

# Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции



С.Ю. Петров

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

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(2):99-105

В статье рассмотрен современный подход к борьбе с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. 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 различных стратегий влияния на послеоперационное заживление раны с помощью регулирующих этот процесс факторов роста, цитокинов и протеиназ. Описано также ингибирование трансформирующего фактора роста  $\beta$  и эффектора, расположенного далее по пути передачи сигнала от ТФР- $\beta$  (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. Ингибирование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) опосредованно влияет на фиброз через ангиогенный эффект и, предположительно, оказывает прямое воздействие на активность фибробластов. Имеет место 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. Описано применение интерферона  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), 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  $\beta$ , фактор роста соединительной ткани, сосудистый эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста, интерферон  $\alpha$ , матриксные металлопротеиназы, амниотическая мембрана

**Для цитирования:** Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. *Офтальмология*. 2017;14(2):99-105. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105

**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. Anti-inflammatory Drugs and New Trends

S.Yu. Petrov

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

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2017;14(2):99–105**

The article describes modern approaches for controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. The review recounts international experience of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drug 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- $\alpha$  application and inhibiting the following agents: transforming growth factor  $\beta$ ; connective tissue growth factor (CTGF), that controls extracellular matrix components production and cicatricial 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- $\alpha$ , transforming growth factor  $\beta$ ; 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. Anti-inflammatory Drugs and New Trends. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(2):99–105. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105

**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. В предыдущей публикации были описаны классификации, факторы риска и применение антимаболических препаратов. В данной статье речь пойдет о стероидных, нестероидных противовоспалительных препаратах, а также описаны новые методы и тенденции в модулировании процессов ранозаживления.

## СТЕРОИДНЫЕ И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Кортикостероиды снижают степень аутоиммунного воспалительного процесса за счет уменьшения сосудистой проницаемости, сокращения численности макрофагов и подавления их функций, таких как фагоцитоз, высвобождение ряда энзимов и факторов роста, снижающих активность фибробластов и ингибирующих ранозаживление и фиброз [1]. Интра- и послеоперационное применение кортикостероидов существенно увеличивает частоту успешных исходов трабекулэктомии, что было показано в рандомизированном проспективном исследовании Starita R. Согласно полученным данным стероиды обеспечивают преимущество в контроле ВГД, состоянии полей зрения и параметров диска зрительного нерва [2]. Опубликованы результаты долгосрочных наблюдений (5 и 10 лет), которые доказывают, что при дополнительном применении стероиды оказывают про-

должительный эффект и существенно улучшают исходы оперативных вмешательств. В отсутствие стероидов приходится прибегать к дополнительным антиглаукомным процедурам или назначать больше гипотензивных препаратов, а уровень ВГД в таких случаях выше. На фоне местного применения стероидов течение глаукомы стабилизируется у 82,8% пациентов, а в группе плацебо — у 67% пациентов, системные стероиды не дают никаких дополнительных преимуществ по сравнению со стероидами местного действия [3, 4]. Использование стероидов при трабекулэктомии, по-видимому, имеет свои преимущества, однако среди специалистов нет единого мнения относительно оптимальной дозировки и продолжительности лечения.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) также подавляют воспалительный процесс в ране. «Мишенью» для действия этих препаратов служат нижние звенья каскада воспаления — они тормозят синтез провоспалительных факторов (в частности, простагландинов) за счет ингибирования циклооксигеназы. Кроме того, НПВС также препятствуют активации тромбоцитов и формированию сгустка крови [5]. На основании опытов на животных Gwin T. (1994) сделал вывод о том, что 0,1% диклофенак местного действия и 1% преднизолон местного действия, используемые после трабекулэктомии с введением митомидина С (ММС), оказывают одинаковое влияние на уровень ВГД, продолжительность функционирования фильтрационной подушки и ее морфологию [6]. Kent A. (1998) оценил

С.Ю. Петров

Контактная информация: Петров Сергей Юрьевич glaucomatosis@gmail.com

Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием...

эффективность 0,1% диклофенака и 1% преднизолона после выполнения трабекулэктомии с введением ММС. Через 6 месяцев не было выявлено статистически достоверной разницы в исходах между группами по степени компенсации ВГД [7].

## **НОВЫЕ МЕТОДЫ И ТЕНДЕНЦИИ В МОДУЛИРОВАНИИ ПРОЦЕССОВ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ**

Послеоперационное ранозаживление представляет собой комплексный и динамичный каскад различных реакций, которые регулируются высвобождающимися цитокинами и факторами роста. Фиброз в зоне фильтрующей операции является результатом нескольких тесно взаимосвязанных процессов, что дает множество потенциальных «мишеней», на которые можно воздействовать и осуществлять тем самым модуляцию ранозаживления. К настоящему времени предложены и изучаются различные подходы. Ниже представлены современные данные о новых стратегиях регуляции ранозаживления после фильтрующей хирургии глаукомы, направленных на улучшение исходов этих операций.

### **ВЛИЯНИЕ НА ЦИТОСКЕЛЕТ**

В основе ранозаживления лежат процессы пролиферации и миграции, которые подразумевают динамичную и непрерывную перестройку цитоскелета клетки. Следовательно, агенты, которые воздействуют на цитоскелет, могут рассматриваться в качестве перспективных «мишеней» для регуляции процессов ранозаживления после хирургии глаукомы фильтрующего типа.

#### **1. Ингибиторы Rho-киназы**

Одним из наиболее известных путей регуляции активности цитоскелета является каскад Rho-ROCK [8]. Результаты экспериментов *in vitro* на эндотелиальных клетках свидетельствуют о том, что усиление экспрессии Rho-ROCK существенно ускоряет процессы ангиогенеза, в том числе, миграцию эндотелиальных клеток и их адгезию, а также увеличивает срок жизни эндотелиоцитов [9]. Более того, фармакологическое ингибирование ROCK с помощью агента Y-27632 подавляет ангиогенную активность эндотелиальных клеток и *ex vivo* эксплантов сетчатки, опосредованную VEGF. Данный факт позволяет предположить, что ингибиторы ROCK могут рассматриваться в качестве модуляторов ангиогенеза [9]. Значимость экспрессии фибробластами теноновой капсулы Rho-ROCK (которые играют ключевую роль в заживлении ранений глаза) изучена мало, однако показано, что в условиях *in vitro* ингибиторы ROCK блокируют ранозаживляющую активность фибробластов теноновой капсулы — Y-27632 и H-1152P, заметно подавляют пролиферацию, адгезию и контрактильную способность фибробластов [10]. Nonjo и соавт. также продемонстрировали, что через 7 дней после экспериментальной хирургии глаукомы у кроликов местное использование ингибитора ROCK (Y-27632) эффективно уменьшает

рубцевание в субконъюнктивальном пространстве [10]. До настоящего времени не проводилось никаких долгосрочных исследований, которые были бы посвящены изучению влияния ингибиторов ROCK на синтез коллагена и продолжительность функционирования фильтрационной подушки после операций фильтрующего типа. Полученные в 2015 году данные свидетельствуют о том, что при местном применении в послеоперационном периоде ингибитор ROCK AMA0526 оказывает явный положительный эффект на исход хирургии [11]. Согласно результатам исследований *in vitro*, этот же агент ингибирует пролиферацию фибробластов теноновой капсулы человека и дифференцировку фибробластов в миофибробласты. В опытах на кроликах было продемонстрировано, что использование ингибиторов ROCK в послеоперационном периоде улучшает исходы операций фильтрующего типа. По сравнению с плацебо AMA0526 увеличивает площадь фильтрационной подушки и продолжительность ее функционирования. По данным гистологических исследований фильтрационные подушки, обработанные ингибиторами ROCK, характеризуются менее выраженным воспалением, в них медленнее идет ангиогенез и откладывается меньше коллагена [11]. Экспериментальные данные указывают на то, что ROCK не только регулирует активность цитоскелета, но и играет важную роль в патогенезе воспаления [12]. Таким образом, каскад Rho-ROCK задействован в различных процессах, которые имеют важное значение для ранозаживления, а ингибирование ROCK может считаться перспективной стратегией модулирования ранозаживления после антиглаукомных операций.

#### **2. Противоопухолевые препараты из класса таксанов**

Паклитаксел, один из представителей этого класса препаратов, подавляет митоз и деление клеток за счет нарушения нормальной динамики сборки внутриклеточных микротрубочек [13]. О положительном влиянии паклитаксела на заживление конъюнктивальных разрезов свидетельствуют результаты нескольких исследований. Использование паклитаксела в послеоперационном периоде оказывает такой же эффект на фильтрационную подушку, что и ММС. Однако клинические испытания препарата так и не начались, что обусловлено его побочным действием, которое аналогично характерному для ММС [14].

### **ФАКТОРЫ РОСТА, ЦИТОКИНЫ И ПРОТЕИНАЗЫ**

Влага передней камеры глаза содержит многочисленные факторы роста и цитокины, которые регулируют ранозаживление и могут считаться потенциальными «мишенями» для модулирования указанного процесса после хирургии глаукомы с целью улучшения ее исходов.

#### **1. Ингибирование трансформирующего фактора роста $\beta$**

ТФР- $\beta$  играет ключевую роль в процессах ранозаживления и рубцевания [15]. Tripathi R. (1994) продемонстрировал, что при глаукоме содержание ТФР- $\beta$  во влаге передней камеры значительно больше нормы [16]. Соглас-

но результатам исследований *in vitro*, ТФР- $\beta$  стимулирует пролиферацию и миграцию фибробластов теноновой капсулы человека, а также способствует контракции коллагенового геля, обусловленной фибробластами [17]. Данные, полученные в опытах *in vitro* и *in vivo* на кроликах, свидетельствуют о том, что субконъюнктивальные инъекции рекомбинантных человеческих моноклональных антител к ТФР- $\beta$ 2 (CAT-152) препятствуют рубцеванию конъюнктивы [18]. С учетом выше изложенного была инициирована фаза I/IIa клинических испытаний. В ходе этого проспективного плацебо-контролируемого исследования пациентам выполняли 4 субконъюнктивальные инъекции CAT-152 (100 мг/100 мл) или плацебо. Показано, что антитела CAT-152 безопасны и хорошо переносятся больными после трабекулэктомии, при этом через 3 и 6 месяцев ВГД в этой группе контролировалось существенно лучше [19]. Для участия в III фазе было отобрано 388 испытуемых, при этом режим лечения был таким же, как и в предыдущем исследовании. Частота успешных исходов (уровень ВГД в пределах от 6 до 16 мм рт. ст.) в группе CAT-152 и контрольной группе оказалась практически одинаковой, т.е. в ходе фазы III клинических испытаний не удалось подтвердить положительное влияние CAT-152 на исходы трабекулэктомии. Одним из возможных объяснений этой неудачи может служить тот факт, что дозы и режим дозирования, подобранные в процессе опытов на животных, не были оптимизированы для клинических условий [20].

Другие ингибиторы ТФР- $\beta$  — декорин, сурамин, траниласт, ловастатин и ингибитор активин-подобной рецепторной киназы 5 — также хорошо зарекомендовали себя в ходе исследований *in vitro* и экспериментов на животных [21–25]. Тем не менее, клинические данные относительно возможности использования этих соединений для профилактики рубцевания в послеоперационном периоде ограничены.

В качестве еще одной «мишени» для модуляции процессов рубцевания и фиброза рассматриваются эффекторы, расположенные далее по пути передачи сигнала от ТФР- $\beta$ . ТФР- $\beta$ 1 регулирует экспрессию фактора роста соединительной ткани (ФРСТ), который влияет на продукцию компонентов внеклеточного матрикса и последующее формирование рубца. ФРСТ также опосредует индуцированную ТФР- $\beta$  дифференцировку фибробластов и миофибробластов. Миофибробласты играют в указанных выше процессах ключевую роль, поскольку они способствуют отложению белков внеклеточного матрикса, в частности, коллагена, депозиты которого препятствуют оттоку внутриглазной жидкости через хирургически созданный путь [26]. Meyer-ter-Vehn и соавт. продемонстрировали, что дифференцированные миофибробласты теноновой капсулы человека отвечают усиленным сокращением на триггерную активацию от каскада Rho-ROCK [27]. Эти данные позволяют говорить о том, что и ФРСТ, и Rho-ROCK могут считаться «мишенями» для терапевтической модуляции фиброза и рубцевания.

## 2. Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста

VEGF играет ключевую роль в ангиогенезе, как в нормальных, так и в патологических условиях [28]. Существует семь изоформ VEGF, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга, взаимодействующих с различными рецепторами VEGF с различной степенью. Ни с соавт. и Li с соавт. продемонстрировали, что при глаукоме имеет место значительное повышение содержания VEGF во влаге передней камеры по сравнению с данными клинически здоровых лиц [29]. Поскольку ангиогенез играет ключевую роль в процессах ранозаживления, не исключено опосредованное влияние VEGF на фиброз через его ангиогенный эффект [30]. Более того, предполагается, что этот фактор роста может напрямую воздействовать на активность фибробластов. Stalmans в серии работ продемонстрировала, что фибробласты теноновой капсулы человека экспрессируют различные изоформы VEGF и их рецепторы. VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов теноновой капсулы, в то время как неселективный ингибитор VEGF — бевацизумаб — оказывает противоположный эффект в отношении клеток обоих типов. В опытах на кроликах было установлено, что подавление активности VEGF улучшает исходы хирургии фильтрующего типа за счет увеличения площади и продолжительности функционирования фильтрационной подушки. Это ассоциировалось с замедлением ангиогенеза в начальную фазу ранозаживления после фильтрующей операции и уменьшением фиброза на завершающем этапе ранозаживления [29]. Изоформы VEGF играют разную роль в процессах ангиогенеза и ранозаживления. Так, селективное ингибирование VEGF165 с помощью пегаптаниба в меньшей степени влияет на рубцевание после хирургии глаукомы у кроликов, чем неселективное ингибирование VEGF посредством бевацизумаба. Это можно объяснить эффектами VEGF121 и VEGF189, которые больше воздействуют на активность фибробластов по сравнению с VEGF165. Таким образом, селективное ингибирование VEGF может оказать менее выраженный эффект на рубцевание, чем его неселективное ингибирование [31].

В литературе появляется все больше описаний клинических случаев и результатов обсервационных исследований, которые указывают на наличие у бевацизумаба потенциального положительного влияния на исходы хирургии глаукомы. Так, в ходе пилотного исследования, выполненного в небольшой выборке пациентов ( $n = 12$ ) с целью анализа эффекта от однократной субконъюнктивальной инъекции бевацизумаба (1,25 мг; 50 мл), было установлено, что этот препарат может рассматриваться в качестве потенциального средства для повышения эффективного функционирования фильтрационной подушки после трабекулэктомии [32]. Наличие подобного эффекта у бевацизумаба было подтверждено и в ходе последующих исследований: интраоперационное субконъюнктивальное введение бевацизумаба безопасно и эф-

фективно в плане контроля ВГД, хотя его действие выражено в меньшей степени по сравнению с ММС [33]. Эти данные открывают новые перспективы для анти-VEGF терапии в плане улучшения исходов хирургии фильтрующего типа при глаукоме. В европейских медицинских центрах бевацизумаб все чаще используют в качестве адьюванта при выполнении антиглаукомных операций.

### 3. Ингибиторы плацентарного фактора роста

Анти-VEGF препарат не оказывает противовоспалительного эффекта, что обусловлено преимущественно усилением экспрессии других факторов роста и ингибированием плацентарного фактора роста (PIGF). PIGF также принадлежит к семейству VEGF и является провоспалительным фактором. В опытах на мышах с экспериментальными опухолями было установлено, что при ингибировании VEGF его экспрессия усиливается почти в 10 раз [34]. Роль PIGF в процессах ранозаживления после хирургии глаукомы описана не так подробно как относительно VEGF. В исследовании Van Bergen с соавт. продемонстрировали в ходе выполнения у мышей антиглаукомной операции фильтрующего типа, что на фоне лечения бевацизумабом экспрессия PIGF увеличивается. Более того, анти-PIGF-терапия улучшает исходы хирургии благодаря увеличению площади и продолжительности функционирования фильтрационной подушки, что сочетается с уменьшением выраженности признаков послеоперационного ангиогенеза, фиброза и воспаления. Ингибирование PIGF в большей степени улучшает исходы антиглаукомных операций по сравнению с анти-VEGF терапией [35]. Так, введение антител к PIGF способно улучшить исходы хирургии за счет уменьшения активности процессов послеоперационного ранозаживления, причем этот эффект может быть даже более выраженным, чем ингибирование VEGF, благодаря дополнительному противовоспалительному действию.

### 4. Интерферон альфа

Интерферон  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) представляет собой цитокин с противомембранными свойствами. Результаты многочисленных исследований на кроликах свидетельствуют о том, что ИФН $\alpha$  подавляет пролиферацию фибробластов теноновой капсулы человека и препятствует рубцеванию [36]. Согласно данным, полученным в процессе аналогичных клинических исследований, ИФН- $\alpha$  оказывает такой же эффект в отношении исходов хирургии, что и ММС, и 5-ФУ [37]. Однако авторы делают вывод о том, что анти-ИФН-терапия дает не столь значительный результат по сравнению с существующими противомембранными препаратами, поэтому рассматривать вопрос о проведении дальнейших исследований в этом направлении нецелесообразно.

### 5. Другие факторы роста и цитокины

Согласно имеющимся данным в случае неэффективности антиглаукомной операции усиливается экспрессия и других факторов роста (например, тромбоцитарного фактора роста) и цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ). В условиях *in vitro* эти фак-

торы являются мощными стимуляторами пролиферации фибробластов теноновой капсулы человека [38]. Понижение активности некоторых из этих молекул также препятствует росту этих клеток в культуре и улучшает исходы экспериментальной хирургии глаукомы [39]. Впрочем, клинические испытания в этом направлении не проводились.

### 6 Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу протеолитических ферментов, которые катализируют деградацию компонентов внеклеточного матрикса и играют ключевую роль в сокращении коллагена и реорганизации матрикса в процессе ранозаживления [40]. Гиперэкспрессия некоторых ММП ассоциирована с выраженным рубцеванием тканей глаза [41]. Результаты опытов на кроликах свидетельствуют о том, что матриксные металлопротеиназы, особенно ММП-2, ММП-3 и ММП-9, могут играть важную роль в деградации внеклеточного матрикса, имеющего место в процессе ранозаживления после хирургии глаукомы фильтрующего типа. В опытах на кроликах Khaw и соавт. показали, что иломастат — ингибитор ММП широкого спектра действия — существенно улучшает исходы антиглаукомных операций. Ингибирование ММП препятствует рубцеванию и способствует длительной нормализации уровня ВГД, как и ММС [42]. ММП относятся к молекулам с плейотропным действием, но механизм их действия изучен мало, хотя известно, что ММП стимулируют процессы ранозаживления за счет активации ТФР- $\beta$  [43].

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Еще одной перспективной стратегией снижения рубцевания является трансплантация амниотической мембраны, оказывающей антиангиогенное и противовоспалительное действие [44, 45]. К настоящему времени более десяти исследований, в т.ч. отечественных, представляют перспективные экспериментальные и клинические данные, касающиеся трансплантации амниотической мембраны с целью улучшения исходов оперативных вмешательств [46-48]. В 2015 г. Khairu с соавт. опубликовал результаты 24-месячных наблюдений, согласно которым амниотическая мембрана является эффективным и безопасным дополнением трабекулэктомии. Исходы хирургии с точки зрения уровня ВГД оказались сопоставимыми с таковыми при использовании ММС [49]. Таким образом, амниотическую мембрану можно рассматривать в качестве потенциальной альтернативы по отношению к применению ММС как средства улучшения исходов трабекулэктомии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое вмешательство — это наиболее эффективный способ получения целевого ВГД у пациентов с диагностированной глаукомой. Однако избыточное рубцевание и, как следствие, обструкция хирургически

созданных путей оттока повышает риск неудачного исхода операции. Внедрение в клиническую практику антиметаболитов, таких как ММС и 5-ФУ, позволило существенно повысить вероятность удачного исхода. Однако эти препараты оказывают неспецифическое действие, из-за этого их применение сопряжено с различными осложнениями, угрожающими потерей зрения. С учетом

вышеизложенного продолжается поиск и разработка дополнительных лечебных мероприятий с целью избежать неудачного исхода фильтрующей хирургии и найти разумный баланс между безопасностью и эффективностью. Существуют самые разные возможности модуляции процессов ранозаживления, причем новые стратегии более специфичны и безопасны.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Lama PJ, Fechtner R.D. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48 (3):314-346.
- Starita R.J., Fellman R.L., Spaeth G.L., Poryzees E.M., Greenidge K.C., Traverso C.E. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1985;92 (7):938-946.
- Araujo S.V., Spaeth G.L., Roth S.M., Starita R.J. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995;102 (12):1753-1759.
- Roth S.M., Spaeth G.L., Starita R.J., Birbillis E.M., Steinmann W.C. The effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy and the clinical course of glaucoma: five-year follow-up study. *Ophthalmic Surg*. 1991;22 (12):724-729.
- Seibold L.K., Sherwood M.B., Kahook M.Y. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol*. 2012;57 (6):530-550. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.008.
- Gwin T.D., Stewart W.C., Gwynn D.R. Filtration surgery in rabbits treated with diclofenac or prednisolone acetate. *Ophthalmic Surg*. 1994;25 (4):245-250.
- Kent A.R., Dubiner H.B., Whitaker R., Mundorf T.K., et al. The efficacy and safety of diclofenac 0.1% versus prednisolone acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(7):562-569.
- Liao J.K., Seto M., Noma K. Rho kinase (ROCK) inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(1):17-24. doi:10.1097/FJC.0b013e318070d1bd.
- Bryan B.A., Dennstedt E., Mitchell D.C., Walshe T.E., et al. RhoA/ROCK signaling is essential for multiple aspects of VEGF-mediated angiogenesis. *FASEB J* 2010;24(9):3186-3195. doi:10.1096/fj.09-145102.
- Honjo M., Tanihara H., Kameda T., Kawaji T., Yoshimura N., Araie M. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5549-5557. doi:10.1167/iov.07-0878.
- Van de Velde S., Van Bergen T., Vandewalle E., Kindt N., et al. Rho kinase inhibitor AMA0526 improves surgical outcome in a rabbit model of glaucoma filtration surgery. *Prog Brain Res* 2015;220:283-297. doi:10.1016/bs.pbr.2015.04.014.
- Doe C., Bentley R., Behm D.J., Lafferty R., et al. Novel Rho kinase inhibitors with anti-inflammatory and vasodilatory activities. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320(1):89-98. doi:10.1124/jpet.106.110635.
- Von Hoff D.D. The taxoids: same roots, different drugs. *Semin Oncol* 1997;24 (4 Suppl 13):S13-13-S13-10.
- Choritz L., Grub J., Wegner M., Pfeiffer N., Thieme H. Paclitaxel inhibits growth, migration and collagen production of human Tenon's fibroblasts—potential use in drug-eluting glaucoma drainage devices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(2):197-206. doi:10.1007/s00417-009-1221-4.
- Critchlow M.A., Bland Y.S., Ashhurst D.E. The effect of exogenous transforming growth factor-beta 2 on healing fractures in the rabbit. *Bone* 1995;16(5):521-527.
- Tripathi R.C., Li J., Chan W.F., Tripathi B.J. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994;59(6):723-727.
- Cordeiro M.F., Bhattacharya S.S., Schultz G.S., Khaw P.T. TGF-beta1, -beta2, and -beta3 in vitro: biphasic effects on Tenon's fibroblast contraction, proliferation, and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):756-763.
- Mead A.L., Wong T.T., Cordeiro M.F., Anderson I.K., Khaw P.T. Evaluation of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3394-3401.
- Siriwardena D., Khaw P.T., King A.J., Donaldson M.L., 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):427-431.
- Group C.A.T.T.S., Khaw P., Grehn F., Hollo G., et al. A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor beta(2) monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy. *Ophthalmology* 2007;114(10):1822-1830. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.050.
- Grisanti S., Szurman P., Warga M., Kaczmarek R., et al. Decorin modulates wound healing in experimental glaucoma filtration surgery: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):191-196. doi:10.1167/iov.04-0902.
- Meyer-Ter-Vehn T., Katzenberger B., Han H., Grehn F., Schlunck G. Lovastatin inhibits TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3955-3960. doi:10.1167/iov.07-1610.
- Mietz H., Krieglstein G.K. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32(5):358-369.
- Sapitro J., Dunmire J.J., Scott S.E., Sutariya V., et al. Suppression of transforming growth factor-beta effects in rabbit subconjunctival fibroblasts by activin receptor-like kinase 5 inhibitor. *Mol Vis* 2010;16:1880-1892.
- Spitzer M.S., Sat M., Schramm C., Schnichels S., et al. Biocompatibility and antifibrotic effect of UV-cross-linked hyaluronate as a release-system for tranilast after trabeculectomy in a rabbit model—a pilot study. *Curr Eye Res* 2012;37(6):463-470. doi:10.3109/02713683.2012.658593.
- Seong G.J., Hong S., Jung S.A., Lee J.J., et al. TGF-beta-induced interleukin-6 participates in transdifferentiation of human Tenon's fibroblasts to myofibroblasts. *Mol Vis* 2009;15:2123-2128.
- Meyer-ter-Vehn T., Sieprath S., Katzenberger B., Gebhardt S., Grehn F., Schlunck G. Contractility as a prerequisite for TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4895-4904. doi:10.1167/iov.06-0118.
- Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114 (Pt 5):853-865.
- Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(11):5217-5225. doi:10.1167/iov.08-2662.
- Nissen N.N., Polverini P.J., Koch A.E., Volin M.V., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998;152(6):1445-1452.
- Van Bergen T., Vandewalle E., Van de Veire S., Dewerchin M., et al. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Exp Eye Res* 2011;93(5):689-699. doi:10.1016/j.exer.2011.08.016.
- Grewal D.S., Jain R., Kumar H., Grewal S.P. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology* 2008;115(12):2141-2145 e2142. doi:10.1016/j.ophtha.2008.06.009.
- 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. doi:10.1097/IJG.0b013e31821826b2.
- Batchelor T.T., Sorensen A.G., di Tomaso E., Zhang W.T., et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007;11(1):83-95. doi:10.1016/j.ccr.2006.11.021.
- Van Bergen T., Jonckx B., Hollanders K., Sijnave D., et al. Inhibition of placental growth factor improves surgical outcome of glaucoma surgery. *J Cell Mol Med* 2013;17(12):1632-1643. doi:10.1111/jcmm.12151.
- Zhang X., Peng D., Zeng S., Zheng J. [Interferon-alpha 2b inhibits proliferation of human tenon capsule fibroblasts]. *Yan Ke Xue Bao* 1998;14(4):195-198.
- Zhang X., Peng D., Zhou W., Ye T., Ge J. [A clinical comparative study of interferon alpha-2b with mitomycin C applied in glaucoma filtering operation]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2000;36 (2):119-123.
- Denk P.O., Hoppe J., Hoppe V., Knorr M. Effect of growth factors on the activation of human Tenon's capsule fibroblasts. *Curr Eye Res*. 2003;27(1):35-44.
- Turgut B., Eren K., Akin M.M., Demir T., Kobat S. Topical infliximab for the suppression of wound healing following experimental glaucoma filtration surgery. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:421-429. doi:10.2147/DDDT.S63320.
- Ravanti L., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in wound repair (review). *Int J Mol Med* 2000;6(4):391-407.
- Li D.Q., Lee S.B., Gunja-Smith Z., Liu Y., et al. Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 2001;119 (1):71-80.
- Wong T.T., Mead A.L., Khaw P.T. Prolonged antiscarring effects of ilomastat and MMC after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2018-2022. doi:10.1167/iov.04-0820.
- Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev* 2000;14(2):163-176.

44. Bouchard C.S., John T. Amniotic membrane transplattation in the management of severe ocular surface disease: indications and outcomes. *Ocul Surf* 2004;2(3):201-211.
45. Dua H.S., Gomes J.A., King A.J., Maharajan V.S. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):51-77.
46. Bruno C.A., Eisengart J.A., Radenbaugh P.A., Moroi S.E. Subconjunctival placement of human amniotic membrane during high risk glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37(3):190-197.
47. Drolsum L., Willoch C., Nicolaissen B. Use of amniotic membrane as an adjuvant in refractory glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(6):786-789. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00730.x.
48. Kasparov A.A., Malozhen S.A., Trufanov S.V., V.N. R. [Tubular microdrainages and canned amnion for corneal pathologies combined with glaucoma]. Trubchatye mikrodrenazhi i konservirovanny amnion pri patologiyakh rogovitsy, sochetayushchikhsya s glaukomoy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2003;119(4):10-13. (in Russ.).
49. Khairy H.A., Elsayy M.F. Trabeculectomy With Mitomycin-C Versus Trabeculectomy With Amniotic Membrane Transplant: A Medium-term Randomized, Controlled Trial. *J Glaucoma* 2015;2(7):556-559. doi:10.1097/IJG.0000000000000060.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Петров Сергей Юрьевич — к.м.н., ведущий научный сотрудник  
ФГБНУ «НИИ глазных болезней»  
ул. Россолимо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHOR

Petrov Sergey Yu. — PhD, Leading Researcher  
Scientific Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str. 11a, Moscow, 119021, Russian Federation