

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-3-87-89>  
УДК 617.7-007.681

## К вопросу о современных тенденциях развития медикаментозной профилактики избыточного послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы (обзор литературы)

А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина, Г.З. Исрафилова, Е.Н. Матюхина  
ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

В данном обзоре отечественной и зарубежной литературы, помимо известных и зарекомендовавших себя стероидов, НПВС и особенно антиметаболитов, представлены альтернативные тенденции развития медикаментозной профилактики избыточного послеоперационного рубцевания в антиглаукомной хирургии. В первую очередь, это применение анти-VEGF препаратов, цитокилотерапия, использование иммуносупрессивных препаратов таких, например, как циклоспорин А и др. Анализ научной литературы позволил авторам прийти к за-

ключению, что реальные клинические возможности профилактики избыточного послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы на сегодняшний момент пока ограничены антиметаболитами и, возможно, альтернативными ингибиторами VEGF препаратами, эффективность которых еще нуждается в дальнейшем исследовании.

**Ключевые слова:** хирургия глаукомы, антиглаукомные операции, профилактика избыточного послеоперационного рубцевания, антиметаболиты, анти-VEGF препараты. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;3:87–89.

### ABSTRACT

## On the current trends in the development of drug prevention of excessive postoperative scarring in glaucoma surgery (literature review)

A.E. Babushkin, O.I. Orenburkina, G.Z. Israfilova, E.N. Matukhina  
Ufa Eye Research Institute, Ufa

In this review of domestic and foreign literature, in addition to the well-known and proven steroids, NSAIDs and especially antimetabolites, alternative trends in the development of drug prophylaxis of excessive postoperative scarring in anti-glaucoma surgery are presented. First of all, this is the use of anti-VEGF drugs, cytokine therapy, the use of immunosuppressive drugs, such as, for example, cyclosporin A and others. An analysis of the scientific literature allowed the authors to

conclude that the real clinical possibilities of preventing excessive postoperative scarring in glaucoma surgery today the moment is limited by antimetabolites and, possibly, alternative anti-VEGF drugs, the effectiveness of which still needs further research.

**Key words:** glaucoma surgery, anti-glaucoma surgery, prevention of excessive postoperative scarring, antimetabolites, anti-VEGF drugs. ■

Point of View. East – West. 2020;3:87–89.

Как известно, ведущей причиной повышения офтальмотонуса после антиглаукомных операций является избыточное рубцевание в области хирургического вмешательства [1-3]. Основными направлениями медикаментозной профилактики избыточного рубцевания является использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС, которые ингибируют циклооксигеназу), кортикостероидов (блокируют фосфолипазу), но особенно, конечно же, антиметаболитов (преимущественно митомицина С, реже — 5-фторурацила), ингибирующих синтез ДНК и обуславливающих гибель клетки,

оказывая тем самым выраженное цитостатическое и антипролиферативное действие. Однако реальные клинические возможности эффективной профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы, особенно рефрактерной, с помощью перечисленных средств в настоящее время, за исключением антиметаболитов, пока отсутствуют [4-6].

Перспективным и альтернативным (цитостатикам) направлением, которое активно разрабатывается в последние годы, считается применение анти-VEGF препаратов [7-9]. Наиболее известные из них, это бевацизумаб (авастин) и ранибизумаб

(луцентис), представляющие собой моноклональные антитела, которые блокируют фактор роста эндотелия сосудов. Данные экспериментальных исследований [10-14] показали выраженное влияние ингибиторов VEGF не только на подавление ангиогенеза (как известно, данные препараты широко используются для лечения неоваскулярных заболеваний сетчатки), но и на уменьшение синтеза коллагена, снижение рубцевания и фиброзных изменений и, как следствие, морфологические характеристики и функционирование фильтрационной подушки, что приводит к пролонгации фильтрующего эффекта на модели животных.

Следует отметить, что при прочих равных условиях в эксперименте *in vitro* антипролиферативный эффект бевацизумаба оказался выше, чем у ранибизумаба. Клинические исследования по использованию VEGF-препаратов в хирургии первичной глаукомы показали в большинстве случаев положительное их влияние (при введении под конъюнктиву, либо интравитреально или переднюю камеру, а также в полость подушки) на морфологические характеристики фильтрационных подушек и меньшее число осложнений, чем при использовании антиметаболитов (особенно ММС). Однако в сравнении с ними, полученные гипотензивные результаты оказались неоднозначными [15-17]. В то же время сочетанное введение под конъюнктиву бевацизумаба и антиметаболита, в частности, 5-фторурацила, достоверно повышало эффективность антиглаукомной операции [18]. Что же касается лекарственных средств, используемых при нидлинге фильтрационной подушки, то помимо 5-фторурацила, ММС и стероидов, известно применение ингибиторов VEGF, в частности, бевацизумаба [19], а также сочетанное применение указанных лекарственных средств: стероида, цитостатика и анти-VEGF препарата [20].

На сегодняшний день некоторые исследователи [21] видят перспективу применения в хирургии глаукомы таких иммуносупрессивных препаратов, как циклоспорин А. Последний представляет собой липофильный циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, который обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Он ингибирует синтез интерлейкина 2 (начальное звено в развитии иммунного ответа), что приводит к снижению синтеза цитокинов, продуцируемых другими клетками, в частности, медиаторов воспаления, которые ответственны за развитие фиброза и рубцевание. Ранее проведенные экспериментально-клинические исследования ряда авторов [22] позволили положительно оценить использование циклоспорина А в качестве антиметаболита при хирургическом лечении глаукомы. Другие авторы, отмечая его влияние

на уменьшение интенсивности послеоперационного воспаления при инстилляциях один раз в день в виде 0,5% эмульсии (в клинике) или по 0,1 мл субконъюнктивально из расчета 50 мг/мл (в эксперименте на кроликах), все же не нашли значительного влияния данного средства на функционирование фильтрационной подушки и уровень ВГД после фильтрующей хирургии [23].

В регуляции репаративных процессов после антиглаукомных операций получили применение (в виде подконъюнктивальных инъекций, инстилляций, электрофореза) и протеолитические ферменты: гиалуронидаза (лонгидаза и др.), фибринолизин, коллалазин, папаин, комбинированный ферментный препарат лекозим и др. Под их влиянием замедляется процесс образования соединительной ткани, увеличивается ее проницаемость для водянистой влаги, происходит лизис фибрина и сгустков крови, блокирующих пути оттока. Наибольшая терапевтическая эффективность при назначении протеолитических ферментов наблюдается в ранние сроки после операций [2, 24, 25], хотя некоторые авторы считают целесообразным использовать электрофорез, в частности, с папаином, фибринолизин или коллалазином и в сроки до года после хирургического вмешательства.

Необходимо отметить, что протеолитические ферменты целесообразно назначать не ранее 4-х суток после операции во избежание усиления воспалительной реакции и возникновения вторичных геморрагий. Не следует забывать, что с целью блокады медиаторов воспаления, помимо стероидов и НПВС, по показаниям могут использоваться также ингибиторы протеаз (гордокс, контрикал и т.д.) и гепарин. Поскольку одним из рисков избыточного рубцевания являются осложнения, то это обстоятельство диктует необходимость проведения мероприятий, направленных на их профилактику и как можно более быстрое купирование послеоперационного воспаления. Это подразумевает назначение, помимо противовоспалительных средств, препаратов, воздействующих на свертывающую систему для достижения гемо-

стаза (дицинон) и ограничения фибринолиза (гепарин, ингибиторы протеаз), микроциркуляцию и тканевой обмен (эмоксипин), применение также кофеина, профилактики вторичной инфекции и формирования синехий с помощью антибиотиков, мидриатиков и чередования их с миотиками.

Уже давно известно также успешное использование  $\beta$ -облучения для борьбы с избыточным рубцеванием в хирургии глаукомы [26], которое однако, не получило широкого распространения в клинической практике, возможно, из-за дороговизны и сложности данного метода. Доказана возможность использования дендримеров — химически синтезированных полимеров, обладающих иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами, применение которых способствует повышению числа успешных исходов хирургии глаукомы с 30% до 80% [27].

Репаративный процесс после хирургии глаукомы протекает на фоне аутосенсибилизации, трофических и биохимических расстройств. Этот последовательный комплекс различных реакций регулируется цитокинами и факторами роста, которые содержатся в т.ч. и во влаге передней камеры [2, 28]. Провоспалительные цитокины активизируют синтез коллагена (который является важнейшим компонентом соединительной ткани) и участвуют в формировании фиброзной ткани [29]. В связи с этим к настоящему времени предложены также другие, альтернативные антиметаболитам, подходы к воздействию на заживление тканей глаза после антиглаукомных операций. Они включают цитокинотерапию, например, интерфероном IFN- $\gamma$ , который подавляет синтез проколлагенатеноновой капсулы, инстилляциями препарата Суперлимф или использованием в ходе микроинвазивной НГСЭ коллагенового имплантата, насыщенного цитокинами; генную терапию; применение ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, плацентарного и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), который играет ключевую роль в процессах рубцевания; матриксных металлопротеиназ, представляющих собой группу протеолитических ферментов и

участвующих в ремодуляции соединительной ткани [28, 30-33]. Некоторые исследователи отмечают положительный эффект от применения корректора иммунитета препарата Тамерит, смеси сульфатированных гликозаминогликанов, обладающих антипролиферативными свойствами.

Таким образом, анализ научной литературы свидетельствует, что реальные клинические возможности профилактики избыточного послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы на сегодняшний момент пока ограничены антиметаболитами и, возможно, альтернативными им по действию анти-VEGF-препаратами, эффективность которых, однако, еще нуждается в дальнейшем исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкин А.Э. Борьба с рубцеванием в хирургии первичной глаукомы (обзор литературы). Вестник офтальмологии. 1990.106(6): 66–70.
2. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. Глаукома. 2010; (2): 43–49.
3. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э. Методы профилактики послеоперационного рубцевания путей оттока. В кн.: Глаукома. Национальное руководство. / Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013: 624-654.
4. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты. Офтальмология. 2017; 14(1): 5–11.
5. Жигальская Т.А., Кривошеина О.И. Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(3):71-75.
6. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Современные возможности профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомных операций с использованием антиметаболитов. Глаукома. 2019; 18(3): 55-60.
7. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы VEGF в глаукомной

хирургии. Офтальмологические ведомости. 2016; 9(1): 47–55.

8. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы с использованием блокаторов VEGF. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011; 2(1):21-22.

9. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Применение АНТИ-VEGF-препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2012; 128(5):50-53.

10. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduce scar formation after glaucoma filtration surgery. Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 2009;50(11): 5217–5225.

11. How A, Chua JL, Charlton A et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. Invest. Ophthalmol. & Visual Science. 2010; 51(2):928-932.

12. Kahook MY. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study. Amer. J. Ophthalmol. 2010; 150(3): 399-403.

13. Stalmans I, Vandewalle E, Van Bergen T. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and modulation of wound healing after glaucoma surgery. Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2010; 72(1-2):41-53.

14. O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen N et al. Antifibrotic activity of bevacizumab on human Tenons fibroblasts in vitro. Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 2010; 51(12): 6524-6432.

15. Vasudevan SK. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective randomized study. Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 2009; 50(13): 456-466.

16. Vandewalle E et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective randomized study. Brit. J. Ophthalmol. 2013; 98(1): 98-102.

17. Niforushan N, Ydgary M, Kish SK, Nassiri N. Histopathology of an avascular filtering bleb after trabeculectomy with mitomycin C. Amer. J. Ophthalmol. 2012; 153(2):352–357.

18. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В. и др. Послеоперационное применение ранибузумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии. Глаукома. 2016; 15(2): 61–73.

19. Chua BE, Nguyen DQ, Qin Q et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2012; 40(8):773-779.

20. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. Ophthalmic. Surg. Lasers. 2006; 37: 148-150.

21. Петров С.Ю., Антонов А.А., Вострухин С.В. и др. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции. Офтальмология. 2014; 11(3): 80-88.

22. Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарев А.В. и др. Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. Глаукома. 2017; 16(2): 92–100.

23. Turaçlı ME, Gunduz K, Aktan G, Sencer H. Topical cyclosporine as a possible new antimetabolite in trabeculectomy. Ophthalmic. Surg. Lasers. 2009; 27(6): 438-444.

24. Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0,05% (Restasis) following glaucoma surgery. Clin. Exper. Ophthalmol. 2009; 37(9): 842–848.

25. Лебедев О.И. Регуляция репаративных процессов при антиглаукоматозной хирургии с помощью коллагеназы. Вестник офтальмологии. 1989; 3: 4-7.

26. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С. Клиническая оценка эффективности азоксимерабов гиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы. Глаукома. 2018; 17(1): 86-100.

27. Rehman SU, Amoaku WM, Doran RM et al. Randomized controlled clinical trial of beta irradiation as an adjunct to trabeculectomy in open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2002; 109: 322–369.

28. Snaunak S, Thomas S, Gianasi E et al. Polyvalent dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation // Nat. Biotechnol. – 2004. – Vol. 22. № 8. – P. 977-984.

29. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. Офтальмология. 2017; 14(2): 99-105.

30. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций. Вестник офтальмологии. 1993; 1: 36-39.

31. Heatley G, Kiland J, Faha B et al. Gene therapy using p21 WAF-1/Cip-1 to modulate wound healing after glaucoma trabeculectomy surgery in a primate model of ocular hypertension. Gene Ther. 2004; 11: 949-955.

32. Grehn F, Hollo G, Khaw P et al. Factors affecting the outcome of trabeculectomy: an analysis based on combined data from two phases III studies of antibody to transforming growth factor beta 2, CAT-152. Ophthalmology. 2007; 114(10):1831-1838.

33. Mathalone N, Marmor S, Rahat MA et al. MMP expression in leaking filtering blebs and tears after glaucoma filtering surgery. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011; 249(7): 1047-1055.