

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИЗБЫТОЧНОГО РУБЦЕВАНИЯ

Петров С.Ю.¹, Епхиева А.Д.²

¹Доктор медицинских наук, начальник отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3317-5379>

²Аспирант отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России <https://orcid.org/0000-0001-9967-5400>

Аннотация. Актуальность. Проведение антиглаукомной операции в настоящее время является наиболее эффективным методом снижения внутриглазного давления. Однако хирургическое вмешательство запускает каскад патофизиологических, провоспалительных и иммунологических реакций, чем индуцирует процесс избыточного рубцевания, влияющего на продолжительность гипотензивного эффекта. В настоящее время активно применяются и разрабатываются предоперационных, интраоперационных и послеоперационных методы борьбы с избыточным рубцеванием, включающие коррекцию местного гипотензивного режима, назначение местной противовоспалительной терапии, применение антиметаболитов, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, β -радиации, кросслинкинга, антицитокиновой и генной терапии.

Ключевые слова: глаукома, хирургия, рубцевание, антиметаболиты, кросслиндинг.

Для цитирования:

Петров С.Ю., Епхиева А.Д. Современные методы профилактики избыточного рубцевания. Передовая Офтальмология. 2024;10(4):142-144.

MODERN METHODS OF PREVENTION OF EXCESSIVE SCARRING

Petrov S.Y.¹, Ephieva A.D.²

¹Doctor of Medical Sciences, Head of the Glaucoma Department of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Eye Diseases named after Helmholtz" Ministry of Health of Russia <https://orcid.org/0000-0003-3317-5379>

²Aspirant of the glaucoma department of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Eye Diseases named after Helmholtz" Ministry of Health of Russia <https://orcid.org/0000-0001-9967-5400>

Annotation. Relevance. Antiglaucoma surgery is currently the most effective method of reducing intraocular pressure. However, surgical intervention triggers a cascade of pathophysiological, proinflammatory and immunological reactions, which induces a process of excessive scarring, which affects the duration of the hypotensive effect. Currently, preoperative, intraoperative and postoperative methods of combating excess scarring are actively used and developed, including correction of the local hypotensive regimen, administration of local anti-inflammatory therapy, the use of antimetabolites, an inhibitor of vascular endothelial growth factor, β -radiation, cross-linking, anti-cytokine and gene therapy.

Key words: glaucoma, surgery, scarring, antimetabolites, crosslinking.

For citation:

Petrov S.Y., Ephieva A.D. Modern methods of prevention of excessive scarring. Advanced Ophthalmology. 2024;10(4): 142-144.

Актуальность. Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире. Предположительно количество людей с глаукомой к 2040 году увеличится до 118 млн. [1]. Предотвращение прогрессирования глаукомной оптической нейропатии возможно при условии нормализации офтальмотонуса. Лечение начинают с местной гипотензивной терапии, при ее недостаточной эффективности проводят лазерное лечение или прибегают к хирургии. Однако хирургическое вмешательство не гарантирует пролонгированного гипотензивного эффекта [2]. Это обусловлено образованием соединительной ткани в зоне антиглаукомной операции (АГО), которое приводит к избыточному рубцеванию созданный путей оттока ВГД [3-5]. В настоящее время применяются и разрабатываются методы пролонгации гипотензивного эффекта, т.е. снижающий риск избыточного рубцевания как в предоперационном, интраоперационном, так и в послеоперационном периодах.

Ведущим фактором, снижающим эффективность гипотензивного вмешательства, является хрониче-

ское воспаление, инициируемое длительной местной гипотензивной терапией препаратами, содержащими бензалкония хлорид (БХ) [6, 7]. В связи с чем были предложены две тактики ведения данных пациентов: перевод на бесконсервантную терапию и применение противовоспалительных препаратов в течение 1-2 недели перед вмешательством.

Применение препаратов с нетоксичными консервантами, бесконсервантных многофазовых флаконов и препаратов в виде юнидозов позволяет снизить воздействие БХ, который при длительном применении оказывает токсическое действие на ткани переднего отрезка глаза [8, 9]. БХ вызывает хроническое аутоиммунное воспаление, повышая количество макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в конъюнктиве и теноновой капсуле [6, 7].

Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) с целью снижения активности хронического субклинического воспаления также позволяет повысить эффективность хирургического вмешатель-

ства [10, 11]. Однако если применение дексаметазона может спровоцировать усиление трабекулярной ретенции, с повышением ВГД, то применение фторметолона, обладающего меньшим офтальмогипертензивным эффектом, позволяет назначать ГКС в предоперационном периоде пациентов с глаукомой [12-14]. Ряд исследований продемонстрировал повышение эффективности трабекулэктомии (ТЭ) у пациентов спустя месяц предоперационной терапии стероидными и нестероидными препаратами [15]. С целью улучшения состояния передней поверхности глаза также применяют слезозаместительную терапию [16]. Так же описана методика «drop holiday», предполагающая полную отмену гипотензивного режима за 1-2 недели до операции и назначения противовоспалительной и слезозаместительной терапии, что в комплексе помогает улучшить состояние глазной поверхности [17].

С целью повышения эффективности ТЭ используют антиметаболиты, применяющиеся в офтальмологической практике в большинстве стран off-label [18, 19]. Действие Митомицина С (MMC) обусловлено ингибированием синтеза ДНК, что уменьшает пролиферацию фибробластов и, как следствие, снижает рубцевание, увеличивая вероятность успеха фильтрующей операции [20, 21]. 5-фторурацил (5-ФУ), в отличие от MMC, используемого интраоперационно, применяется чаще в послеоперационном периоде в виде субконъюнктивальных инъекций.

С целью ингибирования субконъюнктивального ангиогенеза ряд офтальмологов применяет ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который так же обладает антифиброзным свойством. Результаты проведенных исследований продемонстрировали неоднозначные результаты, ряд авторов отметили, что дополнительное применение anti-VEGF показало высокую эффективность, однако его эффект менее выражен, чем у MMC, а ряд других авторов отметили, что эффективность anti-VEGF аналогична MMC, только с лучшим профилем безопасности. Данный метод требует проведения дальнейших клинических исследований [18, 22, 23].

Также описана методика применения бета-терапии, как метода повышающего эффективность гипотензивного вмешательства. Так применение бета-облучения оказало благоприятное влияние у детей с врожденной глаукомой, однако авторы отметили, что данные результаты являются предварительными и требуют дополнительных исследований [24]. Были проведены исследования, которые продемонстрировали, что в группе с бета-терапией вероятность снижения ВГД после ТЭ, была выше, чем у пациентов с MMC. Так же применение бета-терапии в комбинации с MMC, дало возможность достигнуть более лучших результатов, чем применение исключительно MMC [25].

Хирургическое вмешательство запускает каскад провоспалительных иммунологических реакций.

Описана антицитокиновая терапия, включающая применение человеческих моноклональных антител CAT-152, которые нейтрализуют трансформирующий фактор роста β (TGF- β), ингибируя процессы субконъюнктивального рубцевания. TGF- β белок (представитель цитокинов), который осуществляет контроль клеточной пролиферации, образования внеклеточного матрикса и дифференцировки фибробластов [26]. Также важную роль в заживлении и неоваскуляризации тканей глаза играет фермент $\alpha 5 \beta 1$ -интегрин, синтетический антагонист которого был предложен в целях продления гипотензивного эффекта антиглаукомной хирургии (CLT-28643). В целом, при его однократном применении эффективность несколько уступает MMC, однако, при повторных инъекциях отмечено преимущество в эффективности и безопасности по сравнению с цитостатиками [27, 28].

Развитие генной терапии дало возможность управление экспрессией ряда специфических генов, отвечающих в т.ч. за контроль количества фибробластов в теноновой капсуле. Так эффект гена тимидинкиназы в сочетании с цитозиндезаминазой с использованием 5-полиамидаминовых дендримеров невирусной векторной генерации позволяет путем снижения числа фибробластов регулировать выраженность избыточного рубцевания [29].

Применение кросслинкинга является новым методом для повышения эффективности антиглаукомных операций. Проведены ряд экспериментальных исследований по оценке свойств склеры после сшивания коллагена с использованием рибофлавина и ультрафиолета А (UVA). Применение UVA способствовало увеличению биомеханической прочности склеры [30]. Кросслинкинг приводит к увеличению плотности, площади, диаметра и толщины тканей роговицы и склеры человека [31]. Последние исследования влияния кросслинкинга зоны операции на эффективность ТЭ показали возможность повышения вероятности хирургического успеха за счет ингибирования васкуляризации хирургической зоны [32].

Заключение. Избыточное рубцевание сформированных в ходе фильтрующей хирургии путей оттока внутриглазной жидкости приводит к снижению эффективности хирургического вмешательства. В настоящее время активно разрабатываются и применяются методы предоперационного, интраоперационного и послеоперационного воздействия, направленные на пролонгацию гипотензивного эффекта. Описаны методики, включающие коррекцию местного гипотензивного режима, назначение НПВС/ГКС, применение антиметаболитов, anti-VEGF, β -радиации, кросслинкинга, антицитокиновой и генной терапии. Об эффективности описанных методик можно судить по результатам проведенных исследований, однако, все больше новых технологий демонстрируют положительные результаты, но требуют дополнительных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-90.
2. Saheb H., Ahmed, II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(2): 96-104.

3. Fontana H., Nouri-Mahdavi K., Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C in pseudophakic patients with open-angle glaucoma: outcomes and risk factors for failure. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(4): 652-9.
4. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламазова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии* 2016; 132(3): 96-102.
5. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глаукомы. *Офтальмология* 2015; 12(4): 9-17.
6. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(11): 1437-45.
7. Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96(3): 327-35.
8. Baratz K.H., Nau C.B., Winter E.J., McLaren J.W., Hodge D.O., Herman D.C., et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea* 2006; 25(9): 1046-52.
9. Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23(5): 490-6.
10. Baudouin C., Pisella P.J., Fillacier K., Goldschild M., Becquet F., De Saint Jean M., et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999; 106(3): 556-63.
11. Broadway D.C., Grierson I., Sturmer J., Hitchings R.A. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(3): 262-7.
12. Cantrill H.L., Palmberg P.F., Zink H.A., Waltman S.R., Podos S.M., Becker B. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1975; 79(6): 1012-7.
13. Mindel J.S., Tavitian H.O., Smith H., Jr., Walker E.C. Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(9): 1577-8.
14. Roberti G., Oddone F., Agnifili L., Katsanos A., Michelessi M., Mastropasqua L., et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol* 2020; 65(4): 458-72.
15. Breusegem C., Spielberg L., Van Ginderdeuren R., Vandewalle E., Renier C., Van de Veire S., et al. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2010; 117(7): 1324-30.
16. Iyer J.V., Zhao Y., Lim F.P.M., Tong L., Wong T.T.L. Ocular lubricant use in medically and surgically treated glaucoma: a retrospective longitudinal analysis. *Clin Ophthalmol* 2017; 11(11): 1191-6.
17. Tailor R., Batra R., Mohamed S. A National Survey of Glaucoma Specialists on the Preoperative (Trabeculectomy) Management of the Ocular Surface (.). *Semin Ophthalmol* 2016; 31(6): 519-25.
18. Fan Gaskin J.C., Nguyen D.Q., Soon Ang G., O'Connor J., Crowston J.G. Wound Healing Modulation in Glaucoma Filtration Surgery- Conventional Practices and New Perspectives: The Role of Antifibrotic Agents (Part I). *J Curr Glaucoma Pract* 2014; 8(2): 37-45.
19. Murdoch I. Post-operative management of trabeculectomy in the first three months. *Community Eye Health* 2012; 25(79-80): 73-5.
20. Furtado J.M., Paula J.S., Soares E.G., Lira R.C., Rocha A.M., Dhegaide N.H., et al. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 22(3): 183-8.
21. Kuljaca Z., Jojic Z. [5-fluorouracil in the treatment of postoperative glaucoma]. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124(7-8): 190-2.
22. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2): 352-7 e1.
23. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and efficacy of using off-label bevacizumab versus mitomycin C to prevent bleb failure in a single-site phacotrabeculectomy by a randomized controlled clinical trial. *J Glaucoma* 2012; 21(7): 450-9.
24. Miller M.H., Rice N.S. Trabeculectomy combined with beta irradiation for congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991; 75(10): 584-90.
25. El Mazar H.M., Mandour S.S., Mostafa M.I., Elmorsy O.A. Augmented Subscleral Trabeculectomy With Beta Radiation and Mitomycin C in Egyptian Glaucoma Patients. *J Glaucoma* 2019; 28(7): 637-42.
26. Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci* 1994; 107 (Pt 5): 1137-57.
27. Schultheiss M., Schnichels S., Konrad E.M., Bartz-Schmidt K.U., Zahn G., Caldirola P., et al. alpha5beta1-Integrin inhibitor (CLT-28643) effective in rabbit trabeculectomy model. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(1): e1-e9.
28. Van Bergen T., Zahn G., Caldirola P., Fsadni M., Caram-Lelham N., Vandewalle E., et al. Integrin alpha5beta1 Inhibition by CLT-28643 Reduces Postoperative Wound Healing in a Mouse Model of Glaucoma Filtration Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(14): 6428-39.
29. Yang J., Shi L.K., Sun H.M., Wang Y.M. Antiproliferative effect of double suicide gene delivery mediated by polyamidoamine dendrimers in human Tenon's capsule fibroblasts. *Exp Ther Med* 2017; 14(6): 5473-9.
30. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit sclera after collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet A (UVA). *Acta Ophthalmol* 2009; 87(2): 193-8.
31. Choi S., Lee S.C., Lee H.J., Cheong Y., Jung G.B., Jin K.H., et al. Structural response of human corneal and scleral tissues to collagen cross-linking treatment with riboflavin and ultraviolet A light. *Lasers Med Sci* 2013; 28(5): 1289-96.
32. Ge L.Y., Wu T.H., Liu Y.Q., Jiang C., Yin X. Management of experimental trabeculectomy filtering blebs via crosslinking of the scleral flap inhibited vascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(5): 1507-17.