

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-153-159>



Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 3. Методы предоперационной профилактики

С.Ю. Петров✉, Е.В. Яни, О.М. Филиппова, А.Д. Епхиева

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Изучение факторов профилактики избыточного рубцевания при антиглаукомной хирургии создает фундамент для разработки методов воздействия на эти процессы в послеоперационном периоде с целью повышения эффективности вмешательства. Анализ литературы показал, что систематизированный подход к подготовке успешного оперативного лечения глаукомы должен включать рациональный выбор предшествующей гипотензивной терапии с бесконсервантными препаратами, профилактику повреждений глазной поверхности с применением слезозаместительной и иммуносупрессивной терапии, а также предоперационную противовоспалительную профилактику стероидными и нестероидными средствами с доказанной офтальмогипертензионной безопасностью.

Ключевые слова: глаукома; хирургия глаукомы; глазная поверхность; избыточное рубцевание

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Петров С.Ю., Яни Е.В., Филиппова О.М., Епхиева А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 3. Методы предоперационной профилактики. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (2): 153-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-153-159>

Wound healing in glaucoma surgery. Part 3. Methods of preoperative prevention

Sergey Yu. Petrov✉, Elena V. Yani, Olga M. Filippova, Anzhela D. Epkhieva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Study of factors preventing excessive scarring in antiglaucoma surgery creates a foundation for developing methods of influencing these processes in the postoperative period in order to increase the effectiveness of the intervention. Analysis of the literature showed that a systematic approach to preparing for successful surgical treatment of glaucoma should include a rational choice of previous hypotensive therapy with preservative-free drugs, prevention of damage to the ocular surface using tear substitute and immunosuppressive therapy, as well as preoperative anti-inflammatory prophylaxis with steroid and non-steroid agents with proven ophthalmic hypertension safety.

Keywords: glaucoma, glaucoma surgery, ocular surface, wound healing

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Несмотря на значительный рост количества выполняемых микроинвазивных антиглаукомных вмешательств, фистулизирующие операции, направленные на создание субконъюнктивальных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), обладают наиболее выраженным гипотензивным эффектом [1–3]. Помимо классической трабекулэктомии (ТЭ), на оттоке ВГЖ под конъюнктиву основано действие непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ), трубчатых/клапанных дренажей, шунтов Ex-PRESS и «Репер-НН», микрошунта Preserflo, гелевого стента XEN и др. Ведущей причиной хирургического неуспеха данных вмешательств является избыточное рубцевание зоны операции, причины и факторы риска которого были описаны в двух предыдущих обзорах литературы [4, 5]. Основные методы снижения рубцевания касаются интраоперационного и раннего послеоперационного периода и включают применение цитостатиков и прочих антифибротических агентов. Однако, если учесть тот факт, что ключевые механизмы предрасположенности к субконъюнктивальному фиброзу закладываются задолго до принятия решения о хирургическом вмешательстве, анализ возможных методов профилактики рубцевания в предоперационном периоде представляется актуальным.

Процессы субконъюнктивального фиброза являются следствием изменения тканей переднего отрезка, развившегося на фоне патологических изменений глазной поверхности вследствие самостоятельного заболевания, системного поражения и/или местной гипотензивной терапии. Так, согласно D. Yu и соавт. [6], состояние глазной поверхности напрямую связано с продолжительностью гипотензивного эффекта после антиглаукомной хирургии. Под группой заболеваний глазной поверхности (ЗГП) понимают синдром сухого глаза (ССГ), конъюнктивиты, кератиты и блефариты с дисфункцией мейбомиевых желез [7, 8]. У пациентов с глаукомой вследствие длительной местной гипотензивной терапии частота ЗГП существенно превышает показатели в здоровой популяции [9]. По данным R. Fechtner и соавт. [10] и E. Leung и соавт. [11], распространенность ЗГП на фоне местной терапии составляет от 49 до 59%. Выраженный ССГ был обнаружен у 8,7 и 15% пациентов, применявших 2 или 3 местных гипотензивных препарата соответственно [12]. Частота тяжелых форм рубцового конъюнктивита, вызванного инстилляцией гипотензивных лекарств, согласно J. Thorn и соавт. [13], может достигать 20%. R. Arita и соавт. [14] описали значительные изменения в морфологии и функции мейбомиевых желез на фоне местного применения простагландинов и β -блокаторов.

Считается, что на состояние тканей поверхности глаза прямо или косвенно могут оказывать влияние сами действующие ингредиенты гипотензивных препаратов. Так, β -блокаторы, снижающие секрецию ВГЖ цилиарным телом, могут влиять на синтез слезной жидкости в основной и добавочных слезных железах [15]. По данным импрессионной цитологии на фоне инстилляций тимолола малеата через 3 и 6 мес терапии увеличиваются показатели окрашивания конъюнктивы, метаплазия ее эпителия и снижается число бокаловидных клеток как в группах тимолола с консервантом, так и без консерванта [16].

Известно влияние аналогов простагландинов на гладкомышечную стенку кровеносных сосудов, вызывающих их дилатацию и, как следствие, длительную гиперемию конъюнктивы, а также, при определенных обстоятельствах, диapedез жидкой фракции крови. Простагландины оказывают негативное влияние на функцию мейбомиевых желез [14], а также вызывают атрофию периорбитального жира [17]. По данным M. Figus и соавт. [18], сравнивших действие 0,1% биматопроста с 4-кратным количеством бензалкония хлорида (БХ) с 0,3% биматопростом, более выраженные ощущения жжения, инородного тела и сухости глаз через 6 и 12 мес были в группе с высокой концентрацией БХ.

Местное применение ингибиторов карбоангидразы также связывают с повреждающим действием на структуры поверхности глаза, однако это относится преимущественно к препаратам с низкими значениями pH. Исследование на кроликах, сравнивающее воздействие бримонидина, дорзоламида, тимолола и латанопроста, показало, что дорзоламид с самой низкой концентрацией БХ (0,0075%) вызывал больше повреждений глазной поверхности, чем латанопрост или тимолол, имевшие более высокие концентрации консерванта [19].

Показана местная токсичность бримонидина, приводящая к гиперемии и фолликулярной реакции со стороны конъюнктивы в 30% случаев [20]. Согласно A. Kamath и соавт. [21], применение 0,2% бримонидина снизило показатель теста Ширмера к концу года терапии в 9% случаев. Сравнительное исследование 0,2% бримонидина с низкотоксичным консервантом пурит, 0,15% бримонидина с пуритом и 0,2% бримонидина с БХ не выявило различий в снижении внутриглазного давления (ВГД), однако в случае с 0,2%-ным препаратом аллергический конъюнктивит наблюдался в 14% по сравнению с 9% при 0,15%-ной концентрации, что позволяет предположить ведущее влияние именно действующего вещества [22].

Экспериментальное исследование бримонидина, тимолола и латанопроста показало повышение уровня активности матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3), что способствует деградации субконъюнктивального внеклеточного матрикса и может оказать влияние на процессы послеоперационного ранозаживления [23]. Кроме того, D. Broadway и соавт. [24] показали, что увеличение числа инстиллируемых препаратов коррелирует со снижением успеха последующей ТЭ. С. Vaudouin и соавт. [25] выявили у пациентов после ТЭ в образцах конъюнктивальной и трабекулярной ткани более высокий уровень воспалительных клеточных элементов и фибробластов в случаях, когда лечение осуществлялось несколькими препаратами, в сравнении с монотерапией.

Гипотензивные препараты последнего десятилетия, регистрация которых ожидается в России, Нетарсудил и Латанопростена Бунод, также оказывают влияние на поверхность глаза. Нетарсудил вызывает гиперемию конъюнктивы у 59% пациентов по сравнению с 11% при лечении тимололом, а также способствует развитию конъюнктивальных кровоизлияний в 17% [26]. По данным F. Zaman и соавт. [27], более 5% пациентов на нетарсудиле отмечали гиперемию, нечеткость зрения, кровоизлияния и болезненность при инстилляции. Однократные инстилляции латанопростена

также сопровождались гиперемией конъюнктивы (5,9%), болезненностью (3,6%) и субъективным дискомфортом (4,6%) [28].

БХ, ведущий консервант в офтальмологической фармацевтике, пожалуй, ответственен за большинство значимых побочных эффектов, связанных с длительным применением местной гипотензивной терапии. Способность БХ к лизису клеточных липидных мембран приводит к десквамации эпителия тканей глазной поверхности [29]. Длительное применение БХ ассоциируется с активацией кератоцитов и дистрофией нервного сплетения [19]. Описано влияние БХ на растворение липидного и муцинового слоев слезной пленки, деструкцию бокаловидных клеток, дистрофию мейбомиевых желез, снижение слезопродукции, а также токсическое воздействие на эпителий слезоотводящих структур [19, 30, 31]. А. Stevens и соавт. [32], проанализировав состав переднекамерной влаги, доказали влияние БХ на повышение уровня внутриглазного воспаления.

Однако ведущим фактором, снижающим эффективность хирургического вмешательства, является провоспалительная активация БХ субконъюнктивальных структур. Гистологические исследования показали, что длительная консервантная терапия значительно повышает количество макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в конъюнктиве и теноновой капсуле [24, 33]. Эти данные подтверждены иммунологическими исследованиями с использованием импрессионной цитологии и биопсии конъюнктивы, показавшими повышенную экспрессию провоспалительных маркеров HLA-DR, ICAM-1 и 3, CD45RO и CD23 [25, 34]. Экспрессия HLA-DR и CD23 также продемонстрирована у пациентов с консервантной гипотензивной терапией без клинических признаков заболевания поверхности глаза. У пациентов, получавших бесконсервантный тимолол, экспрессия HLA-DR существенно не менялась [35].

Выраженность провоспалительных тканевых изменений коррелирует с числом инстиллируемых препаратов, концентрацией консерванта и длительностью терапии [10, 36]. Длительное применение местных противоугловых препаратов провоцирует экспрессию провоспалительных маркеров с предрасположенностью к избыточному рубцеванию. D. Broadway и соавт. [24] отметили низкий успех хирургии у пациентов, получавших местную терапию более трех лет (55%). Ретроспективное исследование M. Lavin и соавт. [37] продемонстрировало высокий уровень гипотензивного успеха первичной ТЭ без предшествующей терапии в сравнении с ТЭ, выполненной после 12 мес местного лечения.

Таким образом, все предоперационные методы профилактики избыточного рубцевания так или иначе должны быть направлены на нормализацию состояния тканей переднего отрезка глаза.

Коррекция местного гипотензивного режима. Данный комплекс методов включает применение фиксированных комбинаций, временную отмену местного гипотензивного режима и переход на бесконсервантные препараты. Информация о преимуществе фиксированных комбинаций, заключающемся в уменьшении числа применяемых флаконов, снижении общего объема инстиллируемого БХ и повышающем комплаентность, приводится во всех руководствах по глаукоме. Временная отмена гипотензивного режима на 1–2 нед, так называемая drop holiday, особенно в сочетании с противовоспалительной и слезозаместительной терапией, позволяет тканям в некоторой степени нормализовать метаболическое состояние и практикуется в странах Европы у 30% опрошенных специалистов [38]. Однако такой метод возможен только для высококомплаентных пациентов,

осознающих строго временный характер лекарственной отмены, только на период перед операцией. Drop holiday также осложняется необходимостью заместительного приема ацетазоламида для компенсации ВГД [39], что чревато системными побочными эффектами.

Перевод пациентов на бесконсервантную терапию продиктован клинически доказанной частичной обратимостью токсических эффектов БХ [9, 40]. Р. Sampragna и соавт. [41] описали снижение признаков цитологических воспалительных процессов конъюнктивы и роговицы через 3 мес после замены консервированного тимолола на бесконсервантный препарат. Н. Uusitalo и соавт. [42] отметили субъективное снижение выраженности ССГ и увеличение времени разрыва слезной пленки после перехода с латанопроста с БХ на бесконсервантный тафлупрост. Отечественные исследователи отметили нормализацию морфологии эпителия и передних слоев роговицы после прекращения с препаратов, содержащих БХ, на менее токсичный поликватерний [43]. Однако в ряде работ подчеркивается возможность улучшения состояния поверхности глаза только на начальной стадии ЗГП [44, 45].

Местная противовоспалительная терапия. Как было описано выше, длительное применение местных гипотензивных препаратов способствует развитию субклинического воспаления с избыточным рубцеванием в зоне операции. Таким образом, местное применение противовоспалительных препаратов стероидного/нестероидного ряда призвано снизить степень выраженности воспалительной реакции. Распространение методики частично сдерживалось развитием трабекулярной офтальмогипертензии на фоне местного применения дексаметазона, описаной М. Arfaly в 1963 г. [46]. Позже оказалось, что длительность применения стероида для развития трабекулярной ретенции составляет порядка 6 нед, а полученные данные об ограниченной генетической детерминированности гипертензии в значительной степени снизили настороженность в отношении данной методики [47]. Однако есть сведения, что частота высокой чувствительности к дексаметазону наблюдается у 90% пациентов с первичной глаукомой в сравнении с 5% в общей популяции [48]. Появившийся позже стероид фторметолон, характеризующийся значительно меньшим офтальмогипертензивным эффектом, заменил дексаметазон в предоперационной терапии пациентов с глаукомой [49, 50].

Первыми эффективность местной противовоспалительной терапии в снижении клеточной провоспалительной инфильтрации конъюнктивы и повышении хирургического результата ТЭ продемонстрировали С. Baudouin и соавт. [25] и D. Broadway и соавт. [51]. Позже по данным импрессионного цитологического анализа было отмечено снижение экспрессии антигена HLA-DR спустя 1 мес местного применения фторметолон и индометацина перед хирургией [52]. Используя культуры линий фибробластов теноновой капсулы, К. Nguyen и D. Lee [53] выявили высокую антипролиферативную активность нестероидных противовоспалительных препаратов. С. Breusegem и соавт. [54] описали снижение потребности в послеоперационном нидлинге фильтрационной подушки и возможность меньшего назначения гипотензивной терапии после ТЭ, выполненной на фоне предоперационной терапии стероидными и нестероидными препаратами в течение 1 мес.

Слезозаместительная терапия. Данный вид терапии не является патогномоничным для предоперационного периода и рекомендуется в качестве постоянной добавочной терапии всем пациентам с глаукомой, имеющим клинически выраженный ССГ. По данным ретроспективных исследований,

препараты искусственной слезы применяют более 50% пациентов с глаукомой [55]. Однако следует подчеркнуть, что, во-первых, еще один препарат может снизить общую комплаентность пациента, а во-вторых, ощутив субъективный дискомфорт от инстилляций слезозаменителя, в отличие от применения гипотензивных препаратов, пациент может чаще отдавать ему предпочтение в ежедневных инстилляциях. Пациента следует также предупреждать о раздельном применении препаратов, поскольку наличие в глазу вязкого раствора искусственной слезы может затруднить проникновение в переднюю камеру гипотензивного препарата, закапанного вскоре после слезозаменителя.

Выбирая препарат для слезозаместительной терапии, следует отдавать предпочтение бесконсервантным формам, а также оценивать сравнительную эффективность гиалуроновой кислоты и гидроксипропилметилцеллюлозы. Так, сравнительное исследование P. Prabhasawat и соавт. [56] продемонстрировало преимущество бесконсервантного препарата Гиалуроната Натрия. T. Pauloin и соавт. [57] показали возможность гиалуроната натрия в снижении токсического воздействия БХ в экспериментальной культуре клеток. J. Alpar [58] отметил, что гиалуронат натрия снижает пролиферацию фибробластов и образование коллагена после хирургии глаукомы.

Ряд авторов рассматривают возможность коррекции ССГ у пациентов с глаукомой постановкой слезных obturаторов [59], однако это неприменимо в предоперационном периоде, поскольку нарушает естественный отток слезы по слезоотводящим путям и может повысить риск инфицирования.

При выраженных признаках блефарита оправданно применение терапевтических методик, направленных на гигиену век: массаж с прогреванием и назначение специализированных гелевых препаратов, что поможет нормализовать структуру слезной пленки, а также снизить риск потенциальной микробной контаминации [60].

Иммуномодулирующая терапия. Циклоспорин — вещество, оказывающее при системном введении иммунодепрессивный эффект. При угнетении продукции слезы у пациентов с сухим кератоконъюнктивитом циклоспорин, применяемый местно, оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Препарат Рестасис (0,05% циклоспорин, Аллерган) на фоне терапии двумя и более гипотензивными препаратами за 6 мес значительно улучшил симптоматику ССГ, а также плотность суббазального нервного сплетения роговицы [61]. В зарубежной практике в комплексной терапии ССГ вместе с рестасисом применяют 5% лифитеграст (Xiidra, Shire Pharmaceuticals) — антагонист трансмембранного рецептора интегринa, подавляющий воспаление, опосредованное Т-лимфоцитами, участвующими в патогенезе ЗГП [62].

Противовоспалительная активность омега-3 жирных кислот, несмотря на противоречивые данные клинических исследований, также считается перспективной в комплексной терапии ССГ при патологии мейбомиевых желез и сниженной слезопродукции [63, 64]. Описана хорошая переносимость ежедневных доз 2000 мг эйкозапентаеновой кислоты и 1000 мг докозагексаеновой кислоты в системной терапии резистентных форм ЗГП [65]. Мета-анализ 2019 г. показал, что системное применение омега-3 жирных кислот значительно улучшило симптоматику ЗГП [66]. Однако результаты расширенного исследования системного применения омега-3 жирных кислот при ССГ в течение 12 нед не показали значимых различий с группой плацебо [67].

Важно отметить, что эффективность описанных выше иммуномодулирующих методов может быть клинически значимой только при длительном местном или системном применении, что несколько ограничивает их использование в предоперационной терапии глаукомы.

Определение рациональной хирургической тактики. Выраженная токсико-аллергическая реакция на местную гипотензивную терапию является безусловным показанием для специфической подготовки пациента к предстоящему антиглаукомному вмешательству и разработке комплекса интра- и послеоперационных методов пролонгации гипотензивного эффекта, включающих порой необходимость применения цитостатиков и нидлинга фильтрационных подушек. При недоступности и/или невозможности проведения данных мер следует сделать выбор в пользу вмешательств, не затрагивающих конъюнктиву: лазерная трабекулопластика, микроимпульсная трансклеральная циклокоагуляция, микроинвазивная хирургия шлеммова канала. Очевидно, что указанные манипуляции обладают значимо менее выраженным и менее продолжительным гипотензивным эффектом, что также необходимо учитывать в определении тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным представлениям, глаукома является заболеванием, при котором в патологический процесс вовлечены не только дренажная зона, зрительный нерв и решетчатая пластинка, но и многие другие структуры и ткани глаза: сетчатка, хориоидея, а также передняя глазная поверхность — роговица и конъюнктива. Несмотря на усовершенствование диагностической аппаратуры и других методов, позволяющих осуществлять углубленное изучение патоморфологических и функциональных проявлений глаукомного процесса, лечение по-прежнему осуществляется по трем основным направлениям: консервативная терапия, лазерные и хирургические вмешательства. При всем многообразии предложенных антиглаукомных операций на снижение их гипотензивной эффективности и продолжительности нормализации ВГД наиболее значительное влияние оказывает послеоперационное рубцевание созданных в процессе операции путей оттока водянистой влаги и инкапсуляция фильтрационных подушек. В контексте продолжительности гипотензивной эффективности хирургических вмешательств при глаукоме изучение факторов, влияющих на успешность операций, представляется крайне интересной задачей. Более того, подобные исследования создают фундамент для разработки методов воздействия на процессы послеоперационного рубцевания и, возможно, их ремоделирования. Рассмотренные в данном аналитическом обзоре сведения выявляют несколько возможных направлений для повышения эффективности глаукомной хирургии:

- рациональный выбор предшествующей гипотензивной терапии — предпочтение бесконсервантным препаратам или выбор в пользу более безопасных консервантов; оптимизация и минимизация концентрации лекарственных соединений; применение фиксированных комбинаций; исключение полипрагмазии; сокращение сроков консервативного лечения;

- профилактика повреждений глазной поверхности — нормализация состава слезной пленки, профилактика ССГ; применение слезозаместительной и иммуносупрессивной терапии;

- по возможности допущение периода предоперационной отмены гипотензивной топической терапии drop holiday («терапевтических каникул»); предоперационное

применение этапа противовоспалительной профилактики нестероидными противовоспалительными средствами или стероидами с доказанной офтальмогипертензионной безопасностью;

— выбор наименее инвазивного метода хирургического вмешательства с минимальной травматизацией глазных тканей и др.

Lumepamypa/References

- Mai DD, Ingram Z, Oberfeld B, Sola-Del Valle D. Combined microinvasive glaucoma surgery - A review of the literature and future directions. *Semin Ophthalmol*. 2023; 38 (6): 529–36. doi:10.1080/08820538.2023.2181665
- Meshksar A, Razeghinejad MR, Azimi A. Ab-interno trabeculotomy procedures: A review. *J Curr Ophthalmol*. 2023; 35 (2): 110–24. doi:10.4103/joco.joco_45_23
- Traverso CE, Carassa RG, Fea AM, et al. Effectiveness and safety of xen gel stent in glaucoma surgery: A systematic review of the literature. *J Clin Med*. 2023; 12 (16). doi:10.3390/jcm12165339
- Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Дзевисова А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 1. Морфология рубцового процесса. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (4): 116–20. [Izmailova N.S., Petrov S.Yu., Dzebisova A.D. Wound healing in glaucoma surgery. Part 1. Wound healing morphology. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (4): 116–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-116-120>
- Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Епхивева А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 2. Факторы риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2025; 18 (1): 145–9. [Izmailova N.S., Petrov S.Yu., Epkhieva A.D. Wound healing in glaucoma surgery. Part 2. Risk factors. *Russian ophthalmological journal*. 2025; 18 (1): 145–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-145-149>
- Yu DY, Morgan WH, Sun X, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (5): 303–28. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.004
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007; 5 (2): 75–92. doi:10.1016/s1542-0124(12)70081-2
- Barabino S, Aragona P, di Zazzo A, Rolando M, with the contribution of selected ocular surface experts from the Societa Italiana di Dacriologia e Superficie O. Updated definition and classification of dry eye disease: Renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *Eur J Ophthalmol*. 2021; 31 (1): 42–8. doi:10.1177/1120672120960586
- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86 (4): 418–23. doi:10.1136/bjo.86.4.418
- Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea*. 2010; 29 (6): 618–21. doi:10.1097/ICO.0b013e3181c325b2
- Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008; 17 (5): 350–35. doi:10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f
- Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19 (4): 572–9. doi:10.1177/112067210901900409
- Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004; 111 (1): 45–52. doi:10.1016/j.optha.2003.03.001
- Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea*. 2012; 31 (11): 1229–34. doi:10.1097/ICO.0b013e31823f8e7d
- Petounis AD, Akritopoulos P. Influence of topical and systemic beta-blockers on tear production. *Int Ophthalmol*. 1989; 13 (1–2): 75–80. doi:10.1007/BF02028642
- Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, et al. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 460483. doi:10.1155/2014/460483
- Rabinowitz MP, Katz LJ, Moster M.R, et al. Unilateral prostaglandin-associated periorbitopathy: a syndrome involving upper eyelid retraction distinguishable from the aging sunken eyelid. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015; 31 (5): 373–8. doi:10.1097/IOP.0000000000000351
- Figus M, Nardi M, Piaggi P, et al. Bimatoprost 0.01% vs bimatoprost 0.03%: a 12-month prospective trial of clinical and in vivo confocal microscopy in glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2014; 28 (4): 422–9. doi:10.1038/eye.2013.304
- Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004; 23 (5): 490–6. doi:10.1097/01.icc.0000116526.57227.82
- Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (7): 847–52. doi:10.1001/archophth.1997.01100160017002
- Kamath AP, Satyanarayana S, Rodrigues F. Ocular surface changes in primary open angle glaucoma with long term topical anti glaucoma medication. *Med J Armed Forces India*. 2007; 63 (4): 341–5. doi:10.1016/S0377-1237(07)80011-6
- Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2002; 11 (2): 119–26. doi:10.1097/00061198-200204000-00007
- Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, et al. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47 (8): 3293–302. doi:10.1167/iovs.05-1382
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112 (11): 1437–45. doi:10.1001/archophth.1994.01090230051020
- Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999; 106 (3): 556–63. doi:10.1016/S0161-6420(99)90116-1
- Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, et al. Two phase 3 clinical trials comparing the safety and efficacy of netarsudil to timolol in patients with elevated intraocular pressure: Rho Kinase elevated IOP treatment trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*. 2018; 186: 116–27. doi:10.1016/j.ajo.2017.11.019
- Zaman F, Gieser SC, Schwartz GF, Swan C, Williams JM. A multicenter, open-label study of netarsudil for the reduction of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension in a real-world setting. *Curr Med Res Opin*. 2021; 37 (6): 1011–20. doi:10.1080/03007995.2021.1901222
- Weinreb RN, Liebmann JM, Martin KR, Kaufman PL, Vittitow JL. Latanoprostene Bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: Pooled phase 3 study findings. *J Glaucoma*. 2018; 27 (1): 7–15. doi:10.1097/IJG.0000000000000831
- Chen W, Zhang Z, Hu J, et al. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. *Cornea*. 2013; 32 (12): 1599–606. doi:10.1097/ICO.0b013e3182a8196f
- Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, 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. doi:10.1097/01.icc.0000230499.07273.c5
- Lee SE, Lim HB, Oh S, Lee K, Lee SB. Effects of topical anti-glaucoma medications on outcomes of endoscopic dacryocystorhinostomy: Comparison with age- and sex-matched controls. *J Clin Med*. 2024; 13 (2). doi:10.3390/jcm13020634
- Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90 (3): e221–224. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x
- Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989; 96 (3): 327–35. doi:10.1016/s0161-6420(89)32888-0
- Baudouin C, Garcher C, Haouat N, Bron A, Gastaud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994; 101 (3): 454–60. doi:10.1016/s0161-6420(94)31322-4
- Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45 (5): 1360–8. doi:10.1167/iovs.03-1067
- Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (4): 1644–52. doi:10.1167/iovs.08-2992
- Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings R.A. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108 (11): 1543–8. doi:10.1001/archophth.1990.01070130045027
- Taylor 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. doi:10.3109/08820538.2014.986585
- Lorenz K, Wasielica-Poslednik J, Bell K, et al. Efficacy and safety of preoperative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0171636. doi:10.1371/journal.pone.0171636
- Bron A, Chiambaretta F, Pouliquen P, Rigal D, Rouland JF. [Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular

- hypertension]. *J Fr Ophthalmol*. 2003; 26 (7): 668–74. 2003 Sep; 26 (7): 668–74. French. PMID: 13130253.
41. Campagna P, Macri A, Rolando M, Calabria G. Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1997; 224: 53. doi:10.1111/j.1600-0420.1997.tb00480.x
 42. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88 (3): 329–36. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x
 43. Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Колбенов И.О., Петрова Ю.В. Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстилляции аналогов простагландинов. *Национальный журнал Глаукома*. 2015; 14 (3): 49–57. [Kamenskikh T.G., Veselova E.V., Kolbenev I.O., Petrova Y.V. Effect of different preservatives on the cornea during instillation of prostaglandin analogues. *Russian journal of Glaucoma*. 2015; 14 (3): 49–57 (In Russ.)].
 44. Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22 (1): 34–44. doi:10.5301/ejo.5000001
 45. Gimenez-Gomez R, Garcia-Catalan MR, Gallardo-Galera JM. Tear clearance and ocular symptoms in patients treated with preservative-free prostaglandins. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013; 88 (3): 88–91. doi:10.1016/j.oftal.2012.06.003
 46. Armaly M.F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. The effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol*. 1963; 70: 492–9. doi:10.1001/archophth.1963.00960050494011
 47. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020; 65 (4): 458–72. doi:10.1016/j.survophthal.2020.01.002
 48. Lewis JM, Priddy T, Judd J, et al. Intraocular pressure response to topical dexamethasone as a predictor for the development of primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1988; 106 (5): 607–12. doi:10.1016/0002-9394(88)90595-8
 49. Cantrill HL, Palmberg PF, Zink HA, et al. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1975; 79 (6): 1012–7. doi:10.1016/0002-9394(75)90687-x
 50. Mindel JS, Tavittian HO, Smith H, Jr, Walker EC. Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98 (9): 1577–8. doi:10.1001/archophth.1980.01020040429006
 51. Broadway DC, Grierson I, Sturmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114 (3): 262–7. doi:10.1001/archophth.1996.01100130258004
 52. Baudouin C, Nordmann JP, Denis P, et al. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240 (11): 929–35. doi:10.1007/s00417-002-0581-9
 53. Nguyen KD, Lee DA. Effect of steroids and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblast. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Aug; 33 (9): 2693–701. PMID: 1386351.
 54. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, et al. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2010; 117 (7): 1324–30. doi:10.1016/j.ophtha.2009.11.038
 55. Iyer JV, Zhao Y, Lim FPM, Tong L, Wong TTL. Ocular lubricant use in medically and surgically treated glaucoma: a retrospective longitudinal analysis. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 1191–6. doi:10.2147/OPTH.S134570
 56. Prabhasawat P, Ruangvaravate N, Tesavibul N, Thewthong M. Effect of 0.3% Hydroxypropyl Methylcellulose/Dextran versus 0.18% Sodium Hyaluronate in the treatment of ocular surface disease in glaucoma patients: A randomized, double-blind, and controlled study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015; 31 (6): 323–9. doi:10.1089/jop.2014.0115
 57. Pauloin T, Dutot M, Warnet JM, Rat P. In vitro modulation of preservative toxicity: high molecular weight hyaluronan decreases apoptosis and oxidative stress induced by benzalkonium chloride. *Eur J Pharm Sci*. 2008; 34 (4–5): 263–73. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.006
 58. Alpar JJ. Sodium hyaluronate (Healon) in glaucoma filtering procedures. *Ophthalmic Surg*. 1986 Nov; 17 (11): 724–30. PMID: 3808582.
 59. Sherwin JC, Ratnarajan G, Elahi B, Bilkiewicz-Pawelec A, Salmon JF. Effect of a punctal plug on ocular surface disease in patients using topical prostaglandin analogues: a randomized controlled trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 46 (8): 888–94. doi:10.1111/ceo.13311
 60. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*. 2015; 13 (4): 321–30. doi:10.1016/j.jtos.2015.04.005
 61. Saini M, Dhiman R, Dada T, Tandon R, Vanathi M. Topical cyclosporine to control ocular surface disease in patients with chronic glaucoma after long-term usage of topical ocular hypotensive medications. *Eye (Lond)*. 2015; 29 (6): 808–14. doi:10.1038/eye.2015.40
 62. Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2016; 14 (2): 207–15. doi:10.1016/j.jtos.2016.01.001
 63. Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of two forms of Omega-3 supplements for treating dry eye disease. *Ophthalmology*. 2017; 124 (1): 43–52. doi:10.1016/j.ophtha.2016.09.023
 64. Tellez-Vazquez J. Omega-3 fatty acid supplementation improves dry eye symptoms in patients with glaucoma: results of a prospective multicenter study. *Clin Ophthalmol*. 2016; 10: 617–26. doi:10.2147/OPTH.S96433
 65. Dry Eye A., Management Study Research G, Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, et al. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med*. 2018; 378 (18): 1681–90. doi:10.1056/NEJMoa1709691
 66. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of Omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Cornea*. 2019; 38 (5): 565–73. doi:10.1097/ICO.0000000000001884
 67. Hussain M, Shtein RM, Pistilli M, et al. The Dry Eye Assessment and Management (DREAM) extension study — A randomized clinical trial of withdrawal of supplementation with omega-3 fatty acid in patients with dry eye disease. *Ocul Surf*. 2020; 18 (1): 47–55. doi:10.1016/j.jtos.2019.08.002

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, Е.В. Яни, О.М. Филиппова — концепция обзора, написание статьи; А.Д. Епхиева — анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: S.Yu. Petrov, E.V. Yani, O.M. Filippova — concept of publication, writing of the article; A.D. Epkhieva — literature analysis, writing of the article.

Поступила: 19.02.2024. Переработана: 21.02.2024. Принята к печати: 22.02.2024

Originally received: 19.02.2024. Final revision: 21.02.2024. Accepted: 22.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз, ORCID 0000-0003-1527-9414

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-9082-4537

Анжела Давидовна Епхиева — аспирант, ORCID 0009-0006-8100-9681

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

Elena V. Yani — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases, ORCID 0000-0003-1527-9414

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-9082-4537

Anzhela D. Epkhieva — PhD student of glaucoma department, ORCID 0009-0006-8100-9681

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com