

Современные возможности профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомных операций с использованием антиметаболитов

Бикбов М.М., д.м.н., профессор, член-корр. АН РБ, директор;

Бабушкин А.Э., д.м.н., заведующий отделом научных исследований;

Оренбуркина О.И., к.м.н., зав. лабораторией хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции.

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Пушкина, д. 90.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Современные возможности профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомных операций с использованием антиметаболитов. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(3):55-60.

Резюме

Основной причиной повышения внутриглазного давления (ВГД) является послеоперационное избыточное рубцевание тканей глаза в зоне хирургического вмешательства. Существует множество факторов риска: молодой возраст пациента, предшествующие оперативные и лазерные вмешательства, интраоперационные осложнения (гифема и др.), исходно высокое ВГД, наличие псевдоэкзофалиативного синдрома, развитая и далеко зашедшая стадии глаукомы, длительное применение некоторых местных гипотензивных средств (особенно с консервантами или комбинации нескольких препаратов), сопутствующая хроническая терапевтическая патология, которые осложняют и ухудшают благоприятный исход операции.

В обзорной статье представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме борьбы с избы-

точным рубцеванием в хирургии глаукомы с использованием антиметаболитов (5-фторурацила и Митомицина С). Дается оценка эффективности при использовании их в клинической практике, представлены различные способы их применения и возможные интра- и послеоперационные осложнения. Приводятся альтернативные антиметаболитам и стероидам современные подходы к воздействию на избыточное рубцевание. Авторы делают вывод о том, что реальные клинические возможности эффективного использования медикаментозной коррекции для эффективной послеоперационной профилактики избыточного рубцевания на сегодняшний день, за исключением антиметаболитов, пока ограничены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургия глаукомы, профилактика избыточного послеоперационного рубцевания, антиметаболиты, 5-фторурацил, Митомицин С.

Для контактов:

Оренбуркина Ольга Ивановна, e-mail: linza7@yandex.ru

ENGLISH

Current opportunities for the prevention of excessive scarring after glaucoma surgery using antimetabolites

BIKBOV M.M., Med.Sc.D., Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director;

BABUSHKIN A.E., M.D., Ph.D., the head of Scientific and Research Department;

ORENBURKINA O.I., M.D., Ph.D., head of Lens Surgery Lab. and Intraocular Correction. Ufa Eye Research Institute, 90 Pushkin street, Ufa, Russian Federation, 450008.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Bikbov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I. Current opportunities for the prevention of excessive scarring after antiglaucoma surgeries using antimetabolites. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(3):55-60.

Abstract

Postoperative excessive scarring of the eye tissue at the surgical site is known to be the main reason of postoperative IOP increase. This review presents an analysis of local and foreign literature on the problem of excessive scarring management in glaucoma surgery by means of anti-metabolites (5-fluorouracil and mitomycin C). It gives an evaluation of their practical efficacy and presents various methods of their application and particular complications. The article also recounts alternatives to

anti-metabolites and steroids as well as current means of affecting the process of excessive scarring. The author concludes that currently antimetabolites and, in a lesser degree, steroids present the only viable clinical possibilities of an effective postoperative drug correction of excessive scarring.

KEY WORDS: glaucoma surgery, prevention of excessive postoperative scarring, antimetabolites, 5-fluorouracil, mitomycin C.

Успех хирургического лечения глаукомы предполагает нормализацию внутриглазного давления (ВГД), однако эффективность антиглаукомных операций, которые в большинстве случаев (72,2%) выполняются в продвинутых стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1], со временем снижается. Примерно у 20-30% больных офтальмотонус вновь повышается, что требует назначения дополнительной гипотензивной терапии или проведения повторной антиглаукомной операции. Основной причиной повышения ВГД является послеоперационное избыточное рубцевание тканей глаза в зоне хирургического вмешательства [2-7].

Послеоперационное избыточное рубцевание чаще всего фиксируется на интрасклеральном и субконъюнктивальном уровнях [8-12]. К факторам риска избыточного рубцевания относят запущенные (III-IV) стадии глаукомы, высокое исходное ВГД, предшествующие антиглаукомные вмешательства фистулизирующего типа (особенно небольшой срок после последней из них менее 3 месяцев), осложнения (гифема и др.), псевдоэкзофалиативный синдром, вторичную, особенно неоваскулярную глаукому, наличие рубцов конъюнктивы после глазных операций, афакии, сопутствующих общесоматических заболеваний (сахарный диабет и т.д.) [3, 5, 13, 14].

Длительное применение местных гипотензивных средств до операции (особенно когда используется комбинированная терапия) также относится к факторам риска [14-16], поскольку приводит к развитию субконъюнктивального фиброза и субклинического воспаления в конъюнктиве и провоцирует избыточное послеоперационное рубцевание, особенно конъюнктивы и теноновой капсулы, которые определяют функционирование фильтрационной подушки [17-18].

Определение факторов риска перед операцией у конкретного пациента имеет существенное значение, поскольку дает возможность офтальмохирургу выбрать наиболее оптимальный вариант антиглаукомной операции и ее медикаментозного сопровождения. Для борьбы с избыточным рубцеванием в хирургии глаукомы применяются как различные технические приемы и варианты антиглаукомных операций (в том числе в сочетании с дренажами), направленные на замедление репаративных процессов в зоне фильтрации, так и различные медикаментозные средства. Однако обилие предложенных непроникающих и проникающих антиглаукомных операций и многочисленных модификаций классической техники их уже само по себе говорит о несовершенстве, поэтому вопросы повышения

гипотензивного эффекта хирургических вмешательств остаются до конца не решенными. К тому же, в связи с широким распространением медикаментозных средств, которые используются для уменьшения избыточного рубцевания, особенно таких как Митомицин С (ММС) и 5-фторурацил (5-ФУ), позволивших значительно повысить вероятность удачного исхода операции, количество работ, авторы которых с целью пролонгации гипотензивного эффекта прибегают к различным техническим интраоперационным приемам с 90-х годов 20 века, особенно за рубежом, значительно уменьшилось.

Борьба с рубцеванием в хирургии глаукомы, особенно в случаях высокого риска его развития, должна начинаться уже до операции. В частности, учитывая развитие подконъюнктивального фиброза и субклинического воспаления в конъюнктиве на фоне длительной местной гипотензивной терапии весьма целесообразно предоперационное местное применение противовоспалительных препаратов (кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств — НПВС) в инстилляциях, что обуславливает улучшение исхода фильтрующих операций, причем комбинация стероидов (чаще всего дексаметазона) и, например, непафенака наиболее эффективна — 2 раза в день в течение двух недель [19]. С этой же целью возможно подконъюнктивальное введение депо-кортикостероидов (например, 4 мг триамцинолона) в намеченной зоне предстоящей операции за 1 неделю до нее.

Одним из основных направлений медикаментозной интра- и послеоперационной коррекции избыточного рубцевания для уменьшения степени воспаления операционной травмы является применение кортикостероидов («золотого стандарта» в лечении воспаления), действующих на уровне блокады фосфолипазы и предотвращающих развитие всего воспалительного каскада, причем лучше в сочетании с НПВС, ингибирующих циклооксигеназу, медиаторы воспаления, оказывающих цитостатическое и антипролиферативное действие [20].

В настоящее время широкое распространение в хирургии глаукомы, особенно за рубежом, у больных с высоким риском послеоперационного рубцевания для торможения пролиферации и воздействия преимущественно на незрелую соединительную ткань получило также использование цитостатиков (антиметаболитов): Митомицина С (ММС) и 5-фторурацила (5-ФУ), которые, ингибируя синтез ДНК, обуславливают гибель клетки. Данные антипролиферативные химиопрепараты эффективно подавляют рост фибробластов теноновой капсулы, причем ММС демонстрировал более выраженный и длительный эффект [21], а введение их в ауто-субконъюнктивальный и рассасывающийся гидрогелевый дренажи способствует образованию более рыхлого фильтрационного рубца и пролонгирует гипотензивный эффект операции [22, 23].

Многочисленные данные клинических исследований подтвердили эффективность использования ММС и 5-ФУ [24-28]. При этом, как правило, их применяли при высоком риске неудачного исхода операции (при реоперации, афакии, молодом возрасте пациентов, неоваскулярной глаукоме и т.д.). Результаты сравнительных данных относительно гипотензивной результативности этих двух антиметаболитов (апликации ММС в дозе 0,2 мг/мл и 5-ФУ — 50 мг/мл) свидетельствуют о том, что при выполнении первичной операции и низком риске рубцевания существенной разницы между ними нет [29], тогда как при высоком риске предпочтительнее использовать апликации ММС (причем оптимальной является концентрация 0,5 мг/мл в течение 3 минут), который обеспечивает более продолжительный гипотензивный эффект в сравнении с субконъюнктивальными инъекциями 5-ФУ [7].

Следует подчеркнуть, что антиметаболиты в хирургии глаукомы в РФ используются по типу off-label (т.е. их применение не указано в медицинской инструкции и возможно лишь с разрешения этических комитетов) как интраоперационно, так и в виде глазных инъекций под конъюнктиву. В частности, 5-ФУ применяется субконъюнктивально (разовая доза — 5 мг, лечение начинают с первого послеоперационного дня), при этом эффект при использовании антиметаболита зависит от количества инъекций. Дозозависимое увеличение осложнений ограничивает курс лечения 10 инъекциями даже при высоком риске рубцевания [3]. Реже 5-ФУ применяется интраоперационно в виде апликаций (в концентрации 25 или чаще 50 мг/мл, над или под склеральный лоскут на 5 минут). При более поздних сроках рубцевания возможен неоднократный нидлинг фильтрационной подушки с введением цитостатика (0,1 мл (5 мг) неразведенного раствора 5-ФУ с помощью иглы 30G на инсулиновом шприце) непосредственно под конъюнктиву около нее [11].

Хотя известно успешное использование ММС в виде субконъюнктивальных инъекций, в том числе при нидлинге фильтрационной подушки, применение его в силу большей, чем у 5-ФУ, цитотоксичности рекомендовано главным образом в виде апликаций с помощью фильтровальной бумаги или губки в концентрации от 0,1-0,2 до 0,5 мг/мл в течение 3 минут (но не более 5) и зависит от риска (умеренного или высокого) послеоперационного рубцевания [7, 13]. Применение 5-ФУ и ММС повышает требования к аккуратности при выполнении антиглаукомного вмешательства в связи с их цитотоксичностью, риском гиперфильтрации, гипотонии и формированием тонкостенной кистозной подушки. Профилактика последней включает формирование небольшого трабекулэктомического отверстия, большого склерального лоскута, тщательную герметизацию конъюнктивального лоскута с формированием его основанием к своду.

Что же касается лекарственных средств, используемых при нидлинге фильтрационной подушки, то, помимо 5-ФУ и ММС [30, 31], известно применение стероидов, ингибиторов VEGF, в частности бевацизумаба, сочетанное применение указанных лекарственных средств (стероида, цитостатика и анти-VEGF препарата) [11], а также протеолитических ферментов, например, коллализина и препарата Healaflow, который состоит из ретикулярного гиалуроната натрия неживотного происхождения и является медленно рассасывающимся дренажным имплантатом.

Учитывая выраженную цитотоксичность антиметаболитов, следует адекватно подходить к показаниям для их применения (к оценке факторов риска) и обязательно тщательно промывать зону аппликации физиологическим раствором во избежание попадания антиметаболита на поверхность глаза и развития осложнений. В первую очередь к ним относятся нарушения формирования фильтрационной подушки (тонкостенной и аваскулярной) с развитием кистозных ее изменений, а также стойкая гипотония (следствием которой является макулопатия), эпителиопатия, дефекты роговицы, фистула фильтрационной подушки, воспалительный процесс в фильтрационной подушке (блебит), эндофтальмит и др. [27, 32-34]. Следует отметить, что экспериментальные исследования [35] свидетельствуют о целесообразности имплантации коллагенового дренажа (содержащего коллаген I типа) при фистулизирующей антиглаукомной операции с ММС, что не только препятствует рубцеванию в зоне операции, но и одновременно позволяет сформировать хорошо функционирующую фильтрационную подушку без ее кистозных изменений.

Следует отметить, что к настоящему времени предложены также альтернативные антиметабо-

литам и стероидам подходы к воздействию на избыточное рубцевание после антиглаукомных операций. Они включают применение таких иммуносупрессивных средств, как циклоспорин А, использование анти-VEGF препаратов бевацизумаба (Авастина) и ранибизумаба (Луцентиса), протеолитических ферментов, цитокинотерапии (например, интерферона IFN- γ , который подавляет синтез проколлагена теноновой капсулы), инстилляций препарата Суперлимф или применение в ходе микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) коллагенового имплантата, насыщенного цитокинами, генной терапии, плацентарного и трансформирующего фактора роста β — ТФР- β (который играет ключевую роль в процессах рубцевания), матриксных металлопротеиназ (представляющих собой группу протеолитических ферментов и участвующих в ремодуляции соединительной ткани), смеси сульфатированных гликозаминогликанов или трансплантации амниотической мембраны, обладающих антипролиферативными свойствами, β -облучения [3, 9, 36-50].

Таким образом, проблема избыточного рубцевания после антиглаукомных операций, которое нередко препятствует достижению длительного и стойкого гипотензивного результата, остается актуальной и до конца не решенной. Предложено много методов и методик для борьбы с послеоперационным избыточным рубцеванием, что само по себе уже свидетельствует об их несовершенстве. Что же касается реальных клинических возможностей использования медикаментозной коррекции для эффективной профилактики избыточного рубцевания после хирургии глаукомы, особенно рефрактерной, то они на сегодняшний момент, за исключением антиметаболитов, пока ограничены.

Литература

1. Бабушкин А.Э. Трабекулэктомия: профилактика избыточного послеоперационного рубцевания. Точка зрения. Восток-Запад. 2017; 4:128-131.
2. Басинский С.Н. Частота осложнений и сравнительная эффективность хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011; 12(2):67-70.
3. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э. Методы профилактики послеоперационного рубцевания путей оттока. В кн.: Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 624-654.
4. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2012; 4:31-35.
5. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И., Зайдуллин И.С. и др. Доставка митомицина С и пролонгирование его действия при использовании новейших гидрогелей на основе гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана в антиглаукомных операциях. Молекулярная медицина. 2017; 15(1):28-32.
6. Гайер О., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. и др. Кистозные изменения фильтрационной подушки после применения цитостатиков при антиглаукоматозной операции. Экспериментальные исследования. Национальный журнал глаукома. 2016; 15(3):3-8.
7. Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарев А.В. и др. Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. Национальный журнал глаукома. 2017; 16 (2):92-100.

References

1. Babushkin A. Je. Trabeculectomy: prevention of excessive postoperative scarring. Tochka zrenija. Vostok-Zapad. 2017; 4:128-131. (In Russ.).
2. Basinskij S. N. The frequency of complications and comparative effectiveness of surgical treatment of primary open-angle glaucoma. RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija. 2011; 12(2):67-70. (In Russ.).
3. Bikbov M. M., Babushkin A. Je. Methods of prevention of postoperative scarring of outflow routes. In: Glaukoma. Nacional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership]. Eds by E. A. Egorov. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013: 624-654. (In Russ.).
4. Bikbov M. M., Babushkin A. Je., Murova L. H., Mat'juhina E. N. Results of dispensary observation and polyclinic stage of treatment of patients with primary open-angle glaucoma. Glaukoma. 2012; 4:31-35. (In Russ.).
5. Bikbov M. M., Husnitdinov I. I., Zajduллин I. S. et al. Delivery of mitomycin C and prolongation of its action using the latest hydrogels based on hyaluronic acid and chitosan succinate in antiglaucoma operations. Molekuljarnaja medicina. 2017; 15(1):28-32. (In Russ.).
6. Gajer O., Anisimova S. Ju., Anisimov S. I. et al. Cystic changes in bleb after application of cytostatics for antiglaucomatous operations. Experimental study. Nacional'nyj zhurnal glaukoma. 2016; 15(3):3-8. (In Russ.).
7. Germanova V. N., Volzhanin A. V., Zolotarev A. V. et al. Cyclosporine A in the surgical treatment of glaucoma: prospects and opportunities. Nacional'nyj zhurnal glaukoma. 2017; 16 (2):92-100. (In Russ.).

8. Гупало О.Д., Слонимский С.Ю., Кулик А.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов повторных антиглаукомных операций. *Глаукома*. 2011;1:19–22.
9. Егоров Е.А. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; 1:25–34.
10. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2010; 126 (3):25–29.
11. Еричев В.П., Хачатрян Г.К. Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивно-склерального рубцевания при синустрабекулэтомии. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):37–42.
12. Жердецкий А.С., Артамонов В.П., Селезнев А.В., Паршутина М.С. Экспериментально-клиническое обоснование применения 5-фторурацила в хирургии открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2005; 1:25–28.
13. Жигальская Т.А., Кривошеина О.И. Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(3)71–75.
14. Курышева Н.И., Марных С.А., Кизеев М.В. и др. Интрасклеральная имплантация амниона в предупреждении избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций (клинико-морфологическое исследование). *Глаукома*. 2005; 1:29–35.
15. Лебедев О.И., Яворский А.Е., Столяров Г.М. и др. Профилактика избыточного рубцевания при непроникающей глубокой склерэктомии. *Глаукома*. 2011; 1:32–36.
16. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы VEGF в глаукомной хирургии. *Офтальмологические ведомости*. 2016; 9(1):47–55.
17. Петров С.Ю., Антонов А.А., Вострухин С.В. и др. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции. *Офтальмология*. 2014; 11(3):80–88.
18. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии. *Вестник офтальмологии*. 2015; (1):75–81.
19. Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Сафонова Д.М. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза и исход фистулизирующей хирургии глауком. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10 (4):41–47.
20. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты. *Офтальмология*. 2017; 14(1):5–11.
21. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. *Офтальмология*. 2017; 14(2):99–105.
22. Червяков А.Ю., Бессмертный А.М. Хирургическая тактика при гипертензии после фистулизирующих операций. *Глаукома*. 2002; 1:39–42.
23. Шмырева В.Ф., Мостовой Е.Н. О применении цитостатической терапии 5-фторурацилом в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2004; 3:7–10.
24. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. *Глаукома*. 2010; 2:43–49.
25. Baudouin C., Hamard P., Liang H. et al. Conjunctival epithelial cell expressions of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2186–2192.
26. Bikbov M., Fayzrakhmanov R., Salavatova V.,Kazakbaeva G. et al. Intraocular pressure and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(9):2722–2733.
27. Broadwey D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *Glaucoma*. 2001; 10 (3): 237–249.
28. Casson R., Rahman R., Salmon J.F. Long-term results and complications of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure. *Brit Ophthalmol*. 2001; 85(6):686–688.
29. Cheng J.W., Xi G.L., Wei R.L. et al. Efficacy and tolerability of nonpenetrating filtering surgery in the treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2010; 224(3):138–146.
8. Gupalo O.D., Slonimskij S.Ju., Kulik A.V. Comparative analysis of long-term results of repeated antiglaucoma operations. *Glaukoma*. 2011;1:19–22. (In Russ.).
9. Egorov E.A. et al. Early and long-term results of surgical treatment of glaucoma (results of multicenter study of the CIS countries). *RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2017; 1:25–34. (In Russ.).
10. Erichev V.P., Gankovskaja L.V., Koval'chuk L.V. et al. Changes in some immunological parameters of lacrimal fluid with excessive scarring after antiglaucomatous operations in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2010; 126 (3):25–29. (In Russ.).
11. Erichev V.P., Hachatrjan G.K. Glycosaminoglycan matrix in the prevention of conjunctival scleral scarring with sinustrabeculectomy. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):37–42. (In Russ.).
12. Zherdeckij A.S., Artamonov V.P., Seleznev A.V., Parshutina M.S. Experimental and clinical rationale for the use of 5-fluorouracil in open-angle glaucoma surgery. *Glaukoma*. 2005; 1:25–28. (In Russ.).
13. Zhigal'skaja T.A., Krivosheina O.I. The use of cytostatics in the surgery of refractory glaucoma. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2018; 11(3)71–75. (In Russ.).
14. Kurysheva N.I., Marnyh S.A., Kizeev M.V. et al. Intrasclearal implantation of amnion in prevention of excessive scarring after antiglaucomatous operations (clinical and morphological study). *Glaukoma*. 2005; 1:29–35. (In Russ.).
15. Lebedev O.I., Javorskij A.E., Stoljarov G.M. et al. Prevention of excessive scarring with non-penetrating deep sclerectomy. *Glaukoma*. 2011; 1:32–36. (In Russ.).
16. Mamikonjan V.R., Petrov S.Ju., Safonova D.M. VEGF inhibitors in glaucoma surgery. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2016; 9(1):47–55. (In Russ.).
17. Petrov S.Ju., Antonov A.A., Vostruhin S.V. et al. Activation of a filtration cushion in the early period after fistulizing surgery. *Oftal'mologija*. 2014; 11(3):80–88. (In Russ.).
18. Petrov S.Ju., Antonov A.A., Makarova A.S. et al. Possibilities of prolongation of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; (1):75–81. (In Russ.).
19. Petrov S.Ju., Lovpache Dzh.N., Loskutov I.A., Safonova D.M. The influence of local antihypertensive therapy on the condition of the anterior eye tissue and the outcome of fistulatory glaucoma surgery. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2017; 10 (4):41–47. (In Russ.).
20. Petrov S.Ju. The modern concept of struggle against excess scarring after glaucoma surgery fistulotomy. Risk factors and antimetabolic drugs. *Oftal'mologija*. 2017; 14(1):5–11. (In Russ.).
21. Petrov S.Ju. Modern concept of fight against excessive scarring after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. *Oftal'mologija*. 2017; 14(2):99–105. (In Russ.).
22. Chervjakov A.Ju., Bessmertnyj A.M. Surgical tactics for hypertension after fistulizing operations. *Glaukoma*. 2002; 1:39–42. (In Russ.).
23. Shmyreva V.F., Mostovoj E.N. On the use of cytostatic therapy with 5-photoruracil in glaucoma surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 3:7–10. (In Russ.).
24. Shmyreva V.F., Petrov S.Ju., Makarova A.S. The reasons for the decrease in the remote hypotensive efficacy of antiglaucomatous operations and the possibility of its increase. *Glaukoma*. 2010; 2:43–49. (In Russ.).
25. Baudouin C., Hamard P., Liang H. et al. Conjunctival epithelial cell expressions of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2186–2192.
26. Bikbov M., Fayzrakhmanov R., Salavatova V.,Kazakbaeva G. et al. Intraocular pressure and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(9):2722–2733.
27. Broadwey D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *Glaucoma*. 2001; 10 (3): 237–249.
28. Casson R., Rahman R., Salmon J.F. Long-term results and complications of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure. *Brit Ophthalmol*. 2001; 85(6):686–688.
29. Cheng J.W., Xi G.L., Wei R.L. et al. Efficacy and tolerability of nonpenetrating filtering surgery in the treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2010; 224(3):138–146.

30. Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q. et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clin Exper Ophthalmol.* 2012; 40(8): 773-779.
31. Fakhraie G., Lopes J.F., Spaeth G.L. et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0,05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exper Ophthalmol.* 2009; 37(9):842-848.
32. Fontana H., Nouri-Mahdavi K., Lumba J. et al. Trabeculectomy with mitomycin C: outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006; 113(6):930-936.
33. Grehn F., Hollo G., Khaw P. et al. Factors affecting the outcome of trabeculectomy: an analysis based on combined data from two phases III studies of antibody to transforming growth factor beta 2, CAT-152. *Ophthalmology.* 2007; 114(10): 1831-1838.
34. Gutierrez-Ortiz C., Cabarga C., Teus M.A. Prospective evaluation of preoperative factors associated with successful mitomycin C needling of failed filtration blebs. *Glaucoma.* 2006; 15(2):98-102.
35. Heatley G., Kiland J., Faha B. et al. Gene therapy using p21 WAF-1/Cip-1 to modulate wound healing after glaucoma trabeculectomy surgery in a primate model of ocular hypertension. *Gene Ther.* 2004; 11: 949-955.
36. How A., Chua J.L., Charlton A. et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(2): 928-932.
37. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(3):399-403.
38. Kim H.Y., Egbert P.R., Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil versus mitomycin C in West Africa. *Glaucoma.* 2008; 2(4):266-270.
39. Khairy H.F., Elsawey V.F. Trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with amniotic membrane transplant: A medium-term randomized, controlled trial. *Glaucoma.* 2015; 2(7):556-559.
40. Khaw P.T., Doyle J.W., Sherwood M.B. et al. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111(2):263-267.
41. Kozobolis V.P., Christodoulakis E.V., Tzanakis N. et al. Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin C in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma.* 2002; 11:287-293.
42. Mathalone N., Marmor S., Rahat M.A. et al. MMP expression in leaking filtering blebs and tears after glaucoma filtering surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(7):1047-1055.
43. Rehman S.U., Amoaku W.M., Doran R.M. et al. Randomized controlled clinical trial of beta irradiation as an adjunct to trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2002; 109:3022-369.
44. Sayyod F., Belmekki M., Helal M. Simultaneous subconjunctival and subcleral mitomycin C application in trabeculectomy. *Ophthalmology.* 2000; 107(2):298-301.
45. Singh K., Mehta K., Shaikh N.M. et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2000; 107(12):2305-2309.
46. Shetty R.K., Warluff L., Moster M.R. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *Glaucoma.* 2005; 14 (1):52-56.
47. Song A., Scott I.U., Flynn H.W. et al. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology.* 2002; 109(5):985-991.
48. Turaçlı M.E., Gunduz K., Aktan G., Sencer H. Topical cyclosporine as a possible new antimetabolite in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2009; 27(6):438-444.
49. Vandewalle E. et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective randomized study. *Brit J Ophthalmol.* 2013; 98(1):98-102.
50. Vasudevan S.K. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(13):456-466.
30. Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q. et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clin Exper Ophthalmol.* 2012; 40(8): 773-779.
31. Fakhraie G., Lopes J.F., Spaeth G.L. et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0,05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exper Ophthalmol.* 2009; 37(9):842-848.
32. Fontana H., Nouri-Mahdavi K., Lumba J. et al. Trabeculectomy with mitomycin C: outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006; 113(6):930-936.
33. Grehn F., Hollo G., Khaw P. et al. Factors affecting the outcome of trabeculectomy: an analysis based on combined data from two phases III studies of antibody to transforming growth factor beta 2, CAT-152. *Ophthalmology.* 2007; 114(10): 1831-1838.
34. Gutierrez-Ortiz C., Cabarga C., Teus M.A. Prospective evaluation of preoperative factors associated with successful mitomycin C needling of failed filtration blebs. *Glaucoma.* 2006; 15(2):98-102.
35. Heatley G., Kiland J., Faha B. et al. Gene therapy using p21 WAF-1/Cip-1 to modulate wound healing after glaucoma trabeculectomy surgery in a primate model of ocular hypertension. *Gene Ther.* 2004; 11: 949-955.
36. How A., Chua J.L., Charlton A. et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(2): 928-932.
37. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(3):399-403.
38. Kim H.Y., Egbert P.R., Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil versus mitomycin C in West Africa. *Glaucoma.* 2008; 2(4):266-270.
39. Khairy H.F., Elsawey V.F. Trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with amniotic membrane transplant: A medium-term randomized, controlled trial. *Glaucoma.* 2015; 2(7):556-559.
40. Khaw P.T., Doyle J.W., Sherwood M.B. et al. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111(2):263-267.
41. Kozobolis V.P., Christodoulakis E.V., Tzanakis N. et al. Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin C in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma.* 2002; 11:287-293.
42. Mathalone N., Marmor S., Rahat M.A. et al. MMP expression in leaking filtering blebs and tears after glaucoma filtering surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(7):1047-1055.
43. Rehman S.U., Amoaku W.M., Doran R.M. et al. Randomized controlled clinical trial of beta irradiation as an adjunct to trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2002; 109:3022-369.
44. Sayyod F., Belmekki M., Helal M. Simultaneous subconjunctival and subcleral mitomycin C application in trabeculectomy. *Ophthalmology.* 2000; 107(2):298-301.
45. Singh K., Mehta K., Shaikh N.M. et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2000; 107(12):2305-2309.
46. Shetty R.K., Warluff L., Moster M.R. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *Glaucoma.* 2005; 14 (1):52-56.
47. Song A., Scott I.U., Flynn H.W. et al. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology.* 2002; 109(5):985-991.
48. Turaçlı M.E., Gunduz K., Aktan G., Sencer H. Topical cyclosporine as a possible new antimetabolite in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2009; 27(6):438-444.
49. Vandewalle E. et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective randomized study. *Brit J Ophthalmol.* 2013; 98(1):98-102.
50. Vasudevan S.K. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(13):456-466.

Поступила / Received / 10.06.2019