

Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты



С.Ю. Петров

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(1):5–11

В статье рассмотрен современный подход к борьбе с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Приводится классификация степеней рефрактерности и факторы риска избыточного рубцевания. Дается описание различных способов применения представленных в практике антиметаболических препаратов (5-фторурацил, митомицин С) у пациентов с разной степенью риска рубцевания. Описан опыт применения и результаты исследований эффективности стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Большое внимание уделено новым стратегиям регуляции ранозаживления после фильтрующей хирургии глаукомы, направленным на улучшение исходов этих операций. Приведены характеристики и описания механизмов действия препаратов, модулирующих ранозаживление посредством воздействия на цитоскелет, таких как ингибиторы Rho-киназы и противоопухолевые препараты из класса таксанов. Дается подробное описание влияния различных стратегий на послеоперационное заживление раны с помощью регулирующих этот процесс факторов роста, цитокинов и протеиназ: ингибирование трансформирующего фактора роста β и эффектора, расположенного далее по пути передачи сигнала от ТФР- β (фактор роста соединительной ткани, ФРСТ), который влияет на продукцию компонентов внеклеточного матрикса, последующее формирование рубца и, в отличие от многих других групп препаратов, представленных в статье, считающегося «мишенью» для терапевтической модуляции фиброза и рубцевания. Затем ингибирование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), опосредованно влияющего на фиброз через ангиогенный эффект и, предположительно, оказывающего прямое воздействие на активность фибробластов; ингибирование провоспалительного плацентарного фактора роста PlGF, улучшающее исходы хирургии благодаря увеличению площади и продолжительности функционирования фильтрационной подушки в сочетании с уменьшением выраженности признаков послеоперационного ангиогенеза, фиброза и воспаления; а также применение интерферона- α (ИФН- α), представляющего собой цитокин с противofиброзными свойствами. Кратко рассматриваются менее распространенные и изученные способы регулирования избыточного рубцевания в зоне операции, такие как подавление активности матриксных металлопротеиназ и применение амниотической мембраны.

Ключевые слова: глаукома, хирургия глаукомы, фильтрационная подушка, избыточное рубцевание, антиметаболические препараты, 5-фторурацил, митомицин С, ингибиторы Rho-киназы, таксаны, трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, сосудистый эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста, интерферон- α , матриксные металлопротеиназы, амниотическая мембрана

Для цитирования: Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. *Офтальмология*. 2017;14(1):5–11. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-5-11

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

Конфликт интересов отсутствует

Modern Methods of Controlling Wound Healing after Fistulizing Glaucoma Surgery. Risk Factors and Antimetabolites

S.Yu. Petrov

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str. 11a, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(1):5–11

The article describes modern approaches to controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. It provides a classification of refractory glaucoma degrees and summarizes risk factors for excessive scarring. Author describes various applications of widely administered in clinical practice antimetabolites (5 fluorouracil, mitomycin C) in patients with different degrees of excessive wound healing risk. The review also recounts international experience of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and their efficacy research study results. Much attention is given to new strategies of wound healing regulation after fistulizing glaucoma surgery, aimed at enhancing its results. The article describes characteristics and modes of action of medicinal agents effecting the cytoskeleton, such as Rho-kinase inhibitors and taxane anticancer agents. A detailed account of modes of effecting wound healing through regulating the process growth factors, proteinases and cytokines is also given. Possible strategies include antifibrotic cytokine interferon- α application and inhibiting the following agents: transforming growth factor β ; connective tissue growth factor (CTGF), that controls extracellular matrix components production and cicatrical tissue formation; vascular endothelial growth factor (VEGF), that indirectly influences fibrotic activity through its angiogenic effect and also has a supposed direct effect on fibroblast activity; proinflammatory placental growth factor (PIGF), that increases bleb area size and its survival time, and decreases postoperative angiogenesis, inflammation and fibrosis intensity. The last part of the article gives a brief report on less widespread and researched methods of wound healing regulation, such as suppressing the activity of matrix metalloproteinases and amniotic membrane application.

Keywords: glaucoma, glaucoma surgery, bleb, wound healing, antimetabolites, 5-fluorouracil, mitomycin C, Rho-kinase inhibitors, taxane anticancer agents, interferon- α , transforming growth factor β ; connective tissue growth factor, vascular endothelial growth factor, placental growth factor, matrix metalloproteinases, amniotic membrane application

For citation: Petrov S.Yu. Modern Methods of Controlling Wound Healing after Fistulizing Glaucoma Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(1):5–11. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-5-11

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Рубцевание считается ключевым фактором, определяющим эффективность хирургии глаукомы в отдаленном периоде. При избыточной интенсивности рубцовых процессов происходит обструкция сформированного пути оттока. Заживление хирургической раны представляет собой сложный динамический каскад взаимосвязанных событий, который можно разделить на несколько фаз: воспалительную, пролиферативную и фазу ремоделирования [1]. Подробно современная концепция избыточного рубцевания была изложена нами в предыдущем обзоре. С начала 1980-х годов при проведении операций фильтрующего типа используют антиметаболиты, такие как митоминин С (ММС), которые помогают лучше контролировать процессы ранозаживления. Об эффективности применения ММС в качестве антиметаболита в процессе хирургии глаукомы свидетельствуют результаты множества крупных клинических исследований [2–4]. Хотя внедрение антиметаболитов в клиническую практику позволило существенно улучшить исходы оперативных вмешательств, оно же способствовало увеличению риска послеоперационных осложнений [5]. Таким образом, остается актуальной потребность в новых антиметаболитах с более специфическим и безопасным действием, использование которых снизило бы процент неудачных исходов фильтрующих операций и повысило бы их эффективность. В приводимом ниже обзоре представлены данные об

антиметаболитах, применяемых в клинической практике, с помощью которых можно повлиять на процессы ранозаживления, а также новые и уже находящиеся в разработке препараты, потенциально улучшающие исходы хирургии глаукомы.

Риск рубцевания и снижения эффекта хирургии глаукомы повышается при наличии у пациента определенных клинических характеристик, хотя в разных подгруппах этот риск может варьировать. Так, несколько факторов невысокого риска могут потенцировать друг друга, а в совокупности это приводит к тому, что пациент оказывается в группе высокого риска. Более того, у лиц, которые ранее относили к группе низкого риска неэффективности впервые выполняемой хирургии глаукомы, существуют скрытые факторы риска неудачного исхода антиглаукомного вмешательства.

В 2004 году Еричев В.П. и Бессмертный А.М. предложили условное разделение пациентов с так называемой рефрактерной глаукомой на 3 степени рефрактерности. В основу деления была положена вероятность (высокая, средняя, низкая) получения стойкого гипотензивного эффекта, если бы данному пациенту выполняли традиционное фистулизирующее вмешательство.

I степень: наличие 1–2 из ниже перечисленных факторов риска (далеко зашедшая стадия первичной глаукомы, псевдоэксфолиативная глаукома, возраст менее 50 лет, высокий уровень ВГД).

II степень: наличие 3 и более из вышеперечисленных факторов риска, оперированная первичная глаукома, афакичная (артифакичная) глаукома, юношеская глаукома, увеальная глаукома (без проявлений неоваскуляризации).

III степень: многократно оперированная первичная и вторичная (афакичная, увеальная) глаукома, неоваскулярная глаукома (НВГ), увеальная глаукома с неоваскуляризацией, группа иридо-корнеальных синдромов (прогрессирующая дистрофия радужки, синдромы Когана-Риза и Чандлера).

В Европейском глаукомном руководстве факторы риска избыточного рубцевания приведены единым списком со ссылкой на работы Fontana H. (2004) [6, 7]. В последнем 4-м издании руководства (2014) в него включены: молодой возраст, принадлежность к афро-карибской/испанской расе, воспалительные заболевания глаза (увеит, рубцовый пемфигоид, синдром Стивенса-Джонсона), длительная комбинированная местная гипотензивная терапия, афакия (интракапсулярная экстракция катаракты), интраокулярная хирургия в недавнем прошлом (менее 3 месяцев), офтальмохирургия с конъюнктивальными разрезами в анамнезе, выполненные ранее антиглаукомные операции фильтрующего типа, неоваскулярная глаукома.

В 2014 Peng K. опубликовал градацию факторов риска избыточного рубцевания, охарактеризовав каждый фактор степенью риска в виде «+» (табл. 1). Важно отметить, что она создавалась для определения необходимого объема противорубцовых мер, применяемых интраоперационно или же после вмешательства в каждом отдельном случае, что будет рассмотрено ниже.

Таблица 1. Градация факторов риска избыточного рубцевания (по Peng Tee Khaw, 2014)

Факторы риска	Степень риска от «+» до «+++»
Пожилой возраст	(+)
Выполнение трабекуlectомии в нижнем секторе	+
Молодой возраст (16–40 лет)	+(+)
Местная терапия: β-блокатор + пилокарпин + адреналин	+(+)
Высокое ВГД до операции (+ – превышение на каждые 10 мм рт.ст.)	+(+)
Местная гипотензивная терапия в анамнезе	+(+)
Детский возраст	++
Хирургия конъюнктивы в анамнезе	++
Офтальмохирургия в анамнезе	++
Увеит	++
«Красный» глаз	++
Антиглаукомная хирургия в анамнезе	++(+)
Хроническое воспаление конъюнктивы	++(+)
Экстракция катаракты (с конъюнктивальным разрезом) в анамнезе	++(+)
Время после последней глазной операции (в особенности, в пределах 30 дней)	++(+)
Местная терапия: β-блокатор + пилокарпин	+++
Афакия после интракапсулярной экстракции	+++
Неоваскулярная глаукома	+++

Table 1. Risk Factors for Scarring after Glaucoma Filtration Surgery (Peng Tee Khaw, 2014)

Risk factors	Risk + to +++
Elderly	(+)
Inferiorly located trabeculectomy	+
Young (16–40 years)	+(+)
Beta-blockers + pilocarpine + adrenaline	+(+)
High preoperative intraocular pressure (higher with each 10 mmHg rise)	+(+)
Previous topical medications	+(+)
Children	++
Previous conjunctival surgery	++
Previous intraocular surgery	++
Uveitis	++
A red, injected eye	++
Previous failed filtration surgery	++(+)
Chronic conjunctival inflammation	++(+)
Previous cataract extraction (conjunctival incision)	++(+)
Time since last surgery (especially if within last 30 days)	++(+)
Beta-blockers + pilocarpine	+++
Aphakia (intracapsular extraction)	+++
Neovascular glaucoma	+++

АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

5-ФУ и ММС являются химиотерапевтическими препаратами с антипролиферативными свойствами. 5-ФУ представляет собой антагонист пиримидина. Этот агент ингибирует синтез ДНК и вызывает гибель клетки, оказывая тем самым антипролиферативное действие [8]. ММС способен влиять на любую фазу клеточного цикла. В результате метаболической активации ММС превращается в алкилирующий агент, который осуществляет перекрестное связывание ДНК и ингибирует репликацию ДНК, митоз и синтез белков [9]. Результаты опытов *in vitro* свидетельствуют о том, что 5-минутная экспозиция 5-ФУ и ММС приводит к подавлению роста фибробластов теноновой капсулы в течение длительного времени [10]. Позднее Khaw P. продемонстрировал, что ММС оказывает более выраженный эффект, чем 5-ФУ: даже через месяц 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 [11]. Эффективность ММС в качестве антифиброзного препарата, позволяющего улучшить исходы хирургии глаукомы фильтрующего типа, доказана рядом крупных клинических исследований [2–4]. Кроме того, в ходе сравнительных клинических испытаний было показано, что 5-ФУ меньше влияет на исходы антиглаукомных операций в положительную сторону. Однако применение 5-ФУ сопряжено с меньшей частотой побочных эффектов [12–14]. Действительно, на фоне использования этих препаратов чаще имеет место форми-

рование тонкостенных, аваскулярных фильтрационных подушек [5]. Такие подушки характеризуются меньшим сопротивлением и зачастую ассоциированы с гиперфильтрацией водянистой влаги и гипотонией, которые могут привести к развитию осложнений, угрожающих потерей зрения, таких как макулопатия и отслойка сосудистой оболочки [12–16]. Через стенки таких подушек внутрь глаза легче проникнуть бактериям, что повышает риск эндофтальмита [13, 17]. При меньшей экспозиции антиметаболитов риск осложнений, связанных с фильтрационной подушкой, ниже, но частота неудачных исходов выше. В этом и состоит некий компромисс: более безопасные процедуры менее эффективны, а более эффективные — менее безопасны [10, 18].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМЕТАБОЛИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКом РУБЦЕВАНИЯ

Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что при наличии одного из вышеуказанных факторов высокого риска следует использовать антиметаболиты. Препараты этой группы, согласно инструкциям по медицинскому применению, разрешены в терапии онкозаболеваний, однако в зарубежной практике они являются «золотым стандартом», применяясь «off label». В СССР, а в настоящее время и в России, их применение в офтальмологии официально не разрешено и может проводиться только в рамках исследований по согласованию с этическими комитетами. Наиболее показательным исследованием по инъекциям 5-ФУ в группах высокого риска можно считать рандомизированное проспективное исследование, проводившееся под эгидой Национального института глаза США (1996) [19]. Согласно его результатам, в случае неэффективности ранее выполненной трабекулэктомии или при наличии в анамнезе хирургии катаракты с разрезом конъюнктивы, частота неудачных исходов в отдаленном периоде после фистулизирующей хирургии глаукомы может превышать 70%. Через 5 лет у пациентов, которым проводили инъекции 5-фторурацила в количестве 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 [19]. Результаты 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 по сравнению с инъекциями 5-ФУ без риска кератопатии [20, 21]. Эпителиальные кератопатии гораздо чаще встречались после инъекций 5-ФУ, однако фильтрационные подушки в обеих группах были тонкостенными и аваскулярными (более выраженные после аппликаций ММС). По данным сравнительного 3-х летнего исследования у 68 пациентов из Западной Африки на фоне аппликаций

ММС (0,5 мг/мл в течение 3 минут) потребность в назначении гипотензивных препаратов в послеоперационном периоде была меньше, чем в случае аппликаций 5-ФУ (50 мг/мл в течение 5 минут) [22]. Ранее Egbert P. провел рандомизированное проспективное исследование с участием западноафриканских пациентов с высоким риском неудачного исхода хирургии глаукомы. После однократных интраоперационных аппликаций 5-ФУ частота успешных исходов составила 83%, в то время как в контрольной группе она не превышала 39% при сроке наблюдения около 9 месяцев [23].

В настоящее время считается, что в группе высокого риска методом выбора являются аппликации ММС в процессе операции, а не субконъюнктивальные инъекции 5-ФУ в послеоперационном периоде. Эффективность этой методики выше, она проще и практически лишена риска осложнений со стороны роговицы. Впрочем, учитывая то, что при использовании ММС формируются более тонкие и аваскулярные фильтрационные подушки, необходимо более длительное наблюдение за пациентами с целью мониторинга таких осложнений, как фистула фильтрационной подушки, гипотония и эндофтальмит. И хотя частота формирования так называемых фильтрационных подушек высокого риска существенно снизилась, вероятность того, что фильтрационная подушка подвергнется кистозным изменениям, привела к вариативности доз, экспозиции и площади обработки при интраоперационной аппликации антиметаболитов [24, 25].

При особенно высоком риске неудачного исхода описано применение системных кортикостероидов и иммунодепрессантов, однако эта методика не является общепринятой и может сопровождаться системными побочными эффектами [26].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМЕТАБОЛИТОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНИМ И НИЗКИМ РИСКом РУБЦЕВАНИЯ

При отсутствии хирургического вмешательства в анамнезе, а также серьезных сопутствующих заболеваний целесообразность применения антиметаболитов не столь очевидна. Интраоперационные аппликации ММС повышают частоту успешных исходов хирургии глаукомы, однако увеличивают риск гипотонии [27]. Согласно результатам Bindlish R. при наблюдениях 123 случаев первичной трабекулэктомии с применением ММС в сроки от 6 месяцев до 5 лет в 42% случаев имела место поздняя гипотония [28]. Впрочем, по данным Stamper R. и Vote B. гипотония чаще возникает у более молодых пациентов, особенно с миопией, при которой склера истончена [26, 29].

С целью повышения частоты успешных исходов хирургического вмешательства в группах низкого риска (операции фильтрующего типа, выполняемые впервые [30], пациенты молодого возраста [27], нормотензивная глаукома [31]) были опробованы инъекции 5-ФУ. Патологические изменения эпителия роговицы наблюдались

чаще, но, как правило, в раннем послеоперационном периоде [30]. Результаты исследований Doyle J. и Khaw P. в культуре клеток свидетельствуют о том, что однократная 5-минутная аппликация 5-ФУ подавляет активность фибробластов на несколько недель, не провоцируя при этом серьезных отдаленных осложнений, причем такая аппликация эквивалентна инъекциям 5-ФУ в небольшом количестве [11, 32]. В ходе ряда исследований с непродолжительным послеоперационным наблюдением пациентов с низким риском осуществлялись однократные интраоперационные аппликации 5-ФУ. Так, Lanigan L. установил, что частота успешных исходов операции с применением 5-ФУ при высоком риске достигает 77%, а при низком — 100% [33]. По данным Feldman R. в группе высокого риска совокупная частота успешных исходов составляет 85%, а в группе низкого риска — 92,9% [34]. Таким образом, операция чаще оказывается неудачной у пациентов из группы высокого риска, а у пациентов из группы низкого риска частота успешных исходов существенно больше. Так, на фоне однократной 5-минутной аппликации 5-ФУ в небольшой концентрации (25 мг/мл) у восточноафриканских пациентов увеличивалась продолжительность функционирования фильтрационной подушки, а частота успешных исходов в контрольной группе оказалась существенно ниже [35]. Есть данные о том, что трабекулэктомия с использованием 5-ФУ чаще позволяет добиться более стойкого снижения ВГД до 10–12 мм рт.ст., чем трабекулэктомия без применения антиметаболитов [36, 37].

Результаты сравнительных исследований, в ходе которых трабекулэктомия выполнялась впервые, не выявили явных преимуществ одного антиметаболита перед другим. Так, в ходе рандомизированного исследования Singh K. на 115 глазах между группами, в которых в процессе проведения первичной трабекулэктомии (низкого риска) использовали 5-ФУ (50 мг/мл) или ММС (0,2 мг/мл), не было обнаружено статистически достоверного различия по эффективности и безопасности [38]. Аналогичные данные были получены WuDunn D., применявшим 5-ФУ и ММС в той же дозировке [39].

Тем не менее, 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» [40] (от англ. Moorfields Eye Hospital/University Of Florida), в основу которого легли лабораторные и клинические данные, полученные при анализе результатов однократных аппликаций различных препаратов в различной концентрации [11]:

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

- высокий риск рубцевания: ММС 0,5 мг/мл в течение 3 минут.

Помимо интраоперационных аппликаций антиметаболитов, по алгоритму «More Flow» возможно дополнительное проведение субконъюнктивальных инъекций 5-ФУ.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМЕТАБОЛИТОВ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКОГО ГЛАУКОМНОГО ОБЩЕСТВА

Ведущее европейское издание, посвященное глаукоме, «The Terminology and Guidelines for Glaucoma», выпускается под эгидой Европейского глаукомного общества (ЕГО) с 1998 года практически каждые 5 лет. В основу IV издания легло 646 публикаций, что позволило охватить все современные аспекты диагностики и лечения глаукомы [41]. При применении антиметаболитов авторами руководства рекомендовано внимательно оценивать показания и методы применения для минимизации кистозных изменений тонкостенных фильтрационных подушек. Кроме того, важно учитывать риск возникновения эрозий эпителия роговицы, эпителиопатии, гипотонии в позднем послеоперационном периоде, наружной фильтрации ВГЖ с развитием блебита и эндофтальмита. Применение антиметаболитов, особенно ММС, сопряжено с потенциальной опасностью и требует внимания со стороны хирурга в плане выполнения процедуры во избежание гиперфильтрации и гипотонии, а также формирования тонкостенной фильтрационной подушки с высоким риском ее инфицирования.

Подчеркивается, что антиметаболиты могут усиливать отрицательные последствия многих интраоперационных ошибок. В каждом случае следует оценивать факторы риска и/или необходимость достижения более низкого целевого ВГД и в зависимости от этого подбирать конкретный препарат и его дозировку. Обширная зона обработки ММС в сочетании с широким склеральным лоскутом и аккуратным ушиванием конъюнктивального лоскута основанием к своду, способствует формированию более разлитой ФП без кистозных изменений. Хирургам, не имеющим большого опыта применения антиметаболитов, рекомендуется использовать 5-ФУ, как препарат с меньшим эффектом, или ММС, но в меньшей дозировке.

Антиметаболиты не должны проникнуть в полость глазного яблока, поскольку pH 5-ФУ составляет 9,0, а одной капли ММС (0,05 мл) достаточно для того, чтобы вызвать необратимые повреждения эпителиальной ткани.

Интраоперационное применение 5-фторурацила: 5-минутные аппликации с помощью фильтровальной бумаги или губки неразведенным раствором (25 или 50 мг/мл) с последующим промыванием зоны с помощью минимум 20 мл сбалансированного солевого раствора.

Применение 5-фторурацила в послеоперационном периоде: инъекционное введение 0,1 мл неразведенного

раствора 50 мг/мл в зону около (но не внутрь) фильтрационной подушки иглой малого диаметра (например, с помощью иглы 30G на инсулиновом шприце). Необходимо избегать попадания антиметаболита из зоны его введения на поверхность глаза. Зачастую требуются повторные инъекции.

Интраоперационное применение ММС: 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 разведении ММС до нужной концентрации, а также избегать контакта с краем конъюнктивального локута.

Применение ММС в послеоперационном периоде: инъекционное введение 0,1 мл раствора 0,02 мг/мл в зону около (но не внутрь) ФП иглой малого диаметра. Попадание антиметаболита даже в сверхмалом количестве внутрь глаза вызывает необратимое повреждение эндотелия. ММС может использоваться в процессе нидлинга, но только опытным хирургом. Необходимо также избегать попадания антиметаболита из зоны его введения на поверхность глаза.

ИНЪЕКЦИИ АНТИМЕТАБОЛИТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Субконъюнктивальные инъекции 5-ФУ выполняют в послеоперационном периоде как изолированно, так и в сочетании с интраоперационными аппликациями ММС или 5-ФУ. Это может быть показано при повышении уровня ВГД и продолжающемся активном рубцевании.

Согласно данным мета-анализа Wormald R. установлена корреляция между количеством инъекций и частотой успешных исходов в отдаленном периоде [42]. Методики инъекций различны. Так, в ходе исследования по фистулизирующему хирургическому вмешательству с использованием 5-фторурацила препарат в количестве 5 мг вводили в объеме 0,5 мл на 180° от зоны фильтрации [19]. Принимая во внимание результаты фармакокинетических исследований, Khaw P. вначале осуществлял инъекцию вискоэластика Healon GV (Pharmacia, США) под конъюнктиву, а затем вводил 5-ФУ с дальнего края той зоны, где выполнена инъекция вискоэластика, что позволяло избежать попадания 5-ФУ на слезную пленку и продлить действие антиметаболита [40].

Появляется все больше данных в пользу субконъюнктивальных инъекций ММС, особенно при проведении таких процедур, как нидлинг [43–45]. Более того, они могут быть эффективнее, чем субконъюнктивальные инъекции 5-ФУ. И хотя нидлинг фильтрационной подушки с субконъюнктивальным введением ММС в небольшом объеме (0,01 мл в концентрации 0,2–0,4 мг/мл) дает хороший результат, потенциальные риски таких инъекций велики. Учитывая цитотоксичность ММС, авторы рекомендуют применять его с большой осторожностью.

В следующей заключительной части обзора будет описано применение стероидных, нестероидных противовоспалительных препаратов, а также описаны новые методы и тенденции в модулировании процессов ранозаживления.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314–321. DOI:10.1038/nature07039.
2. Cheung J.C., Wright M.M., Murali S., Pederson J.E. Intermediate-term outcome of variable dose mitomycin C filtering surgery. *Ophthalmology*. 1997;104(1):143–149.
3. Perkins T.W., Gangnon R., Ladd W., Kaufman P.L., Heatley G.A. Trabeculectomy with mitomycin C: intermediate-term results. *J Glaucoma*. 1998;7(4):230–236.
4. Wilkins M., Imdar A., Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002897. DOI:10.1002/14651858.CD002897.pub2.
5. Mietz H., Brunner R., Addicks K., Krieglstein G.K. Histopathology of an avascular filtering bleb after trabeculectomy with mitomycin-C. *J Glaucoma*. 1993;2(4):266–270.
6. Fontana H., Nouri-Mahdavi K., Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C in pseudophakic patients with open-angle glaucoma: outcomes and risk factors for failure. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):652–659. DOI:10.1016/j.ajo.2005.11.039.
7. Fontana H., Nouri-Mahdavi K., Lumba J., Ralli M., Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C: outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(6):930–936. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.01.062.
8. Skuta G.L., Beeson C.C., Higginbotham E.J., Lichter P.R., et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1992;99(3):438–444.
9. Lama P.J., Fechtner R.D. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):314–346.
10. Khaw P.T., Sherwood M.B., MacKay S.L., Rossi M.J., Schultz G. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(8):1150–1154.
11. Khaw P.T., Doyle J.W., Sherwood M.B., Grierson I., Schultz G., McGorray S. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(2):263–267.
12. Greenfield D.S., Liebmann J.M., Jee J., Ritch R. Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):443–447.
13. Higginbotham E.J., Stevens R.K., Musch D.C., Karp K.O., et al. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996;103(4):650–656.
14. Sisto D., Vetrugno M., Trabucco T., Cantatore F., Ruggeri G., Sborgia C. The role of antimetabolites in filtration surgery for neovascular glaucoma: intermediate-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(3):267–271. DOI:10.1111/j.1600-0420.2006.00810.x.
15. Costa V.P., Wilson R.P., Moster M.R., Schmidt C.M., Gandham S. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg*. 1993;24(6):389–394.
16. Zacharia P.T., Deppermann S.R., Schuman J.S. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(3):314–326.
17. Wolner B., Liebmann J.M., Sassani J.W., Ritch R., Speaker M., Marmor M. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology*. 1991;98 (7):1053–1060.
18. Cordeiro M.F., Constable P.H., Alexander R.A., Bhattacharya S.S., Khaw P.T. Effect of varying the mitomycin-C treatment area in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(8):1639–1646.
19. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121 (4):349–366.
20. Katz G.J., Higginbotham E.J., Lichter P.R., Skuta G.L., et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology*. 1995;102 (9):1263–1269.
21. Kitazawa Y., Kawase K., Matsushita H., Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol*. 1991;109 (12):1693–1698.
22. Kim H.Y., Egbert P.R., Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil versus mitomycin C in West Africa. *J Glaucoma*. 2008;17(7):578–583. DOI:10.1097/IJG.0b013e31816b304a.
23. Egbert P.R., Williams A.S., Singh K., Dadzie P., Egbert T.B. A prospective trial of intraoperative fluorouracil during trabeculectomy in a black population. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(5):612–616.

24. Khaw P.T. Advances in glaucoma surgery: evolution of antimetabolite adjunctive therapy. *J Glaucoma*. 2001;10(5 Suppl 1):S81-84.
25. Wells A.P., Cordeiro M.F., Bunce C., Khaw P.T. Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2192-2197. DOI:10.1016/S0161-6420(03)00800-5.
26. Vote B., Fuller J.R., Bevin T.H., Molteno A.C. Systemic anti-inflammatory fibrosis suppression in threatened trabeculectomy failure. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32(1):81-86.
27. Kupin T.H., Juzych M.S., Shin D.H., Khatana A.K., Olivier M.M. Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(1):30-39.
28. Bindlish R., Condon G.P., Schlosser J.D., D'Antonio J., Lauer K.B., Lehrer R. Efficacy and safety of mitomycin-C in primary trabeculectomy: five-year follow-up. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1336-1341; discussion 1341-1332.
29. Stamper R.L., McMenemy M.G., Lieberman M.F. Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(5):544-553.
30. Goldenfeld M., Krupin T., Ruderman J.M., Wong P.C., et al. 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1024-1029.
31. Wilson R.P., Steinmann W.C. Use of trabeculectomy with postoperative 5-fluorouracil in patients requiring extremely low intraocular pressure levels to limit further glaucoma progression. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1047-1052.
32. Doyle J.W., Sherwood M.B., Khaw P.T., McGrory S., Smith M.F. Intraoperative 5-fluorouracil for filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(12):3313-3319.
33. Lanigan L., Sturmer J., Baez K.A., Hitchings R.A., Khaw P.T. Single intraoperative applications of 5-fluorouracil during filtration surgery: early results. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(1):33-37.
34. Feldman R.M., Dietze P.J., Gross R.L., Oram O. Intraoperative 5-Fluorouracil administration in trabeculectomy. *J Glaucoma*. 1994;3(4):302-307.
35. Yorston D., Khaw P.T. A randomised trial of the effect of intraoperative 5-FU on the outcome of trabeculectomy in east Africa. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(9):1028-1030.
36. Leyland M., Bloom P., Zinicola E., McAlister J., Rassam S., Migdal C. Single intraoperative application of 5-Fluorouracil versus placebo in low-risk trabeculectomy surgery: a randomized trial. *J Glaucoma*. 2001;10(6):452-457.
37. Mielke C., Dawda V.K., Anand N. Intraoperative 5-fluorouracil application during primary trabeculectomy in Nigeria: a comparative study. *Eye (Lond)*. 2003;17(7):829-834. DOI:10.1038/sj.eye.6700492.
38. Singh K., Mehta K., Shaikh N.M., Tsai J.C., et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2305-2309.
39. WuDunn D., Cantor L.B., Palanca-Capistrano A.M., Hoop J., et al. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(4):521-528.
40. Yanoff M., Duker J.S. *Ophthalmology*. 4th ed; Elsevier Inc.; 2014. 1158 p. p.
41. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2014.
42. Wormald R., Wilkins M.R., Bunce C. Post-operative 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001132. DOI:10.1002/14651858.CD001132.
43. Gutierrez-Ortiz C., Cabarga C., Teus M.A. Prospective evaluation of preoperative factors associated with successful mitomycin C needling of failed filtration blebs. *J Glaucoma*. 2006;15 (2):98-102.
44. Mardelli P.G., Lederer C.M., Jr., Murray P.L., Pastor S.A., Hassanein K.M. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1946-1955.
45. Shetty R.K., Wartluft L., Moster M.R. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *J Glaucoma*. 2005;14(1):52-56.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Петров Сергей Юрьевич — к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

ABOUT THE AUTHOR

Petrov Sergey Yu. — PhD, Leading Researcher, Scientific Research Institute of Eye Diseases