

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-152-157>



Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 4. Методы послеоперационной профилактики

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

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

Антиглаукомная хирургия в настоящее время является наиболее эффективным методом снижения внутриглазного давления. Однако процессы избыточного рубцевания в зоне операции препятствуют нормализации оттока внутриглазной жидкости, что снижает отдаленную эффективность хирургического вмешательства. Высокоэффективным методом профилактики рубцевания является применение цитостатических препаратов, однако отсутствие официальных показаний для их использования и значимые побочные эффекты ограничивают их применение. В настоящее время насчитывается более трех десятков различных методик интра- и послеоперационной противорубцовой терапии, включающих цитостатические, противовоспалительные, антиангиогенные и антинеопластические препараты, а также применение β -радиации и кросслинкинга.

Ключевые слова: глаукома; хирургия; внутриглазное давление; избыточное рубцевание; антимаболизиты; кросслинкинг

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Петров С.Ю., Филиппова О.М., Епхиева А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 4. Методы послеоперационной профилактики. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (3): 152-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-152-157>

Wound healing in glaucoma surgery. Part 4. Postoperative methods

Sergey Yu. Petrov✉, 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

Glaucoma surgery is currently the most effective method of intraocular pressure reducing. However, the wound healing surgical area processes prevent the intraocular fluid outflow, that reduce the long-term effectiveness of the surgery. A highly effective method of preventing scarring is the use of cytostatics, however, the lack of official indications and significant side effects limit it's use. Currently, there are more than three dozen different methods of intra- and postoperative antiscar therapy, including cytostatic, anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-neoplastic drugs, as well as the use of β -radiation and cross-linking.

Keywords: glaucoma; surgery; intraocular pressure; bleb scarring; antimetabolites; crosslinking

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Petrov S.Yu., Filippova O.V., Dzebisova A.D. Wound healing in glaucoma surgery. Part 4. Postoperative methods. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (3): 152-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-152-157>

Процесс заживления ран является сложным физиологическим защитным процессом, направленным на поддержание гомеостаза в организме [1]. Антиглаукомная операция, как непосредственный травмирующий агент, запускает каскад иммунологических реакций с фазами воспаления, пролиферации, реэпителизации и ремодуляции рубца [2]. Конечным результатом неосложненного заживления любой раны является образование нежного рубца и восстановление анатомической структуры ткани и функции органа [3]. Длительная местная гипотензивная терапия способствует патологическим провоспалительным изменениям тканей поверхности глаза, приводя к развитию избыточного рубцевания, существенно снижая продолжительность гипотензивного эффекта операции [4, 5]. Относительно высокую эффективность трабекулэктомии (ТЭ), составляющую в первое десятилетие после ее появления 80–95 % [6], связывают с ограниченным выбором гипотензивных препаратов и непродолжительным сроком их применения. В начале 80-х гг. прошлого века появились первые единичные публикации на тему избыточного рубцевания, после чего отмечается тенденция к стабильному росту их числа, вплоть до трех десятков ежегодно [7]. В настоящее время насчитывается более 30 различных методик интра- и послеоперационной противорубцовой терапии, включающих цитостатические, противовоспалительные, антиангиогенные и антинеопластические препараты, а также применение β -радиации и кросслинкинга [8, 9].

Цитостатические препараты. Митомин-С (ММС) первоначально был разработан как антибактериальный препарат, позже получивший применение в качестве химиотерапевтического средства к концу 50-х гг. [10]. Этот природный алкалоид, продуцируемый культурой грибов *Streptomyces caespitosus*, ингибирует ДНК-зависимый синтез РНК и образует межцепочечные поперечные связи ДНК, что сопровождается цитотоксическим эффектом и вызывает апоптоз фибробластов в субконъюнктиве [11, 12]. В антиглаукомной хирургии ММС показал доказанную высокую эффективность с начала 80-х гг. [13]. В США ММС в виде препарата Митозол получил официальную регистрацию в 2012 г. только для интраоперационного субконъюнктивального применения. В большинстве других стран, включая Европу, применение ММС как в процессе операции, так и в виде субконъюнктивальных инъекций по-прежнему является off-label [14].

Интраоперационное субконъюнктивальное применение пропитанных ММС губок является золотым стандартом современной фистулизирующей антиглаукомной хирургии [15]. Реже ММС вводят в зону операции в виде субконъюнктивальных инъекций до или после вмешательства [16]. Эффективность препарата зависит от концентрации/дозы, объема и времени экспонирования. Для целлюлозных губок доза ММС обычно составляет 0,1–0,5 мг/мл, экспозиция аппликации варьирует в пределах 1–5 мин [17]. Для инъекции ММС доза определяется соотношением концентрации и объема вводимого раствора и составляет 0,1–0,5 мг/мл при 0,1–0,2 мл. По данным Американского глаукомного общества, процент хирургов, использующих ММС при ТЭ, увеличился с 84 % в 2008 г. до 97 % в 2016 г. В качестве наиболее распространенной дозы для всех видов введения было указано 0,4 мг/мл [18]. В рекомендациях Европейского глаукомного общества прописаны следующие параметры применения ММС: интраоперационные 1–5-минутные аппликации с помощью фильтровальной бумаги или губки 0,1–0,5 мг/мл с последующим промыванием зоны минимум 20 мл сбалансированного солевого раствора.

Необходимо соблюдать меры предосторожности при введении ММС до нужной концентрации, а также избегать контакта с краем конъюнктивального лоскута. Применение ММС в послеоперационном периоде: инъекционное введение 0,1 мл раствора 0,02 мг/мл в зону около (но не внутрь) фильтровальной подушки (ФП) иглой малого диаметра. Попадание антиметаболита даже в сверхмалом количестве внутрь глаза вызывает необратимое повреждение эндотелия. Раствор ММС может использоваться в процессе нидлинга, но только опытным хирургом. Необходимо также избегать попадания антиметаболита из зоны его введения на поверхность глаза [19].

Многочисленные сравнительные клинические исследования применения ММС касаются ТЭ при первичной, псевдоэкссфолиативной, увеальной, неоваскулярной глаукомах, а также при имплантации дренажных систем, микроинвазивных и повторных вмешательствах. В зависимости от вида нозологии и типа операции препарат способен повысить/продлить эффективность в 2–3 раза. Цитотоксический эффект ММС также обуславливает его побочные эффекты, связанные с нарушением трофики конъюнктивы и роговицы: развитие наружной фильтрации с гипотонией и блебитами, поверхностные кератиты.

5-фторурацил (5-ФУ) — аналог пиримидинового соединения урацила (компонент рибонуклеиновых кислот) — содержит фтор у пятого атома углерода. Он имеет тот же механизм транспорта, что и урацил, при попадании в клетку. Препарат препятствует функции фермента тимидилатсинтазы и вызывает структурные нарушения, вмешиваясь в нормальную структуру РНК [20]. 5-ФУ также изначально был разработан в качестве противоопухолевого средства, позже получив применение в глаукомной хирургии [21]. Несмотря на схожий с ММС цитостатический механизм действия, 5-ФУ обладает меньшим эффектом и, соответственно, меньшим уровнем осложнений [22]. В 1993 г. P. Khaw и соавт. [23] продемонстрировали, что через 1 мес после обработки ММС у фибробластов теноновой капсулы кроликов по-прежнему отмечается задержка роста, в то время как после обработки 5-ФУ фибробласты восстанавливают свои свойства уже через 7 дней. J. Doyle и соавт. [24] на культуре клеток показали, что однократная 5-минутная аппликация 5-ФУ подавляет активность фибробластов на несколько недель, не провоцируя при этом серьезных отдаленных осложнений. Согласно результатам 5-летнего наблюдательного исследования применения 5-ФУ при повторной хирургии у пациентов, которым проводили инъекции 5-ФУ в дозировке 5 мг (2 раза в день в течение 1–7 дней, 1 раз в день в течение 8–14 дней, всего 21 инъекция), частота неудачных исходов составила 51 % против 74 % в группе плацебо [25]. Результаты ряда рандомизированных исследований, в ходе которых сравнивали эффективность интраоперационной аппликации ММС (0,4–0,5 мг/мл) и послеоперационных инъекций 5-ФУ, указывают на то, что в группе высокого риска однократная аппликация ММС обеспечивает более продолжительный гипотензивный эффект без риска кератопатии, чем инъекции 5-ФУ [26].

Следует отметить, что примерно к концу прошлого века популярность применения 5-ФУ была сопоставима с ММС, однако позже было отмечено ее существенное снижение [27]. Согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества, интраоперационное применение 5-ФУ заключается в 5-минутных аппликациях на губках неразведенным раствором (25 или 50 мг/мл) с последующим промыванием зоны с помощью минимум 20 мл сбалансированного солевого раствора. Применение 5-ФУ в послеоперационном перио-

де: инъекционное введение 0,1 мл неразведенного раствора 50 мг/мл в зону рядом (но не внутрь) с ФП иглой малого диаметра. Необходимо избегать попадания антиметаболита из зоны его введения на поверхность глаза. Зачастую требуются повторные инъекции [19].

Считается, что схема дозировки антиметаболитов не должна быть единой. Препарат и его концентрацию следует подбирать в зависимости от индивидуальных факторов риска и интенсивности процессов ранозаживления. С учетом этого был предложен алгоритм интраоперационных аппликаций цитостатиков в зависимости от степени риска избыточного рубцевания More Flow [28]:

- низкий риск рубцевания: без антиметаболитов или 5-ФУ 50 мг/мл с экспозицией 5 мин;
- средний риск рубцевания: 5-ФУ 50 мг/мл с экспозицией 5 мин или MMC 0,2 мг/мл в течение 3 мин;
- высокий риск рубцевания: MMC 0,5 мг/мл в течение 3 мин.

Ингибирование VEGF. В результате ряда патологических процессов развивается дефицит поступления кислорода в ткани. Гипоксия является мощным стимулом к выработке специфических веществ, вызывающих рост новообразованных сосудов — различных изоформ фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF). VEGF, высвобождающийся из тканей глаза с нарушенной перфузией, стимулирует неоангиогенез. Новообразованные сосуды обеспечивают ткань, находящуюся в состоянии воспаления и гипоксии, кислородом и питанием. Так, при вторичной увеальной глаукоме концентрация VEGF повышается в 3 раза по сравнению с нормой, что также приводит к росту новообразованных сосудов на радужке [29]. Впервые VEGF был выделен в 1983 г. как фактор, способствующий увеличению сосудистой проницаемости в опухолях [30]. Таким образом, препараты — ингибиторы VEGF сначала нашли свое применение в онкологии, а позже — в терапии ряда офтальмопатологий, сопровождающихся неоваскуляризацией. За прошедшие годы был одобрен ряд анти-VEGF препаратов для интравитреальных инъекций, включая бевацизумаб (Avastin, США), ранибизумаб (Lucentis, США), пегаптаниб (Macugen, США), афлиберцепт (Eylea, США), бролуцизумаб (Beovu, Швейцария), фаричумаб (Vabysmo, США).

Одним из первых в 2004 г. в офтальмологии стали применять пегаптаниб для лечения субретинальной неоваскуляризации экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД). В 2006 г. FDA в качестве препарата для лечения связанной с ВМД хориоидальной неоваскуляризации был утвержден ранибизумаб. Бевацизумаб применялся с 2004 г. для лечения рака кишечника. С 2005 г. его начали использовать при экссудативной форме ВМД off-label. Пегаптаниб является селективным блокатором преимущественно VEGF-165, в то время как ранибизумаб и бевацизумаб ингибируют все изоформы VEGF. Бевацизумаб не разрешен к интравитреальному введению, однако все чаще используется офтальмологами по всему миру, так как обладает высокой эффективностью и меньшей стоимостью по сравнению с пегаптанибом и ранибизумабом.

После терапии ВМД офтальмологи обратили внимание на возможности интравитреального введения ингибиторов VEGF в терапии неоваскулярной глаукомы. Многочисленные работы в этой области касаются как попыток временно снизить число новообразованных сосудов в переднем отрезке глаза путем однократной интравитреальной инъекции, так и более результативных методов в комбинации с фистулизирующими операциями [31–33].

Впервые нидлинг ФП с введением 1 мг бевацизумаба после ранее неэффективного нидлинга с MMC провел в 2006 г. M. Kahook, отметив снижение васкуляризации и появление разлитого характера ФП [32]. В 2007 г. после инъекции 1,5 мг бевацизумаба в стекловидное тело в комбинации с ТЭ при рефрактерной глаукоме J. Jonas и соавт. [34] обратили внимание на удовлетворительное состояние ФП и среднее ВГД 14 мм рт. ст. спустя 3 мес после операции. D. Grewal и соавт. [35] получили хороший гипотензивный эффект в 92 % случаев после ТЭ спустя 6 мес после вмешательства, инъецировав бевацизумаб (1,25 мг / 0,05 мл) в полость ФП в конце операции.

N. Nilforushan и соавт. [36] сравнили противорубцовую эффективность субконъюнктивальной инъекции бевацизумаба (2,5 мг / 0,1 мл) после ТЭ с интраоперационной аппликацией MMC. По результатам этого исследования установлено, что бевацизумаб успешно пролонгировал гипотензивный эффект, однако несколько уступал MMC. В 2016 г. в работе В.Р. Мамиконяна и соавт. [37] было продемонстрировано, что субконъюнктивальное введение ранибизумаба (0,5 мг) в область ФП на вторые сутки после ТЭ позволяет повысить процент гипотензивного эффекта в течение года после вмешательства. К настоящему времени проведено более 100 экспериментальных и клинических исследований эффективности различных анти-VEGF препаратов в пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками [38]. Помимо бевацизумаба и ранибизумаба, единичные исследования касаются также сонепизумаба, инфликсимаба и трастузумаба [39, 40].

Эффективность препаратов этой группы в антиглаукомной хирургии обусловлена прямым ингибированием субконъюнктивальных фибробластов и снижением васкуляризации операционной зоны [41, 42]. Ряд исследований также продемонстрировал повышение уровня VEGF после ТЭ и его значимое снижение после применения бевацизумаба [29, 43]. P. Lopilly и соавт. [44] показали корреляцию между уровнем VEGF в водянистой влаге и теноновой оболочке при первичной глаукоме с результатами ТЭ, что объясняет эффективность ингибирования VEGF путем снижения ангиогенеза и коллагеногенеза.

Противовоспалительная терапия. Механизмы действия противовоспалительной терапии на повышение эффективности антиглаукомной хирургии были подробно описаны в предыдущей части обзора о предоперационных методах профилактики избыточного рубцевания [5]. Однако именно стероидная/нестероидная терапия является золотым стандартом ведения пациентов после операции [45, 46]. Одно из первых рандомизированных исследований применения глюкокортикостероидов после ТЭ было опубликовано R. Starita и соавт. [47] в 1985 г. и продемонстрировало высокую эффективность их местного применения, а также отсутствие преимуществ системного введения. S. Araujo и соавт. [48], проведя 10-летнее наблюдение, выделили критерии стабильности течения глаукомы, включая стабилизацию поля зрения и диска зрительного нерва, и пришли к выводу, что применение в послеоперационном периоде стероидов оказывает благоприятное влияние на глаукомный процесс. Учитывая рекомендуемую длительную местную противовоспалительную терапию, следует принимать во внимание также побочные действия стероидов, включающие трабекулярный отек и катарактогенность [49–52]. Альтернативным решением считается назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [53]. Исследование A. Ahmadzadeh и соавт. [45] в 2024 г. продемонстрировало,

что послеоперационное лечение диклофенаком в сравнении с дексаметазоном, а также их комбинированное применение не имеют статистически значимой разницы в контроле внутриглазного давления (ВГД) через 12 мес после ТЭ. В настоящее время, согласно Мурфилдской системе безопасной хирургии глаукомы (Moorfields Safe Surgery System), рекомендовано местное назначение стероидов каждые 2 ч в течение первых 2 нед, после чего дозировку корректируют в зависимости от состояния ФП, общая длительность стероидной терапии составляет не менее 2 мес [54].

Антицитокиновая терапия. Хирургическое вмешательство является травмирующим фактором, запускающим каскад провоспалительных иммунологических реакций. Важную роль в регулировании защитной воспалительной реакции и восстановлении целостности поврежденных тканей играют цитокины, активирующие фибробласты и синтез коллагена. Контроль клеточной пролиферации, образования внеклеточного матрикса и дифференцировки фибробластов осуществляет трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [55]. Таким образом, одним из целевых направлений контроля уровня послеоперационного воспаления и избыточного рубцевания может быть терапия, направленная на регуляцию провоспалительных цитокинов.

Разработанные человеческие моноклональные антитела CAT-152 нейтрализуют TGF- β , ингибируя процессы субконъюнктивального рубцевания. Так, D. Siriwardena и соавт. [56] продемонстрировали эффективность и переносимость CAT-152 по результатам проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого 12-месячного клинического исследования.

Ингибирование фибробластов, индуцированных TGF- β , было показано *in vitro* путем применения статинов — системных препаратов для снижения уровня холестерина. В экспериментальной модели ТЭ ловастатин показал преимущество по гипотензивному эффекту по сравнению с контролем, однако уступил MMC [57].

Важную роль в заживлении и неоваскуляризации тканей глаза играет фермент $\alpha 5 \beta 1$ -интегрин. T. van Bergen и соавт. [58] продемонстрировали антифиброзный эффект его синтетического антагониста CLT-28643 при однократном применении, уступающий эффективности MMC. M. Schultheiss и соавт. [59], напротив, выявили преимущества повторных инъекций CLT-28643 в эффективности и безопасности по сравнению с MMC.

Перспективными представляются также исследования генной терапии с использованием дендримеров для регуляции заживления после фильтрационной операции. В недавних работах изучался антипролиферативный эффект гена тимидинкиназы в сочетании с цитозиндезаминазой с использованием 5-полиамидоаминовых дендримеров не-вирусной векторной генерации в фибробластах теноновой капсулы *in vitro*. В результате отмечено снижение количества фибробластов теноновой капсулы и замедление их роста [60].

Описанная далее бета-терапия и кросслинкинг относятся, как и применение MMC, к интраоперационным методам. Однако, в отличие от большинства хирургических модификаций, применяемых в операционной (имплантация дренажей и вязкоэластичных материалов) и направленных на улучшение оттока внутриглазной жидкости, описываемые методики снижают именно степень избыточного рубцевания в зоне фильтрации.

Радиационная β -терапия. Радиация используется в медицине в диагностических и терапевтических целях с начала 1900-х гг. β -радиация — ионизирующее излучение, состоящее из высокоэнергетических и высокоскоростных электронов.

Наиболее часто в медицине для β -радиации применяют стронций-90. Хотя β -частицы могут перемещаться в воздухе на несколько метров, их легко останавливает кожа, плексиглас и другие материалы. Как и для всех видов радиации, глубина проникновения β -частиц в ткани зависит от дозы и продолжительности экспозиции. При работе с аппликатором шириной 12 мм в дозе облучения 750–1000 сГр, обычно используемой в хирургии глаукомы, глубина проникновения в мягкие ткани составляет не более 1 мм [61]. β -терапия уменьшает рубцевание за счет подавления фибробластов, формирующих послеоперационный рубец, что помогает поддерживать пониженное ВГД и одновременно сводит к минимуму случайное введение дозы в соседние нецелевые ткани.

Немногочисленные публикации о β -радиационном облучении зоны вмешательства в хирургии глаукомы встречаются с 40-х гг. прошлого века [62]. Из-за сложности методики широкого распространения она не получила и в настоящее время используется преимущественно в Великобритании. Сравнительная эффективность β -терапии в повышении результатов фильтрационной хирургии глаукомы была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований последних лет. При интраоперационном β -ингибировании вероятность снижения ВГД ниже 16 мм рт. ст. спустя 12 мес после операции в 5 раз выше, чем при применении MMC [63, 64].

Кросслинкинг. Под кросслинкингом (КЛК) понимают образование химических связей между макромолекулами, способствующее упрочнению ткани. В 2003 г. G. Wollensak и соавт. [65] предложили КЛК роговичного коллагена в терапии кератоконуса. Поперечное сшивание коллагена, индуцированное рибофлавином и ультрафиолетовым облучением, способствовало повышению жесткости роговицы и со временем стало стандартом лечения кератэктазий [65, 66]. Позже появились экспериментальные и клинические работы воздействия КЛК на склеру при миопии [67–69]. В 2018 г. Y. Nou и соавт. [70] показали, что КЛК роговицы вызывает значительный регресс как ранее существовавших кровеносных, так и лимфатических сосудов посредством индукции апоптоза в сосудистых эндотелиальных клетках, а также снижает число макрофагов и провоспалительных клеток. M. Kohlhaas и соавт. [71] также отметили влияние КЛК на регресс воспалительной реакции. В 2023 г. L. Ge и соавт. [72] сообщили о результатах КЛК зоны операции при ТЭ в эксперименте, согласно которым КЛК увеличил жесткость склеры, индуцировал активацию кальциевых каналов TRPV4, что привело к подавлению сосудистых эндотелиальных клеток и регрессу васкуляризации фильтрационной подушки. Авторы предположили, что методика интраоперационного КЛК зоны вмешательства сможет повысить продолжительность эффекта антиглаукоматозного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжающийся поиск методов, препятствующих избыточному рубцеванию путей оттока, сформированных в ходе фильтрующей хирургии глаукомы, свидетельствует об актуальности проблемы, в решении которой заинтересованы офтальмологи всего мира. Цель адекватного интра- и послеоперационного ведения пациентов при антиглаукомных операционных вмешательствах — обеспечить противодействие разрастанию плотных тканей, ограничивающих фильтрацию внутриглазной жидкости, за пределы путей оттока и фильтрационной подушки в объеме, достаточном для создания баланса продукции и оттока на индивидуальном толерантном уровне офтальмотонуса. Очевидно, что добиться необходимой порозности тканей, окружаю-

щих зону пассажа внутриглазной жидкости, и обеспечить проницаемость стенок фильтрационной подушки можно различными способами, и требуемый эффект может быть получен при воздействии на пролиферативные процессы химических и физических агентов с оригинальными свойствами. Поэтому для достижения гипотезивной успешности и долговременной стабилизации глаукомной оптической нейропатии представляется перспективным изучение различных аспектов фундаментальных междисциплинарных исследований в области биофизических и биохимических технологий.

Литература/References

1. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol.* 2017; 60–61: 124–40. doi:10.1016/j.matbio.2016.08.004
2. 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>
3. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. *Медицинские новости.* 2003; 6: 3–10. [Abaev Yu.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical news.* 2003; 6: 3–10 (In Russ.)].
4. Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Епхива 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>
5. Петров С.Ю., Яни Е.В., Филиппова О.М., Епхива А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 3. Методы предоперационной профилактики. *Российский офтальмологический журнал.* 2025; 18 (2): 153–9. [Petrov S.Yu., Yani E.V., Filipova O.M., Epkhieva A.D. Wound healing in glaucoma surgery. Part 3. Methods of preoperative prevention. *Russian Ophthalmological Journal.* 2025; 18 (2): 153–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-153-159>
6. Zaidi AA. Trabeculectomy: a review and 4-year follow-up. *Br J Ophthalmol.* 1980; 64 (6): 436–9. doi:10.1136/bjo.64.6.436
7. de Oliveira CM, Ferreira JLM. Overview of cicatricial modulators in glaucoma fistulizing surgery. *Int Ophthalmol.* 2020; 40 (10): 2789–96. doi:10.1007/s10792-020-01454-w
8. Van Bergen T, Van de Velde S, Vandewalle E, Moons L, Stalmans I. Improving patient outcomes following glaucoma surgery: state of the art and future perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8: 857–67. doi:10.2147/OPTH.S48745
9. Малиюгин Б.Э., Сидорова А.В., Старостина А.В. и др. Фармакотерапевтические подходы к управлению репаративными процессами в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2022; 138 (4): 136–43. [Malyugin B.E., Sidorova A.V., Starostina A.V., et al. Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Vestnik oftal'mologii.* 2022; 138 (4): 136–43 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma2022138041136
10. Hata T, Hoshi T, Kanamori K, et al. Mitomycin, a new antibiotic from Streptomyces. *J Antibiot (Tokyo).* 1956 Jul; 9 (4): 141–6. PMID: 13385186
11. Crowston JG, Akbar AN, Constable PH, et al. Antimetabolite-induced apoptosis in Tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Feb; 39 (2): 449–54. PMID: 9478007
12. Loon SC, Chew PT. A major review of antimetabolites in glaucoma therapy. *Ophthalmologica.* 1999; 213 (4): 234–45. doi:10.1159/000027428
13. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2005 (4): CD002897. doi:10.1002/14651858.CD002897.pub2
14. Bell K, de Padua Soares Bezerra B, Mofokeng M, et al. Learning from the past: Mitomycin C use in trabeculectomy and its application in bleb-forming minimally invasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66 (1): 109–23. doi:10.1016/j.survophthal.2020.05.005
15. Yazdani S, Rezaei S, Pakravan M, Afrouzifar M, Ghahari E. Mitomycin-C application before versus after scleral flap dissection in trabeculectomy; a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015; 10 (4): 391–9. doi:10.4103/2008-322X.176910
16. Pakravan M, Esfandiari H, Yazdani S, et al. Mitomycin C-augmented trabeculectomy: subtenon injection versus soaked sponges: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101 (9): 1275–80. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309671
17. Lee SJ, Paranhos A, Shields MB. Does titration of mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy significantly influence the intraocular pressure outcome? *Clin Ophthalmol.* 2009; 3: 81–7. PMID: 19668548
18. Vinod K, Gedde SJ, Feuer WJ, et al. Practice preferences for glaucoma surgery: A survey of the American Glaucoma Society. *J Glaucoma.* 2017; 26 (8): 687–93. doi:10.1097/IJG.0000000000000720
19. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society. 5th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2020.
20. Blumenkranz MS, Hartzler MK, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. II. Differing antiproliferative activity of the fluoropyrimidines. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105 (3): 396–9. doi:10.1001/archophth.1987.01060030116039
21. Amoozgar B, Lin SC, Han Y, Kuo J. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27 (2): 164–9. doi:10.1097/ICU.0000000000000244
22. Sisto D, Vetrugno M, Trabucco T, et al. The role of antimetabolites in filtration surgery for neovascular glaucoma: intermediate-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85 (3): 267–71. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00810.x
23. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, et al. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111 (2): 263–7. doi:10.1001/archophth.1993.01090020117035
24. Doyle JW, Sherwood MB, Khaw PT, McGrory S, Smith MF. Intraoperative 5-fluorouracil for filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Nov; 34 (12): 3313–9. PMID: 8225866
25. Van Buskirk EM. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122 (5): 751–2. doi:10.1016/s0002-9394(14)70507-0
26. Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology.* 1995; 102 (9): 1263–9. doi:10.1016/s0161-6420(95)30875-5
27. Siriwardena D, Edmunds B, Wormald RP, Khaw PT. National survey of antimetabolite use in glaucoma surgery in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 873–6. doi:10.1136/bjo.2003.034256
28. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology.* 4th ed: Elsevier Inc.; 2014. doi:10.1007/s00417-015-3050-y
29. Hu DN, Ritch R, Liebmann J, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma.* 2002; 11 (5): 406–10. doi:10.1097/00061198-200210000-00006
30. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219 (4587): 983–5. doi:10.1126/science.6823562
31. Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, Garg SJ, Moster MR. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007; 23 (5): 487–91. doi:10.1089/jop.2007.0036
32. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006 Mar-Apr; 37 (2): 144–6. PMID: 16583637
33. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma.* 2007; 16 (5): 437–9. doi:10.1097/IJG.0b013e3180457c47
34. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res.* 2007; 39 (2): 121–2. doi:10.1159/000099248
35. Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a pilot study. *Ophthalmology.* 2008; 115 (12): 2141–5 e2142. doi:10.1016/j.ophtha.2008.06.009
36. Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153 (2): 352–7 e351. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.005
37. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Сафонова Д.М., Сорокин А.С. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15 (2): 61–73. [Mamikonyan V.R., Petrov S.Yu., Mazurova Yu.V., Safonova D.M., Sorokin A.S. Postoperative adjuvant subconjunctival ranibizumab in enhancing trabeculectomy efficacy. *National journal of glaucoma.* 2016; 15 (2): 61–73 (In Russ.)].
38. Liu X, Du L, Li N. The effects of bevacizumab in augmenting trabeculectomy for glaucoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (15): e3223. doi:10.1097/MD.0000000000003223
39. Lukowski ZL, Min J, Beattie AR, et al. Prevention of ocular scarring after glaucoma filtering surgery using the monoclonal antibody LT1009 (Sonopocizumab) in a rabbit model. *J Glaucoma.* 2013; 22 (2): 145–51. doi:10.1097/IJG.0b013e31822e8c83
40. Turgut B, Eren K, Akin MM, Bilir Can N, Demir T. Impact of trastuzumab on wound healing in experimental glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43 (1): 67–76. doi:10.1111/ceo.12359
41. Cheng G, Xiang H, Yang G, Ma J, Zhao J. Direct effects of bevacizumab on rat conjunctival fibroblast. *Cell Biochem Biophys.* 2015; 73 (1): 45–50. doi:10.1007/s12013-015-0565-0

42. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyshyn TM, Bergdall VK, Dipietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest.* 2008; 88 (6): 579–90. doi:10.1038/labinvest.2008.36
43. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook M.Y. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57 (6): 530–50. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.008
44. Lopilly Park HY, Kim JH, Ahn MD, Park CK. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130 (6): 685–9. doi:10.1001/archophthalmol.2011.2799
45. Ahmadzadeh A, Kessel L, Schmidt BS, Kolko M, Bach-Holm D. Steroids and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs as postoperative treatment after trabeculectomy-12-month results of a randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2024; 13 (3). doi:10.3390/jcm13030887
46. Panarelli JF, Nayak NV, Sidoti PA. Postoperative management of trabeculectomy and glaucoma drainage implant surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27 (2): 170–6. doi:10.1097/ICU.0000000000000240
47. 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
48. Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology.* 1995; 102 (12): 1753–9. doi:10.1016/s0161-6420(95)30797-x
49. Ahmadzadeh A, Schmidt BS, Bach-Holm D, Kessel L. Early inflammation control after trabeculectomy by steroid and non-steroidal eye drops: A randomized controlled trial. *Ophthalmol Ther.* 2023; 12 (2): 969–84. doi:10.1007/s40123-022-00636-2
50. Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70: 500–7. doi:10.1001/archophth.1963.00960050502012
51. Fini ME, Schwartz SG, Gao X, et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res.* 2017; 56: 58–83. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.09.003
52. Wilensky JT, Snyder D, Gieser D. Steroid-induced ocular hypertension in patients with filtering blebs. *Ophthalmology.* 1980; 87 (3): 240–4. doi:10.1016/s0161-6420(80)35248-2
53. Kessel L, Tendal B, Jorgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology.* 2014; 121 (10): 1915–24. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.035
54. Bettin P, Khaw PT. *Glaucoma surgery.* S. Karger AG, Basel (Switzerland). 2012.
55. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci.* 1994; 107 (Pt5): 1137–57. doi:10.1242/jcs.107.5.1137
56. Siriwardena D, Khaw PT, King AJ, et al. Human antitransforming growth factor beta(2) monoclonal antibody – a new modulator of wound healing in trabeculectomy: a randomized placebo controlled clinical study. *Ophthalmology.* 2002; 109 (3): 427–31. doi:10.1016/s0161-6420(01)00997-6
57. Park JH, Yoo C, Kim YY. Effect of Lovastatin on wound-healing modulation after glaucoma filtration surgery in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57 (4): 1871–7. doi:10.1167/iovs.15-19003
58. Van Bergen T, Zahn G, Caldirola P, et al. Integrin alpha5beta1 Inhibition by CLT-28643 reduces postoperative wound healing in a mouse model of glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57 (14): 6428–39. doi:10.1167/iovs.16-19751
59. Schultheiss M, Schnichels S, Konrad EM, et al. alpha5beta1-Integrin inhibitor (CLT-28643) effective in rabbit trabeculectomy model. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (1): e1–e9. doi:10.1111/aos.13215
60. Yang J., Shi L.K., Sun H.M., Wang Y.M. Antiproliferative effect of double suicide gene delivery mediated by polyamidoamine dendrimers in human Tenon's capsule fibroblasts. *Exp Ther Med.* 2017; 14 (6): 5473–9. doi:10.3892/etm.2017.5235
61. Murdoch I, Puertas R, Hamedani M, Khaw PT. Long-term safety and outcomes of beta-radiation for trabeculectomy. *J Glaucoma.* 2023; 32 (3): 171–7. doi:10.1097/IJG.0000000000002144
62. Cohen LB, Graham TF, Fry W.E. Beta radiation; as an adjunct to glaucoma surgery in the Negro. *Am J Ophthalmol.* 1959 Jan; 47 (1 Part 1): 54–61. PMID: 13617352.
63. Dhalla K, Cousens S, Bowman R, Wood M, Murdoch I. Is beta radiation better than 5 Fluorouracil as an adjunct for trabeculectomy surgery when combined with cataract surgery? A randomised controlled trial. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0161674. doi:10.1371/journal.pone.0161674
64. Kirwan JF, Cousens S, Venter L, et al. Effect of beta radiation on success of glaucoma drainage surgery in South Africa: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006; 333 (7575): 942. doi:10.1136/bmj.38971.395301.7C
65. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135 (5): 620–7. doi:10.1016/s0002-9394(02)02220-1
66. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Суркова В.К., Зайнуллина Н.Б. Клинические результаты лечения кератоконуса методом трансэпителиального кроссликинга роговичного коллагена. *Офтальмология.* 2016; 13 (1): 4–9. [Bikbov M.M., Bikbova G.M., Surkova V.K., Zaynullina N.B. Clinical results of treatment of keratoconus using transepithelial cross-linking of corneal collagen. *Ophthalmology in Russia.* 2016; 13 (1): 4–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-1-4-9>
67. Wollensak G., Iomdina E, Stoltz G, Dittert D. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2005 Aug; 83 (4): 477–82. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00447.x
68. Wollensak G, Iomdina E. Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glyceraldehyde. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Apr; 34 (4): 651–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.12.030
69. Liu TX, Wang Z. Collagen crosslinking of porcine sclera using genipin. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(4): e253–257. doi:10.1111/aos.12172
70. Hou Y, Le VNH, Toth G, et al. UV light crosslinking regresses mature corneal blood and lymphatic vessels and promotes subsequent high-risk corneal transplant survival. *Am J Transplant.* 2018; 18 (12): 2873–84. doi:10.1111/ajt.14874
71. Kohlhaas M, Spoerl E, Speck A, et al. [A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005; 222 (5): 430–6. doi:10.1055/s-2005-857950
72. Ge LY, Wu TH, Liu YQ, Jiang C, Yin X. Management of experimental trabeculectomy filtering blebs via crosslinking of the scleral flap inhibited vascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023. doi:10.1007/s00417-023-06306-8

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, О.М. Филиппова — концепция обзора и его написание; А.Д. Епхива — анализ литературы, написание обзора.

Authors' contribution: S.Yu. Petrov, O.M. Filippova — concept and writing of the review; A.D. Epkhieva — literature analysis, writing of the review.

Поступила: 18.03.2024. Переработана: 28.03.2024. Принята к печати: 29.03.2024

Originally received: 18.03.2024. Final revision: 28.03.2024. Accepted: 29.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Ангела Давидовна Епхива — 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

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

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

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