

УДК 617.713

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО РУБЦЕВАНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ

М.В. Радайкина^{1, 2}, А.В. Золотарев^{1, 2}, Е.В. Карлова^{1, 2}, В.М. Малов¹, Е.Б. Ерошевская^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

Для цитирования: Радайкина М.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Малов В.М., Ерошевская Е.Б. Фармакологическая коррекция избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):51-58. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.51-58

■ Сведения об авторах

Радайкина М.В. – аспирант кафедры глазных болезней ИПО; заведующая глаукомным отделением. ORCID: 0000-0002-3644-6296

E-mail: masha1310@yandex.ru

Золотарев А.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, главный врач, заведующий кафедрой глазных болезней ИПО.

ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Карлова Е.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО; заместитель главного врача по инновационно-технологическому

развитию. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955 E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО, врач-офтальмолог офтальмологического дневного

стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Рукопись получена: 10.09.2023

Рецензия получена: 10.11.2023

Решение о публикации: 11.11.2023

■ Аннотация

Избыточное рубцевание в зоне гипотензивного хирургического вмешательства при глаукоме продолжает оставаться нерешенной проблемой в офтальмологии и является основной причиной повышения внутриглазного давления (ВГД) в послеоперационном периоде в различные сроки. Используемые в настоящее время антипролиферативные фармакологические препараты для профилактики послеоперационного рубцевания либо недостаточно эффективны, либо имеют низкий профиль безопасности.

В литературном обзоре представлено краткое описание патофизиологии раневого процесса и цитокинов, участвующих в нем. Также рассмотрены механизмы действия и результаты действия препаратов, влияющих на процессы заживления ран и используемых в качестве антипролиферативных агентов для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

■ **Ключевые слова:** глаукома, избыточное рубцевания, антипролиферативные препараты.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦОГ – циклооксигеназа, ИЛ – интерлейкины, ФП – фильтрационная подушечка, 5-ФУ – 5-фторурацил, ММС – митомицин C, VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов, ЦсА – циклоспорин А, mTOR – механистическая мишень рапамицина, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, MMP – матриксные металлопротеиназы.

PHARMACOLOGICAL MODULATION OF WOUND HEALING IN GLAUCOMA SURGERY

Mariya V. Radaykina^{1, 2}, Andrei V. Zolotarev^{1, 2}, Elena V. Karlova^{1, 2}, Vladimir M. Malov¹, Elena B. Eroshevskaya^{1, 2}

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

Citation: Radaykina MV, Zolotarev AV, Karlova EV, Malov VM, Eroshevskaya EB. Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Aspirantskiy vestnik Povolzhia*. 2023;23(4):51-58. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.51-58

■ Information about authors

Mariya V. Radaykina – a postgraduate student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education; Head of the Ophthalmic Microsurgery Department №3. ORCID: 0000-0002-3644-6296 E-mail: masha1310@yandex.ru

Andrei V. Zolotarev – PhD, Associate professor, Head of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Chief Physician. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Elena V. Karlova – PhD, Associate professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for innovation and technology development. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

■ Abstract

Excessive scarring in the area of hypotensive glaucoma surgery is still a challenge in ophthalmology as it is the main cause of postoperative IOP elevation. The antiproliferative pharmacologic agents currently used for wound healing modulation are either not effective enough or have poor safety profile.

The review provides a brief description of wound healing physiology including cytokines involved in it. It also represents the mechanisms of action and effects of drugs that influence wound healing and are used as antiproliferative agents for prevention of excessive scarring in glaucoma surgery.

■ **Keywords:** glaucoma, excessive scarring, antiproliferative agents.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время этиотропного лечения глаукомы не существует и основным методом лечения данного заболевания является снижение внутриглазного давления (ВГД). Существует несколько способов снижения ВГД: медикаментозный, лазерный и хирургический [1]. Согласно клиническим рекомендациям в лечении первичной открытоугольной глаукомы, необходимо придерживаться «ступенчатой» схемы, когда последовательно применяют вышеперечисленные методы снижения ВГД. При неэффективности или непереносимости медикаментозного и лазерного лечения для снижения ВГД и сохранения зрительных функций прибегают к гипотензивным хирургическим вмешательствам, направленным на создание новых путей оттока внутриглазной жидкости [2]. Однако эффективность гипотензивных операций оставляет желать лучшего и, по данным разных авторов, варьирует от 58% до 68,9% [3], а нуждаемость в повторных гипотензивных вмешательствах доходит до 30% [4]. Основной причиной неудачи хирургического лечения глаукомы является рубцевание вновь созданных путей оттока, которое может быть локализовано субконъюнктивально, эписклерально и в зоне послеоперационной фистулы [5]. Ситуацию усугубляет длительное использование пациентами гипотензивных препаратов, особенно содержащих консерванты, которые оказывают негативное влияние на состояние глазной поверхности, вызывают накопление в конъюнктиве цитокинов, коллагена, фибробластов, лимфоцитов. Это приводит к увеличению интенсивности послеоперационного воспаления и способствует снижению эффективности антиглаукомных операций [6]. Одним из способов профилактики послеоперационного рубцевания в зоне гипотензивного вмешательства является использование фармакологических препаратов, обладающих антифибротическим и противовоспалительным действием. Однако большинство из них либо недостаточно эффективны, либо имеют низкий профиль безопасности. В последние десятилетия появились новые фармакологические препараты, способные оказывать избирательное влияние на отдельные механизмы репаративного процесса и рассматриваемые в качестве антипролиферативных агентов для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

ЦЕЛЬ

Обзор основных механизмов репаративного процесса и поиск оптимальных препаратов, влияющих на процессы заживления ран и имеющих потенциал для использования их в качестве антипролиферативных агентов для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

Публикации по данной теме были найдены с помощью поисковых запросов Medline/PubMed и eLIBRARY.RU. При поиске использовались ключевые слова: глаукома, антипролиферативные агенты, рубцевание. Был проведен поиск литературы, опубликованной до июня 2023 года включительно. В результате указанного поиска было получено 350 источников. Дублирующие и недоступные публикации были исключены из исследования. На основе оригинальности и актуальности для данной темы в обзор включен 41 источник.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Восстановление тканей в зоне гипотензивной операции подчиняется патофизиологическим законам раневого процесса, который условно делится на 4 фазы: коагуляционная, фаза воспаления, пролиферативная фаза и фаза ремоделирования [7].

Коагуляционная фаза. Любая рана сопровождается кровотечением, во время которого в рану вместе с кровью попадают плазменные белки, форменные элементы крови, тромбоциты с такими биологически активными веществами, как лейкотриены, серотонин, гистамин, простагландины. При контакте крови с коллагеном тканей происходит дегрануляция тромбоцитов и активация фактора Хагемана, что приводит к тромбообразованию и развитию коагуляционных процессов, направленных на остановку кровотечения.

Фаза воспаления знаменует появлением в ране нейтрофилов, способных высвобождать гидролитические ферменты, разрушающие некротизированные ткани и цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкины), поддерживающие воспаление. Также эти иммунные клетки отвечают за фагоцитоз микроорганизмов. Ко вторым суткам активируются макрофаги, их максимальная концентрация в ране приходится на третий день после травмы. Они играют основную роль в фагоцитозе некротизированных тканей, инородных частиц, а также выделяют факторы роста, активирующие

пролиферцию фибробластов и ангиогенез. Данная фаза завершается к пятым суткам полным очищением раны.

Пролиферативная фаза характеризуется образованием фибриновой матрицы и фибронектина, которые способствуют клеточной адгезии и выполняют роль «направляющей дорожки» для фибробластов и эпителиоцитов. Фибробласты начинают активно синтезировать коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеоглики, цитокины и ферменты, в частности коллагеназу, регулируя содержание коллагена в ране. Параллельно под действием ангиогенных цитокинов происходит процесс реваскуляризации. Данная фаза длится с третьего по четырнадцатый день.

Фаза ремоделирования начинается на седьмые сутки и может длиться более одного года. Она характеризуется реорганизацией экстрацеллюлярного матрикса. Изначально беспорядочно расположенные волокна коллагена подвергаются кросслинкингу и организуются в пучки, придавая ткани упругость и прочность на разрыв. В эту фазу происходит реэпителизация раны и окончательное формирование рубца [8].

Если для многих хирургических вмешательств полное восстановление целостности тканей является положительным результатом, то в хирургии глаукомы образование рубцовой ткани нежелательно, поскольку для обеспечения эффективности гипотензивного вмешательства необходимо добиться незавершенного заживления послеоперационной раны. Однако фармакологическая коррекция избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы является сложной задачей из-за сложности репаративного процесса, который характеризуется вовлечением множества факторов, циркулирующих клеток, факторов роста и медиаторов воспаления. В решении данной проблемы может помочь интра- и послеоперационное использование противовоспалительных и антипролиферативных фармакологических средств.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, антипролиферативное действие. Противовоспалительный эффект основан на индуцировании синтеза липокортина, который угнетает активность фосфолипазы А₂, вызывающей гидролиз мембранных фосфолипидов поврежденных тканей с образованием арахидоновой кислоты. Как следствие прекращается ее дальнейший метаболизм как по циклооксигеназному пути – с выключением синтеза простагландинов, так и по липоксигеназному пути – с последующим ингибированием синтеза лейкотриенов. Кроме того, ГКС способны тормозить экспрессию генов ЦОГ-2, что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления. Стероиды угнетают миграцию макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления и вызывают нарушение их функциональной активности. Иммунодепрессивное действие ГКС основано на подавлении продукции интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-8, фактор некроза опухолей – альфа, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, в результате чего происходит снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров,

цитотоксических Т-лимфоцитов. Антипролиферативное действие ГКС обусловлено подавлением синтеза нуклеиновых кислот, нарушением дифференцировки фиброцитов из фибробластов и уменьшением их функциональной активности. Таким образом, стероиды воздействуют на все фазы раневого процесса. В целях воздействия на процессы рубцевания после гипотензивных операций ГКС используют в виде инстилляций капель, субконъюнктивальных, субтеноневых инъекций, насыщают ими дренажи и вводят в фильтрационную подушечку (ФП) [9].

Рандомизированное проспективное исследование R. Starita (1985) показало, что успех синустрабекулэктомии был значительно лучше при использовании местных кортикостероидов (1% раствор преднизолона) по сравнению с группой контроля, а применение системных стероидов не дало каких-либо дополнительных преимуществ по сравнению с местным применением [10]. Китайскими коллегами был проведен метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований с участием 230 пациентов для изучения влияния инъекций триамцинолона ацетонида на результаты хирургического лечения глаукомы. Было выявлено, что в целом по сравнению с контрольной группой триамцинолона ацетонид значительно повышает вероятность успеха гипотензивной операции в сроки до 6 месяцев [11]. Е.В. Попова (2016) предложила имплантацию под поверхностный лоскут гемостатической губки, пропитанной раствором дексаметазона, с целью уменьшения избыточного рубцевания в послеоперационном периоде. В исследование вошли 18 пациентов (24 глаза), пациентам выполнялась микроинвазивная глубокая склерэктомия, сроки наблюдения 6 месяцев. Автор сообщает, что давление цели было достигнуто в 92% случаев, у 87% пациентов была сформирована плоская разлитая ФП [12]. Итальянскими коллегами было проведено пилотное исследование по применению глазного импланта дексаметазона, применяемого в лечении макулярных отеков, для профилактики избыточного рубцевания в зоне гипотензивного вмешательства. В исследовании участвовали 3 пациентки, которым выполнялась трабекулэктомия, во время операции под конъюнктиву позади поверхностного лоскута помещали и фиксировали к склере имплант с дексаметазоном пролонгированного действия в дозе 0,7 мкг. Результат оценивали через 7 дней, 1 месяц и 2 месяца. Через 2 месяца ВГД снизилось с $19,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. до $15,7 \pm 0,6$ мм рт. ст. без медикаментозной поддержки. У всех пациенток избыточного рубцевания конъюнктивы в зоне операции не наблюдалось. Побочных эффектов со стороны глаз или послеоперационных осложнений выявлено не было [13].

Следует отметить, что применение глюкокортикостероидов в виде капель недостаточно эффективно ввиду временной неравномерности концентрации препарата в конъюнктиве, поэтому для повышения эффективности необходимо разрабатывать системы доставки или использовать пролонгированные формы. Различные варианты применения различных пролонгированных форм глюкокортикостероидов для профилактики рубцевания в хирургии глаукомы активно разрабатываются, однако их применение на практике требует проведения полноценных клинических исследований [13].

АНТИМЕТАБОЛИТЫ И ЦИТОСТАТИКИ

Наиболее известными и применяемыми препаратами данной группы являются 5-фторурацил (5-ФУ) и митомидин С (ММС). 5-ФУ относится к группе антиметаболитов и ингибирует тимидилат-синтазу, участвующую в синтезе пиримидиновых нуклеотидов, что приводит к нарушению синтеза ДНК и гибели клетки посредством апоптоза [7]. 5-ФУ применяют в виде серии субконъюнктивных инъекций после гипотензивной операции или методом интраоперационной аппликации на губке. Обе методики являются достаточно эффективными, но субконъюнктивные инъекции позволяют повысить эффективность операции в 77,8% случаев на протяжении пятилетнего наблюдения [14]. Однако применение 5-ФУ сопровождается высоким риском развития таких осложнений, как увеиты [15], наружная фильтрация ФП, токсическое действие на эпителий роговицы [16].

ММС является алкилирующим цитостатиком, вызывающим кросслинкинг молекулы ДНК, в результате чего происходит подавление ее репликации, прекращение синтеза белков и запускается процесс апоптоза клетки [7]. Интраоперационная аппликация 0,02% ММС при трабекулэктомии в течение 3 минут позволяет добиться стабилизации ВГД у 80% пациентов на протяжении 1 года и у 60% пациентов спустя 6 лет наблюдения [17]. Также выявлено, что ММС оказывает более выраженный и длительный антипролиферативный эффект в сравнении с 5-ФУ [7]. Вместе с высокой эффективностью применение ММС демонстрирует высокую вероятность развития тяжелых осложнений. К ним относятся формирование тонкостенных ФП (31%), длительная гипотония (15–32,7%), сопровождающаяся мелкой передней камерой, отслойка сосудистой оболочки, развитие гипотонической макулопатии (8,9%), поздняя наружная фильтрация (3,7–17,9%) и инфицирование ФП с развитием блебита (6,3%) и эндофтальмита (7,5%) [18]. Кроме того, попадая в переднюю камеру, ММС вызывает снижение плотности эндотелиальных клеток, что в последующем приводит к дистрофии роговицы [19].

Таким образом, данные препараты обладают высокой эффективностью в профилактике послеоперационного рубцевания, однако не могут широко применяться из-за высокого риска развития тяжелых осложнений, ведущих к слепоте.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА

VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) – это цитокин, влияющий на процесс ангиогенеза. В течении раневого процесса ангиогенез играет важную роль, поэтому возможно опосредованное влияние VEGF на развитие фиброза через его ангиогенный эффект [5]. В настоящее время известно 7 изоформ VEGF, но наибольший интерес представляют VEGF (165), стимулирующий ангиогенез, VEGF (189), оказывающий фибропластическое действие, и VEGF (121), вызывающий оба эффекта [20]. Серией экспериментальных работ на кроликах установлено, что неселективный ингибитор ангиогенеза (бевацизумаб) тормозит пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов

теноновой капсулы, что приводит к повышению эффективности гипотензивной операции [21]. Чаще всего для улучшения результатов хирургического лечения глаукомы используют неселективные ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт) в виде субконъюнктивных и интравитреальных инъекций. Интравитреально анти-VEGF вводятся при неоваскулярной глаукоме для профилактики геморрагических осложнений за счет уменьшения неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры [22], однако в работе J.B. Jonas и соавт. (2014) указано на снижение ВГД на 23 ± 15 мм рт. ст. ($48 \pm 22\%$) через 6 месяцев после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза [23]. Исследование В.Р. Мамиконяна и соавт. (2016) продемонстрировало эффективность субконъюнктивных инъекций ранибизумаба на второй день после операции. В группе пациентов с субконъюнктивными инъекциями ранибизумаба отмечался более выраженный и длительный гипотензивный эффект в сравнении с контрольной группой [20]. В клиническом рандомизированном исследовании S. Sengupta и соавт. (2016) изучали эффективность субконъюнктивного введения бевацизумаба. Препарат вводили непосредственно перед операцией, сразу после операции и на 7-е сутки. Авторы отметили эффективность данной методики, сопоставимую с эффективностью интраоперационной аппликации ММС, но с меньшим числом послеоперационных осложнений [24]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Nilforushan и соавт. (2016) сравнили результаты трабекулэктомии с субконъюнктивными инъекциями бевацизумаба и ММС (проведенно у 34 пациентов) [25]. Авторы выявили снижение ВГД через 6 месяцев на 34% и 56% в группах бевацизумаба и ММС соответственно и отметили, что в группе ММС наблюдался значительно лучший контроль ВГД, тогда как группе бевацизумаба для контроля ВГД требовалось применение гипотензивных препаратов. Говоря о безопасности применения ингибиторов ангиогенеза, следует отметить, что в группах с применением анти-VEGF частота наружной фильтрации была выше, чем в группах плацебо, однако статистически не отличалась от аналогичного показателя в группах с ММС [24]. В литературе описан случай локального некроза конъюнктивы и два случая несостоятельности послеоперационных швов с расхождением краев раны после инъекции бевацизумаба [25].

Представители данной группы препаратов могли бы иметь большие перспективы для использования их в качестве оптимальных антипролиферативных агентов, но результаты исследований являются ограниченными и противоречивыми, что требует проведения дополнительных исследований.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Наиболее известным и применяемым в офтальмологии препаратом указанной группы является циклоспорин А (ЦсА). Ингибируя кальцинейрин, необходимый для синтеза ИЛ-2, он оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.

В офтальмологии препарат применяется в виде инстилляций для лечения синдрома сухого глаза, предотвращения отторжения трансплантата роговицы. Системное применение ЦСА показано при увеитах, ассоциированных с ювенильным ревматоидным артритом. Экспериментальное исследование на кроликах, изучающее эффективность конъюнктивальных инстилляций 2% раствора ЦСА в послеоперационном периоде, продемонстрировало улучшение результатов гипотензивных вмешательств при сроке наблюдения 2 месяца [26]. Изучение влияния эпibuльбарного применения 0,05% эмульсии ЦСА у пациентов после гипотензивной хирургии выявило положительное воздействие на гипотензивный эффект проведенных операций в одних исследованиях [27] и незначительное влияние на уровень ВГД в других [28]. Проведенные исследования по изучению токсичности ЦСА в отношении тканей и клеток глаза показали безопасность препарата для эндотелия роговицы, конъюнктивы и пигментного эпителия сетчатки [26].

Еще одним представителем группы иммунодепрессантов, перспективным в отношении профилактики послеоперационного рубцевания, является эверолимус. Он относится к ингибиторам механистической мишени рапамицина (mTOR) и оказывает иммунодепрессивное и антипролиферативное действие [29]. Препараты этой группы используются в онкологии и трансплантологии, и исследователи указанных областей медицины отмечали появление осложнений, связанных с замедлением заживления ран у пациентов, перенесших операции по поводу лечения данных видов патологии и получавших в послеоперационном периоде ингибиторы mTOR [30]. R. Cinik и соавт. (2016) провели рандомизированное исследование на 30 кроликах по изучению влияния эверолимуса на рубцевание в зоне фильтрующего гипотензивного вмешательства в сравнении с ММС и группой контроля. Авторы выявили увеличение продолжительности функционирования ФП в группе эверолимуса по сравнению с группой ММС и группой контроля. Кроме того, группа эверолимуса продемонстрировала более продолжительный гипотензивный эффект хирургического вмешательства и сниженную экспрессию трансформирующего фактора роста, металлопротеиназ и ядерного антигена пролиферативных клеток [31]. В.Н. Германова (2022) в своей экспериментальной работе на кроликах изучала влияние пролонгированного действия ЦСА и эверолимуса на процессы послеоперационного рубцевания путем насыщения дренажей из полилактида указанными препаратами и имплантации их в зону хирургического вмешательства. Было доказано, что данная методика позволяет повысить эффективность операции за счет уменьшения интенсивности процессов послеоперационного рубцевания и формирования длительно функционирующих ФП по сравнению с группой контроля в сроки наблюдения 6 месяцев [26].

Данные препараты показали эффективность в отношении профилактики избыточного рубцевания и достаточно высокий профиль безопасности, однако для использования их в клинической практике требуется проведение дополнительных клинических исследований.

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β

Исследования *in vitro* показали, что высвобождение TGF- β стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов теновой оболочки человека, а также синтез коллагена, что, безусловно, влияет на процессы ранозаживления и формирование рубца [32]. В настоящее время существует немало фармакологических препаратов, оказывающих ингибирующее влияние на TGF- β , а также попытки использовать их в качестве средств профилактики послеоперационного рубцевания.

Траниласт относится к противоаллергическим препаратам и оказывает ингибирующее действие на TGF- β 1, простагландин E2 и ИЛ-1b посредством снижения выброса гистамина. Было проведено исследование с участием 52 пациентов (52 глаз), которым закапывали данный препарат в течение 3 месяцев после проведенной синустрабекулектomie. Авторы указали на более выраженное снижение ВГД в исследуемой группе по сравнению с группой контроля при сроке наблюдения 2 года [33].

Сурамин – антипаразитарный препарат, который ингибирует TGF- β 1, факторы роста фибробластов и тромбоцитов. Его действие было исследовано в сравнении с ММС и группой плацебо. На протяжении 18 месяцев исследуемая группа и группа ММС демонстрировали лучшие результаты гипотензивных вмешательств в сравнении с группой плацебо [34].

CAT-152 является рекомбинантным моноклональным человеческим антителом к TGF- β 2. В исследованиях *in vivo* на кроликах, которым вводили препарат под конъюнктиву в концентрации 1 мг/мл на 0, 1, 2, 3 и 7-й дни после вмешательства, выявлено улучшение морфофункционального состояния ФП в сравнении с группой контроля. Однако в ходе клинических испытаний не удалось подтвердить положительное влияние CAT-152 на исходы гипотензивной операции [35].

Декорин – это небольшой протеогликан клеточного матрикса, который является компонентом соединительной ткани. Взаимодействуя с коллагенами I и II типа он ингибирует образование коллагеновых фибрилл, кроме того декорин блокирует передачу сигналов TGF- β [36]. В исследовании субконъюнктивального применения декорина у 35 кроликов авторы отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие таких побочных эффектов, как воспаление, развитие катаракты, токсическое действие на роговицу. Было выявлено, что применение данного препарата способствовало формированию аваскулярных и разлитых ФП, без признаков рубцевания [37]. По сравнению с CAT-152 эта макромолекула может быть более эффективной, так как может ингибировать не только TGF- β , но и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), и фактор роста соединительной ткани (CTGF) [38].

Исследования данной группы препаратов показали неоднозначные результаты и требуют дальнейшего более углубленного изучения.

Аптамер S58. Аптамеры являются однопечечными ДНК или РНК-олигонуклеотидами, характеризующимися способностью связываться с белком-мишенью, высокой

селективностью и низкой токсичностью. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что аптамер S58 способен связываться с рецепторами к TGF- β 2 и уменьшать фиброз, вызванный активацией TGF- β 2. В группе, где применялся аптамер S58, наблюдалось меньше миофибробластов по сравнению с группами, где использовался митомицин С. Однако в связи с быстрым разрушением аптамера S58 для лучшей эффективности последнего необходимо использовать экзосомальные системы доставки [39], кроме того, клинические исследования в отношении применения данного препарата не проводились.

ИНГИБИТОРЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП)

Матриксные металлопротеиназы являются протеолитическими ферментами, участвующими в деградации экстрацеллюлярного матрикса и вызывающими сокращение коллагена в процессе заживления ран [40]. Высокие концентрации матриксных металлопротеиназ ассоциированы с избыточным рубцеванием тканей глаза. Иломастат – ингибитор ММП – в опытах на кроликах продемонстрировал антипролиферативный эффект, сопоставимый с ММС, но без побочных эффектов последнего. Однако на данный момент сведения о проведении клинических исследований данного препарата в литературе отсутствуют [41].

ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточное рубцевание в зоне гипотензивного хирургического вмешательства при глаукоме продолжает оставаться нерешенной проблемой в офтальмологии и является основной причиной повышения ВГД в послеоперационном периоде в различные сроки. Мировым офтальмологическим сообществом предложено несколько путей разрешения данной проблемы: использование бесконсервантной гипотензивной терапии для консервативного лечения глаукомы, своевременное принятие решения и направление пациента на хирургическое лечение, минимизация операционной травмы, использование различных видов дренажей. Однако ни одна из этих методик не позволяет добиться желаемого результата. Наиболее перспективным является использование фармакологических препаратов, которые воздействуют на те или иные звенья патофизиологического процесса заживления послеоперационной раны. Эффективность антиметаболитов и цитостатиков в борьбе с избыточным рубцеванием в хирургии глаукомы доказана многочисленными исследованиями, проводимыми как зарубежными, так и отечественными учеными. Тем не менее высокая эффективность ММС и 5-ФУ сопряжена с высокими рисками развития грозных осложнений, приводящих к значительному снижению остроты зрения и даже к слепоте. Чуть менее эффективными, но более безопасными представляются ингибиторы ангиогенеза. Основными их недостатками, не позволяющими использовать их в широкой практике, являются короткий период полувыведения, требующий частых введений данных препаратов, и высокая стоимость. Новые молекулы, предложенные

для профилактики фиброза в зоне операции (цитостатики, ингибиторы TGF- β , ММП и др.), обладают высокой избирательностью действия на определенное звено патогенеза, что, с одной стороны, обеспечивает высокий профиль безопасности, а с другой – может быть причиной их недостаточной эффективности. Кроме того, применение указанных препаратов недостаточно изучено и требует проведения клинических рандомизированных исследований. Применение глюкокортикостероидов, особенно их пролонгированных форм, выглядит весьма перспективным направлением для коррекции избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Данная группа препаратов воздействует на все звенья патогенеза заживления ран и при местном применении не вызывает тяжелых осложнений. Однако клинических исследований в данном направлении проведено недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современной литературы показал, что идеального фармакологического препарата для коррекции избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы на данный момент не существует. Описанные средства либо недостаточно эффективны, либо имеют низкий профиль безопасности, либо недостаточно изучены. Поэтому для поиска путей решения данной проблемы, отвечающих требованиям безопасности и эффективности, требуется проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendacii_POUG.2020.* (In Russ.). [Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2020]. Available at: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf Ссылка активна на 25.09.2023.
2. Egorov EA, Elichev VP, eds. *National Guidelines for Glaucoma for Practitioners.* 4th ed. M., 2019. (In Russ.). [Егоров Е.Ф., Еричев В.П., ред. *Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей.* 4-е изд. М., 2019]. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384
3. Antonova AV, Nikolaenko VP, Brzhesky VV, Vuks AY. The efficacy of sinustrabeculectomy in the modern clinical practice. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2023;23(1):21-26. (In Russ.). [Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В., Вукс А.А. Эффективность синустрабекуэктомии в современной клинической практике. *РМЖ. «Клиническая офтальмология».* 2023;23(1):21-26]. doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-21-26
4. Mathew RG, Parvizi S, Murdoch IE. Success of trabeculectomy surgery in relation to cataract surgery: 5-year outcomes. *British Journal of Ophthalmology.* 2019;103:1395-1400. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312972
5. Petrov SYu. Modern Methods of Controlling Wound Healing after Fistulizing Glaucoma Surgery. Anti-inflammatory Drugs and New Trends. *Ophthalmology in Russia.* 2017;14(2):99-105. (In Russ.). [Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Противовоспалительные препараты и новые

- тенденции. *Офтальмология*. 2017;14(2):99-105]. doi: [10.18008/1816-5095-2017-2-99-105](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-2-99-105)
6. Malyugin BE, Sidorova AV, Starostina AV, et al. Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2022;138(4):136-143. (In Russ.). [Малюгин Б.Э., Сидорова А.В., Старостина А.В., и др. Фармакотерапевтические подходы к управлению репаративными процессами в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(4):136-143]. doi: [10.17116/oftalma2022138041136](https://doi.org/10.17116/oftalma2022138041136)
 7. Germanova VN, Karlova EV, Zolotarev AV. Medicated prevention of scarring after glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):130-137. (In Russ.). [Германова В.Н., Карлова Е.В., Золотарев А.В. Медикаментозная профилактика послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):130-137]. doi: [10.17116/oftalma2020136041130](https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041130)
 8. Muromtseva EV, Sergatskiy KI, Nikol'skiy VI, et al. Wound treatment depending on the phase of the wound process. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;3:93-109. (In Russ.). [Муромцева Е.В., Сергачский К.И., Никольский В.И., и др. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022;3:93-109]. doi: [10.21685/2072-3032-2022-3-9](https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-3-9)
 9. Zyryanov SK, Butranova OI. Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety. *Russian ophthalmological journal*. 2023;16(2):166-72. (In Russ.). [Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(2):166-72]. doi: [10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172)
 10. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1985;92(7):938-46. doi: [10.1016/s0161-6420\(85\)33931-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)33931-3)
 11. Linglong M, Aiming W, Xuwei Z. The influence of triamcinolone acetonide on glaucoma surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(6):6469-6476.
 12. Popova EV. Prophylaxis of operating zone scarring in the primary open-angle glaucoma surgery. *Practical medicine*. 2016. (In Russ.). [Попова Е.В. Профилактика рубцевания операционной зоны при хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина*. 2016]. Available at: <http://pmarchive.ru/profilaktika-rubcevaniya-operacionnoj-zony-pri-xirurgii-pervichnoj-otkrytougolnoj-glaukomy>
 13. Collotta D, Colletta S, Carlucci V, et al. Pharmacological Approaches to Modulate the Scarring Process after Glaucoma Surgery. *Pharmaceuticals*. 2023;16:898. doi: [10.3390/ph16060898](https://doi.org/10.3390/ph16060898)
 14. Group TFFSS. Five-year Follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):349-366. doi: [10.1016/S0002-9394\(14\)70431-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70431-3)
 15. Masoumpour M, Nowroozadeh M, Razeghinejad M. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *Open Ophthalmol J*. 2016;10(suppl 1:M5):68-85. doi: [10.2174/1874364101610010068](https://doi.org/10.2174/1874364101610010068)
 16. Wong T, Khaw P, Aung T, et al. The Singapore 5-fluorouracil trabeculectomy study. *Ophthalmology*. 2009;116(2):175-184. doi: [10.1016/j.ophtha.2008.09.049](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.049)
 17. Beckers HJM, Kinders KC, Webers CAB. Five-year results of trabeculectomy with mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(2):106-110. doi: [10.1007/s00417-002-0621-5](https://doi.org/10.1007/s00417-002-0621-5)
 18. Holló G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Glaucoma Surgery*. 2017;80-89. doi: [10.1159/000458488](https://doi.org/10.1159/000458488)
 19. Fan Gaskin J, Nguyen D, Ang G, et al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery – conventional practices and new perspectives: The role of antifibrotic agents (Part I). *Current Journal of Glaucoma Practice with DVD*. 2014;8:37-45. doi: [10.5005/jp-journals-10008-1159](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1159)
 20. Mamikonyan VP, Petrov SYu, Safonova DM. VEGF inhibitors in glaucoma surgery. *Ophthalmology Reports*. 2016;9(1):47-55. (In Russ.). [Мамиконян В.П., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы VEGF в глаукомной хирургии. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(1):47-55]. doi: [10.17816/ov9147-55](https://doi.org/10.17816/ov9147-55)
 21. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5217-5225. doi: [10.1167/iovs.08-2662](https://doi.org/10.1167/iovs.08-2662)
 22. SooHoo JR, Seibold LK, Pantcheva MB, Kahook MY. Aflibercept for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(9):803-807. doi: [10.1111/ceo.12559](https://doi.org/10.1111/ceo.12559)
 23. Waisbourd M, Shemesh G, Kurtz S, et al. Topical Bevacizumab for Neovascular Glaucoma: A Pilot Study. *Pharmacology*. 2014;93(3-4):108-112. doi: [10.1159/000358600](https://doi.org/10.1159/000358600)
 24. Andrés-Guerrero V, Perucho-González L, García-Feijoo J, et al. Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma. *Advances in Therapy*. 2016;34(2):378-395. doi: [10.1007/s12325-016-0461-z](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0461-z)
 25. Miraftebi A, Nilforushan N. Wound Dehiscence and Device Migration after Subconjunctival Bevacizumab Injection with Ahmed Glaucoma Valve Implantation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(1):112-115. doi: [10.4103/2008-322X.180703](https://doi.org/10.4103/2008-322X.180703)
 26. Germanova VN, Karlova EV, Volova LT, et al. PLA-PEG Implant as a Drug Delivery System in Glaucoma Surgery: Experimental Study. *Polymers (Basel)*. 2022;14(16):3419. Published 2022 Aug 21. doi: [10.3390/polym14163419](https://doi.org/10.3390/polym14163419)
 27. Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL, et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(9):842-8. doi: [10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x)
 28. Turaçlı E, Gündüz K, Aktan G, Tamer C. A Comparative Clinical Trial of Mitomycin C and Cyclosporin a in Trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6(4):398-401. doi: [10.1177/112067219600600410](https://doi.org/10.1177/112067219600600410)
 29. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(45):11818-11825. doi: [10.1073/pnas.1716173114](https://doi.org/10.1073/pnas.1716173114)
 30. Watanabe R, Wei L, Huang J. mTOR signaling, function, novel inhibitors, and therapeutic targets. *J Nucl Med*. 2011;52(4):497-500. doi: [10.2967/jnumed.111.089623](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.089623)
 31. Cinik R, Yüksel N, Pirhan D, et al. The Effect of Everolimus on Scar Formation in Glaucoma Filtering Surgery in a Rabbit Model. *Curr Eye Res*. 2016;41(11):1438-1446. doi: [10.3109/02713683.2015.1125506](https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1125506)
 32. Masoumpour MB, Nowroozadeh MH, Razeghinejad MR. Current and Future Techniques in Wound Healing Modulation after Glaucoma Filtering Surgeries. *Open Ophthalmol J*. 2016;10(1):68-85. doi: [10.2174/1874364101610010068](https://doi.org/10.2174/1874364101610010068)
 33. Chihara E, Dong J, Ochiai H, Hamada S. Effects of Tranilast on Filtering Blebs: A Pilot Study. *J Glaucoma*. 2002;11(2):127-133. doi: [10.1097/00061198-200204000-00008](https://doi.org/10.1097/00061198-200204000-00008)
 34. Mietz H, Chevez-Barrios P, Feldman RM, et al. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(7):816-820. doi: [10.1136/bjo.82.7.816](https://doi.org/10.1136/bjo.82.7.816)
 35. Khaw P, Grehn F, Holló G. A Phase III Study of subconjunctival human anti-transforming growth factor $\beta 2$ monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1822-1830. doi: [10.1016/j.ophtha.2007.03.050](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.050)

36. Xie C, Mondal DK, Ulas M, et al. Oncosuppressive roles of decorin through regulation of multiple receptors and diverse signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(3):554-566. doi: [10.1152/ajpcell.00016.2022](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00016.2022)
37. Schneider M, Pawlak R, Weber GR, et al. A novel ocular function for decorin in the aqueous humor outflow. *Matrix Biology*. 2021;97:1-19. doi: [10.1016/j.matbio.2021.02.002](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2021.02.002)
38. Tuerk C, Gold L. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase. *Science*. 1990;249:505-510. doi: [10.1126/science.2200121](https://doi.org/10.1126/science.2200121)
39. Lin QY, Leng Y, Zhu XM, et al. Exosome-mediated aptamer S58 reduces fibrosis in a rat glaucoma filtration surgery model. *Int J Ophthalmol*. 2022;15:690-700.
40. Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;2:3-16. (In Russ.). [Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;2:3-16]. doi: [10.24411/2587-7836-2019-10040](https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040)
41. Martorana GM, Schaefer JL, Levine MA, et al. Sequential therapy with saratin, bevacizumab and ilomastat to prolong bleb function following glaucoma filtration surgery in a rabbit model. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0138054. doi: [10.1371/journal.pone.0138054](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138054)

■ Автор для переписки

Радайкина Мария Владимировна
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского,
ул. Ново-Садовая, 158, г. Самара, Россия, 443068.

E-mail: masha1310@yandex.ru

■ Corresponding Author

Mariya V. Radaykina
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n.a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.