



## **ВЛИЯНИЕ МЕСТНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА И ИСХОД ФИСТУЛИЗИРУЮЩЕЙ ХИРУРГИИ ГЛАУКОМ**

© С.Ю. Петров<sup>1</sup>, Дж.Н. Ловпаче<sup>2</sup>, И.А. Лоскутов<sup>3</sup>, Д.М. Сафонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца», Москва;

<sup>3</sup>Научный клинический центр ОАО РЖД, Москва

*Для цитирования:* Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Сафонова Д.М. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза и исход фистулизирующей хирургии глауком // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 4. — С. 41–47. doi: 10.17816/OV10441-47

Поступила в редакцию: 17.10.2017

Принята к печати: 30.11.2017

✧ В настоящее время широкий выбор препаратов местной гипотензивной терапии позволяет обеспечить успешную компенсацию офтальмотонуса и стабилизацию первичной открытоугольной глаукомы. Однако с учётом постоянного воздействия препаратов на глазную поверхность даже без клинических проявлений отмечается прямая активация провоспалительных клеток с изменениями смешанного токсико-аллергического характера, подтверждённая гистологическими, иммуногистологическими и импрессионно-цитологическими методами. Подобное хроническое субклиническое воспаление представляет собой потенциальную угрозу возникновения избыточной пролиферации фибробластов с последующим быстрым послеоперационным рубцеванием вновь созданных путей оттока и формированием атипичной фильтрационной подушки. Показано, что между количеством применяемых препаратов и продолжительностью лечения, выраженностью инфильтрации конъюнктивы воспалительными клетками и фибробластами и риском эписклерального фиброза и субконъюнктивального рубцевания в послеоперационном периоде существует чёткая взаимосвязь.

✧ **Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; воспаление; глазная поверхность; послеоперационное рубцевание.

## **THE INFLUENCE OF LOCAL IOP-LOWERING THERAPY ON THE ANTERIOR SEGMENT TISSUES AND OUTCOME OF GLAUCOMA FILTERING SURGERY**

© S.Yu. Petrov<sup>1</sup>, Dzh.N. Lovpache<sup>2</sup>, I.A. Loskutov<sup>3</sup>, D.M. Safronova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Scientific Clinical Center of Russian Railways, Moscow, Russia

*For citation:* Petrov SYu, Lovpache DzhN, Loskutov IA, Safronova DM. The influence of local IOP-lowering therapy on the anterior segment tissues and outcome of glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(4):41-47. doi: 10.17816/OV10441-47

Received: 17.10.2017

Accepted: 30.11.2017

✧ Nowadays, a wide choice of local IOP-lowering medications allows ensuring a successful intraocular pressure compensation and primary open angle glaucoma stabilization. However, taking into consideration a long term action of drugs on the ocular surface, even without clinical manifestations there is a direct inflammatory cells' activation with mixed toxic and allergic changes, which is confirmed by histology, immune-histology, and impression cytology methods. Such chronic sub-clinical inflammation represent a potential risk of excessive fibroblast proliferation with subsequent rapid postoperative scarring of new outflow pathways and atypical filtration bleb formation. It is shown that there is a clear relationship between

number of glaucoma drugs used, treatment duration, intensity of conjunctival infiltration with inflammatory cells and fibroblasts, and risk of episcleral fibrosis and subconjunctival scarring during post-op period.

✧ **Keywords:** primary open-angle glaucoma; inflammation; ocular surface; post- surgical scarring.

Согласно современным алгоритмам терапии открытоугольной глаукомы снижение офтальмотонуса следует начинать с монотерапии местным инстилляционным препаратом, добавляя новое лекарственное средство или фиксированную комбинацию при недостаточном гипотензивном эффекте [25]. Неэффективность местной терапии может быть показанием для лазерного лечения, не гарантирующего прекращения инстилляций гипотензивных препаратов. Таким образом, антиглаукомные операции, как правило, выполняются после длительной местной гипотензивной терапии, которая воздействует на конъюнктиву в течение многих и даже десятков лет. Длительная комбинированная местная терапия индуцирует субклиническое или клинически воспаление с гиперэкспрессией маркеров воспаления в конъюнктиве [21, 30]. Следовательно, хронический воспалительный процесс в конъюнктиве, имеющий место в предоперационном периоде, может способствовать более выраженному рубцеванию после операции. В 2008 г. Европейское глаукомное общество включило длительное использование местных гипотензивных препаратов в перечень факторов риска неудачных исходов фильтрующей хирургии глаукомы [25]. Учитывая вышесказанное, изучение взаимосвязи между изменением метаболизма тканей переднего отрезка глаза под влиянием препаратов местного действия и исходами антиглаукомных вмешательств представляет большой интерес и в будущем может стать ключевым фактором повышения эффективности гипотензивной хирургии.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о более высокой частоте конъюнктивальной патологии при глаукоме на фоне длительной местной терапии [1–5, 10, 13, 24, 29, 32, 36]. Клинические проявления наблюдаются с частотой до 50 %, что существенно выше, чем у лиц без глаукомы. Кроме того, в ходе ряда исследований установлено, что частота глазной симптоматики зависит от наличия в составе капель консерванта [29, 36] и количества используемых препаратов [32], а прекращение инстилляций существенно снижает выраженность клинических проявлений [36, 45]. Опубликованы данные о развитии субконъюнктивального фиброза у па-

циентов, длительное время находящихся на местной терапии, что обусловлено увеличением количества фибробластов в субэпителиальной строме вследствие повышения числа провоспалительных клеток [16, 22, 41]. Показано, что продолжительные инстилляции гипотензивных препаратов могут провоцировать укорочение сводов конъюнктивы [40], способное привести к выраженному рубцеванию конъюнктивы и помутнениям роговицы [44].

Результаты гистологических исследований образцов тканей переднего отрезка, взятых в процессе выполнения антиглаукомной операции, указывают на наличие воспаления в эпителии и строме конъюнктивы. M. Sherwood et al. (1989) сравнили две группы пациентов — после первичной хирургии глаукомы и после длительной местной терапии, показав существенное увеличение численности макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в конъюнктиве и теноновой капсуле и существенное снижение численности эпителиальных бокаловидных клеток во второй группе [41]. Согласно ряду отечественных исследований глаукомный процесс может коррелировать с провоспалительными процессами дегенерации и апоптоза тканей переднего отрезка глаза [7, 8]. В.Ф. Шмырева (1993) исследовала биоптаты конъюнктивы при глаукоме и возрастной катаракте, отметив чаще встречающиеся патологически изменённые сосуды (в 1,5 раза) и признаки фиброза межклеточного матрикса (в 2 раза при глаукоме в сравнении с контролем) [6]. В ходе исследования D. Broadway (1994) было установлено, что длительная местная гипотензивная терапия продолжительностью более трёх лет вне зависимости от вида препарата способствует развитию субклинического воспаления в конъюнктиве. В случае применения двух и более препаратов наблюдается существенное уменьшение численности бокаловидных клеток и увеличение численности светлых клеток, макрофагов и лимфоцитов в эпителии, а также увеличение численности фибробластов, макрофагов, тучных клеток и лимфоцитов в строме [21]. Использование даже одного вида капель в течение трёх лет и более также ассоциировано с развитием воспаления и инфильтрацией фибробласта-

ми, что напрямую коррелирует с повышенным риском неэффективности хирургического вмешательства [22]. Обследуя пациентов, находящихся на длительной местной терапии, R. Nuzzi (1995) подтвердил факт существенного утолщения слоёв эпителиальных клеток, увеличения численности фибробластов в субэпителиальном и глубоком соединительнотканном слое и уплотнение соединительной ткани, в которой возрастает содержание коллагеновых волокон, упорядоченных в виде завитков, и усиливается экспрессия маркеров воспаления [33]. По данным С. Baudouin (1999), результаты иммуногистологических исследований образцов конъюнктивы и трабекулы пациентов, готовящихся к антиглаукомной операции, свидетельствуют о том, что на фоне медикаментозной терапии имеет место более выраженная экспрессия маркеров активации фибробластов и маркеров воспаления, чем в его отсутствие. Более того, в случае сочетанной терапии наблюдается более активная экспрессия маркеров по сравнению с монотерапией [16]. D. Pozarowska (1999), изучая образцы конъюнктивы, взятые интраоперационно, также выявила признаки воспалительной инфильтрации конъюнктивы, утолщение эпителия, снижение численности бокаловидных клеток, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и фиброз [38].

В ряде исследований офтальмологи использовали метод импрессионной цитологии, позволяющий получить эпителиальные клетки конъюнктивы минимально инвазивным способом. В ряде публикаций прослеживается взаимосвязь между местной гипотензивной терапией и изменениями состояния тканей переднего отрезка глаза, выявленными с помощью данного метода. На фоне продолжительных инстилляций гипотензивных капель J. Brandt (1991) обнаружил метаплазию конъюнктивы, выраженность которой зависела от количества используемых препаратов [18]. По данным S. Hong (2006), местная терапия также обуславливает увеличение численности клеток, подвергшихся метаплазии [27].

Предложены иммуноцитологические методы, с помощью которых в мазках-отпечатках можно количественно оценить экспрессию HLA-DR — маркера воспаления, который вырабатывается при воспалительных процессах. С помощью одного из таких методов С. Baudouin продемонстрировал, что в мазках — отпечатках конъюнктивы пациентов с глаукомой, которые получают местную медикаментозную терапию, имеет место более выраженная экспрессия провоспалительных

антигенов HLA-DR и CD23 (низкоаффинного рецептора IgE). При этом взаимосвязи с тем или иным специфическим препаратом или комбинациями антиглаукомных капель не выявлено [11].

С помощью импрессионной цитологии и проточной цитометрии удалось выяснить, что при глаукоме в эпителии идёт активная гиперэкспрессия антигенов HLA-DR класса II, ICAM-1 и интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, хотя клинической симптоматики она не даёт [12, 14, 35]. На фоне инстилляций капель, содержащих консерванты, и нескольких видов препаратов повышается уровень экспрессии маркеров воспаления и цитокинов. М. Souchier (2006), изучив мазки — отпечатки конъюнктивы больных с глаукомой на предмет экспрессии фактора семейства трилистника TFF-1, MUC5AC и HLA-DR, установил, что при глаукоме уровень их экспрессии существенно выше, чем в контрольной группе [43].

По данным С. Baudouin (2008), импрессионная цитология также позволяет исследовать маркеры, ассоциированные с Tx1/Tx2-профилем воспаления при различной патологии переднего отрезка глаза, когда профиль воспаления оценивают по экспрессии CCR5 и CCR4 [14]. Уровень экспрессии CCR4 и CCR5 в конъюнктиве при глаукоме достаточно высокий, что указывает на одновременное вовлечение в патологический процесс, спровоцированный инстилляциями местных препаратов, и Tx1-зависимого (неаллергического), и Tx2-зависимого (аллергического) воспаления. Это свидетельствует о ряде процессов, происходящих в тканях переднего отрезка глаза при глаукоме: аллергические и токсические реакции, прямая активация провоспалительных клеток, разрушение бокаловидных и эпителиальных клеток и их дальнейшая стимуляция воспалительного характера.

Результаты других исследований позволяют выдвинуть гипотезу о том, что местная терапия, возможно, по причине содержания консервантов может играть определённую роль в созревании катаракты [33], а также в увеличении частоты встречаемости кистозного макулярного отёка, диагностируемого по результатам ангиографии, после оперативного вмешательства по поводу катаракты [17]. Гибель клеток и выработка сигналов каскада воспаления, имеющие место в подлежащих структурах (тенонова капсула, субконъюнктивальное пространство и даже трабекулярная сеть), могут принимать непосредственное участие в индукции послеоперационного воспаления и фиброза и обуславливать последующее повышение внутриглазного давления.

В большинстве случаев причиной неэффективности антиглаукомных вмешательств является фибропластический процесс в конъюнктиве вокруг фильтрационной подушки в раннем послеоперационном периоде. В результате избыточного рубцевания, которое характеризуется развитием воспалительного процесса, пролиферацией фибробластов и отложением компонентов внеклеточного матрикса, нарушается отток водянистой влаги в субконъюнктивальное пространство. В группах повышенного риска неудачного исхода хирургии глаукомы фиброзный процесс в послеоперационном периоде идёт более активно, что напрямую связано с воспалением конъюнктивы, спровоцированным длительным применением антиглаукомных препаратов, в предоперационном периоде [20].

Ещё в 1990 г. M. Lavin установил, что частота успешных исходов трабекулэктомии отрицательно коррелирует с длительной местной гипотензивной терапией [31]. D. Broadway оценивал влияние различных антиглаукомных препаратов, использовавшихся в течение долгого времени, на состояние конъюнктивы и исходы хирургии глаукомы фильтрующего типа. Было показано, что между количеством применяемых препаратов и продолжительностью лечения, выраженностью инфильтрации конъюнктивы воспалительными клетками и фибробластами и риском неудачного исхода фильтрующей хирургии существует чёткая взаимосвязь [21, 22]. И хотя эти данные были получены в то время, когда на фармацевтическом рынке ещё не было современных, более эффективных препаратов, даже в настоящее время примерно половина пациентов с глаукомой вынуждена пользоваться двумя или более гипотензивными препаратами, а оперативное вмешательство, как правило, проводится после длительного местного лечения с применением нескольких лекарственных средств. Если в консервативной терапии глаукомы за два последних десятилетия достигнут существенный прогресс, то частота успешных исходов хирургии фильтрующего типа практически не изменилась [26].

Помимо оценки факторов риска неэффективности хирургии глаукомы в зависимости от офтальмологического анамнеза и местной терапии, рекомендуется при дооперационном осмотре оценивать состояние конъюнктивы и субконъюнктивального слоя, степень васкуляризации и наличие признаков воспаления, впрочем, достоверных прогностических маркеров удачного или неудачного исхода хирургии по сей день

не существует. С целью оценки выраженности воспалительного процесса в предоперационном периоде D. Broadway проводил биопсию конъюнктивы. Он установил, что применение флуорометолон в течение месяца перед хирургическим вмешательством способствует уменьшению размеров воспалительных инфильтратов и улучшает исходы операций [23]. С. Baudouin (2002) определял выраженность воспаления в эпителии конъюнктивы посредством импрессионной цитологии и выяснил, что инстилляцией НПВС подавляют воспалительный процесс в предоперационном периоде, но корреляция с частотой успешных исходов была не достоверна [15]. Тем не менее, по данным I. Stalmans (2010), обе стратегии могут быть эффективны в плане улучшения прогноза хирургии глаукомы [19].

В ходе ряда исследований была дана оценка гистологических изменений конъюнктивы в зоне вокруг фильтрационной подушки. Так, по данным M. Shield (1993), конъюнктивальный эпителий имеет нерегулярную толщину и содержит множество внутриэпителиальных микрокист [42]. Сообщается также о так называемом спонгиозе эпителия конъюнктивы, при котором между эпителиальными клетками чётко визуализируются свободные пространства [28, 37]. Аналогичные наблюдения были сделаны и в процессе последующего исследования, результаты которого свидетельствуют о том, что водянистая влага может проходить через конъюнктиву. Поэтому микрокисты предлагается рассматривать в качестве благоприятного прогностического фактора хорошего функционирования фильтрационной подушки, поскольку они могут играть роль каналов для пассажа водянистой влаги [34, 39, 46]. С помощью импрессионной цитологии с использованием методики иммунофлуоресценции и конфокальной микроскопии N. Amag (2008) продемонстрировал, что в поверхностном слое функционирующих фильтрационных подушек присутствуют многочисленные бокаловидные клетки с характерными морфологическими изменениями, но растворимый муцин (MUC5AC) либо отсутствует вообще, либо присутствует в очень малом количестве, в то время как бокаловидные клетки на границе фильтрационных подушек окрашиваются более гомогенно. Эти «пустые» клетки, по-видимому, соответствуют микрокистам, визуализируемым клинически или посредством конфокальной микроскопии *in vivo*, причём их численность в поверхностных слоях нефункционирующих фильтрационных подушек минималь-



на. Следовательно, отсутствие бокаловидных клеток и/или микрокист является прогностическим фактором неудачного исхода фистулизирующей хирургии [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, состояние тканей переднего отрезка глаза, особенно конъюнктивы и субконъюнктивы, имеет большое значение для результатов хирургии глаукомы: с одной стороны, на их состояние влияет местная терапия в предоперационном периоде, а с другой — они определяют функциональность фильтрационной подушки и выраженность рубцевания. Длительное применение гипотензивных препаратов до операции отрицательно сказывается на состоянии эпителия конъюнктивы и субэпителиального слоя даже на субклиническом уровне. Со временем слабовыраженный воспалительный процесс усиливается, потенцируя послеоперационное рубцевание, что зачастую приводит к избыточному отложению коллагена и ускоренной миграции фибробластов, что особенно актуально при далекозашедшей глаукоме и потребности в комбинированной местной гипотензивной терапии, когда вероятность последующего оперативного вмешательства достаточно высока.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Ткаченко Н.В. Изменения конъюнктивы и роговицы у пациентов с глаукомой на фоне местной гипотензивной терапии // Новости глаукомы. — 2010. — № 1. — С. 16. [Astahov SJu, Astahov JuS, Tkachenko NV. Izmeneniya kon'junktivy i rogovicy u pacientov s glaukomoj na fone mestnoj gipotenzivnoj terapii. *Novosti glaukomy*. 2010;(1):16. (In Russ.)]
2. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта // Офтальмологические ведомости. — 2011. — Т. 4. — № 2. — С. 95–98. [Astahov SJu, Graboveckij VR, Nefedova DM, Tkachenko NV. Preimushhestva i nedostatki gipotenzivnyh kapel' bez konservanta. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011;4(2):95-98. (In Russ.)]
3. Астахов С.Ю., Доморад А.А., Ткаченко Н.В., Яковлева О.М. Эффективность и безопасность гипотензивных препаратов // Офтальмологические ведомости. — 2012. — Т. 5. — № 2. — С. 72–76. [Astahov SJu, Domorad AA, Tkachenko NV, Jakovleva OM. Jeffektivnost' i bezopasnost' gipotenzivnyh preparatov. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012;5(2):72-76. (In Russ.)]
4. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта // Офтальмологические ведомости. — 2010. — Т. 3. — № 2. — С. 66–77. [Astahov SJu, Tkachenko NV. Pervyj opyt primenenija beta-blokatorov bez konservanta. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2010;3(2):66-77. (In Russ.)]
5. Астахов Ю.С., Логинов Г.Н. Исследование эффективности безопасности комбинации Азопта и Бетоптика у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 1. — С. 26. [Astahov JuS, Loginov GN. Issledovanie jeffektivnosti bezopasnosti kombinacii Azopta i Betoptika u pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2003;(1):26. (In Russ.)]
6. Краснов М.М., Зиангирова Г.Г., Шмырева В.Ф., Акберова С.И. Клинико-морфологические характеристики микроциркуляции конъюнктивы и радужки при открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. — 1993. — Т. 109. — № 5. — С. 7–10. [Krasnov MM, Ziangirova GG, Shmyreva VF, Akberova SI. Kliniko-morfologicheskie harakteristiki mikrocirkuljacii kon'junktivy i raduzhki pri otkrytougol'noj glaukome. *Vestnik oftal'mologii*. 1993;109(5):7-10. (In Russ.)]
7. Малаханова Н.А. Изменения конъюнктивы при глаукоме // Вестник офтальмологии. — 1966. — Т. 79. — № 3. — С. 70–73. [Malahanova NA. Izmeneniya kon'junktivy pri glaukome. *Vestnik oftal'mologii*. 1966;79(3):70-73. (In Russ.)]
8. Фёдоров С.Н., Ронкина Т.И., Васин В.И. Клинико-морфологическое сравнение состояния кровеносных сосудов в дренажной зоне склеры и радужной оболочки при различных стадиях открытоугольной глаукомы // Офтальмологический журнал. — 1981. — Т. 36. — № 1. — С. 12–16. [Fedorov SN, Ronkina TI, Vasin VI. Kliniko-morfologicheskoe sravnenie sostojanija krovenosnyh sosudov v drenazhnoj zone sklery i raduzhnoj obolochki pri razlichnyh stadijah otkrytougol'noj glaukomoj. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1981;36(1):12-16. (In Russ.)]
9. Amar N, Labbe A, Hamard P, et al. Filtering blebs and aqueous pathway: An immunocytological and *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1154-1161. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.024.
10. Astakhov YS, Astakhov SY, Lisochkina AB. Assessment of dry eye signs and symptoms and ocular tolerance of a preservative-free lacrimal substitute (Hylabak(R)) versus a preserved lacrimal substitute (Systane(R)) used for 3 months in patients after LASIK. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:2289-2297. doi: 10.2147/OPHT.S50446.
11. Baudouin C, Garcher C, Haouat N, et al. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994;101(3):454-460.
12. Baudouin C, Hamard P, Liang H, et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2186-2192. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.
13. Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):312-334. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.

14. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008;115(1):109-115. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.036.
15. Baudouin C, Nordmann JP, Denis P, et al. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle. *Ophthalmologie*. 2002;240(11):929-935.
16. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999;106(3):556-563.
17. Brandt JD. Does benzalkonium chloride cause cataract? *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(6):892-893.
18. Brandt JD, Wittpenn JR, Katz LJ, et al. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(3):297-301.
19. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, et al. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1324-1330. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.038.
20. Broadway DC, Chang LP. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *Journal of Glaucoma*. 2001;10(3):237-249.
21. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(11):1437-1445.
22. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(11):1446-1454.
23. Broadway DC, Grierson I, Sturmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(3):262-267.
24. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle. *Ophthalmologie*. 2008;246(11):1593-1601.
25. European. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd edition. Savona, Italy Editrice Dogma; 2008.
26. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):670-684. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.018.
27. Hong S, Lee CS, Seo KY, et al. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):185-186.
28. Hutchinson AK, Grossniklaus HE, Brown RH, et al. Clinicopathologic features of excised mitomycin filtering blebs. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(1):74-79.
29. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):341-349.
30. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Survey of Ophthalmology*. 2003;48(3):314-346.
31. Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(11):1543-1548.
32. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *Journal of Glaucoma*. 2008;17(5):350-355. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f.
33. Nuzzi R, Vercelli A, Finazzo C, Cracco C. Conjunctiva and subconjunctival tissue in primary open-angle glaucoma after long-term topical treatment: an immunohistochemical and ultrastructural study. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle. *Ophthalmologie*. 1995;233(3):154-162.
34. Picht G, Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(2):2-8.
35. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an *ex vivo* and *in vitro* study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(5):1360-1368.
36. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):418-423.
37. Powers TP, Stewart WC, Stroman GA. Ultrastructural features of filtration blebs with different clinical appearances. *Ophthalmic Surgery and Lasers*. 1996;27(9):790-794.
38. Pozarowska D, Toczolowski J, Wozniak F. [The evaluation of morphological status of bulbar conjunctiva after long-term antiglaucoma drug therapy]. *Klinika Oczna*. 1999;101(6):455-458.
39. Sacu S, Rainer G, Findl O, Georgopoulos M, Vass C. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *Journal of Glaucoma*. 2003;12(5):430-435.
40. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, et al. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology*. 1992;99(2):197-202. doi: 10.1016/S0161-6420(92)32001-9.
41. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989;96(3):327-335. doi: 10.1016/S0161-6420(89)32888-0.
42. Shields MB, Scroggs MW, Sloop CM, Simmons RB. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(6):673-683. doi: 10.1016/S0002-9394(14)73465-8.
43. Souchier M, Buron N, Lafontaine PO, et al. Trefoil factor family 1, MUC5AC and human leucocyte antigen-DR expression by conjunctival cells in patients with glaucoma treated with chronic

- drugs: could these markers predict the success of glaucoma surgery? *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1366-1369. doi: 10.1136/bjo.2006.094912.
44. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.03.001.
45. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88(3):329-336. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x.
46. Vesti E. Filtering blebs: follow up of trabeculectomy. *Ophthalmic Surgery*. 1993;24(4):249-255.

---

*Сведения об авторах*

**Сергей Юрьевич Петров** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел глаукомы. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва. E-mail: post@glaucomajournal.ru.

**Джамиля Нуридиновна Ловпаче** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел глаукомы. ФГБНУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва. E-mail: dlovpache@mail.ru.

**Игорь Анатольевич Лоскутов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий клиническим центром. Научный клинический центр ОАО РЖД, Москва. E-mail: loskoutigor@mail.ru.

**Дарья Максимовна Сафонова** — канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отдел факоэмульсификации и интраокулярной коррекции. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва. E-mail: dmsafonova@gmail.com.

---

*Information about the authors*

**Sergej Yu. Petrov** — PhD, leading research associate, Glaucoma Department. Scientific Research Institute of Eye Diseases. Moscow, Russia. E-mail: post@glaucomajournal.ru.

**Dzhamilya N. Lovpache** — PhD, senior research associate, Glaucoma Department. Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: dlovpache@mail.ru.

**Igor' A. Loskutov** — Professor, DMedSc, Head of the Clinical Center. Scientific Clinical Center of Russian Railways, Moscow, Russia. E-mail: loskoutigor@mail.ru.

**Daria M. Safonova** — PhD, Junior Research Associate, Phacoemulsification and Intraocular Correction Department. Scientific Research Institute of Eye Diseases. Moscow, Russia. E-mail: dmsafonova@gmail.com.