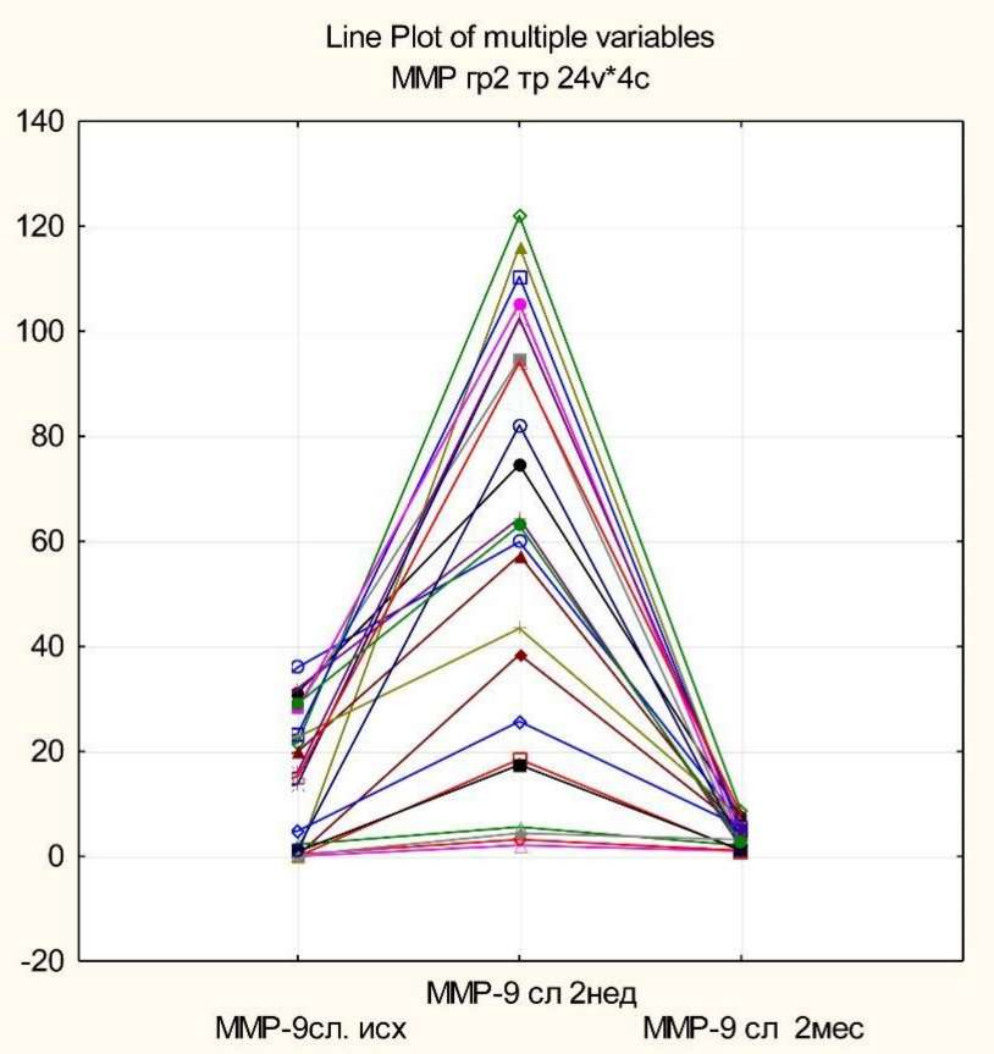

Рисунок 43. Линейный график изменения концентрации ММР-9 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 2 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ММР-9 в слезе, нг/мл.

Для 3 группы был характерен инверсный, по сравнению с первыми группами, тип линейного графика, отражающего периоперационную динамику ММР-9 в слезной жидкости у пациентов с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ: пяти-семикратное снижение ММР-9 через 2 недели после операции с незначительным недостоверным повышением значений к двум месяцам в 36% случаев (рисунок 44).

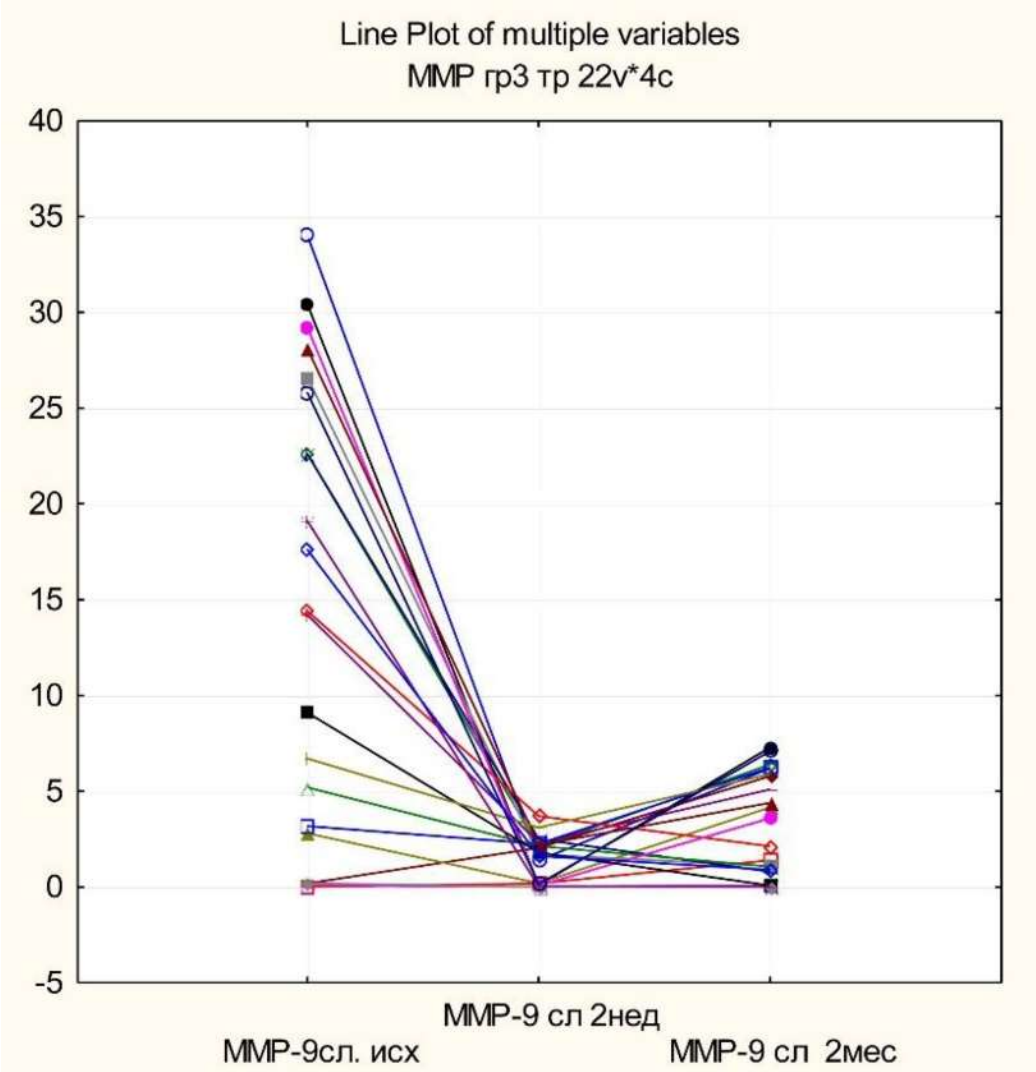

Рисунок 44. Линейный график изменения концентрации ММР-9 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 3 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ММР-9 в слезе, нг/мл.

Таким образом, можно предположить, что именно пиковый подъём уровня ММР-9 в слезной жидкости в раннем послеоперационном периоде и сохранение высоких показателей содержания данного фактора до двух месяцев у пациентов 1 группы способствовали ремодуляции внеклеточного матрикса с формированием функциональной гипоцеллюлярной фильтрационной подушки, что и обусловило наиболее благоприятное клиническое течение послеоперационного периода.

В то же время, значительное снижение уровня ММР-9 слёзной жидкости у пациентов 3 группы на этапе 2 недель послеоперационного периода в результате

выраженного повышения уровня TGF-β и подавления синтеза матриксных металлопротеиназ по принципу отрицательной обратной связи способствовало, на наш взгляд, фиброзу ВКМ [89].

Оценка изменения концентрации цитокинов, обладающих провоспалительной активностью, установило следующее. У пациентов с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ наблюдался исходно низкий уровень ИЛ-8 слёзной жидкости 182,0 (158,3;225,1) пг/мл. После его умеренного повышения в раннем послеоперационном периоде 607,2 (537,0; 690,0) пг/мл к двум месяцам наблюдения произошло его снижение до и ниже исходного уровня практически у всех пациентов (рисунок 45).

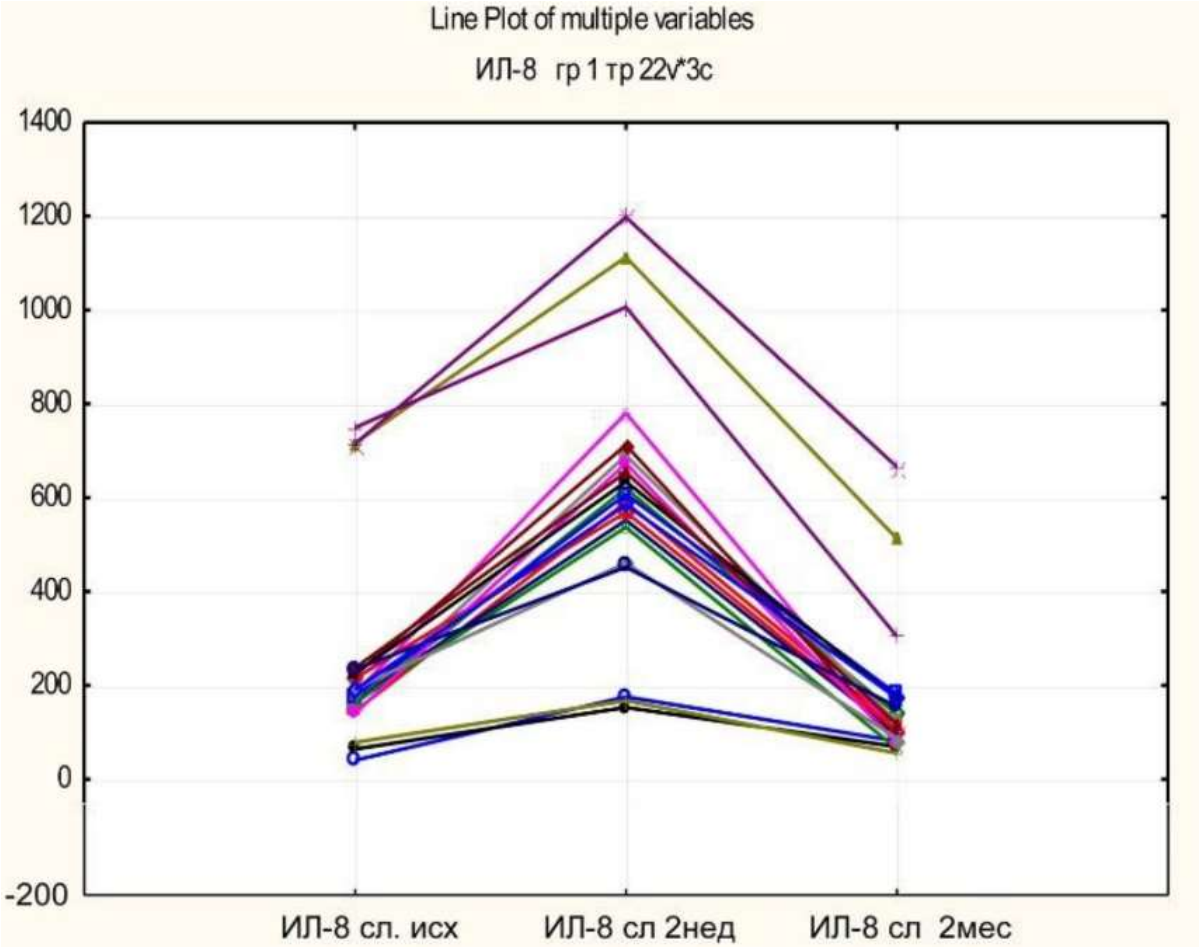

Рисунок 45. Линейный график изменения концентрации ИЛ-8 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 1 группы.

Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ИЛ-8 в слезе, пг/мл.

У пациентов 2 группы на фоне исходно невысокого уровня ИЛ-8 в слезе 211,6 (181,4;253,4) пг/мл, сопоставимого с данными 1 группы (p 1-2>0,05), через 2 недели после хирургического лечения также наблюдалось умеренное нарастание его концентрации (710,4 (607,0;822,6)) пг/мл. При этом статистически достоверной разницы с показателями 1 группы выявлено не было (p 1-2>0,05). К 2 месяцам послеоперационного периода снижение ИЛ-8 в слезной жидкости ниже исходного уровня также произошло в 100% случаев (рисунок 46).

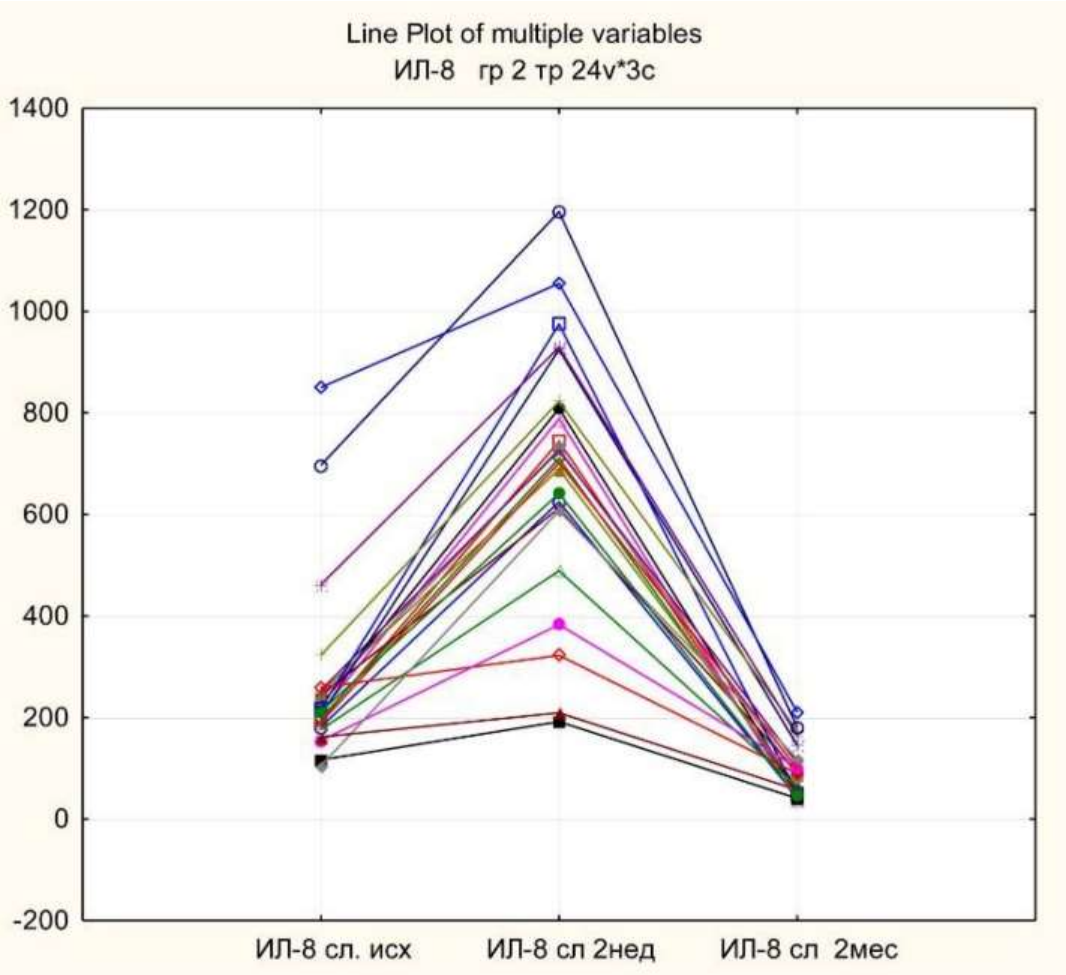

Рисунок 46. Линейный график изменения концентрации ИЛ-8 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 2 группы.

Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ИЛ-8 в слезе, пг/мл.

Для пациентов 3 группы были характерны исходно повышенные концентрации ИЛ-8 в слезе 461,0 (337,2;649,2) пг/мл (p1-3;2-3 = 0.001) с большими

девиациями (от 212,6 до 860 пг/мл). Ко второй неделе послеоперационного периода установлено нарастание концентрации ИЛ-8 до пиковых значений 919,2 (747,8;1131,0) пг/мл, в некоторых случаях достигающих 1300-1560 пг/мл, что имело достоверные различия с показателями групп сравнения (p1-3 =0,001; p2-3 =0,006). К 2 месяцам у всех пациентов этой группы произошло снижение концентрации исследуемого цитокина до исходного уровня и ниже, вероятно обусловленное купированием острой фазы воспалительного процесса на фоне противовоспалительной терапии (рисунок 47).

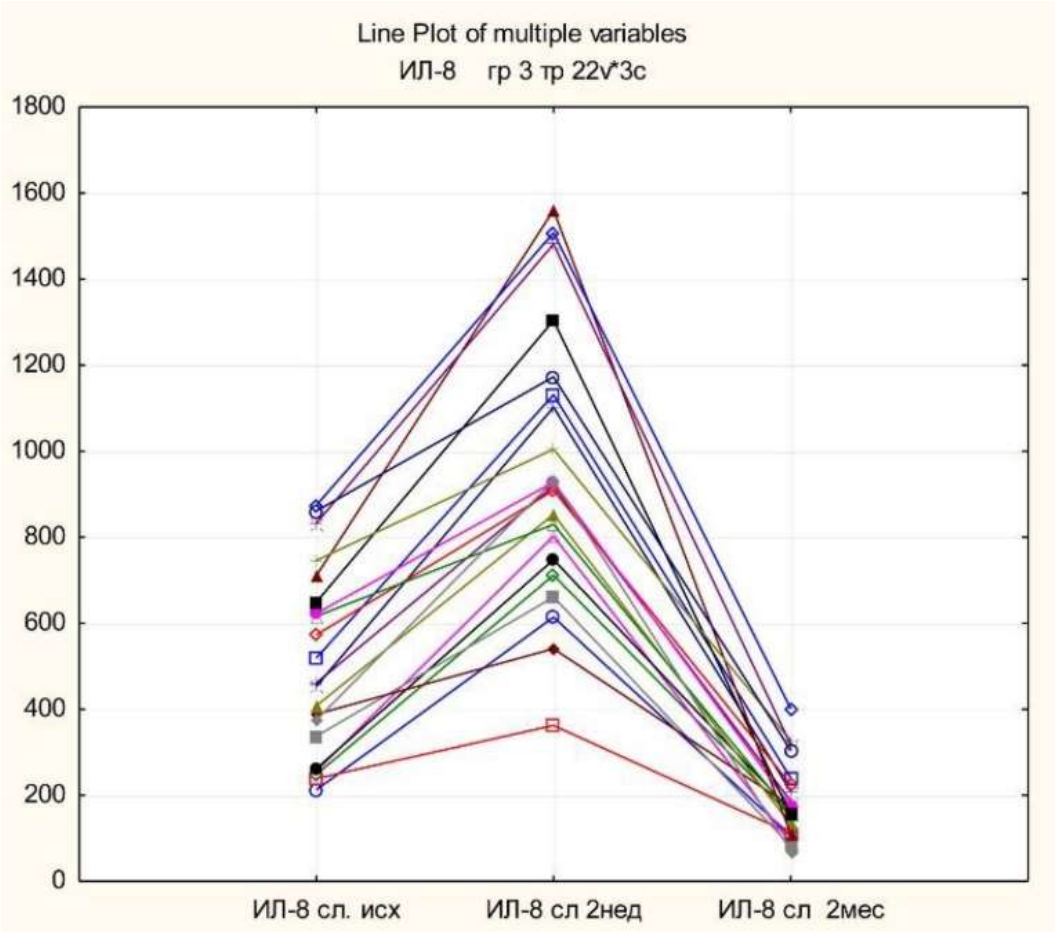

Рисунок 47. Линейный график изменения концентрации ИЛ-8 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 3 группы.

Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ИЛ-8 в слезе, пг/мл.

Необходимо уточнить, что уровень ИЛ-8 в слёзной жидкости через 2 месяца после НГСЭ достоверно различался во всех клинических группах.

Минимальные значения наблюдались у пациентов 2 группы с условной эффективностью НГСЭ 84,5 (49,5;118,3) и имели наиболее значимые различия с данными пациентов 3 группы (p2-3 =0,001).

Это может свидетельствовать о том, что снижение уровня ИЛ-8 в послеоперационном периоде в ответ на противовоспалительную и антифибротическую терапию можно рассматривать в качестве биологического маркера, определяющего успех реабилитационных мероприятий, направленных на достижение гипотензивной эффективности НГСЭ.

Сравнительный анализ изменения концентрации в слезе ИЛ-6, также обладающего провоспалительной активностью, позволил установить наиболее низкие исходные значения у пациентов 1 группы, во 2 и 3 группах значения были сопоставимы.

Через 2 недели после операции у пациентов 1 группы отмечено значительное возрастание концентрации ИЛ-6, в 24% доходящее до пиковых значений 92,3-245,1 пг/мл (рисунок 48).

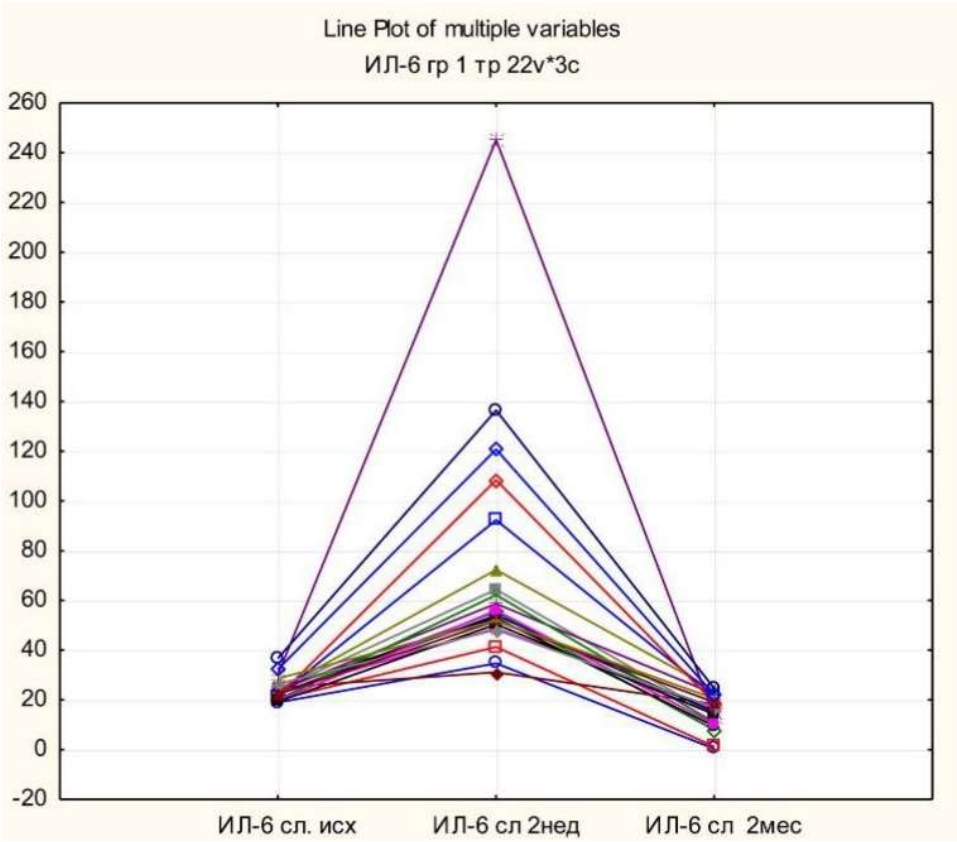

Рисунок 48. Линейный график изменения концентрации ИЛ-6 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 1 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ИЛ-6 в слезе, пг/мл.

Во второй группе у большинства пациентов отмечено умеренное повышение содержания этого фактора в слёзной жидкости (рисунок 49). Однако к 2-м месяцам послеоперационного периода у всех пациентов 1 и 2 группы концентрация ИЛ-6 в слезе была ниже исходного уровня.

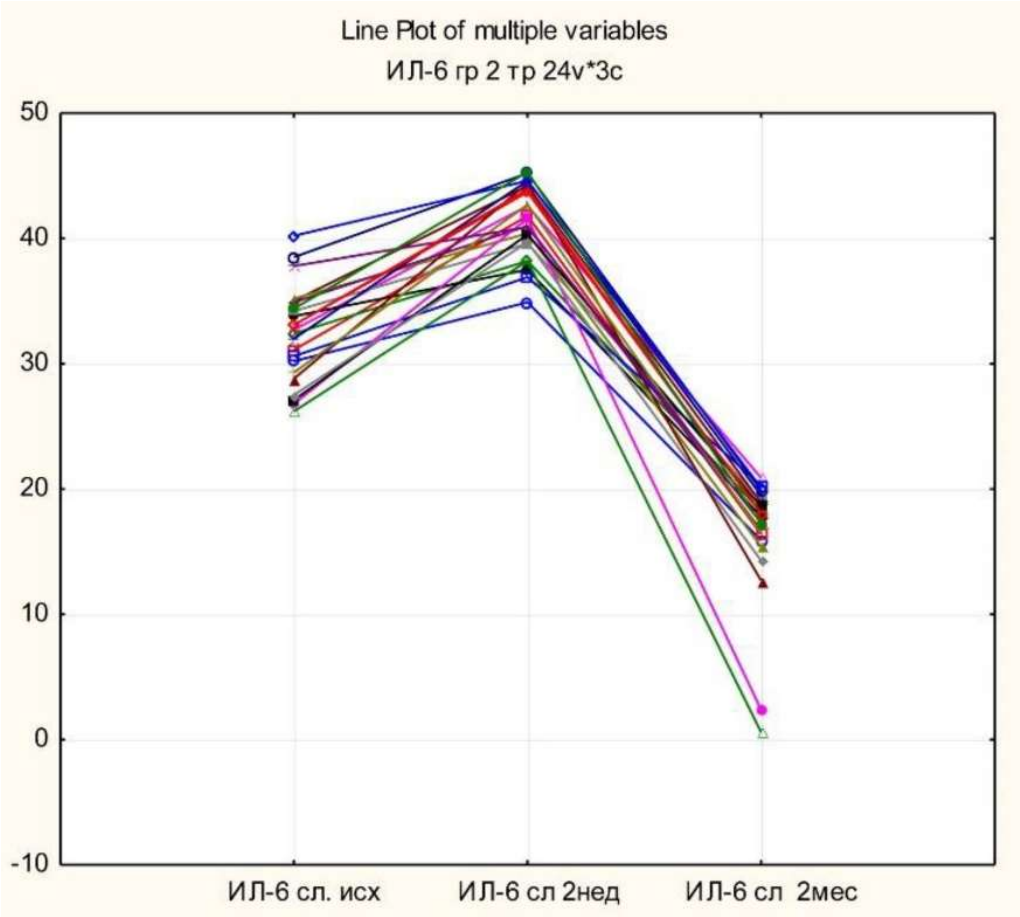

Рисунок 49. Линейный график изменения концентрации ИЛ-6 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 2 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ИЛ-6 в слезе, пг/мл.

В 3-ей клинической группе так же, как и у пациентов 2-ой группы, наблюдалось умеренное повышение концентрации ИЛ-6 в раннем послеоперационном периоде. Спустя 2 месяца после хирургического вмешательства в 28% случаев произошло значительное увеличение концентрации ИЛ-6 в слезе, у остальных пациентов данной группы уровень ИЛ-6 также оставался повышенным, что свидетельствовало о явлениях хронического воспаления и фиброгенеза (рисунок 50).

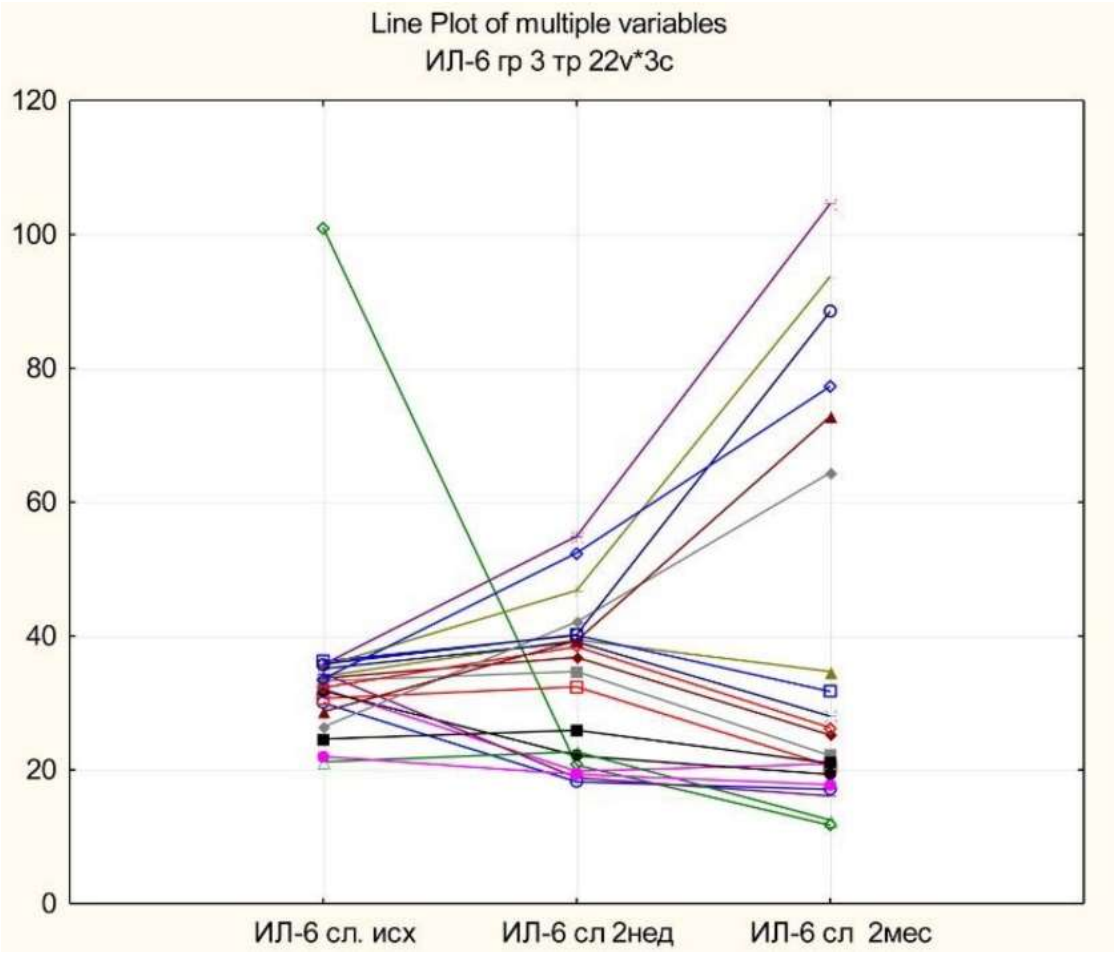

Рисунок 50. Линейный график изменения концентрации ИЛ-6 в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 3 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация ИЛ-6 в слезе, пг/мл.

Таким образом, у пациентов 1 группы наиболее выраженные иммунологические проявления воспалительной реакции глаза на хирургическую

травму были отмечены через 2 недели после НГСЭ и полностью купированы к 2 месяцам послеоперационного периода, о чем свидетельствовало снижение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 ниже уровня чувствительности диагностического метода.

Для пациентов 2 клинической группы также был характерен абортивный тип изменения концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 со значительным снижением их содержания в слезе к 2 месяцам послеоперационного периода на фоне проводимой терапии.

У пациентов 3 группы пиковое повышение ИЛ-8 в раннем послеоперационном периоде и сохранение высоких значений данного цитокина до 2 месяцев послеоперационного периода может указывать на пролонгацию фазы островоспалительной реакции глаза, а повышение концентрации ИЛ-6 в отдалённом послеоперационном периоде свидетельствовало о формировании хронического воспалительного процесса.

Известно, что VEGF A регулирует процессы лимфоангиогенеза [130], которые, согласно исследованиям Huang A. S. И соавт. (2018), лежат в основе формирования функциональной диффузной фильтрационной подушки, являющейся субконъюнктивальной структурой, аккумулирующей оттекающую из передней камеры глаза внутриглазную жидкость по каналу, созданному в ходе фильтруюшей антиглаукомной операции (НГСЭ).

Сравнительный анализ содержания VEGF A 121 и 165 в слёзной жидкости больных с ПОУГ показал, что у половины пациентов 1 группы произошло увеличение его концентрации до 600-1000 пг/мл через 2 недели и сохранение умеренно повышенных значений (420-780 пг/мл) спустя 2 месяца после НГСЭ. В остальных случаях (48% пациентов 1 группы) через 2 недели наблюдалось умеренное снижение уровня VEGF A слезы относительно предоперационных значений, однако ко второму месяцу послеоперационного периода отмечен пиковый подъём концентрации этого фактора (рисунок 51).

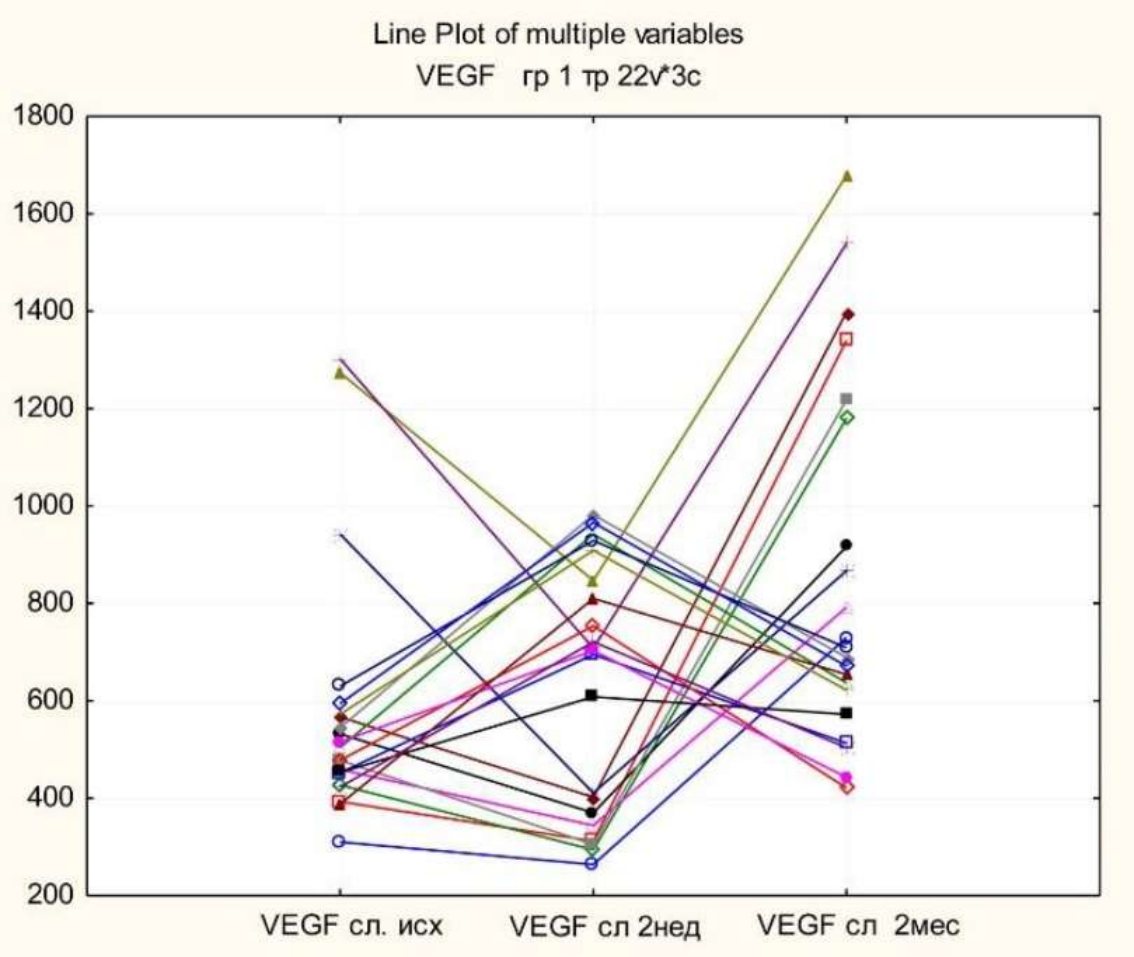

Рисунок 51. Линейный график изменения концентрации VEGFA в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 1 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация VEGFA в слезе, пг/мл.

Пациентов 2 группы отличали исходно высокие концентрации VEGFA в слёзной жидкости (1018 (856;1409) пг/ мл) (p1-2,2-3=0,001). При этом во всех случаях спустя 2 недели после НГСЭ произошло значительное снижение его содержания до 604,0 (452;705) пг/ мл с последующим практически двукратным нарастанием концентрации VEGF A ко 2-му месяцу послеоперационного периода (1015,0 (826;1137)) пг/ мл (p1-2=0,04; p2-3=0,001) (рисунок 52).

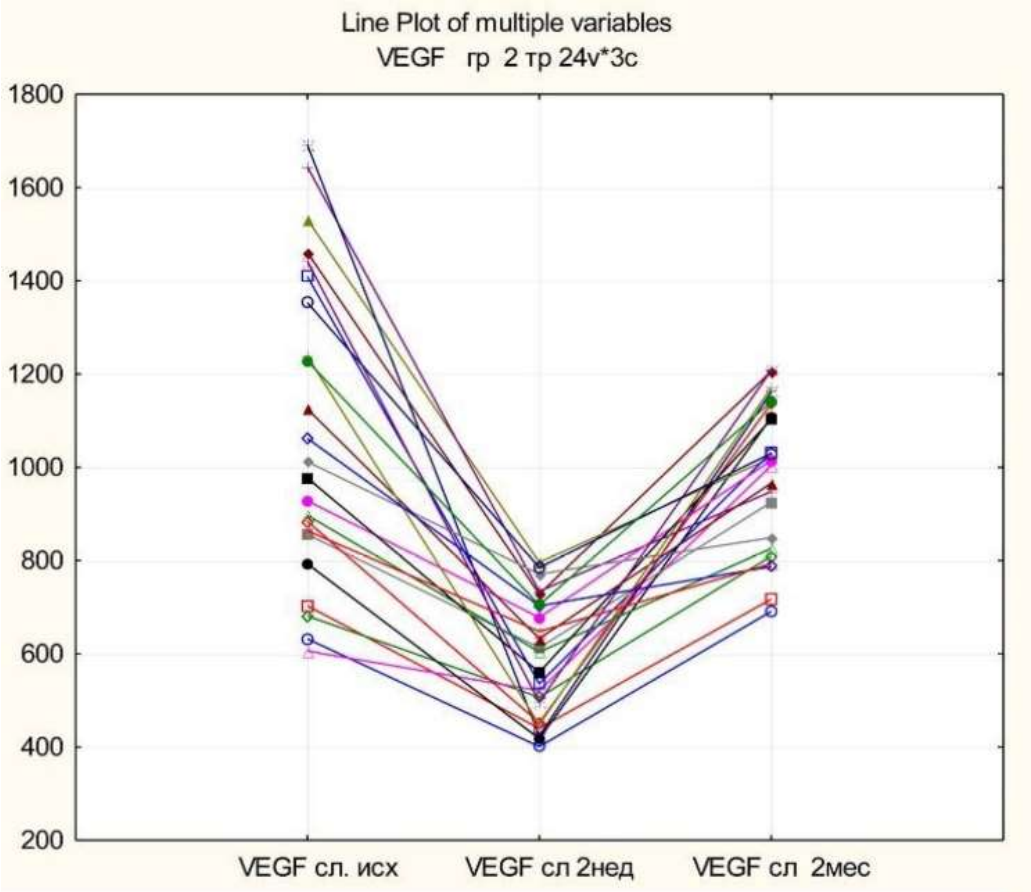

Рисунок 52. Линейный график изменения концентрации VEGFA в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 2 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация VEGFA в слезе, пг/мл.

Для больных 3 группы было характерно умеренное повышение концентрации VEGFA в слезе в раннем послеоперационном периоде и значительное подавление этого фактора до 439 (390;437) пг/ мл через 2 месяца во всех случаях, что принципиально отличалось от групп сравнения (p1-3;2-3=0,001) (рисунок 53).

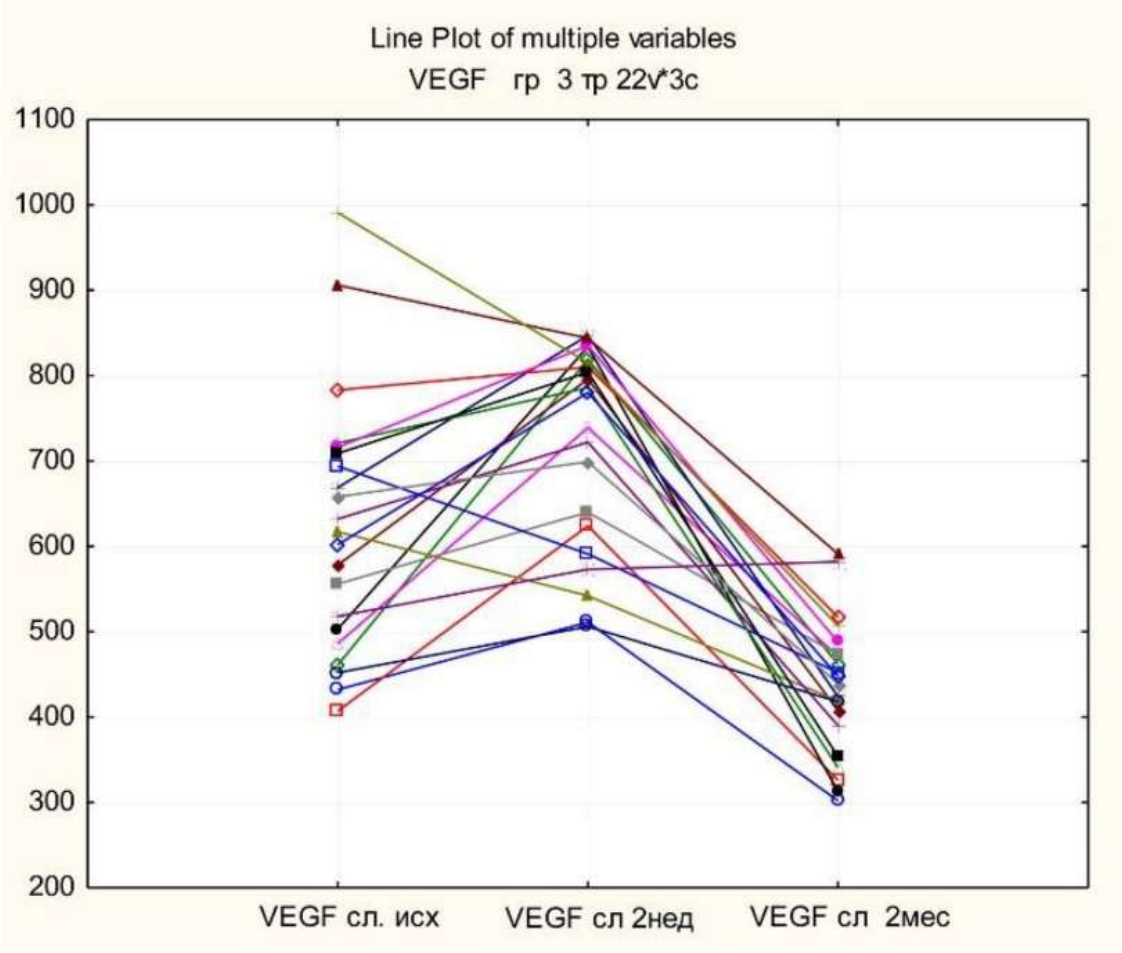

Рисунок 53. Линейный график изменения концентрации VEGFA в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов 3 группы.
Ось абсцисс – сроки наблюдения; ось ординат – концентрация VEGFA в слезе, пг/мл.

Представленные данные наглядно демонстрируют значительные девиации значений VEGF A 121 и 165 в слезе и варианты трендов его содержания в послеоперационном периоде у пациентов всех групп.

Известно, что VEGF A 121 и 165 представляет собой белок, который специфически действует на эндотелиальные клетки и оказывает различные эффекты, включая опосредованное повышение проницаемости сосудов, индукцию ангиогенеза, васкулогенеза и роста эндотелиальных клеток, стимулирование миграции клеток и ингибирование апоптоза. Также существуют данные о пролимфоангиогенном эффекте VEGF A [207].

Таким образом, учитывая множественные векторы биологического действия VEGF A 121 и 165, можно предположить, что вариабельность его содержания в слёзной жидкости в раннем послеоперационном периоде обусловлена как активностью лимфангиогенеза, так и гемангиогенеза, всегда сопутствующего пролиферативной фазе воспалительного процесса, а также влиянием противовоспалительной терапии.

Высокие концентрации VEGF A в слезе через 2 месяца у пациентов с оптимальной и условной эффективностью НГСЭ могут свидетельствовать о роли процессов лимфангиогенеза в формировании функциональных фильтрационных подушек.

В свою очередь, подавление уровня VEGF A 121 и 165 у пациентов 3 группы через 2 месяца после АГО может обусловливать недостаточность лимфангиогенеза, либо свидетельствовать о завершении процесса рубцевания, так как по мере накопления коллагена в грануляционной ткани и образования рубца, плотность кровеносных сосудов уменьшается.

4.5 Микроскопические характеристики фильтрационных подушек после НГСЭ

С целью подтверждения значимой роли конъюнктивального лимфоангиогенеза в морфогенезе и функциональной эффективности путей оттока ВГЖ, созданных в ходе антиглаукомной операции, было проведено иммуногистохимическое исследование с лазерной конфокальной микроскопией образцов конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани в области фильтрационных подушек.

У 12 пациентов с ПОУГ, ранее прооперированных методом НГСЭ, были получены образцы конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани путем хирургического иссечения части фильтрационных подушек. В 8 случаях (группа 1) это были нефункциональные рубцово измененные подушки, в 4-х случаях (группа 2) – функциональные, диффузные, разлитые подушки, со значительным

смещением на роговицу или темпоральную/назальную половину глазного яблока, что являлось причиной зрительного и косметического дискомфорта для пациентов и требовало хирургической коррекции.

Пациенты с ПОУГ 1 и 2 групп были сопоставимы по возрасту и исходному уровню ВГД перед антиглаукомной операцией. Длительность периода наблюдения после НГСЭ составляла от 12 до 18 месяцев. На момент включения больных в исследование ВГД у лиц первой группы было декомпенсировано на местной медикаментозной гипотензивной терапии, что послужило показанием к проведению реоперации. Во второй группе ВГД было компенсировано и варьировало от 12 до 16 мм рт. ст. (таблица 16).

Таблица 16 – Клиническая характеристика пациентов с ПОУГ

Показатель	1-ая группа, n=8	2-ая группа, n=4	p
Возраст, годы	57,20 ± 8,42	64,33±7,25	>0,05
ВГД до НГСЭ, мм рт.ст	26,04 ± 4,21	28,01± 3,48	>0,05
ВГД после НГСЭ в отдалённом послеоперационном периоде, мм рт.ст	24,12± 2,24	15,31± 4,08	0,001
Длительность послеоперационного периода. мес	12,66±2,02	16,20± 6,79	>0,05

При биомикроскопической оценке фильтрационных подушек у лиц первой группы в проекции зоны вмешательства конъюнктива частично или тотально была сращена с подлежащей склеральной тканью, в 3-х случаях отмечена избыточная васкуляризация, у 1-го пациента сформировалась кистовидная подушка, отграниченная подковообразным рубцом. По данным ОКТ – интрасклеральный канал не визуализировался, был щелевидным или слепо заканчивался по краю склерального лоскута, субконъюнктивальная ткань (ВКМ) уплотнена (рисунок 54).

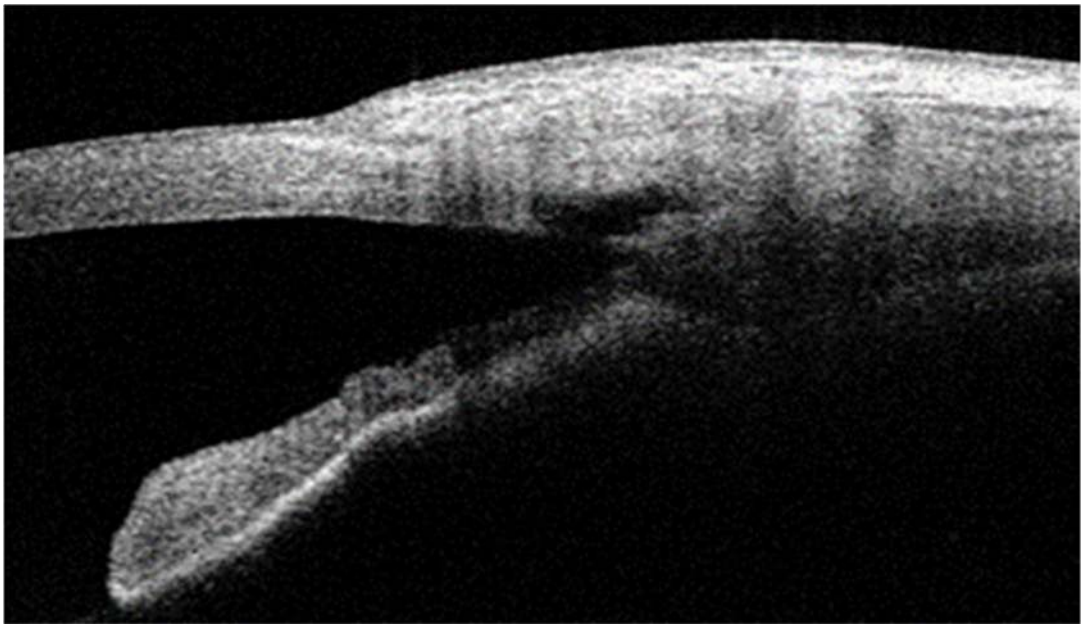

Рисунок 54. ОКТ нефункциональной фильтрационной подушки после НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).

При формировании кистовидной подушки определялось куполообразное выпячивание конъюнктивы с подлежащей теннoновой оболочкой, полость арефлективна (рисунок 55).

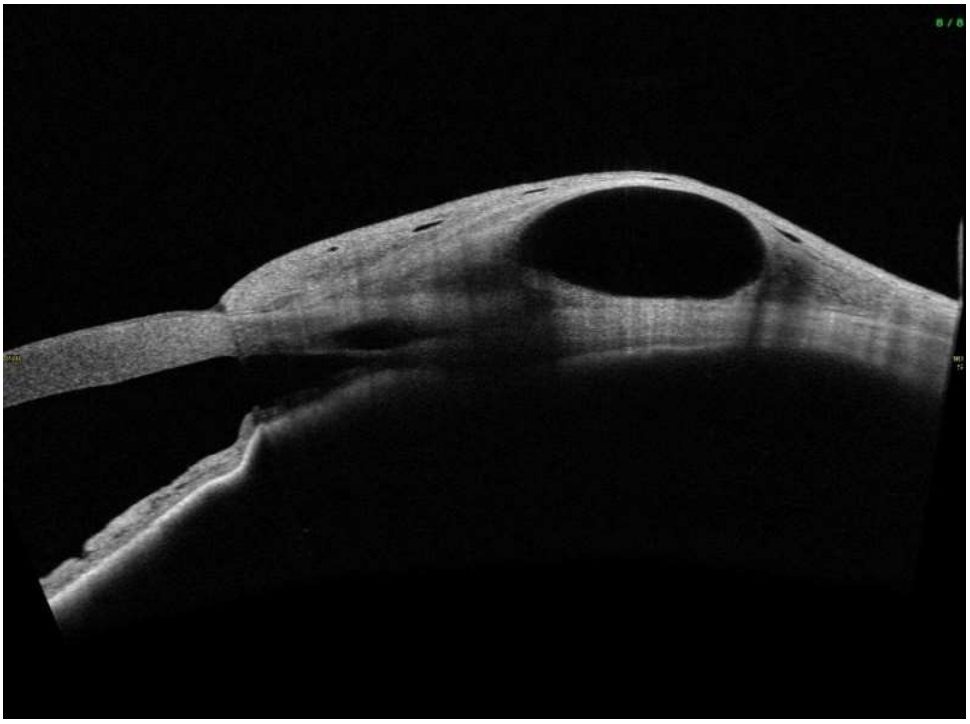

Рисунок 55. ОКТ кистовидной фильтрационной подушки у пациента с отсутствием эффекта НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).

У пациентов второй 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, сообщающееся с рыхлой субконъюнктивальной тканью. На срезе определялись множественные щелевидные пространства (рисунок 36).

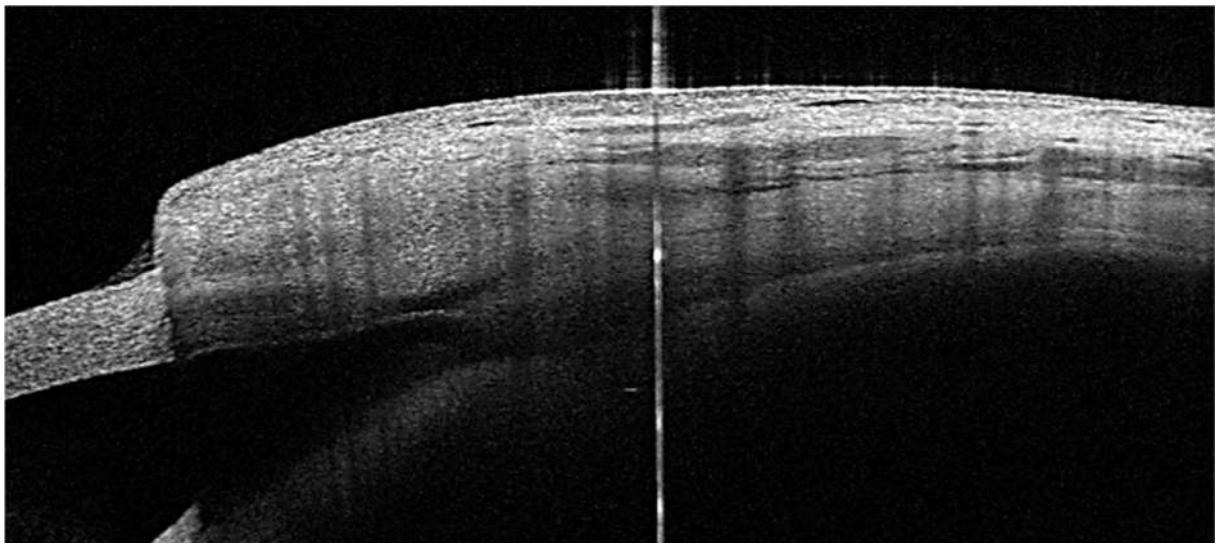

Рисунок 56. ОКТ функциональной фильтрационной подушки у пациента с оптимальным эффектом НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2).

Далее был проведен анализ результатов исследования полученных образцов фильтрационных подушек. В образцах пациентов первой группы, определялись единичные клетки с достаточным уровнем экспрессии подопланина (рисунок 57). Сосуды, имеющие характеристики лимфатической системы, ни в одном случае выявлены не были.

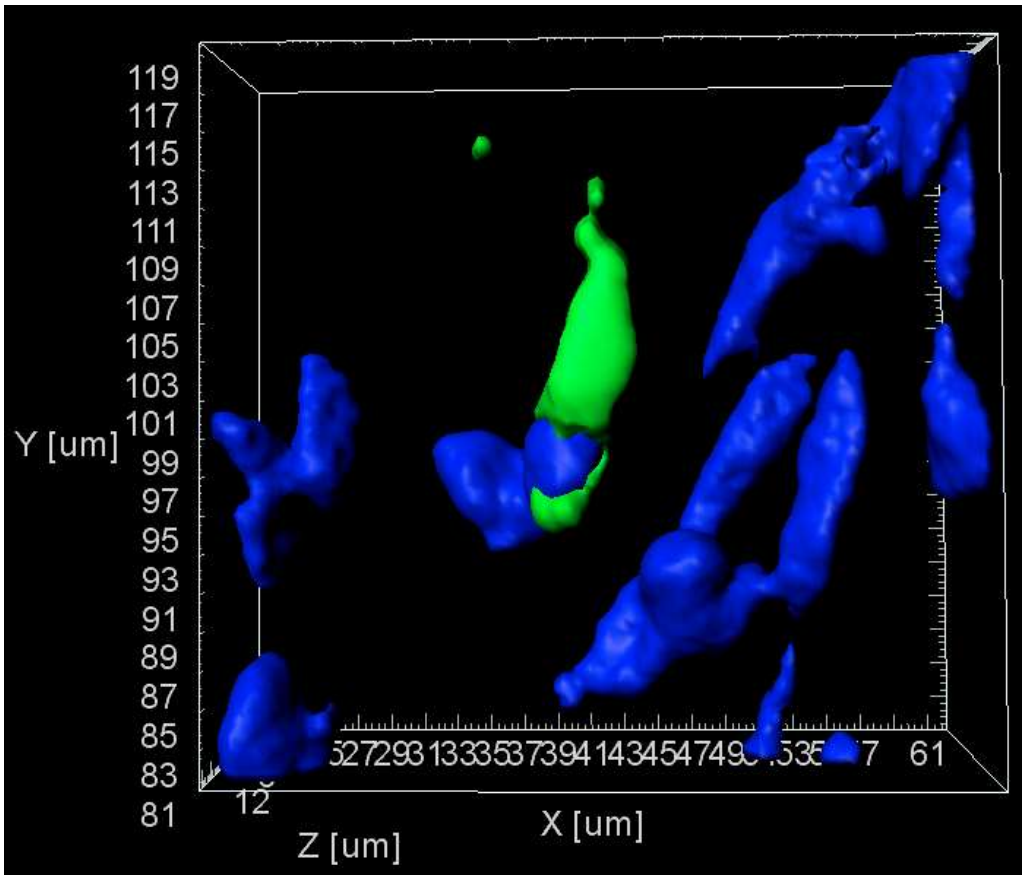

Рисунок 57. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека с отсутствием эффективности НГСЭ на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 3D-реконструкции. Видна отдельная клетка с высокой экспрессией подопланина; рисунок обработан в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3.

В тоже время у пациентов этой группы локально были обнаружены отдельные округлые образования, похожие на сферы, в стенках которых локализованы ядра и очень большое количество подопланина, возможно представляющие собой редуцированные лимфатические сосуды (рисунок 58).

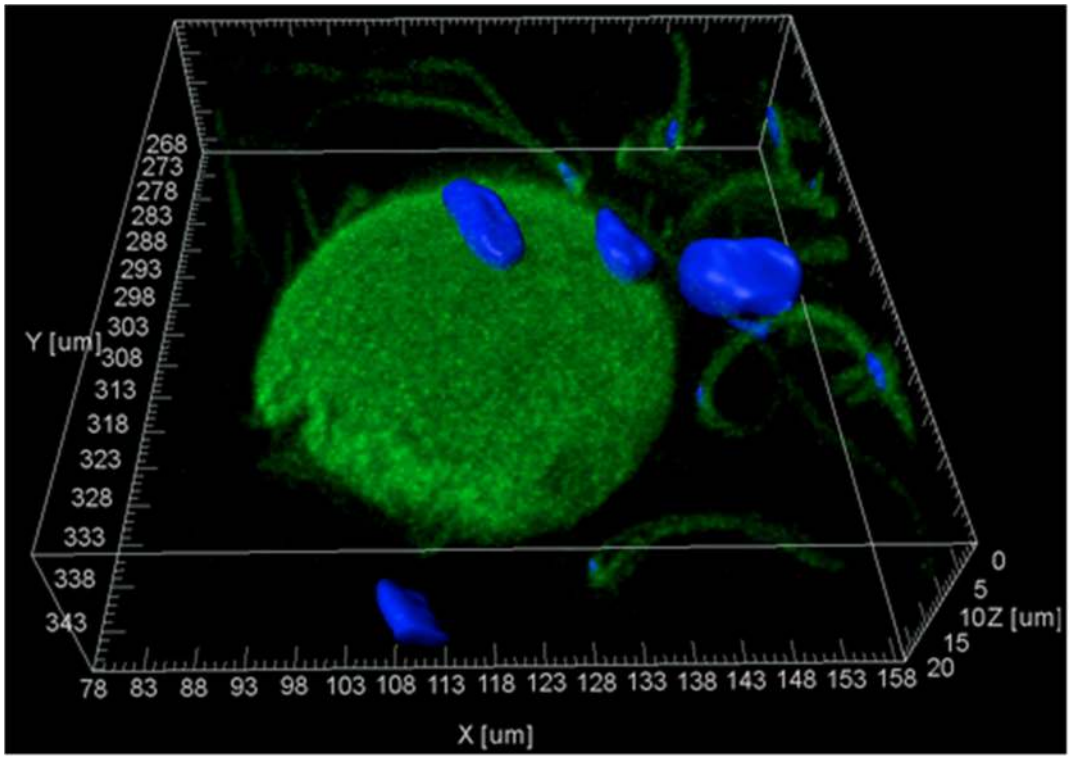

Рисунок 58. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека (образца ткани нефункциональной фильтрационной подушки) на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 3D-реконструкция. Участок лимфатического сосуда (предположительно редуцированный лимфатический сосуд в виде сферы); высокое содержание подопланина (зеленый). Хорошо видны два ядра (синий) в стенке сосуда. Ядра клеток выделены в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3.

В каждом образце пациентов второй группы с функциональными фильтрационными подушками, напротив, определялось от 5 до 7 сосудов с различными вариантами экспрессии подопланина: 1 – равномерное распределение вдоль сосуда (рисунок 59); 2 – подопланин экспрессируется локально – в отдельных участках сосуда (вероятно это связано с изгибами сосуда) (рисунок 60).

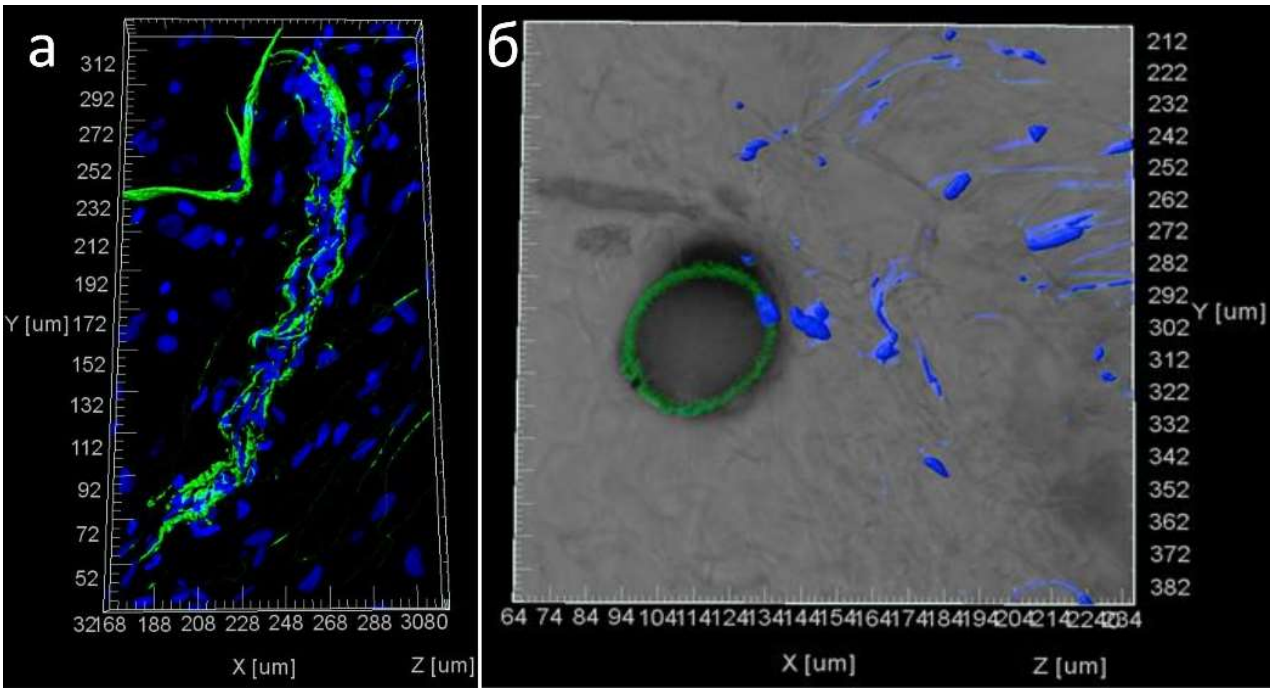

Рисунок 59. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека (образца ткани функциональной фильтрационной подушки) на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 3D-реконструкция. Лимфатический сосуд, в стенках которого содержится подопланин: а – продольный срез, б- поперечный срез. Подопланин выделен в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3.

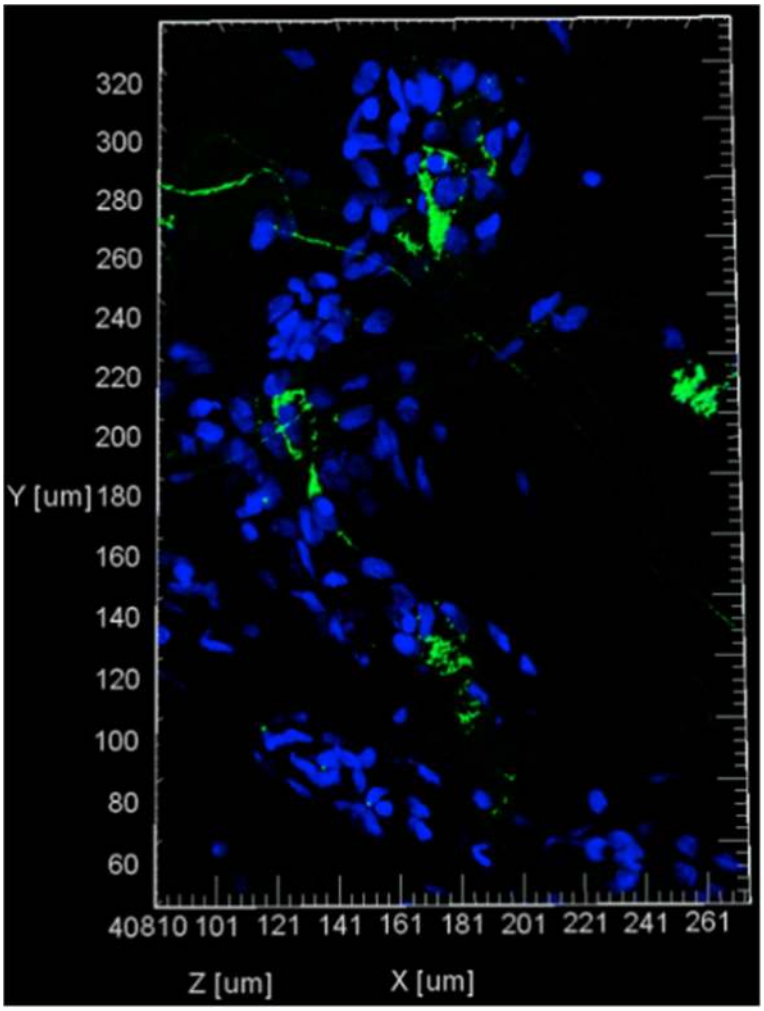

Рисунок 60. Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы человека (образца ткани функциональной фильтрационной подушки) на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия; 2D-срез. Сосуд с участками локальной экспрессии подопланина (зеленый). Подопланин выделен в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3.

В целом, на основании полученных данных было установлено, что функциональная фильтрационная подушка представляет собой рыхлую субконъюнктивальную структуру, аккумулирующую внутриглазную жидкость с развитой системой лимфатических сосудов, по которым происходит эффективное отведение ВГЖ.

При недостаточности конъюнктивального лимфоангиогенеза отведение ВГЖ из субконъюнктивального резервуара нарушается, что приводит к повышению

ВГД (как в случаях формирования фильтрационной подушки в виде большой однокамерной кисты, заполненной внутриглазной влагой).

С учетом имеющихся данных о том, что лимфатические сосуды могут редуцироваться, если они длительно не выполняют свои функции, микросферы с повышенной экспрессией подопланина в некоторых образцах нефункциональных фильтрационных подушек, подвергшихся рубцовой трансформации, можно рассматривать как редуцированные лимфатические сосуды.

Таким образом, результаты проведённого исследования демонстрируют важную роль VEGF-A 121 и 165 в активации конъюнктивального лимфоангиогенеза при формировании функциональных фильтрационных подушек, обеспечивающих гипотензивную эффективность НГСЭ, что может играть ключевую роль в разработке методов лечения, направленных на оптимизацию процессов заживления и адекватного формирования вновь созданных путей оттока ВГЖ при антиглаукомной хирургии.

В целом, анализ полученных результатов клинического, иммунологического и иммуногистохимического исследования пациентов трех групп, отличающихся по степени выраженности гипотензивного эффекта антиглаукомной операции непроникающего типа (НГСЭ), позволил установить следующее:

1. гипотензивный эффект НГСЭ определяется формированием диффузных фильтрационных подушек с рыхлым, разреженным ВКМ по данным ОКТ/УБМ, минимальными исходными концентрациями провоспалительных цитокинов, а также высоким уровнем MMP-9 и VEGF-A 121 и 165 в слёзной жидкости в послеоперационном периоде, что обусловливает деградацию компонентов временного ВКМ и активацию конъюнктивального лимфоангиогенеза;
2. Отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ наблюдается в случаях формирования фильтрационных подушек, основу которых составляет жёсткий ВКМ. Исходно высокий уровень TGF-β и низкий MMP-9 во влаге передней камеры, значительное подавление MMP-9 на фоне пикового повышения TGF-β в раннем послеоперационном периоде и подавление VEGF-A 121 и 165 в позднем

периоде способствует нарушению деградации компонентов временного ВКМ, активному фиброгенезу и недостаточности конъюнктивального лимфоангиогенеза, что способствует нарушению формирования функциональных путей оттока у пациентов 3 группы, несмотря на проводимую противовоспалительную и антифиброзную терапию;

3. Превышение исходного уровня TGF-β и ИЛ- 6 по сравнению с данными первой клинической группы обусловливает выраженную воспалительную реакцию тканей глаза в раннем послеоперационном периоде, однако максимальные концентрации MMP-9 во влаге передней камеры, пиковое нарастание MMP-9 в слезе в раннем послеоперационном периоде, а также значительное нарастание концентрации VEGF A 121 и 165, контролирующего лимфоангиогенез, в позднем послеоперационном периоде, определяют эффективность противовоспалительной и антифиброгенной терапии и формирование функциональных путей оттока ВГЖ после НГСЭ у пациентов 2 группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным патогенетическим фактором формирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является превышение значений толерантного для зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки уровня внутриглазного давления (ВГД) вследствие нарушения физиологического оттока водянистой влаги, связанного со структурными изменениями трабекулярной сети. Некомпенсированное ВГД способствует развитию глаукомной оптической нейропатии, при прогрессировании которой происходит необратимое ухудшение зрительных функций. Алгоритм лечения ПОУГ включает в себя последовательное применение местной медикаментозной гипотензивной терапии, лазерных и хирургических вмешательств.

В то же время в мультицентровых исследованиях было показано, что наибольший гипотензивный эффект достигается при хирургических антитиглаукомных операциях фильтрующего и фистулизирующего типа в сравнении с другими видами лечения ПОУГ.

Важно, что у пациентов с постоянным внутриглазным давлением ниже 16 мм рт. ст. не происходит прогрессирования глаукомы в течение 14 летнего периода [191].

Однако, согласно литературным данным, стойкий, оптимальный, гипотензивный эффект после операций фильтрующего и фистулизирующего типа удается достичь лишь в 48-76% случаев (А), что объясняется избыточным рубцеванием вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги.

Известно, что процесс заживления ран включает четыре последовательные, но перекрывающиеся по времени фазы: гемостаз (0 – несколько часов после травмы), воспаление (1–3 дня), пролиферация (3–21 день) и ремоделирование (21 день – 1 год) [1]. При этом аномальное заживление ран, такое как чрезмерное рубцевание, как правило, связано с пролонгацией фазы воспаления и нарушением процесса перехода к регенерации тканей. Таким образом, сроки патогенетически обоснованного терапевтического вмешательства, направленного на возможную

модификацию репаративного процесса в зоне антиглаукомной операции, ограничены 3-4 неделями послеоперационного периода.

Согласно данным фундаментальных исследований по изучению патогенетических механизмов раневого процесса, на каждом этапе каскада заживления ран, в регуляции которого принимают участие цитокины и регуляторные белки, образуется временный внеклеточный матрикс (ВКМ). Его биофизические свойства (рыхлый / податливый или жёсткий ВКМ) влияют на эффективность (скорость) заживления ран через интегрин-специфические взаимодействия клеток с компонентами ВКМ (А). В частности, биофизически опосредованные процессы в ВКМ регулируют активацию TGF-β, являющегося основным фактором, отвечающим за избыточный синтез компонентов ВКМ и фиброгенез. В свою очередь, за деградацию компонентов временного ВКМ отвечают матриксные металлопротеиназы (А).

Правомерно предположить, что субконъюнктивальная ткань в области хирургического вмешательства, где происходит аккумуляция и резорбция внутриглазной жидкости после НГСЭ (фильтрационная подушка), на ранних этапах послеоперационного периода представляет собой временный ВКМ, а его биофизические свойства, вероятно, определяются составом влаги передней камеры глаза, истекающей по вновь созданным путям оттока, степенью ответной реакции тканей глаза на хирургическую травму и возможностью отведения избытка влаги из зоны фильтрации в полном объёме, что, как правило, осуществляется кровеносными и лимфатическими сосудами.

В связи с этим актуальными остаются проблемы раскрытия патогенетических механизмов, определяющих особенности заживления послеоперационной раны при антиглаукомной хирургии, а также механизмов достижения длительного и стабильного гипотензивного эффекта.

Всё это позволило сформулировать цель исследования – определить роль регуляторных белков и цитокинов в механизмах формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) после НГСЭ у пациентов с первичной

открытоугольной глаукомой и разработать на этой основе прогностические критерии эффективности антиглаукомных операций фильтрующего типа.

Объектом исследования были 65 мужчин с развитой стадией ПОУГ в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст 62,4 (56,8;67,5)) лет, у которых нормализация ВГД достигалась путем проведения хирургического вмешательства – непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) с обязательным выполнением лазерной гониодесцеметопунктуры в послеоперационном периоде. Контрольную группу составили 22 пациента мужского пола в возрасте 60,3 (54,4;65,6) лет, без изменений гидродинамики глаза, которым было выполнено хирургическое лечение начальной катаракты методом факоэмульсификации хрусталика с имплантацией ИОЛ. Пациенты были включены в исследование на добровольных началах, в соответствии с положениями Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964-2013). Исследование утверждено решением комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Для реализации поставленной цели последовательно решались задачи, направленные на оценку степени структурно-функциональных нарушений зрительной системы, а также содержания трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) во влаге передней камеры глаза и TGF-β, MMP-9, интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF A 121,165) в слезной жидкости у больных с ПОУГ и контрольной группы перед хирургическим лечением. Было проведено проспективное исследование пациентов с ПОУГ на разных этапах послеоперационного периода с оценкой уровня офтальмотонуса, состояния вновь созданных путей оттока, степени выраженности воспалительной реакции глаза и содержания регуляторных белков в слёзной жидкости. Кроме того, задачей исследования была разработка классификационных критериев гипотензивного эффекта НГСЭ, согласно которым через 12 месяцев после антиглаукомной операции были выделены пациенты с оптимальным, условным гипотензивным эффектом и его отсутствием.

Выполнение следующей задачи, направленной на определение влияния исходного состояния пациентов на процессы послеоперационного заживления, осуществлялось при проведении сравнительного анализа полученных результатов в сопоставимых группах на всех этапах исследования – перед операцией, через 2 недели, 2 месяца и 12 месяцев после операции.

Для всесторонней оценки изменений органа зрения – офтальмотонуса, нейроретинального комплекса, состояния созданных в ходе операции путей оттока ВГЖ использовались современные, высокоинформативные методы исследования, включающие оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего сегмента и заднего отрезка глаза, ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) и анализатор резистентности оболочек глаза (ORA). Во влаге передней камеры глаза и слёзной жидкости методом ИФА определялась концентрация регуляторных белков и цитокинов, обладающих провоспалительной (ИЛ-6, ИЛ-8), профиброгенной (TGF-β) активностью и пролимфоангиогенным эффектом (VEGF A 121 и 165), а также регуляторного белка, отвечающего за деградацию компонентов ВКМ (MMP-9). В слезе определяли концентрации TGF-β, MMP-9, ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165. В камерной влаге определялись концентрации TGF- β и MMP-9.

Для стандартизации исследования за 28 дней до хирургического лечения все пациенты с глаукомой были переведены на единую схему местной медикаментозной гипотензивной терапии (неселективный в-блокатор тимолол 0,5%, ингибитор карбоангидразы дорзоламид 2% и селективный агонист α-адренорецепторов бримонидин 0,2%). За три дня до хирургического лечения и забора биологических жидкостей все местные препараты были отменены.

В отдалённом послеоперационном периоде проводилась лазерная конфокальная микроскопия образцов ткани рубцово изменённых и функциональных фильтрационных подушек, с предварительным иммуногистохимическим окрашиванием на подопланин, являющимся маркёром эндотелия лимфатических сосудов на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый) и ядер клеток (DAPI, синий).

Статистический анализ результатов исследования проведён с применением компьютерной программы Statistica 8.0. Обработка результатов исследований была проведена с применением различных статистических методов – были использованы: описательная статистика, критерии сравнения, корреляционный анализ Пирсона, многомерный дискриминантный анализ. Статистическую значимость различий считали установленной при уровне $p \leq 0,05$. В связи со значительной девиацией полученных результатов анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости проводился с применением способа построения линейных графиков нескольких переменных в программе STATISTICA, что позволило получить наглядное представление о тенденциях в динамике их содержания в слезе в пред- и послеоперационном периоде.

На первом этапе работы сравнительный анализ исходного состояния пациентов с ПОУГ и лиц группы контроля позволил установить наличие у пациентов клинической группы стойкой офтальмогипертензии, истончения слоя нервных волокон и ганглиозного комплекса сетчатки с типичными изменениями в поле зрения, свойственными глаукомной оптической нейропатии. Принципиальным отличием пациентов с ПОУГ было наличие TGF-β во влаге передней камеры и в слезе, концентрация которого у лиц группы контроля была ниже чувствительности метода определения. Кроме того, у обследованных больных глаукомой установлено увеличение степени воспалительной реакции конъюнктивы, повышенные концентрации в слёзной жидкости ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165, обладающих профиброгенной, провоспалительной и проангио-и лимфоангиогенной активностью.

По данным корреляционного анализа у обследованных пациентов с ПОУГ выявлены значимые достоверные корреляции между показателями, характеризующими степень глаукомных дегенеративных изменений нейроретинального комплекса (ГКС и СНВС) с повышенным уровнем TGF-β во влаге и слезе, а также с изменением концентраций ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165 слезы, что свидетельствует о важной роли цитокинов и регуляторных белков в патогенезе глаукомной оптической нейропатии.

В связи с декомпенсацией офтальмотонуса на фоне максимальной медикаментозной гипотензивной терапии всем пациентам основной клинической группы была проведена антиглаукомная операция фильтрующего типа – непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), в ходе которой происходит формирование нового пути оттока ВГЖ, представляющего собой фистулу, соединяющую через интрасклеральный канал, переднюю камеру глаза и субконъюнктивальное пространство-так называемую, фильтрационную подушку. Операции выполнялись одним хирургом с сопоставимым объемом хирургической травмы.

Через 2 недели после НГСЭ в зависимости от ответной реакции на хирургическую травму, степень которой определялась согласно разработанной классификации (глава 2) пациенты были разделены на две группы: первая – не нуждающиеся в дополнительной терапии (21 пациент) и вторая (44 пациента) – нуждающиеся в дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии, которая включала чередование субконъюнктивальных инъекций кортикостероидов и антиметаболитов, а также микроинвазивные нидлинг-ревизии фильтрационных подушек. Лечение осуществлялось в сроки от 2 до 6 недель после НГСЭ. Во всех случаях проведённое дополнительное лечение было сопоставимо по применяемым препаратам и кратности их введения.

Через 2 месяца после НГСЭ в зависимости от уровня ВГД и состояния путей оттока внутриглазной жидкости все пациенты были разделены на три группы: с оптимальным, условным и отсутствием гипотензивного эффекта операции.

Гипотензивный эффект считался оптимальным, если уровень ВГД (IOPg) соответствовал 16 мм рт. ст. или был ниже без использования местной гипотензивной терапии, пути оттока функциональны. Фильтрационные подушки представляли собой диффузные или плоские распространённые субконъюнктивальные образования с разреженным, рыхлым внеклеточным матриксом по данным ОКТ, который в некоторых случаях был дополнен единичными склеро-конъюнктивальными сращениями по периферии. То есть фильтрационные подушки соответствовали 3 и более баллам по разработанной

УБМ/ОКТ классификации, а послеоперационный период характеризовался ареактивным течением с отсутствием показаний к дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

Во 2-ую группу с условным гипотензивным эффектом (n=27) были включены пациенты, у которых была достигнута нормализация ВГД до 16 мм рт. ст. и ниже, сформированы функциональные пути оттока, фильтрационные подушки, как и у пациентов 1 группы, соответствовали 3 и более баллам по разработанной классификации, но данный гипотензивный эффект был получен после применения дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии.

Отсутствие гипотензивного эффекта характеризовалось рубцовой деформацией фильтрационных подушек, основу которых по данным УБМ/ОКТ составлял жёсткий ВКМ. Это сопровождалось нарушением пассажа ВГЖ по вновь созданным путям оттока и повышением ВГД (IOPg) выше 16 мм рт. ст., несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию.

Через 12 месяцев после НГСЭ наблюдалось лишь незначительное перераспределение пациентов 2 и 3 групп в связи со снижением гипотензивного эффекта в 4 случаях. Таким образом, оптимальный гипотензивный эффект был достигнут у 21 пациента с ПОУГ, в возрасте 65,4 (53,1; 67,3) лет с ареактивным течением послеопрерационного периода. Условный – у 23 человек (возраст 63,7 (55,2; 66,8) лет), отсутствие гипотензивного эффекта – у 21 пациента в возрасте 64,3 (52,2; 67,1) лет, что соответствовало общемировым данным.

Далее с целью определения механизмов формирования послеоперационных путей оттока, а также влияния на это исходного состояния пациентов, то есть определения предикторов и прогностических критериев гипотензивного эффекта НГСЭ, был проведен сравнительный анализ полученных результатов на всех этапах пред- и послеоперационного периода в трёх клинических группах. Состав пациентов данных групп был полностью сопоставим с группами, сформированными через 12 месяцев после НГСЭ, то есть применялся ретроспективный метод анализа результатов, полученных в ходе проведённого

проспективного исследования. Были установлены значимые различия в дооперационной степени воспалительной реакции конъюнктивы и исходном составе влаги передней камеры глаза и слезы, а также степени ответной реакции глаза на хирургическую травму.

В результате проведённого дискриминантного анализа показателей, характеризующих исходное состояние всех обследованных пациентов, установлено, что наиболее информативными признаками, определяющими отличия всех исследуемых групп, являются MMP-9 и TGF-β во влаге передней камеры, что свидетельствует о ключевой роли изменения состава внутриглазной жидкости в морфогенезе и механизмах формирования вновь созданных путей оттока.

Кроме того, были установлены структурные особенности фильтрационных подушек в группах сравнения. Анализ результатов ИГХ исследования функциональных фильтрационных подушек пациентов 1 и 2 группы, то есть с оптимальным и условным гипотензивным эффектом НГСЭ, выявил наличие в каждом исследуемом образце конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани от 5 до 7 лимфатических сосудов с различными вариантами экспрессии подопланина. В отличие от этого, в образцах ткани нефункциональных, рубцово-изменённых фильтрационных подушек пациентов 3 группы определялись лишь единичные клетки с экспрессией подопланина либо отдельные сфероподобные образования, в стенках которых были локализованы ядра и большое количество подопланина, возможно представляющие собой редуцированные лимфатические сосуды. Сосуды, имеющие характеристики лимфатической системы, ни в одном случае выявлены не были.

Далее на основании ретроспективного анализа результатов исследования исходного состояния пациентов трёх клинических групп, а также оценки содержания РБ в биологических жидкостях глаза и структурных характеристик вновь созданных путей оттока ВГЖ на этапах послеоперационного периода по данным УБМ, оптической когерентной томографии и иммуногистохимического исследования, были разработаны концептуальные схемы патогенетических

механизмов формирования путей оттока внутриглазной жидкости у пациентов с различным гипотензивным эффектом НГСЭ и определены прогностические критерии ее эффективности (рисунок 61).

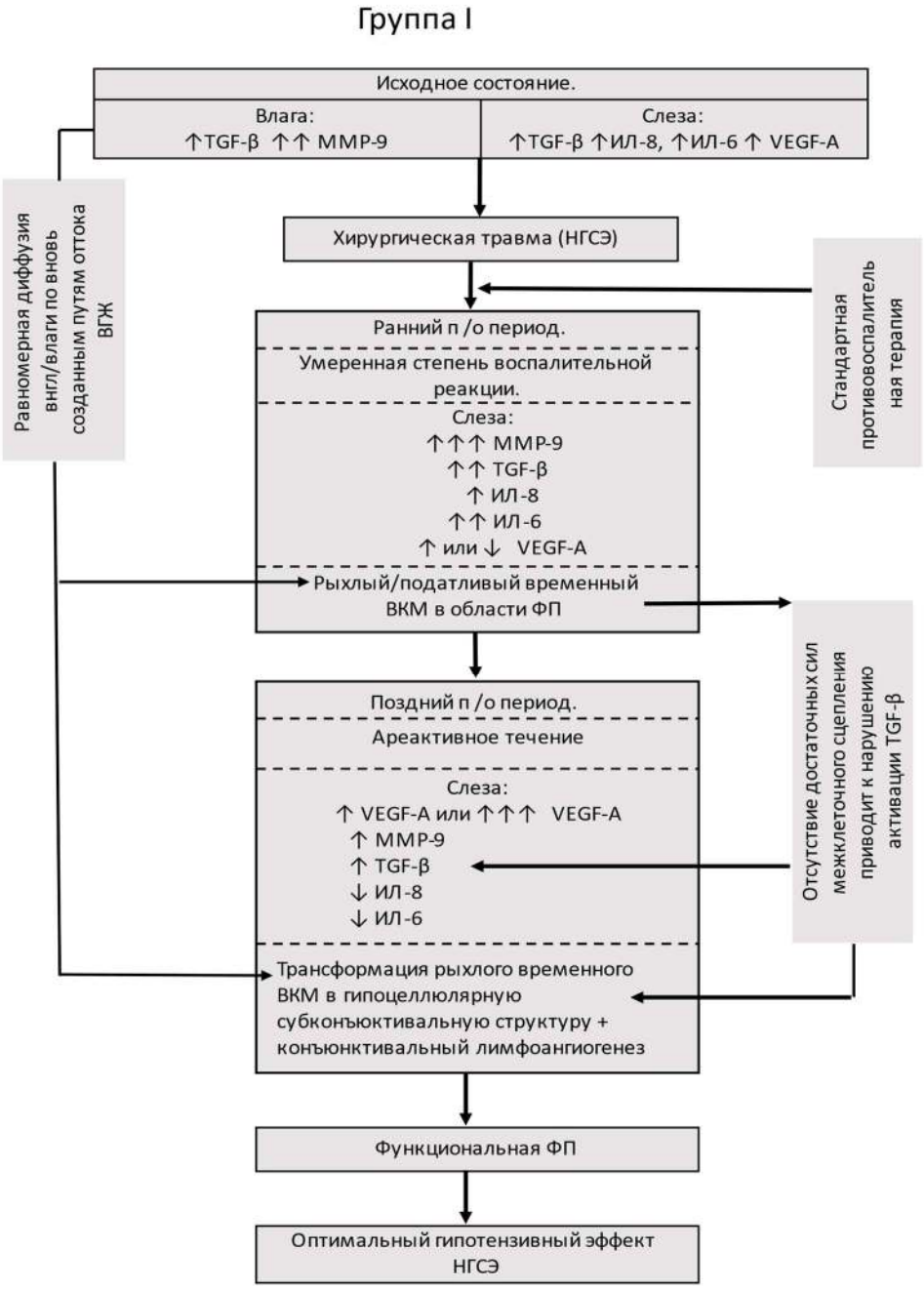

Рисунок 61. Концептуальная схема включения патогенетических механизмов в формирование послеоперационных путей оттока ВГЖ у пациентов с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ.

Для пациентов 1 группы были характерны минимальные исходные концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в слезе, наименьшее среди групп сравнения содержание профиброгенного регуляторного белка TGF-β в слезе и во влаге, высокий уровень ММР-9 во влаге передней камеры в предоперационном периоде.

Спустя 2 недели после НГСЭ определялся пиковый подъём уровня ММР-9 в слёзной жидкости на фоне умеренного повышения TGF-β слезы, что может быть обусловлено активирующим влиянием ММР-9 на комплекс TGF-β- LAP. Это, вероятно, определило морфологическую структуру фильтрационных подушек (диффузных, распространённых), основу которых по данным ОКТ/УБМ составлял преимущественно разреженный, рыхлый временный ВКМ с множественными щелевидными пространствами. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1 группы произошло закономерное увеличение концентрации маркёров острого и хронического воспаления в слезе (ИЛ-6 и ИЛ-8).

Ко 2 месяцу послеоперационного периода у половины пациентов с оптимальной гипотензивной эффективностью НГСЭ зафиксирован пиковый подъём, а в остальных случаях умеренное нарастание концентрации пролимфоангиогенного цитокина VEGF-A 121 и 165 в слёзной жидкости, а также умеренное повышение уровня ММР-9 и TGF-β слезы на фоне снижения концентраций провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-6.

Таким образом, можно предположить, что активация конъюнктивального лимфоангиогенеза, обусловленная биологическим эффектом VEGF -A 121 и 165, наряду с редукцией воспалительной фазы и своевременной деградацией ВКМ (под действием ММР-9) способствовали трансформации рыхлого временного ВКМ в гипоцеллюлярную субконъюнктивальную ткань с развитой сетью лимфатических сосудов, составляющую субстрат функциональной фильтрационной подушки. В целом это позволило своевременно и в полном объеме отводить избыток ВГЖ, поступающей по вновь созданным каналам (рисунок 62).

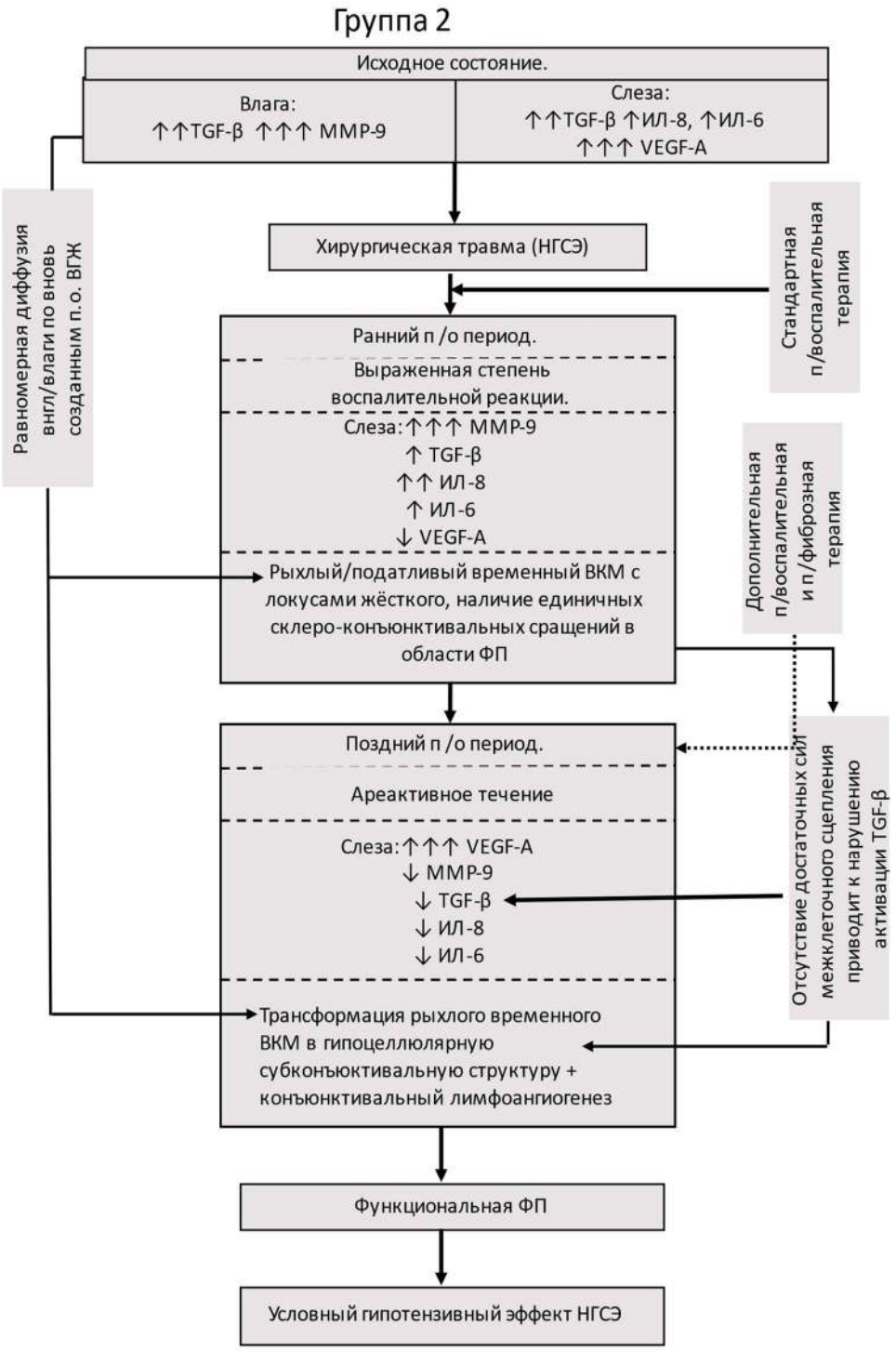

Рисунок 62. Концептуальная схема включения патогенетических механизмов в формирование послеоперационных путей оттока ВГЖ у пациентов с условным гипотензивным эффектом НГСЭ.

Пациентов второй клинической группы отличали экстремально высокие уровни MMP-9 во влаге передней камеры и VEGF -A 121 и 165 в слёзной жидкости

до хирургического лечения. При этом концентрации TGF-β были умеренно повышены, как во влаге передней камеры, так и в слезе. Исходный уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в слёзной жидкости также умеренно превышал значения первой группы.

Через 2 недели после хирургического вмешательства в слезе пациентов группы с условной эффективностью НГСЭ отмечалось пиковое нарастание уровня MMP-9 и умеренное TGF-β (минимальные значения среди групп сравнения). Кроме того, произошло транзиторное подавление концентрации VEGF-A в слёзной жидкости. Вероятно, высокое содержание MMP-9 во влаге передней камеры, а также пиковое нарастание этого фактора в слёзной жидкости в раннем послеоперационном периоде способствовали формированию рыхлого ВКМ в области фильтрационной подушки на этапе 2 недель после НГСЭ. Практически 1,5–2 кратное увеличение концентрации интерлейкинов 6 и 8 сопровождалось активной воспалительной реакцией в зоне хирургической травмы, что явилось показанием к началу противовоспалительной и антифиброзной терапии.

При этом у всех пациентов 2 группы ко второму месяцу послеоперационного периода был достигнут гипотензивный эффект НГСЭ за счёт формирования функциональных путей оттока после проведённого лечения. Сопутствующее этому подавление концентрации ИЛ-8, обладающего провоспалительным эффектом, позволило рассматривать данный медиатор в качестве биологического маркера, определяющего успех реабилитационных мероприятий, направленных на достижение гипотензивной эффективности операции.

В то же время, нарушение активации TGF-β можно объяснить отсутствием достаточных сил межклеточного сцепления в рыхлом ВКМ, необходимых для диссоциации связей в комплексе с латентным белком TGF-β-LAP и высвобождения активированной молекулы TGF-β. Пиковый подъем уровня VEGF A 121 и 165 в слёзной жидкости свидетельствовал о конъюнктивальном лимфоангиогенезе и дальнейшей трансформации временного ВКМ фильтрационных подушек в гипоцеллюлярную ткань с развитой сетью лимфатических сосудов, позволяющую также, как у пациентов 1 группы, отводить избыток внутриглазной жидкости.

В целом, представленные механизмы, включающие каскад клинико-иммунологических реакций и биофизических трансформаций ВКМ вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги на фоне обоснованного применения дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии, привели к благоприятному функциональному результату НГСЭ у пациентов 2-ой клинической группы (рисунок 63).

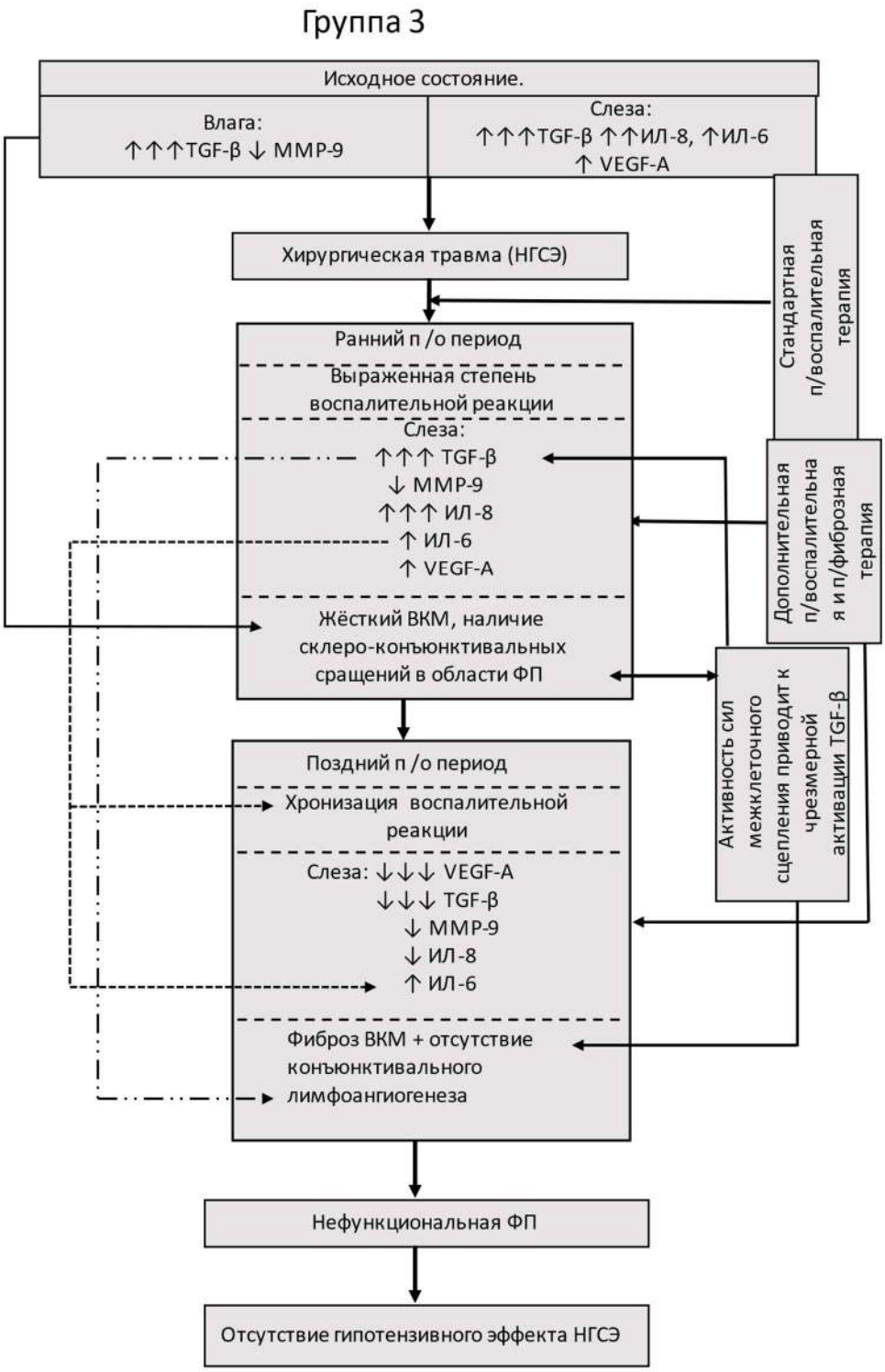

Рисунок 63. Концептуальная схема включения патогенетических механизмов при формировании послеоперационных путей оттока ВГЖ у пациентов с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ.

Состав влаги передней камеры у пациентов 3 группы с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ исходно отличался высоким содержанием TGF-β и низким уровнем MMP-9, что, скорее всего, и послужило причиной образования преимущественно жёсткого ВКМ в области фильтрационных подушек в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, высокие концентрации TGF-β и ИЛ-8 в слёзной жидкости определили исходную предрасположенность тканей глаза к выраженному послеоперационному воспалению и раннему активному фиброгенезу.

При этом чрезмерную активацию и пиковое нарастание уровня TGF-β в слезе, вероятно, можно объяснить действием активных сил межклеточного сцепления. В свою очередь, значительное повышение TGF-β могло привести к подавлению уровня MMP-9 слёзной жидкости, что препятствовало деградации компонентов временного ВКМ и его разрежению. Кроме того, ко второй неделе послеоперационного периода отмечено пиковое нарастание уровня ИЛ-8, а также умеренное повышение концентраций ИЛ-6 и VEGF-A 121 и 165 в слёзной жидкости. При этом клинические признаки воспаления и активного рубцевания во вновь созданных путях оттока ВГЖ присутствовали у всех пациентов 3 группы.

В отличие от пациентов 2 группы, противовоспалительная и антифиброзная терапия в данном случае оказалась неэффективна. В ответ на проводимое лечение наблюдалось значительное подавление как TGF-β, так и VEGF-A 121 и 165 в слёзной жидкости на фоне сохранения высоких концентраций, а в некоторых случаях и повышения, уровня ИЛ-6. Полученные данные свидетельствовали о хронизации воспалительного процесса, нарушении конъюнктивального лимфангиогенеза, что в целом привело к выраженной фиброплазии ВКМ фильтрационных подушек и отсутствию гипотензивного эффекта НГСЭ.

Таким образом, весь комплекс проведённых клинических, лабораторных и иммуногистохимических исследований позволяет сделать заключение, что патологические изменения органа зрения при ПОУГ характеризуются повышенным уровнем ВГД, увеличением концентрации профиброгенных (TGF-β), провоспалительных (ИЛ-6 и ИЛ-8) и проангио- и лимфангиогенных (VEGF A 121

и 165) регуляторных белков, коррелирующих с глаукомными изменениям нейроретинального комплекса и степенью выраженности воспалительной реакции глаза.

Прогностическими критериями, определяющими оптимальный гипотензивный эффект НГСЭ, являются: минимальная воспалительная реакция конъюнктивы, низкие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в слезе и TGF-β во влаге передней камеры глаза. Предикторами условного эффекта НГСЭ являются высокий уровень TGF-β и максимальные исходные концентрации MMP-9 во влаге передней камеры и VEGF A 121 и 165 в слезе. Отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ определяется высокой степенью исходной воспалительной реакции конъюнктивы, максимальным уровнем TGF-β и низким MMP-9 во влаге передней камеры глаза. Биологическими маркёрами эффективности дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии у пациентов с неадекватной воспалительной реакцией после НГСЭ являются тотальное подавление ИЛ-8 и снижение уровня ИЛ-6 при высоких значениях MMP-9 и VEGF A 121 и 165 в слезе, что способствует достижению условного гипотензивного эффекта.

Важными условиями формирования субконъюнктивальной гипоцеллюлярной структуры, обеспечивающей полноценное отведение ВГЖ по вновь созданным путям оттока после НГСЭ, являются своевременная деградация компонентов временного внеклеточного матрикса и активация конъюнктивального лимфоангиогенеза.

В целом, полученные результаты позволяют прогнозировать отдалённую эффективность антиглаукомных операций, своевременно провести необходимый комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию исходного состояния пациентов, определить тактику и алгоритм их послеоперационного ведения, а также обосновать необходимость хирургического лечения глаукомы на более ранних стадиях патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Патологические изменения органа зрения у больных с первичной открытоугольной глаукомой характеризуются превышением оптимальных значений офтальмотонуса на 20%, степенью выраженности воспалительной реакции конъюнктивы в два раза, дегенеративными изменениями нейроретинального комплекса, увеличением концентрации в слезе провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 58,5%, ИЛ-8 на 86,8% и регуляторного белка VEGF A 121 и 165 на 73,6%, а также значительной вариабельностью уровня MMP-9 и наличием TGF-β в исследуемых биологических жидкостях глаза .

2. На основании результатов исследования обосновано представление о наличии различных классификационных вариантов гипотензивной эффективности НГСЭ: **оптимальная** – с достижением уровня ВГД (IOPg)≤16 мм рт. ст. при функциональных путях оттока и отсутствии необходимости в дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии (32,3% случаев); **условная** – с формированием функциональных путей оттока ВГЖ и снижением ВГД (IOPg)≤16 мм рт. ст. на фоне дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии (35,4% больных); **отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ**, которое сопровождается повышением ВГД (IOPg)>16 мм рт. ст. по причине рубцовой деформации вновь созданных путей оттока, несмотря на проводимую дополнительную терапию (32,3% случаев).

3. Оптимальный гипотензивный эффект НГСЭ обусловлен минимальной исходной воспалительной реакцией конъюнктивы, низкой концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-6 (p1-2,3 = 0,001), ИЛ-8 в слезе (p1-3=0,01) и TGF-β во влаге передней камеры (p1-2=0,005, p1-3= 0,001), а также высоким уровнем регуляторных белков MMP-9 и VEGF-A 121 и 165 через 2 недели (MMP-9 p1-2,3=0,001) и 2 месяца (MMP-9 p1-2,3=0,001; VEGF-A 121 и 165 p1-2=0,04; P1-3=0,001) после НГСЭ, что сопровождается Всё понятно, спасибо!ареактивным течением послеоперационного периода, активацией конъюнктивального лимфоангиогенеза, своевременной деградацией компонентов временного внеклеточного матрикса.

4. Достижение условного гипотензивного эффекта НГСЭ у пациентов с выраженной воспалительной реакцией тканей глаза в раннем послеоперационном периоде (3,0 (2;4) балла) возможно при значительном снижении концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в ответ на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию, с нарастанием в слезе концентрации ММР-9 через 2 недели до 63,0 (18,5;102,4) нг/мл, VEGF A 121 и 165 через 2 месяца до 1015,0(826,0;1137,0) пг/мл, что способствует формированию функциональных путей оттока ВГЖ.

5. Отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ обусловлено наиболее высокой степенью исходной воспалительной реакции конъюнктивы, максимальным уровнем TGF-β (p1-2,3=0,001) и низким содержанием ММР-9 во влаге передней камеры (p2-3=0,001), неадекватной реакцией на хирургическую травму с усилением степени воспаления до 4 (3;4) баллов, значительным подавлением ММР-9 до 1,7 (0,16;2,2) нг/мл на фоне пикового повышения TGF-β до 590,6(311,2;669,0) пг/мл через 2 недели после НГСЭ и подавлением в позднем периоде VEGF A 121 и 165 до 439,0 (390,0;437,0) пг/мл, обусловливая нарушение деградации компонентов временного внеклеточного матрикса и активный фиброгенез.

6. Функциональные пути оттока после НГСЭ характеризуются наличием полноценной фистулы между передней камерой глаза и гипоцеллюлярной субконъюнктивальной структурой с развитой сетью лимфатических сосудов (5-7 в образцах); субстратом нефункциональной фильтрационной подушки является жёсткий внеклеточный матрикс с наличием отдельных клеток и микросфер с экспрессией подопланина, что не позволяет эффективно аккумулировать и отводить внутриглазную жидкость.

7. Разработаны концептуальные схемы патогенетических механизмов формирования путей оттока внутриглазной жидкости после НГСЭ, определены прогностические критерии её эффективности, основанные на преобладании регуляторных белков, отвечающих за деградацию компонентов внеклеточного

матрикса и лимфоангиогенез, либо провоспалительных и профиброгенных медиаторов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НГСЭ – непроникющая глубокая склерэктомия

ВГД – внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия

АГО – антиглаукомная операция

ФП – фильтрационная подушка

ДЗН – диск зрительного нерва

Э/Д – экскавация диска зрительного нерва

ВКМ – внеклеточный матрикс

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

ОКТ – оптическая когерентная томография

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ГКС – ганглиозный комплекс сетчатки

ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром

ПЗ – поле зрения

Внгл/вл – внутриглазная влага

5-ФУ – 5-фторурацил

КС – кортикостероиды

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ЦК – цитокин

РБ – регуляторный белок

ИЛ-6 -интерлейкин 6

ИЛ-8 – интерлейкин 8

TGF-β – трансформирующий фактор роста β

MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9

VEGF-A 121 и 165 – фактор роста эндотелия сосудов-А 121 и 165

ВКМ – внеклеточный матрикс

IOPg – истинное внутриглазное давление

IOPcc – роговично-компенсированное

CH – корнеальный гистерезис

ORA (Ocular Response Analyzer) – анализатор резистентности оболочек глаза.

МКОЗ – максимально корригированная острота зрения

MD- (Mean deviation) – среднее отклонение

sLV (corrected loss variance) – корректированная внутригрупповая вариабельность снижения светочувствительности

GLV – объём глобальных потерь

FLV – объём фокальных потерь

LAP – латентный белок

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю. К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. — 2003. — № 6. — С. 3-10.

2. Авдеев, Р. В. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества / Р. В. Авдеев, А. С. Александров, А. С. Басинский и др. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2012. — № 2 (8). — С. 57-69.

3. Алексеев, В. Н. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме / В. Н. Алексеев, О. А. Малеванная // Клиническая офтальмология. — 2003. — № 3. — С. 119-122.

4. Алексеев, И. Б. Оценка гипотензивной эффективности антиглаукомной хирургии: ретроспективный анализ / И. Б. Алексеев, М. М. Сошина, К. И. Бельская и др. // Клиническая офтальмология. — 2020. — Т. 20. — № 1. — С. 8–14.

5. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические основы старения / В. Н. Анисимов. — Санкт-Петербург: Наука, 2003. — 468 с.

6. Анисимов, С. И. Оценка эффективности антиглаукомных операций / С. И. Анисимов, С. Ю. Анисимова, Л. Л. Арутюнян и др. // Национальный журнал глаукома. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 57-65.

7. Бабушкин, А. Э. Распространенность, заболеваемость и первичная инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан за 2010 год / А. Э. Бабушкин // Глаукома: теор., тенденц., техн.: Сб. ст. — М., 2011. — С. 40-43.

8. Басинский, С. Н. Частота осложнений и сравнительная эффективность хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы / С. Н. Басинский // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2011. — № 2. — С. 67–71

9. Белова, Л. В. Непосредственные и отдаленные результаты операции непроникающего типа у больных с открытоугольной глаукомой / Л. В. Белова, Л. И. Балашевич, Е. Е. Сомов и др. // Глаукома. — 2003. — № 4. — С. 30–34.

10. Бессмертный, А. М. Система дифференцированного хирургического лечения рефрактерной глаукомы : дис. … докт. мед. наук : 14.00.08 / Бессмертный Александр Маркович. — М., 2006. — 226 с.

11. Бикбов, М. М. Эпидемиологическая характеристика катаракты и глаукомы в Республике Башкортостан / М. М. Бикбов, Т. Р. Гильманшин, Г. З. Исрафилова и др. // Точка зрения. Восток – Запад. — 2020. — № 1. — С. 9-13

12. Водовозов, А. М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме / А. М. Водовозов. — Волгоград : Волгогр. мед. ин-т, 1991. — 159,[1] с. : ил.; 21 см.

13. Волков, В. В. Дополнительное обоснование предлагаемой для обсуждения классификации открытоугольной глаукомы на основе представлений о патогенезе ее прогрессирования / В. В. Волков // Вестник офтальмологии. — 2007. — Т. 123. — № 4. — С. 40-45.

14. Волкова, Н. В. Nd:YAG-лазерная гониопунктура как обязательная адъювантная процедура после непроникающей глубокой склерэктомии (результаты долгосрочного наблюдения) / Н. В. Волкова, А. Г. Щуко, Т. Н. Юрьева и др. // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135. — № 2. — С. 93-101.

15. Волкова, Н. В. Механизмы, определяющие формирования несостоятельности путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей глубокой склерэктомии : дис. … канд. мед. наук : 14.00.16 / Волкова Наталья Васильевна. — Благовещенск, 2009. — 148 с.

16. Гусаревич, О. Г. Анализ первичной инвалидности по зрению вследствие глаукомы в г. Новосибирске / О. Г. Гусаревич, Г. В. Бурдина, В. Е. Малышев // Глаукома. — 2004. — № 1. — С. 44-46.

17. Гусаревич, О. Г. Динамика распространенности глаукомы в г. Новосибирске / О. Г. Гусаревич, Е.В. Малышев // Всероссийск. школа офтальмол., 3-я: Сб. научн. тр. — М., 2004. — С. 75-80.

18. Даутова, З. А. Инвалидность вследствие патологии органа зрения в Республике Башкортостан / З. А. Даутова, Н. Г. Саяпов, Э. Р. Шаммасова // Съезд офтальмол. России, 8-й: Тез. докл. — М., 2005. — С. 82.

19. Должич, Г. И. Динамика роли глаукомы в структуре первичной инвалидности в Ростовской области / Г. И. Должич, А. Ф. Рачевская, С. Н. Акулов и др. // Глаукома: проблемы и решения: Сб. научн. статей. —М., 2004. — С. 401-402.

20. Егоров, А. В. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ) / А. В. Егоров, В. В. Городничий, С. Ю. Петров и др. // Клиническая офтальмология. — 2017. — № 1. — С. 25–34.

21. Егоров, В. В. Результаты многолетнего наблюдения за пациентами после операции по поводу первичной открытоугольной глаукомы / В. В. Егоров, А. В. Поступаев // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2015. — Т. 16. — № 3. — С. 136-139

22. Егоров, В. В. Состояние и проблемы реабилитации больных глаукомой в Приамурье / В. В. Егоров, С. П. Бадогина // Клиническая офтальмология. — 2003. — № 1. — С. 20-22.

23. Егоров, Е. А. Морфологические изменения митохондрий клеток трабекулярной зоны у больных первичной открытоугольной глаукомой / Е. А. Егоров, В. Н. Алексеев, И. Р. Газизова и др. // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2016. — №3. — С. 137-139.

24. Елисеева, Н. В. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы / Н. В. Елисеева, М. И. Чурносов // Вестник офтальмологии. — 2020. —Т. 136. — №3. — С. 79-86.

25. Еричев, В. П. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме / В. П. Еричев, Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук и др. // Глаукома. — 2009. — № 1. — С. 23–25.

26. Еричев, В. П. Холиномиметики центрального действия в комбинированной терапии прогрессирующей глаукомной нейропатии / В. П. Еричев, Ю. В. Мазурова // Вестник офтальмологии. — 2016. — Т. 132. — № 2. — С. 33–37.

27. Ермолаев, В. Г. Современные тенденции и медико-социальные характеристики инвалидности у пациентов с глаукомой / В. Г. Ермолаев, А. Г. Сердюков, А. В. Ермолаев и др. // Фундаментальные исследования. — 2008. — № 6. — С. 57-58.

28. Жуйков, С. А. Эпидемиология глаукомы в Томской области. Пути совершенствования ранней диагностики и мониторинга больных / С. А. Жуйков, Л. Д. Жуйкова, А. А. Фетисов // Глаукома: теор., тенденц., техн.: Сб. ст. — М., 2012. — С. 123-130.

29. Журавлева, А Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе : дис. … канд. мед. наук : 14.01.07 / Журавлева Анастасия Николаевна. — М., 2010. — 145 с.

30. Золотарёв, А. В. Микрохирургическая анатомия дренажной системы глаза / А. В. Золотарёв. — Самара, 2009. — 73 с.

31. Кагиров, И. М. Анализ работы по выявляемости и лечению глаукомы в Республике Башкортостан / И. М. Кагиров, З. Р. Марванова, А. Э. Бабушкин и др. // Актуальн. пробл. офтальмол.: Мат. — Уфа, 2009. — С. 64-66.

32. Карл, Э. Глаукома и артериальная гипертония / Э. Карл // Российский офтальмологический журнал. — 2016. — Т. 9. — № 1. — С. 105-111.

33. Козлова, Т. В. Теоретические аспекты послеоперационного оттока водянистой влаги при проведении некоторых антиглаукоматозных операций / Т. В. Козлова, К. Е. Котляр // Биомеханика глаза: Сб. тр. — М., 2002. — С. 87-91

34. Колесникова, М. А. Состояние первичной инвалидности по глаукоме в Рязанской области / М. А. Колесникова, Д. Р. Бурнашева // Глаукома: теор., тенденц., техн.: Сб. ст. — М., 2012. — С. 182-185.

35. Комаровских, Е. Н. Ранняя диагностика первичной открытоугольной глаукомы / Е. Н. Комаровских, В. И. Лазаренко, С. С. Ильенков. — Красноярск: Амальгама, 2001. — 164 с.

36. Кремкова, Е. В. Медико-социальные аспекты состояния инвалидности вследствие первичной глаукомы / Е. В. Кремкова // Всероссийск. школа офтальмол., 6-я: Сб.научн. тр. — М.: 2007. — С. 135-140.

37. Кунин, В. Д. Перфузионное давление глаза и его значение в течении первичной открытоугольной глаукомы / В. Д. Кунин, А. А. Редид // Точка зрения Восток - Запад. — 2016. — № 3. — С. 60-63.

38. Курышева, Н. И. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / Н. И. Курышева, В. Н. Трубилин, Е. Ю. Иртегова и др. // Офтальмология. — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 54–62.

39. Либман, Е. С. Медико-социальные проблемы офтальмологии / Е. С. Либман // Съезд офтальмол. России, 9-й: Тез. докл. — М., 2010. — С. 70-71.

40. Либман, Е. С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Вестник офтальмологии. — 2006. — № 1. — С. 35-36.

41. Либман, Е. С. Слепота и инвалидность по зрению в населении России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Съезд офтальмологов России, 8-й: Тез. докл. — М., 2005. — С. 78-79.

42. Либман, Е. С. Эпидемиологические характеристики глаукомы / Е. С. Либман, Е. А. Чумаева, Я. Э. Елькина // Глаукома: теор., тенденц., техн.: Сб. ст. — М., 2006. — С. 207-212.

43. Либман, Е. С. Эпидемиология инвалидизирующих нарушений зрения / Е. С. Либман // Федоровские чтения: Сб. тез. — М., 2007. — С. 392.

44. Лумпова, Т. Н. Результаты диспансерного наблюдения первичной открытоугольной глаукомы / Т. Н. Лумпова, Л. Г. Сеннова // Глаукома: проблемы и решения: Сб. научн. статей. — М., 2004. — С. 433-435.

45. Малов, В. М. О совершенствовании методов противоглаукомной работы / В. М. Малов, М. В. Шевченко, Е. В. Карлова и др. // Всероссийск. школа офтальмол., 3-я: Сб. научн. тр. — М., 2004. — С. 97-99.

46. Малюгин, Б. Э. Медико-технологическая система хирургической реабилитации пациентов с катарактой на основе ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы : дис. ... докт. мед. Наук: 14.00.08 / Малюгин Борис Эдуардович. — М., 2002. — 298 с.

47. Малюгин, Б. Э. Результаты каналопластики в хирургии глаукомы / Б. Э. Малюгин, С. В. Муравьёв // Офтальмохирургия. — 2014. — № 2. — С. 81-84.

48. Маркелова, Е. В. Провоспалительные цитокины и их роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Е. В. Маркелова, А. С. Хохлова, А. В. Кириенко и др. // Медицинская иммунология. — 2015. — Т.17. — №S. — С. 323.

49. Михалевич, И. М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1) : учебное пособие / И. М. Михалевич, Т. Н. Юрьева. — Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2015. — 44 с.

50. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики. Часть II: учебное пособие / И. М. Михалевич, М. А. Алферова., Н. Ю. Рожкова. — Иркутск: РИО ИГИУВа, — 2008. — 101 с.

51. Мозаффари, М. Кровообращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия / М. Мозаффари, Й. Фламмер ; [пер. с англ. Д. М. Нефедова, Ю. С. Астахов]. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2013. — 141 с. : цв. ил.; 21 см.

52. Национальное руководство по глаукоме : для практикующих врачей / под ред. Е. А. Егорова, В. П. Еричева. — 4-е изд., испр. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 384 с. : ил.

53. Нестеров, А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. — 2-е изд., перераб. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. — 360 с. : ил. , табл.

54. Нестеров, А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. — М.: Медицина, 1995. — 131 с.

55. Нестеров, А. П. Классификация глаукомы / А. П. Нестеров, Е. А. Егоров // Клиническая офтальмология. — 2001. — Т. 2. — № 2. — С. 35-37.

56. Нестеров, А. П. О новой классификации первичной глаукомы / А. П. Нестеров, А. Я. Бунин // Вестник офтальмологии. — 1977. — Т. 93. — № 5. — С. 38-42

57. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / Под общей редакцией академика РАМН, профессора Р. Г. Оганова. — М.: Силицея-Полиграф, 2010. — 136 с.

58. Пасечникова, Н. В. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы / Н. В. Пасечникова, И. Н. Михейцева, В. Н. Ельский // Национальный журнал глаукома. — 2014. — Т. 13. — № 4. — С. 5-12.

59. Патент РФ No 2083191. Способ активации зоны фильтрации после антиглаукоматозной операции / В. П. Еричев, В. Ф. Алексанкин; Заявл. 18.11.1992; Опубл. 10.07.1997 // Бюл. — 1997. — С. 2

60. Патент РФ No 2749121. Способ прогнозирования течения репаративных процессов в путях оттока внутриглазной жидкости у пациентов с открытоугольной глаукомой после НГСЭ / Ю. В. Малышева, Т. Н. Юрьева, А. Г. Щуко; Заявл. 15.09.2020; Опубл. 04.06.2021 // Бюл. — 2021. — No 16. — С. 2.

61. Петров, С. Ю. Система пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций : дис. … докт. мед. наук : 14.01.07 / Петров Сергей Юрьевич. — М., 2018. — 317 с.

62. Петров, С. Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты / С. Ю. Петров // Офтальмология. — 2017. — Т. 14. — № 1. — С. 5–11

63. Светлова, О. В. Физиологическая роль ригидности склеры в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме / О. В. Светлова, Л. И. Балашевич, М. В. Засеева и др. // Глаукома. — 2010. — №1. — С. 26-40.

64. Соколовская, Т. В. YAG-лазерная активация трабекулы в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / Т. В. Соколовская, А. В. Дога, Д. А. Магарамов и др. // Офтальмохирургия. — 2014. — № 1. — С. 47-52.

65. Страхов, В. В. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации / В. В. Страхов, Н. В. Корчагин, А. А. Попова // Глаукома. — 2015. — Т.14. — №3. — С. 58-71.

66. Тахчиди, Х. П. Отдаленные результаты микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии / Х. П. Тахчиди, Д. И. Иванов, Д. Б. Бардсоров // Офтальмохирургия. — 2003. — №3. — С. 14-18.

67. Терещенко, А. В. Модификация современной микроинвазивной непроникающей хирургии глаукомы с применением Т-образного дренажа / А. В. Терещенко, И. А. Молоткова, Ю. А. Белый и др. // Офтальмохирургия. — 2011. — № 2. — С. 38-42.

68. Терминология и руководство по глаукоме / Европейское глаукомное общество. — 4-е издание. — Издательство «Офтальмология», 2019. — 195 с.

69. Фёдоров, С. Н. Непроникающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме / С. Н. Фёдоров, В. И. Козлов, Н. Т. Тимошкина и др. // Офтальмохирургия. — 1989. — №3-4. — С.52-55.

70. Чигованина, Н. П. Первичная глаукома как медико-социальная проблема в Центральном регионе России / Н. П. Чигованина, Н. И. Курышева, А. А. Рябцева и др. // Глаукома: проблемы и решения: Сб. научн. ст. — М., 2004. — С. 444-446.

71. Чудинова, О. В. Глаукома: выявляемость, распространенность, уровень первичной инвалидности / О. В. Чудинова, Е. А. Зотова, С. И. Пустынникова // Глаукома: теор., тенденц., техн.: Сб. ст. — М., 2008. — С. 608-612.

72. Чумаева, Е. А. Инвалидность при глаукоме: что этому способствует? / Е. А. Чумаева // Глаукома: теор., тенденц., техн.: Сб. ст. — М., 2005. — С. 318-322.

73. Шевченко, М. В. Оценка биомеханических особенностей фиброзной оболочки глаза при миопии и глаукоме / М. В. Шевченко, О. В. Братко // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2011. — №4. — С. 124-125.

74. Щуко, А. Г. Дифференциальная диагностика редких форм глаукомы / А. Г. Щуко, Т. Н. Юрьева, Л. Т. Чекмарева и др. — Иркутск: Облмашинформ, 2004. — 192 с.

75. Ahmed I. I. K. A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study / I. I. K. Ahmed, A. Fea, L. Au et al. // Ophthalmology. — 2020. — Vol. 127. — No. 1. — P. 52-61.

76. Araujo, S. V. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy / S. V. Araujo, G. L. Spaeth, S. M. Roth et al. // Ophthalmology. — 1995. — Vol. 102. — No. 12. — P. 1753-1759.

77. Asefa, N. G. Heritability of glaucoma and glaucoma-related endophenotypes: systematic review and meta-analysis protocol / N. G. Asefa, A. Neustaeter, N. M. Jansonius et al. // BMJ Open. —2018. — Vol. 8. — No 2. — P. e019049.

78. Basic and Clinical Science Course. Section 10. Glaucoma / Ed. C. A. Girkin. San Francisco: AAO, 2018. — 262 p.

79. Baudouin, C. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term / C. Baudouin, P. Hamard, H. Liang et al. // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — No. 12. — P. 2186–2192.

80. Boland, M. V. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / M. V. Boland, A.-M. Ervin, D. S. Friedman et al. // Ann Intern Med. — 2013. — Vol. 158. — No. 4. — P. 271-279.

81. Bouhenni, R. A. Lymphatic and blood vessel density in human conjunctiva after glaucoma filtration surgery / R. A. Bouhenni, I. Al Jadaan, H. Rassavong et al. // J Glaucoma. — 2016. — Vol. 25. — No. 1. — P. e35–e38.

82. Burgess, L. P. A. Wound healing / L. P. A. Burgess, G.V. Morin, M. Rand et al. // Head Neck Surg. — 1990. — Vol. 116. — P. 798-802.

83. Burr, J. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma / J. Burr, A. Azuara-Blanco, A. Avenell et al. // Cochrane Database Sys. Rev. — 2012. — Vol. 2. — P. CD004399

84. Carassa, R. G. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma: a 2-year randomized, controlled trial / R. G. Carassa, P. Bettin, M. Fior et al. // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110. — No. 5. — P. 882-887.

85. Carg, A. Glaucoma Surgery / A. Carg, J. L. Alio. — New Delhi: JP Brothers, 2010. — 400 p.

86. Chang L 1998; Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. J Glaucoma. 2001;10(3):237–249

87. Chen, K. H. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma / K. H. Chen, C. C. Wu, S. Roy et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — Vol. 40. — P. 2627–2632.

88. Chen, T. Glaucoma Surgery / T. Chen. — Philadelphia: Saunders, 2008. — 268 p.

89. Chester, D. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair / D. Chester, A. C. Brown // Matrix Biol. — 2017. — Vol. 60-61. — P. 124-140.

90. Chono, I. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma / I. Chono, D. Miyazaki, H. Miyake et al. // Sci Rep. — 2018. — Vol. 8. — No. 1. — P. 14533.

91. Choudhury, E. A Review of Recent Landmark Trials in Glaucoma / E. Choudhury, J. Panarelli // US Ophthalmic Review. — 2019. — Vol. 12. — No. 1. — P. 28-32.

92. Cohen, I. K. Wound Healing Biochemical & Clinical Aspects / I. K. Cohen, R. F .Diegelmann, W. J. Lindblad. W.B. — Saunders, Philadelphia, 1989. — P. 96-114.

93. Collin, H. B. Endothelial cell lined lymphatics in the vascularized rabbit cornea / H. B. Collin // Invest Ophthalmol. — 1966. — Vol. 5. — No. 4. — P. 337–354.

94. Cooper, D. M. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds / D. M. Cooper, E. Z. Yu, P. Hennessey et al. //Ann Surg. — 1994. — Vol. 219. — P. 688-691.

95. Czudowska, M. A. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study / M. A. Czudowska, W. D. Ramdas, R. C. W. Wolfs et al. // Ophthalmology. —2010. — Vol. 117. — No 9. — P. 1705-1712.

96. Dahan, E. Nonpenetrating filtration surgery for glaucoma: control by surgery only / E. Dahan, M. U. Drusedau // J. Cataract Refract. Surg. — 2000. — Vol. 26. — No. 5. — P. 695-701.

97. Desmouliere, A. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar / A. Desmouliere, M. Redard, I. Darby et al. // American Journal of Pathology. — 1995. — Vol. 146. — No. 1. — P. 56–66.

98. Desmoulière, A. Transforming growth factor-β1 induces α-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts / A. Desmoulière, A. Geinoz, F. Gabbiani et al. // J Cell Biol. — 1993. — Vol. 122. — P. 103–111.

99. Duffield, J. S. Host responses in tissue repair and fibrosis / J. S. Duffield, M. Lupher, V. J. Thannickal et al. // Annu. Rev. Pathol. — 2013. — Vol. 8. — P. 241–276

100. Ehrnrooth, P. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure / P. Ehrnrooth, I. Lehto, P. Puska et al. // Acta Ophthalmol Scand. — 2002. — Vol. 80. — No. 3. — P. 267-271.

101. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology // Br J Ophthalmol. — 2017. — Vol. 101. — No. 5. — P. 73-127.

102. Fechtner, R. D. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma / R. D. Fechtner, R. N. Weinreb // Surv Ophthalmol. — 1994. — Vol. 39. — No. 1. — P. 23-42.

103. Feliciano, D. V. Trauma. Clinical Care and Pathophysiology / eds. J. D. Richardson, H. C. Polk Jr., L. M. Flint. — Chicago: Year Book Medical, 1987.

104. Flocks, M. The anatomy of the trabecular meshwork as seen in tangential section. A.M.A / M. Flocks // Arch Ophthalmol. — 1956. — Vol. 56. — No. 5. — P. 708-718

105. Foster, P. J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys / P. J. Foster, R. Buhrmann, H. A. Quigley et al. // Br J Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86. — No. 2. — P. 238-242

106. Freeman, L. E. Lymph drainage of the conjunctiva: topographic anatomic study in calves / L. E. Freeman, H. F. Troutt // Am J Vet Res. — 1985. — Vol. 46. — No. 9. — P. 1967–1970.

107. Fuchshofer, R. The role of TGF-β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma / R. Fuchshofer, E. R. Tamm // Cell and Tissue Research. — 2011. — Vol. 347. — No. 1. — P. 279–290.

108. Furtado, J. M. Conjunctival inflammation in patients under topical glaucoma treatment with indication to surgery / J. M. Furtado, J. S. Paula, E. G. Soares et al. // Acta Cir Bras. — 2012. — Vol. 27. — P. 732–735.

109. Furtado, J. M. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome / J. M. Furtado, J. S. Paula, E. G. Soares et al. // Ocul Immunol Inflamm. — 2014. — Vol. 22. — No. 3. — P. 183-188.

110. Gabbiani, G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases / G. Gabbiani // J. Pathol. — 2003. — Vol. 200. — P. 500–503.

111. Gajda-Deryło, B. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy / B. Gajda-Deryło, Th. Stahnke, S. Struckmann et al. // Biosci Rep. — 2019. — Vol. 39. — No. 5. — P. BSR20181894.

112. Garg, A. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future / A. Garg, G. Gazzard // Eye 64 (Lond). — 2018. — Vol. 32. — No. 5. — P. 863-876.

113. Gauldie, J. Cytokines and pulmonary fibrosis / J. Gauldie, M. Jordana, G. Cox // Thorax. — 1993. — Vol. 48. — P. 931–935.

114. Gazzard, G. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial / G. Gazzard, E. Konstantakopoulou, D. Garway-Heath et al. // Lancet. — 2019. — Vol. 393. — No. 10180. — P. 1505-1516.

115. Gedde, S. J. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® / S. J. Gedde, K. Vinod, M. M. Wrigh et al. // Ophthalmology. — 2021. — Vol. 128. — No. 1. — P. P71-P150.

116. Gill, S. E. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing / S. E. Gill, W. C. Parks // Int J Biochem Cell Biol. — 2008. — Vol. 40. — P. 1334–1347

117. Glaucoma: diagnosis and management. Methods, evidence and recommendations. London: NICE, 2017. — 324 p.

118. Goichi, A. Aqueous humour outflow imaging: seeing is believing / G. Akiyama, J. Y. Lee, S. Saraswathy et al. // Eye. — 2020. — Vol. 35. — P. 202–215

119. Greenfield, D. S. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin / D. S. Greenfield, I. J. Suner, M. P. Miller et al. // Arch. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 114 — P. 943-949.

120. Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials / Eds. T. M. Shaarawy, M. B. Sherwood, F. Grehn. — Amsterdam: Kugler Publications, 2009. — 92 p.

121. Guo, L. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment / L. Guo, Th. E. Salt, V. Luong et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2007. — Vol. 104. — No. 33. — P. 13444-13449.

122. Hall, M.-C. The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-beta 1 / M.-Cl. Hall, D. A. Young, J. G. Waters et al. // J Biol Chem. — 2003. — Vol. 278. — No. 12. — P. 10304-10313.

123. Heijl, A. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression / A. Heijl, M. C. Leske, B. Bengtsson et al. // Arch Ophthalmol. — 2002. — Vol. 120. — No. 10. — P. 1268-1279.

124. Heijl, A. Natural history of open-angle glaucoma / A. Heijl, B. Bengtsson, L. Hyman et al. // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — No. 12. — P. 2271-2276.

125. Hodapp, E. Clinical Decisions in Glaucoma / E. Hodapp, R. Parrish, D. Anderson. — St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 1993. — 204 p.

126. Hollands, H. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? / H. Hollands, D. Johnson, S. Hollands et al. // JAMA. — 2013. — Vol. 309. — No. 19. — P. 2035-2042.

127. Holló, G. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions / G. Holló, A. Katsanos, A. G.P. Konstas // Clinical Ophthalmology. — 2015. — Vol. 9. — P. 907–919

128. Hondur, A. Nonpenetrating Glaucoma Surgery: Meta-analysis of Recent Results / A. Hondur, M. Onol, B. Hasanreisoglu // J. Glaucoma. — 2008. — No. 2. — P. 139-146.

129. Hu, D. N. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes / D. N. Hu, R. Ritch, J. Liebmann et al. // J. Glaucoma. — 2002. — Vol. 11. — P. 406–410.

130. Huang, X. Z. Fatal bilateral chylothorax in mice lacking the integrin alpha9beta1 / X. Z. Huang, J. F. Wu, R. Ferrando et al. // Mol Cell Biol. — 2000. — No. 20. — P. 5208–5215

131. Karlen, M. E. Deep sclerectomy with collagen implant: medium term results / M. E. Karlen, E. Sanchez, C. C. Schnyder et al. // Br J Ophthalmol. — 1999. — Vol. 83. — P. 6–11

132. Kass, M. A. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma / M. A. Kass, D. K. Heuer, E. J. Higginbotham et al. // Arch Ophthalmol. — 2002. — Vol. 120. — No. 6. — P. 701–713.

133. Kawai, M. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification / M. Kawai, T. Inoue, M. Inatani et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2012. — Vol. 53. — P. 7951–7960.

134. Kelly, M. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis / M. Kelly, M. Kolb, P. Bonniaud et al. // Curr Pharm Des. — 2003. — Vol. 9. — P. 39–49.

135. Kennedy, J. B. Selective Laser Trabeculoplasty: An Update / J. B. Kennedy, J. R. SooHoo, M. Y. Kahook et al. // Asia Pac J Ophthalmol (Phila). — 2016. — Vol. 5. — No. 1. — P. 63-69.

136. Khaw, P. T. Enhanced Trabeculectomy: The Moorfields Safer Surgery System / P. T. Khaw, M. Chiang, P. Shah et al. // Dev Ophthalmol. — 2017. — Vol. 59. — P. 15-35.

137. Khaw, P. T. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields Safer Surgery System / P. T. Khaw, M. Chiang, P. Shah et al. // Dev. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 50. — P. 1–28.

138. Khaw, P. T. Five minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts / P. T. Khaw, M. B. Sherwood, S. L. MacKay et al. // Arch Ophthalmol. — 1992. — Vol. 110. — No. 8. — P. 1150-1154.

139. Khaw, P. T. Prolonged localized tissue effects from 5 minute exposures to fluorouracil and mitomycin C / P. T. Khaw, J. W. Doyle, M. B. Sherwood et al. // Arch Ophthalmol. — 1993. — Vol. 111. — No. 2. — P. 263-267.

140. Khoo, Y. J. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy / Y. J. Khoo, A. A. H. Abdullah, D. Y. Yu et al. // Clin Experiment Ophthalmol. — 2019. — Vol. 47. — No. 7. — P. 892–897.

141. Kingsley, D. M. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms / D. M. Kingsley // Genes Dev. — 1994. — Vol. 8. — P. 133–146.

142. Konstas, A. G. Prevalence, diagnostic features, and response to trabeculectomy in exfoliation glaucoma / A. G. Konstas, J. L. Jay, G. E. Marshall et al. // Ophthalmology. — 1993. — Vol. 100. — No. 5. — P. 619-627.

143. Kuchtey, J. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor / J. Kuchtey, K. A. Rezaei, P. Jaru-Ampornpan et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 51. — P. 6441–6447.

144. Lama, P. J. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery / P. J. Lama, R. D. Fechtner // Surv Ophthalmol. — 2003. — Vol. 48. — No. 3. — P. 314-346.

145. Le, R. Gold shunt for refractory advanced low-tension on glaucoma with spared central acuity / R. Le, N. Gupta // Int Med Case Rep J. — 2016. —Vol. 9. — P. 69-72.

146. Leibovich, S. J. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum / S. J. Leibovich, R. Ross // Am J Pathol. — 1975. — Vol. 78. — P. 71–100.

147. Leske, M. C. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data / M. C. Leske, A. Heijl, L. Hyman et al. // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106. — No. 11. — P. 2144-2153.

148. Leske, M. C. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial / M. C. Leske, A. Heijl, M. Hussein et al. // Arch Ophthalmol. — 2003. — Vol. 121. — No. 1. — P. 48-56.

149. Leske, M. C. Nine-year incidence of open-angle glaucoma in the Barbados Eye Studies / M. C. Leske, S. Y. Wu, R. Honkanen et al. // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114. — No 6. — P. 1058-1064.

150. Leske, M. C. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study / M. C. Leske, B. Nemesure, Q. He et al. // Ophthalmology. — 2001. — Vol. 108. — No 6. — P. 1015-1022.

151. Leske, M. C. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial / M. C. Leske, A. Heijl, L. Hyman et al. // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114. — No. 11. — P. 1965-1972.

152. Li, X. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma / X. Li, W. Wang, X. Zhang // BMC Ophthalmol. — 2015. — Vol. 15. — P. 107-115.

153. Lichter, P. R. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery / P. R. Lichter, D. C. Musch, B. W. Gillespie et al. // Ophthalmology. — 200. — Vol. 108. — No. 11. — P. 1943–1953.

154. Manicone, A. M. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation / A. M. Manicone, J. K. McGuire // Seminars in Cell & Developmental Biology. — 2008. — Vol. 19. — No. 1. — P. 34–41

155. Martin, P. Growth factors and cutaneous wound repair / P. Martin, J. Hopkinson-Wooley, J. McCluskey // Prog. Growth Factor Res. — 1992. —Vol. 4. — P. 25-44.

156. Martin, P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration / P. Martin // Science. — 1997. — Vol. 276. — No. 4. — P. 75-81

157. Massy, J. La sclerectomie profonde non perforante dans le traitement chirurgical du glaucome chronique a angle ouvert / J. Massy, D. Gruber, M. Muraine et al. // J Fr Ophtalmol. — 1999. — Vol. 22. — P. 292–298

158. McAlinden, C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review / C. McAlinden // Eye (Lond). — 2014. — Vol. 28. — No. 3. — P. 249-258.

159. Mills, R. P. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease / R. P. Mills, D. L. Budenz, P. P. Lee et al. // Am J Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141. — No. 1. — P. 24-30.

160. Monemi, Sh. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1 / Sh. Monemi, G. Spaeth, A. DaSilva et al. // Hum. Molec. Genet. — 2005. — Vol. 14. — No 6. — P. 725–727.

161. Mukesh, B. N. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project / B. N. Mukesh, C. A. McCarty, Ju. L. Rait et al. // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109. — No 6. — P. 1047-1051.

162. Musch, D. C. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors / D. C. Musch, B. W. Gillespie, P. R. Lichter et al. // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — No. 2. — P. 200-207.

163. Netland, P. A. Nonpenetrating glaucoma surgery / P. A. Netland // Ophthalmology. — 2001. — Vol. 108. — No. 2. — P. 416-421

164. Nickells, R. W. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy / R. W. Nickells, G. R. Howell, I. Soto et al. // Annu Rev Neurosci. — 2012. — Vol. 35. — P. 153-179.

165. Niyadurupola, N. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma--a major review / N. Niyadurupola, D. C. Broadway // Clin Exp Ophthalmol. — 2008. — Vol. 36. — No 9. — P. 868-882.

166. Nouri-Mahdavi, K. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study / K. Nouri-Mahdavi, D. Hoffman, A. L. Coleman et al. // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — No. 9. — P. 1627-1635.

167. Park, H. Y. VEGF induces TGF-β1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery / H. Y. Park, J. H. Kim, C. K. Park // Am J Pathol. — 2013. — Vol. 182. — P. 2147–2154.

168. Quigley, H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H. A. Quigley, A. T. Broman // Br J Ophthalmol. — 2006. —Vol. 90. — No. 3. — P. 262-267.

169. Rezaie, T. Adultonset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin / T. Rezaie, A. Child, R. Hitchings et al. // Science. — 2002. — Vol. 295. — No 5557. — P. 1077–1079.

170. Roberts, A. B. TGF-/3: Regulation of extracellular matrix / A. B. Roberts, B. K. McCune, M. B. Sporn // Kidney International. — 1992. — Vol. 41. — P. 557—559.

171. Robson, M. C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria / M. C. Robson // Surg Clin North Am. — 1997. — Vol. 77. — No. 3. — P. 637e50.

172. Rodrigues, M. L. Immunohistochemical expression of HLA-DR in the conjunctiva of patients under topical prostaglandin analogs treatment / M. L. Rodrigues, C. D. P Felipe, C. P. Soares et al. // J Glaucoma. — 2009. — Vol. 18. — P. 197–200.

173. Rohen, J. W. The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections / J. W. Rohen, R. Futa, E. Lütjen-Drecoll // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 1981. — Vol. 21. — No. 4. — P. 574-85.

174. Rudnicka, A. R. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis / A. R. Rudnicka, Sh. Mt-Isa, Ch. G.

Owen et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2006. — Vol. 47. — No 10. — P. 4254-4261.

175. Rulli, E. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis / E. Rulli, E. Biagioli, I. Riva et al. // JAMA Ophthalmol. — 2013. — Vol. 131. — No. 12. — P. 1573-1582.

176. Sawada, H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma / H. Sawada, T. Fukuchi, T. Tanaka et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 51. — P. 903–906.

177. Schlunck, G. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery / G. Schlunck, T. Meyer-ter-Vehn, T. Klink et al. // Experimental Eye Research. — 2016. — Vol. 142. — P. 76–82.

178. Schultz, G. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair / G. Schultz, D. S. Rotatori, W. Clark // J Cell Biochem. — 1991. — Vol. 45. — No. 4. — P. 346-352

179. Shaarawy, T. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up / T. Shaarawy, A. Mermoud // Eye (Lond). — 2005. — Vol. 19. — No. 3. — P. 298-302.

180. Shaw, L. M. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices / L. M. Shaw, B. R. Olsen // Trends Biochem Sci. —1991. — Vol. 16. — No. 5. — P. 191-194.

181. Shen, Ling. The Association of Refractive Error with Glaucoma in a Multiethnic Population / L. Shen, R. B. Melles, R. Metlapally et al. // Ophthalmology. — 2016. — Vol. 123. — No 1. — P. 92-101.

182. Singh, D. Conjunctival lymphatic system / D. Singh // J Cataract Refract Surg. — 2003. — Vol. 29. — No. 4. — P. 632–633.

183. Steed, D. L. The role of growth factors in wound healing / D. L. Steed // Surg. Clin. North Am. — 1997. — Vol. 77. — No. 3. — P. 575-586.

184. Stefan, C. Current options for surgical treatment of glaucoma / C. Stefan, M. Batras, A. I. Daniela et al. // Rom J Ophthalmol. — 2015. — Vol. 59. — No. 3. — P. 194-201.

185. Stegmann, R. C. Visco-canalostomy. A new surgical technique for open angle glaucoma / R. C. Stegmann, // An Inst. Barraquer. — 1995. — Vol. 25. — P. 229-232

186. Stegmann, R. Viscocanalostomy for open-angle glaucoma in black African patients / R. Stegmann, A. Pienaar, D. Miller // J. Cataract Refract. Surg. — 1999. — Vol. 25. — P. 316–322

187. Stein, J. D. Differences in rates of glaucoma among Asian Americans and other racial groups, and among various Asian ethnic groups / J. D. Stein, D. S. Kim, L. M. Niziol et al. // Ophthalmology. — 2011. — Vol. 118. — No 6. — P. 1031-1037.

188. Sugar, S. H. The glaucomas, 2nd Edition / S. H. Sugar. — New York: Hoeber, 1957. — 261 p.

189. Textbook of glaucoma / M. Bruce Shields. — 3. ed. — Baltimore etc. : Williams & Wilkins, Cop. 1992. — XIV, 682 p.

190. Tezel, G. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma / G. Tezel, M. B. Wax // J. Glaucoma. — 2003. — Vol. 12. — No 1. — P. 63– 68

191. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.The AGIS Investigators // Am J Ophthalmol. — 2000. — Vol. 130. — No. 4. — P. 429–440.

192. Tixier, J. Deep sclerectomy in congenital glaucoma. Preliminary results / J. Tixier, P. Dureau, F. Becquet et al. // J Fr Ophthalmol. — 1999. — Vol. 22. — P. 545–548

193. Tripathi, R. C. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2 / R. C. Tripathi, J. Li, W. F. Chan et al. // Exp. Eye Res. — 1994. — Vol. 59. — P. 723–727.

194. Vajaranant, Th. S. Estrogen deficiency accelerates aging of the optic nerve / Th. S. Vajaranant, L. R. Pasquale // Menopause. — 2012. — Vol. 19. — No 8. — P. 942-947.

195. Watson, P. G. The Place of Trabeculectomy in the Treatment of Glaucoma / P. G. Watson, I. Grierson // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 88. — P. 175-196

196. Weinreb, R. N. Diagnosis of Primary Open Angle Glaucoma / R. N. Weinreb, D. F. Garway-Heath, C. Leung et al. — Amsterdam: Kugler Publications 2017. — 234 p.

197. Weinreb, R. N. Primary open-angle glaucoma / R. N. Weinreb, P. T. Khaw // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — No. 9422. — P. 1711-1720.

198. Weinreb, R. N. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review / R. N. Weinreb, T. Aung, F. A. Medeiros // JAMA. — 2014. — Vol. 311. — No. 18. — P. 1901-1911.

199. Wiggs, J. L. Genetic etiologies of glaucoma / J. L. Wiggs // Arch. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 125. — No 1. — P. 30–37

200. Wong, M. O. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma / M. O. Wong, J. W. Lee, B. N. Choy et al. // Surv Ophthalmol. — 2015. — Vol. 60. — No. 1. — P. 36-50.

201. Wu, Y. Organogenesis and distribution of the ocular lymphatic vessels in the anterior eye / Y. Wu, Y. J. Seong, K. Li et al. // JCI Insight. — 2020. — Vol. 5. — No. 13. — P. e135121.

202. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. — 2008. — Vol. 214. — P. 199–210.

203. Wynn, T. A. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease / T. A. Wynn, T. R. Ramalingam // Nat. Med. — 2012. — Vol. 18. — P. 1028–1040.

204. Yamanaka, O. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery / O. Yamanaka, A. Kitano-Izutani, K. Tomoyose et al. // BMC Ophthalmol. — 2015. — Vol. 15. — P. 157.

205. Ying, H. Optineurin: The autophagy connection / H. Ying, B. Yue // Exp Eye Res. — 2016. — Vol. 144. — P. 73–80.

206. Yoneda, Sh. Vitreous fluid levels of beta-amyloid ((1-42)) and tau in patients with retinal diseases / Sh. Yoneda, H. Hara, A. Hirata et al. // Jpn. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 49. — No. 2. — P. 106–108.

207. Yücel, Y. H. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel "uveolymphatic" outflow pathway / Y. H. Yücel, M. G. Johnston, T. Ly et al. // Exp Eye Res. — 2009. — Vol. 89. — No. 5. — P. 810-819.

208. Zhang, K. Cytokines and pulmonary fibrosis / K. Zhang, S. H. Phan // Biol Signals. — 1996. — Vol. 5. — P. 232–239.

209. Zhang, L. Perioperative medications for preventing temporarily increased intraocular pressure after laser trabeculoplasty / L. Zhang, J. S. Weizer, D. C. Musch // Cochrane Database Syst Rev. — 2017. — Vol. 2. — No. 2. — P. CD010746.

210. Zhang, N. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review / J. Wang, Y. Li, B. Jiang // Sci Rep. — 2021. — Vol. 11. — No 1. — P. 13762.