

Нидлинг тонкостенной кистозной фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции с развитием токсической кератопатии



Петров С. Ю.



Каспарова Е. А.

Антонов А. А., Митичкина Т. С., Вострухин С. В., Сафонова Д. М.

ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Россолимо, д.11А,Б, 119021, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 4. — С. 94–100

В статье описан клинический случай нидлинга высокой тонкостенной отграниченной фильтрационной подушки в раннем периоде после синусотрабекулэктомии с развитием отечной кератопатии. По данным оптической когерентной томографии, высота подушки в наивысшей точке составила 2700 мкм, толщина стенки – 70 мкм. В день обращения пациентке амбулаторно был выполнен нидлинг со вскрытием латеральной стенки подушки и субконъюнктивальным введением раствора дексаметазона, фторурацила и ранибизумаба в соседнюю с подушкой область. В результате процедуры спустя 1,5 часа высота подушки в наивысшей точке уменьшилась в 5 раз, составив 550 мкм, а толщина ее стенки увеличилась до 100 мкм. Большой была рекомендована местная инстилляционная терапия антибактериальным, стероидным и нестероидным противовоспалительными препаратами.

На следующий день офтальмотонус снизился с 11 до 4,5 мм рт. ст., что сопровождалось развитием плоской отслойки сосудистой оболочки, купированной с помощью инстилляционной и инъекционной циклоплегической терапии в течение 3 суток.

На 6 сутки на фоне умеренного повышения офтальмотонуса у пациентки отмечено появление отека всех слоев роговицы со складками десцеметовой мембраны в центральной и парацентральной зонах. Присоединение метаболической терапии позволило нормализовать состояние роговицы в течение 3 суток, а повторный нидлинг – снизить офтальмотонус до 6,2 мм рт. ст., что привело к появлению преходящих складок десцеметовой оболочки.

Данный клинический случай продемонстрировал методику нидлинга фильтрационной подушки с деструкцией ее стенки в комплексе с применением противовоспалительных, цитостатических и анти-VEGF препаратов для продления гипотензивного эффекта фистулизирующей антиглаукомной хирургии в условиях избыточного рубцевания с развитием токсической декомпенсации эндотелия роговицы, повлекшей за собой отек роговицы со складчатостью десцеметовой мембраны, купированные активной метаболической терапией.

Ключевые слова: трабекулэктомия, фильтрационная подушка, дексаметазон, фторурацил, ингибитор VEGF, нидлинг.

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

ENGLISH

Early cystic bleb needling revision after glaucoma filtering surgery with toxic keratopathy

Petrov S. Yu., Kasparova E. A., Antonov A. A., Mitichkina T. S., Vostrukhin S. V., Safonova D. M.
Research Institute of Eye Diseases of Russian Academy of Medical Sciences, 11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russian federation.

SUMMARY

Clinical case of high thin-wall cystic limited filtering bleb needling revision in the early post-op period after trabeculectomy with sinusotomy accompanied by toxic keratopathy is presented. Optical coherence tomography (OCT) demon-

strated that filtering bleb height was 2700 μm and bleb wall thickness was 70 μm . Bleb needling revision with its lateral wall dissection and subconjunctival injection of dexamethasone, fluorouracil, and ranibizumab near to the bleb site was performed. In 1.5 hours after the procedure, bleb height decreased to 550 μm (by 5 times) while bleb wall thickness increased up to 100 μm . Topical antibacterial, steroid, and non-steroid anti-inflammatory therapy was recommended. The next day IOP level reduced from 11 mm Hg to 4.5 mm Hg. It was accompanied by choroidal effusion that was managed conservatively with cycloplegic agents (drops and injections) for 3 days. On day 6, central corneal edema affecting all layers, Descemet's membrane folds, and ocular hypertension were revealed. Metabolic therapy resolved corneal edema within 3 days. Re-needling bleb revision decreased IOP level to 6.2 mm Hg. This resulted in transient Descemet's membrane folds. This paper describes filtering bleb needling revision with its lateral wall dissection and anti-inflammatory, cytostatic, and anti-VEGF agents use to prolong glaucoma filtering surgery effect in excessive scarring. The procedure was accompanied by toxic corneal endothelium decompensation with corneal edema and Descemet's membrane folds treated with active metabolic therapy.

Keywords: trabeculectomy, filtering bleb, dexamethasone, fluorouracil, anti-VEGF agents, needling revision.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 4. — P. 94–100

Хирургическое создание пути для субконъюнктивального оттока внутриглазной жидкости приводит к формированию различных по форме, размеру и локализации резервуаров — фильтрационных подушек (ФП) [1]. Прогностически положительными принято считать плоские разлитые подушки, обеспечивающие отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) в различных направлениях от склерального лоскута. Зачастую происходит избыточное рубцевание субконъюнктивального пространства с формированием высоких отграниченных ФП. Если фильтрация ВГЖ осуществляется непосредственно под тенонову оболочку или субконъюнктиву, возможно развитие высокой отграниченной фильтрационной подушки с плотной наружной стенкой, представленной конъюнктивой, субконъюнктивой и теноновой капсулой. Такие подушки принято называть инкапсулированными [2].

Фильтрация ВГЖ между субконъюнктивой и самой конъюнктивой в случае фиброза приводит к формированию так называемой кистозной ФП с тонкой стенкой [2]. Инкапсулированные подушки чаще сопровождаются высоким внутриглазным давлением (ВГД) по сравнению с кистозными, поскольку последние обладают существенно большей эластичностью, а также способностью к просачиванию ВГЖ сквозь тонкую конъюнктиву. С другой стороны, кистозные подушки, именно вследствие своей тонкостенности, представляют определенную опасность в отношении наружной фильтрации и риска инфицирования.

Так или иначе, наличие высоких отграниченных подушек с декомпенсированным офтальмотонусом является одним из показаний к их нидлингу в любые сроки после операции [3-6]. В редких случаях проводят нидлинг кистозных подушек при компенсированном ВГД, когда крупная ФП доставляет пациенту существенный дискомфорт или ее очень тонкая стенка обладает риском перфорации. Наиболее часто рас-

пространенная технология нидлинга в США и Евросоюзе заключается в разрушении стенки ФП с помощью иглы 27-30 G, введением анти-VEGF препарата в полость ФП и раствора 5-фторурацила с ее внешней стороны для профилактики внутрикамерного проникновения [7-10].

В практике отдела глаукомы ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН еженедельно выполняется более десятка процедур нидлинга по различным показаниям. Большинство процедур проходит без осложнений с положительным гипотензивным и косметическим эффектом, однако, клинический интерес для публикаций представляет именно нетрадиционное развитие офтальмологической симптоматики. В данном клиническом случае представлен нидлинг кистозной тонкостенной ФП с нормализованным ВГД в раннем периоде после фистулизирующей операции с развитием последующего осложнения в виде токсической кератопатии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка П. 63 лет была направлена в отделение глаукомы ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН спустя 10 дней после проведения трабекулэктомии для нидлинга кистозной тонкостенной фильтрационной подушки на фоне компенсированного офтальмотонуса.

1 день. Первичный осмотр, проведение нидлинга.

При биомикроскопии над лимбом визуализировалась кистозная тонкостенная высокая отграниченная гиперемированная фильтрационная подушка (рис. 1.). Согласно Вюрцбургской классификации фильтрационных подушек, учитывающей степени васкуляризации конъюнктивы, штопорообразно извитых сосудов, инкапсуляцию подушки и наличие конъюнктивальных микрокист, данная ФП соответствовала 1 баллу (прогностически благоприятными считаются ФП с оценкой >8 баллов)



Рис. 1. Фильтрационная подушка в день обращения пациентки (кистозная тонкостенная высокая отграниченная гиперемированная).
Fig. 1. The filtering bleb before the treatment (cystic high thin-walled).



Рис. 2. Фильтрационная подушка через 1,5 часа после нидлинга.
Fig. 2. The filtering bleb after the 1.5 hours after the needling.



Рис. 3. Фильтрационная подушка через 3 дня после нидлинга.
Fig. 3. The filter bleb 3 hours after nidling.

Окружающая конъюнктива также была гиперемирована с расширенными штопорообразно извитыми сосудами (рис. 1). С помощью программы «Гиперемия-3» была определена средняя степень гиперемии как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов, что соответствовало 26% [11]. В среднем, в данные сроки гиперемия ФП составляет порядка 10-13%. Офтальмотонус (Ро), по данным пневмотонометрии, составил 11 мм рт. ст. без местной гипотензивной терапии.

Для определения биометрических параметров ФП была проведена оптическая когерентная томография (RTVue-100, OPTOVUE США). Высота подушки в наивысшей точке составила 2700 мкм (2,7 мм), толщина стенки — 70 мкм (0,07 мм).

Пациентке амбулаторно был выполнен нидлинг со вскрытием латеральной стенки ФП и субконъюнктивальным введением раствора дексаметазона, фторурацила и ранибизумаба в соседнюю с подушкой область. В результате процедуры спустя 1,5 часа высота подушки в наивысшей точке уменьшилась в 5 раз, составив 550 мкм (0,55 мм), а толщина ее стенки несколько увеличилась за счет снижения растяжения конъюнктивы — до 100 мкм (0,1 мм) (рис. 2.). Пациентка была отпущена домой для местного лечения Тобрадексом и Неванаком по 3 раза в день.

1 день после нидлинга.

Развитие отслойки сосудистой оболочки.

На следующие сутки отрицательной динамики в состоянии ФП отмечено не было, однако, глубина передней камеры была несколько меньше, чем на другом глазу, а Ро составило 4,5 мм рт. ст., что соответствовало состоянию гипотонии. Пациентка жаловалась на субъективное ощущение пелены в верхнем сегменте поля зрения, что часто свидетельствует о развитии отслойки сосудистой оболочки (ОСО). Больная вспомнила о таком же ощущении в течение нескольких дней после ранее выполненного вмешательства, прошедшего на фоне медикаментозной терапии. Офтальмоско-

пическая визуализация плоской ОСО стала показанием для субконъюнктивальной инъекции раствора атропина 0,1% и применения инстилляционной формы мидриатика 2 раза в день.

3 день после нидлинга.

Нормализация состояния глаза.

Через двое суток глубина передней камеры нормализовалась, Ро составило 14,5 мм рт. ст. Отмечалось снижение конъюнктивальной гиперемии и выраженности сосудистого рисунка в зоне ФП. Однако при осмотре самой подушки отмечали признаки отграничения с некоторым увеличением высоты (рис. 3.). Офтальмоскопически визуализировали прилегание зоны ОСО, субъективные жалобы отсутствовали. Циклоплегическая терапия была отменена, противовоспалительная — продолжена без изменений.

6 день после нидлинга. Развитие кератопатии.

В данные сроки пациентка предъявила жалобы на чувство инородного тела и снижение остроты зрения. Ро составило 25 мм рт. ст. При осмотре роговицы отмечали выраженный отек роговицы, захватывающий около 70% ее площади и, как следствие, значительное утолщение оптического среза и снижение прозрачности. Отмечен зернистый отек эпителия, отек стромы и выраженная складчатость десцеметовой мембраны. Складки локализовались в центральной и парацентральной зоне роговицы и занимали более 50% ее площади (рис. 4.) Толщина центральной зоны роговицы по данным пахиметрии составила 1009 мкм, правого (здорового глаза) — 517 мкм. При осмотре фильтрационной подушки было отмечено более выраженное отграничение с усилением гиперемии.

В целях нормализации офтальмотонуса и формирования разлитой фильтрационной подушки пациентке был выполнен повторный нидлинг с раствором дексаметазона. В качестве профилактики ОСО проведена субконъюнктивальная инъекция атропина 0,1%.

В рамках метаболической терапии парабульбарно введено 0,6 мл раствора солкосерила с 0,05 мл лидока-



Рис. 4. Выраженный отек роговицы и складки десцеметовой мембраны через 6 дней после нидлинга.

Fig. 4. Corneal edema and Descemet's membrane folds 6 days after the needling.

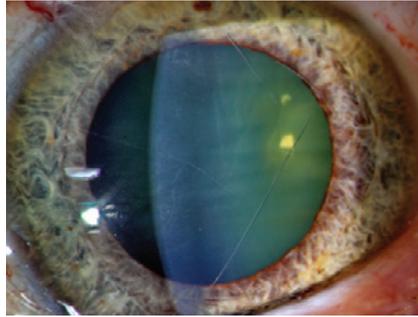


Рис. 5. Роговица через 9 дней после нидлинга и курса консервативной метаболической терапии.

Fig. 5. The cornea 9 days after needling and metabolic therapy.

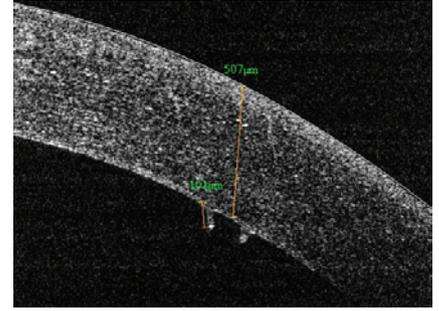


Рис. 6. Складки десцеметовой мембраны по данным оптической когерентной томографии.

Fig. 6. Folds Descemet membrane according to optical coherence tomography

ина 2%. Местно было рекомендовано инстиллировать раствор солкосерила (из ампулы с помощью шприца для инъекций инсулина со снятой иглой) 4 раза в день, раствор глюкозы 40% 4 раза в день, Тобрадекс 4 раза в день и Неванак 3 раза в день. В течение последующих 2 дней пациентке ежедневно выполняли парабулбарные инъекции солкосерила с лидокаином.

9 день после нидлинга.

Нормализация состояния глаза.

Через 3 дня активной метаболической терапии отмечена выраженная положительная динамика в состоянии роговицы: исчезновение отека, полное восстановление прозрачности. В центральной и парацентральной зоне отмечали единичные складки десцеметовой оболочки (рис. 5, 6). Толщина центральной зоны роговицы по данным пахиметрии снизилась до 531 мкм. Филترационная подушка невысокая, разлитая, Po составило 6,2 мм рт. ст., отслойка хориоидеи не визуализировалась.

13 день после нидлинга.

Через неделю проведения местной метаболической терапии отмечали расправление складок десцеметовой мембраны. Прозрачность роговицы сохранялась. Филترационная подушка плоская, разлитая, слабо гиперемирована, Po составило 10,2 мм рт. ст. В профилактических целях в зону фильтрации введено 0,3 мл раствора дексаметазона.

В связи с нормализацией состояния больная отправлена под динамическое наблюдение на местном инстилляционном режиме раствора глюкозы 40% 4 раза в день (1 неделю), Тобрадекса 3 раза в день (2 недели) и далее по убывающей схеме, а также Неванака 3 раза в день (1 неделю).

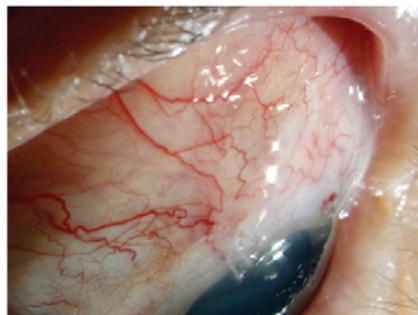


Рис. 7. Зона филтрационной подушки через 2 недели после обращения.

Fig. 7. The filtering bleb 2 weeks after the treatment.

ОБСУЖДЕНИЕ

Раннее отграничение филтрационной подушки, сопровождаемое увеличением ее высоты, степени гиперемии и наличием штопорообразно извитых сосудов считалось прогностически неблагоприятным признаком, связанным с потенциальным развитием избыточного фиброза. Данная клиническая картина является показанием для активного ведения пациента, включающего, помимо стандартной антибактериальной, более длительную местную терапию стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами, а также субконъюнктивальное введение цитостатических и анти-VEGF препаратов [12].

Дексаметазон, синтетический глюкокортикостероид, оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее и иммунодепрессивное действие. Его противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения медиаторов воспаления, уменьшением количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, а также с уменьшением проницаемости капилляров и стабилизацией клеточных мембран. Препарат воздействует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты, синтез провоспалительных цитокинов, повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов. В офтальмологии разрешено местное применение дексаметазона в виде инстилляций 0,1% суспензии. Для повышения комплаентности больных в послеоперационном периоде чаще назначают фиксированные комбинированные формы дексаметазона с антибактериальным препаратом 3-4 раза в день. В нашей практике широко используется комбинация с тобрамицином (Тобрадекс, Alcon).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) ингибируют действие простагландин Н-синтазы (циклооксигеназы) — фермента, необходимого для синтеза простагландинов. В инстилляционной форме НПВС снижают интенсивность воспалительного процесса, а также уменьшают выраженность болевого синдрома за счет угнетения генерации и проведения болевого импульса по нервным структурам. В настоящее время в международной практике местно применяют следующие НПВС: кеторолак 0,5%, бромфенак 0,09%, диклофенак 0,1% и непафенак 0,1%. Последнее вещество является новой разработкой, известной под торговым названием Неванак (Alcon). Непафенак 0,1% — единственное пролекарство из группы НПВС, обладающее менее выраженной противовоспалительной активностью до преобразования в более активный метаболит. После инстилляции препарата молекула лекарственного вещества проникает через роговицу, где непафенак метаболизируется в активный НПВС амфенак путем внутриглазного ферментативного гидролиза. Согласно исследованиям, биодоступность непафенака при местном применении значительно выше, чем ряда других НПВС, причем, возможно, за счет формирования депо в водянистой влаге, обеспечивающего длительный синтез амфенака, который оказался наиболее мощным ингибитором ЦОГ-2 по сравнению с кеторолаком и бромфенаком [13].

Помимо местного инстилляционного применения в предоперационном периоде, Неванак используют после операции в режиме 3 раза в день.

В процессе нидлинга в международная практика в субконъюнктивальное пространство чаще вводят «off label» растворы 5-фторурацила и бевацизумаба. Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGF) играют роль в воспалительно-репаративных процессах. VEGF165 преимущественно стимулирует неоангиогенез, VEGF189 способствуют образованию фибробластов, а для VEGF121 характерны оба эффекта. Помимо ангиогенного действия, изоформы VEGF стимулируют проницаемость мелких кровеносных сосудов [14-18]. Повышенная проницаемость ведет к просачиванию белков плазмы через стенку сосуда и формированию экстравазального фибринового геля [19]. Так, вместе с сосудами в зоне операции появляется плотная рубцовая фиброзная ткань. Широкие возможности анти-VEGF препаратов в коррекции воспалительного статуса обусловили их использование в послеоперационном лечении в глаукомной хирургии: в настоящее время количество публикаций, посвященных введению анти-VEGF препаратов в зону фильтрационной подушки, исчисляется десятками [9, 10, 20]. Согласно большинству данных, применение ингибиторов VEGF в послеоперационном периоде в виде инъекций в фильтрационные пути способствует пролонгации гипотензивного эффекта [5, 7].

Для введения в зону ФП применяют схожие с интравитреальной инъекцией дозировки.

5-Фторурацил (ФУ) — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, который показан для комплексной химиотерапии онкологических заболеваний, в офтальмологии применяется «off label». В профилактике фиброза после глаукомных операций используется его подавляющее действие на весь цикл пролиферации фибробластов и синтез коллагена. ФУ чаще применяется в послеоперационном периоде в виде субконъюнктивальных инъекций. Рабочая доза — не более 5 мг препарата. Курсовая доза, подтвержденная экспериментально, может достигать до 105 мг. Однако дозозависимое увеличение осложнений ограничивает курс лечения максимум 10 инъекциями даже при высоком риске рубцевания [3, 21].

Дозы цитостатиков имеют важнейшее значение по причине их высокой цитотоксичности. По данным зарубежной литературы, наиболее распространенной дозировкой фторурацила при нидлинге ФП является раствор, содержащий 5 мг препарата (0,1 мл 5% раствора). Однако не следует забывать, что ряд авторов сначала полностью вводят фторурацил инсулиновой иглой 30 G дистальнее подушки, после этого другой, уже более толстой иглой в 25-26 G, разрушают ее стенку. Такая техника, с одной стороны, минимизирует риск проникновения препарата в переднюю камеру, с другой, позволяет вытекающей из подушки жидкости вымыть цитостатик из зоны его целевого воздействия. Мы же в своей практике сначала осуществляем ревизию стенки подушки, после чего вводим сам препарат. Этим достигается его максимальная концентрация в зоне фильтрации, а также скопление около 0,4 мл общего раствора в субконъюнктивальном пространстве у стенки вскрытой подушки, что в некоторой степени предотвращает перепад ВГД, возможный при выполнении нидлинга на фоне повышенного офтальмотонуса. Для этой цели при осуществлении многократного нидлинга мы применяем вдвое меньшую концентрацию фторурацила.

Токсическое действие цитостатиков является сдерживающим фактором для их широкого применения в противорубцовой терапии при глаукомной хирургии. Побочные эффекты применения 5-фторурацила затрагивают преимущественно поверхностные слои роговицы и проявляются в виде токсической поверхностной точечной кератопатии и деэпителизации [22-26]. Чаще это обусловлено выходом раствора цитостатика наружу из субконъюнктивального пространства сразу после нидлинга.

Описанный случай отека роговицы может являться следствием проникновения раствора 5-фторурацила в переднюю камеру и его токсическим действием на эндотелиальные клетки. Развитие декомпенсации эндотелия сопровождается снижением его насосной

функции, поддерживающей жидкостный баланс между передней камерой и тканями роговицы, что приводит к пропитыванию влагой всех ее слоев, складчатости десцеметовой мембраны и отеку эпителия.

Проведенная консервативная терапия позволила в короткие сроки купировать отек, что привело к формированию единичных компенсационных складок растянутой десцеметовой мембраны, исчезнувших в течение 1 месяца наблюдения.

Таким образом, нидлинг, прочно вошедший в международную практику глаукомных хирургов, как и каждое амбулаторное вмешательство, не следует считать полностью безопасной процедурой. Ма-

нипуляции в полости фильтрационной подушки могут осложняться формированием конъюнктивальной перфорации с развитием наружной фильтрации ВГЖ, субконъюнктивальным кровоизлиянием и гифемой, отслойкой сосудистой оболочки и инфицированием. Применение антиметаболитов способно оказывать цитотоксическое действие на конъюнктиву, вызывая дезадаптацию разреза, а также на ткани роговицы, что сопровождается явлением отека и эпителиопатии. Своевременно проведенная противовоспалительная и метаболическая терапия помогает купировать осложнения нидлинга при сохранении удовлетворительного состояния фильтрационных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров С.Ю. Классификации фильтрационных подушек. Национальный журнал глаукома. 2014; 13 (3): 85-98.
2. Wells A.P., Crowston J.G., Marks J., Kirwan J.F., Smith G., Clarke J.C., et al A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery. J Glaucoma 2004; 13 (6): 454-460.
3. Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Пимениди М.К. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты). Вестник офтальмологии 2007; 1: 12-14.
4. Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. Глаукома 2010; 2: 43-49.
5. How A., Chua J.L., Charlton A., Su R., Lim M., Kumar R.S., Crowston J.G., Wong T.T. 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.
6. Camejo L., Noecker R.J. Bleb Needling. Glaucoma Today 2007; 1: 57-60.
7. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and Efficacy of Using Off-label Bevacizumab Versus Mitomycin C to Prevent Bleb Failure in a Single-site Phacotrabeculectomy by a Randomized Controlled Clinical Trial. J. Glaucoma. 2012; 21 (7): 450-459.
8. Klettner A., Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49 (10): 4523-4527.
9. Horsley M.B., Kahook M.Y. Anti-VEGF therapy for glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2010; 21 (2): 112-117.
10. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. Am J Ophthalmol. 2010; 150 (3): 399-403.
11. Петров С.Ю., Новиков И.А., Дугина А.Е. Способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукоматозной операции. Патент на изобретение RU 2423069/19.11.2009.
12. Freiberg F.J., Matlach J., Grehn F., Karl S., Klink T. Postoperative subconjunctival bevacizumab injection as an adjunct to 5-fluorouracil in the management of scarring after trabeculectomy. Clin Ophthalmol. 2013; 7: 1211-1217.
13. Walters T., Raizman M., Ernest P., Gayton J., Lehmann R. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. J Cataract Refract Surg. 2007; 33 (9): 1539-1545.
14. Brkovic A., Sirois M.G. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. J Cell Biochem. 2007; 100 (3): 727-737.
15. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. J Mol Med. 1999; 77: 527-543.
16. Gavarard J., Gutkind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. Nat Cell Biol. 2006; 8: 1223-1234.
17. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Казарян Э.Э., Гурова И.В. Диагностическое значение прижизненной морфометрии сетчатки у пациентов с субретинальной неоваскуляризацией. Вестник офтальмологии 2007; 1: 3-7.
18. Будзинская М.В., Погода Т.В., Стрелкова И.Д., Чикун Е.А., Щеголева И.В., Казарян Э.Э., Галоян Н.С. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 2. Роль полиморфизмов генов HTRA и VEGF. Вестник офтальмологии 2011; 4: 9-16
19. Karp J.E., Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. Nat. Med. 1995; 4 (1): 309-320.
20. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. ISRCTN12125882 – Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma – Study Protocol. BMC Ophthalmol. 2011; 11: 1.
21. Singh R.P., Goldberg I., Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2001; 29 (5): 296-302.
22. Knapp A., Heuer D.K., Stern G.A., Driebe W.T. Jr. Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. Am J Ophthalmol. 1987; 103 (2): 183-187.
23. Thomas R., Jacob A., Raju R., Gieser S.C., Sen S. Incidence of complications following 5-fluorouracil with trabeculectomies. Indian J Ophthalmol. 1993; 41 (4): 185-186.
24. Heur D.K., Parrish R.K., Gressel M.G., et al. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II: A pilot study. Ophthalmology 1984; 91: 384-394.
25. Heur D.K., Parrish R.K., Gressel M.G., et al. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery: intermediate follow-up of a pilot study. Ophthalmology 1986; 93: 1537-1546.
26. Weinreb R.N. Adjusting the dose of 5-Fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. Ophthalmology 1987; 94: 564-570.

REFERENCES

1. Petrov S.Yu. Bleb classification. National Journal glaucoma. 2014; 13 (3): 85-98. (in Russ.).
2. Wells A.P., Crowston J.G., Marks J., Kirwan J.F., Smith G., Clarke J.C., et al A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery. J Glaucoma 2004; 13 (6): 454-460.
3. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Pimenidi M.K. Controlled cytostatic therapy in the early postoperative period after glaucoma surgery (preliminary report). Herald of ophthalmology. 2007; 1: 12-14. (in Russ.).
4. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement. Glaucoma. 2010. 2: 43-49. (in Russ.).
5. How A., Chua J.L., Charlton A., Su R., Lim M., Kumar R.S., Crowston J.G., Wong T.T. 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.
6. Camejo L., Noecker R.J. Bleb Needling. Glaucoma Today 2007; 1: 57-60.
7. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and Efficacy of Using Off-label Bevacizumab Versus Mitomycin C to Prevent Bleb Failure in a Single-site Phacotrabeculectomy by a Randomized Controlled Clinical Trial. J. Glaucoma. 2012; 21 (7): 450-459.
8. Klettner A., Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. Invest Ophthalmol Vis Sci.

- 2008; 49 (10): 4523-4527.
9. Horsley M.B., Kahook M.Y. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (2): 112-117.
 10. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 399-405.
 11. Petrov S.Yu., Novikov I.A., Dugina A.E. Methods for assessing the functional state of the filtering bleb after glaucoma surgery. RU patent 2423069. 19.11.2009. (in Russ.).
 12. Freiberg F.J., Matlach J., Grehn F., Karl S., Klink T. Postoperative subconjunctival bevacizumab injection as an adjunct to 5-fluorouracil in the management of scarring after trabeculectomy. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 1211-1217.
 13. Walters T., Raizman M., Ernest P., Gayton J., Lehmann R. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33 (9): 1539-1545.
 14. Brkovic A., Sirois M.G. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem.* 2007; 100 (3): 727-737.
 15. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med.* 1999; 77: 527-543.
 16. Gavard J., Gutkind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol.* 2006; 8: 1223-1234.
 17. Avetisov S.E., Budzinskaya M.V., Kazaryan E.E., Gyrova I.V. Diagnostic value of lifetime retinal morphometry in patients with subretinal neovascularization. *Herald of ophthalmology.* 2007; 1: 3-7. (in Russ.).
 18. Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Strelkova I.D., Chikun E.A., Schegoleva I.V., Kazaryan E.E., Galoyan N.S. The impact of genetic mutations on the subretinal neovascularization clinical picture. Report №2. The role of HTRA и VEGF genetic polymorphism. *Herald of ophthalmology.* 2011; 4: 9-16. (in Russ.).
 19. Karp J.E., Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* 1995; 4 (1): 309-320.
 20. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. ISRCTN12125882 – Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma – Study Protocol. *BMC Ophthalmol.* 2011; 11: 1.
 21. Singh R.P., Goldberg I., Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2001; 29 (5): 296-302.
 22. Knapp A., Heuer D.K., Stern G.A., Driebe W.T. Jr. Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103 (2): 183-187.
 23. Thomas R., Jacob A., Raju R., Gieser S.C., Sen S. Incidence of complications following 5-fluorouracil with trabeculectomies. *Indian J Ophthalmol.* 1993; 41 (4): 185-186.
 24. Heur D.K., Parrish R.K., Gressel M.G., et al. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II: A pilot study. *Ophthalmology* 1984; 91: 384-394.
 25. Heur D.K., Parrish R.K., Gressel M.G., et al. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery: intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology* 1986; 93: 1537-1546.
 26. Weinreb R.N. Adjusting the dose of 5-Fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmology* 1987; 94: 564-570.