

Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Нагорнова З.М., аспирант, ассистент кафедры¹;

Куроедов А.В., д.м.н., начальник отделения, профессор кафедры офтальмологии^{2,3};

Петров С.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник отдела глаукомы⁴;

Селезнев А.В., доцент, к.м.н., доцент кафедры¹;

Газизова И.Р., д.м.н., заведующий отделением⁵;

Павлова Л.С., врач-офтальмолог⁶.

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 153012, Российская Федерация, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8;

²ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А;

³Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д.1;

⁴ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

⁵ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, 197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

⁶«Доррат АльКади Медикал», Саудовская Аравия, г. Табук.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Селезнев А.В., Газизова И.Р., Павлова Л.С.

Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(4):96-107.

Резюме

На сегодняшний день глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты. Единственным фактором, на который можно воздействовать и тем самым предотвратить потерю зрительных функций, является уровень внутриглазного давления (ВГД). Как правило, снижение офтальмотонуса начинают с местной медикаментозной терапии, которая, по некоторым данным, может неблагоприятно воздействовать на глазную поверхность и ухудшать прогноз возможной фистулизирующей хирургии. Причина этого заключается в том, что длительное применение различных гипотензивных капель, особенно с консервантом в составе, приводит к необратимым изменениям глазной поверхности, индуцирует хроническое воспаление, способствующее рубцеванию созданных путей оттока, что ограничивает и в конечном итоге блокирует отток водянистой влаги из передней камеры. При этом установлено, что бес-

консервантная терапия продолжительностью менее 6 месяцев не оказывает негативного влияния на исход антиглаукомных операций (АГО). Поэтому, назначая местное гипотензивное лечение, следует помнить, что использование большого количества режимов с разнообразным сочетанием препаратов, пренебрежение к медикаментам без консерванта ухудшают прогноз будущей хирургии, зачастую неизбежной. Особенно важно это учитывать у пациентов с ожидаемо высокой продолжительностью жизни, у которых уже на старте рационально выбирать в качестве первого режима не содержащие консерванты капли и проводить АГО (минимально инвазивные хирургические вмешательства) как можно раньше.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, местная гипотензивная терапия, трабекулэктомия, бензалкония хлорид, аналоги простагландинов.

Для контактов:

Нагорнова Зоя Михайловна, e-mail: myxazai@mail.ru

ENGLISH

The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma

NAGORNOVA Z.M., M.D., assistant professor¹;

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., Professor, Head of Ophthalmology Department^{2,3};

PETROV S.YU., Med.Sc.D., leading research associate⁴;

SELEZNEV A.V., Ph.D., M.D., assistant professor¹;

GAZIZOVA I.R., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department⁵;

PAVLOVA L.S., M.D.⁶

¹Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy av., Ivanovo, Russian Federation, 153012;

²Mandryka Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

³Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

⁴Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 A,B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021;

⁵North-West Federal Medical and Research Center, 12 Academy Pavlov St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376;

⁶AlKadi Medical Group, Dorrat Al Kadi Polyclinic, Tabuk, Saudi Arabia.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., Seleznev A.V., Gazizova I.R., Pavlova L.S. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(4):96-107.

Abstract

Today glaucoma is the leading cause of irreversible blindness. Intraocular pressure level is the only directly influenced factor which can stop visual function deterioration and prevent visual loss. Generally, IOP reduction starts with topical therapy, which can adversely affect the ocular surface and impair the prognosis of possible future surgery. Long-term medical therapy leads to irreversible changes of the ocular surface and induces chronic inflammation, which promotes scarring of the newly created outflow pathways. This in turn may hinder and ultimately block the outflow from the anterior chamber. It was found that the

use of preservative free eyedrops for less than 6 months does not influence the outcomes of glaucoma filtration surgery. Therefore, when prescribing local hypotensive therapy, we should remember, that the use of large number of different drops worsen the prognosis of the possible future surgery. Preservative free eyedrops and early surgery should be preferred, especially in patients with a long life expectancy.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, local hypotensive therapy, trabeculectomy, benzalkonium chloride, prostaglandin analogues.

Глаукома — это ведущая причина необратимой слепоты во всем мире [1]. Согласно данным популяционных исследований, число пациентов с диагнозом глаукома с каждым годом растет, что, возможно, связано с увеличением продолжительности жизни. Так, по данным на 2014 год, глаукомой страдают около 64,3 млн человек в возрасте от 40 до 80 лет, и по прогнозам это число может возрасти до 76 млн к 2020 году и до 111,8 млн к 2040 году [2].

Так как показатель внутриглазного давления (ВГД) в настоящее время является единственным модулируемым фактором риска [3, 4], то и принципы

лечения глаукомы основаны на его систематическом понижении [5, 6]. Чаще всего лечение начинают с консервативных методов. Однако эффективность гипотензивных препаратов может быть ограничена местными и системными побочными реакциями, токсическим воздействием на глазную поверхность, стоимостью, сложными режимами дозирования и низкой комплаентностью пациента [7-9]. Оперативное лечение чаще всего применяют, когда неинвазивные методы (максимально переносимая медикаментозная терапия и/или лазерная трабекулопластика) не способствовали достижению целевого уровня ВГД. Поэтому антиглаукомные

операции (АГО), как правило, выполняются после длительной многолетней местной гипотензивной терапии. «Золотым стандартом» в хирургии глаукомы считают трабекулэктомию (СТЭ) [10, 11], первое описание которой было представлено Cairns в 1968 году [12]. С 1984 года стали применяться методы непроникающей хирургии глаукомы, показавшие сопоставимую гипотензивную эффективность и большую безопасность с меньшим количеством осложнений в послеоперационном периоде [13].

По данным ряда авторов, длительная местная терапия индуцирует субклиническое или клинически значимое воспаление с повышенной выработкой маркеров воспаления в конъюнктиве [14]. Хронический воспалительный процесс может способствовать более выраженному рубцеванию после операции, ухудшая ее гипотензивный эффект. По данным литературы, к факторам неудачи при трабекулэктомии относят: возраст, расу, предыдущую АГО, диабет, тип глаукомы и предшествующее применение антиглаукомных препаратов [15, 16]. В 2008 г. Европейское глаукомное общество включило длительное использование местных гипотензивных препаратов в перечень факторов риска неудачных исходов хирургии глаукомы [17, 18]. Однако некоторые авторы обращают внимание, что данные литературы о влиянии местного лечения глаукомы на исход фильтрационной хирургии датируются эпохой, предшествующей интраоперационному применению антиметаболитов. Видоизменение раневого процесса при использовании антиметаболитов увеличило частоту успеха операций и уменьшило неблагоприятные эффекты местных антиглаукомных препаратов, позволяя формировать длительно функционирующие фильтрационные подушечки [19, 20].

Далее представлены исследования, анализирующие влияние консервативной терапии на исходы АГО.

1. Влияние предшествующего лечения на исход АГО

Многоцентровые клинические исследования доказывают высокую чувствительность слезной пленки к применению местных гипотензивных препаратов, способствующих разрушению липидного слоя, не восстанавливаемого при моргании, а точнее его эмульгированию, снижению количества бокаловидных клеток, изменениям муцинового и водянистого слоев [21, 22]. Группа ученых из Италии провела анализ изменений белков слезной пленки (lysozyme C, Lipocalin-1, Protein S100, Immunoglobulins, Prolactin Inducible Protein) и подтвердила снижение их уровня при применении антиглаукомных капель. Авторы предполагают, что подобные изменения являются благоприятным фоном для воспалительных реакций [23].

В дальнейшем было установлено, что значимое ухудшение качества слезной пленки возникает при использовании двух и более местных гипотензивных препаратов. В исследовании, проведенном в Мексике, выявлено, что чувствительность глазной поверхности снижается под влиянием антиглаукомной терапии, данные явления были наиболее выражены у группы, получавшей тимололсодержащие препараты. При этом четкой зависимости изменения чувствительности глазной поверхности от кратности инстилляций не наблюдалось [24]. Снижение качества слезной пленки индуцирует патологические изменения роговицы (точечный кератит, присутствие бокаловидных клеток на поверхности роговицы) [25, 26]. Изменения морфологии роговицы под влиянием местной гипотензивной терапии оценивали у 55 пациентов с помощью спектральной микроскопии, срок наблюдения составил 6 лет. Ученые пришли к выводу, что плотность эндотелиальных клеток на фоне гипотензивных капель существенно не изменилась, но плотность суббазального нервного сплетения снизилась [27]. В Японии (2016) были опубликованы результаты исследования о влиянии латанопроста и дорзоламида на эндотелий роговицы, выявлено, что плотность клеток эндотелия в изучаемой и контрольной группах не различалась. Однако в обзоре изменений роговицы при глаукоме Университета штата Айова (США) говорится о том, что с молекулярной точки зрения изменения эндотелия возможны, местная гипотензивная терапия приводит к увеличению концентрации межклеточного кальция, провоцирует высвобождение лактатдегидрогеназы (маркера клеточного лизиса). Интересно, что пациенты с глаукомой после пересадки роговицы имеют такую же состоятельность трансплантата (при сроке наблюдения 5 лет), как и пациенты без глаукомы [28]. Для оценки влияния длительной местной гипотензивной терапии на структуру конъюнктивы группа ученых изучала плотность эпителиальных клеток, древовидных клеток и выраженность субэкваториального фиброза. В ходе анализа данных 80 человек было выявлено снижение числа бокаловидных клеток и увеличение количества древовидных клеток, ответственных за секрецию цитокинов и иммунный ответ. Максимальные изменения были отмечены в группе, получавшей комбинированную терапию, субэпителиальный фиброз коррелировал с продолжительностью лечения. Также отмечено, что в группе монотерапии с использованием простагландинов (ПГ) фиброз конъюнктивы был минимальным [29]. Фиксированная комбинация бринзоламид + тимолол при сроке наблюдения 4 недели не вызвала патологических изменений глазной поверхности [30]. Анализ изменений мейбомиевых желез под влиянием местной гипотензивной терапии проведен у 70 пациентов, получавших ПГ в течение 12 месяцев и более [31]. Пациенты были разделены

на три группы: 25 человек использовали ПГ, 21 — комбинированные препараты, 24 — получали лечение без ПГ. В итоге у 80,5% пациентов на монотерапии ПГ отмечена дисфункция мейбомиевых желез 2-3 степени. Наибольшая степень снижения функции мейбомиевых желез наблюдалась именно в группе, получавшей аналоги простагландинов. Аналогичные данные были получены позже и в Корее [32]. В то же время нельзя не отметить, что в исследовании университета G. d'Annunzio (Италия) было выявлено увеличение количества бокаловидных клеток на фоне применения ПГ без консерванта [30].

В ходе ряда исследований было также установлено, что изменения глазной поверхности зависят от наличия консерванта в составе капель [33, 34] и количества используемых препаратов [35], а прекращение инстилляций существенно снижает выраженность клинических проявлений и местного дискомфорта [36]. Кроме того, имеются данные о снижении эффективности АГО, а также о повышенном риске развития катаракты после продолжительного использования местных гипотензивных препаратов [37]. Опубликованы данные о развитии субконъюнктивального фиброза, обусловленного увеличением количества фибробластов в субэпителиальном строме вследствие повышения числа провоспалительных клеток у пациентов, длительно получавших местную гипотензивную терапию. Показано, что продолжительные инстилляции гипотензивных препаратов могут провоцировать укорочение сводов конъюнктивы [38], приводящее к выраженным рубцовым изменениям конъюнктивы и помутнению роговицы [39]. Так, M. Lavín (1990), сравнив результаты исследования двух групп пациентов: со сроком медикаментозной терапии 2 недели и более года, установил, что частота успешных исходов трабекулеktомии отрицательно коррелирует с длительной местной гипотензивной терапией ($p < 0,001$) [40]. В свою очередь, проф. В.Ф. Шмырева (1993) отмечает, что при глаукоме в 1,5 раза чаще встречаются патологически измененные сосуды и в 2 раза чаще — признаки фиброза межклеточного матрикса, чем у пациентов с возрастной катарактой [41]. В дальнейшем D. Broadway, оценивая влияние различных антиглаукомных препаратов, использовавшихся в течение долгого времени, на состояние конъюнктивы и исходы хирургии фильтрующего типа, показал, что между количеством применяемых препаратов и продолжительностью лечения, выраженностью инфильтрации конъюнктивы воспалительными клетками и фибробластами и риском неудачного исхода фильтрующей хирургии существует четкая взаимосвязь [42]. Так, в группе с первичным хирургическим лечением частота успеха СТЭ составила 90% ($n=28$), в группе, получавшей монотерапию β -адреноблокаторами (ББ), — 93% ($n=29$), тогда как частота успеха СТЭ у пациентов, получавших ББ и миотики, была значительно

ниже (72%, $p < 0,01$; $n=29$), а в группе, получавшей ББ, миотики и симпатомиметики, — минимальной (45%, $p < 0,001$; $n=20$). При сравнении количества воспалительных клеток в конъюнктиве у пациентов с успешной СТЭ и ее неудачным результатом было установлено, что провал операции был связан со значительно большим количеством лейкоцитов ($p < 0,01$), макрофагов ($p < 0,05$) и лимфоцитов ($p < 0,05$) в эпителиальном слое; фибробластов ($p < 0,05$) и макрофагов ($p < 0,05$) в поверхностном слое и макрофагов и лимфоцитов в подслизистом слое ($p < 0,01$). Таким образом, неудача трабекулеktомии ассоциировалась с длительным применением местных многокомпонентных гипотензивных режимов и субклиническим воспалительным изменением конъюнктивы. Необходимо отметить, что местная гипотензивная терапия включала в основном миотики и симпатомиметики, которые в настоящее время применяют редко [43]. В дальнейших исследованиях ученые установили, что отмена местной гипотензивной терапии и назначение местных стероидов за 4 недели до трабекулеktомии уменьшает воспаление конъюнктивы и улучшает прогноз хирургии [44]. Так, было продемонстрировано, что в группах повышенного риска неудачного исхода АГО фиброзный процесс в послеоперационном периоде идет более активно, что напрямую связано с воспалением конъюнктивы, спровоцированным длительным применением местных гипотензивных препаратов [45]. C. Breusegem et al. (2010) сообщили, что применение противовоспалительных препаратов до операции (стероидов и в меньшей степени нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС)) уменьшает местное воспаление и снижает частоту неудач при СТЭ, а также количество гипотензивных препаратов в послеоперационном периоде. Позже рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало значительное улучшение результатов СТЭ на глазах, получавших местную терапию стероидами (фторметолоном), либо НПВС (кеторолаком) в течение 30 дней до операции по сравнению пациентами, получавшими плацебо [46]. Однако стоит отметить, что проведенное M. Detry-Morel et al. исследование о влиянии местного лечения на результат СТЭ не выявило достоверной связи гипотензивного успеха хирургии как с предоперационной подготовкой в виде закапывания флуорометолона в течение 1 месяца (с целью улучшения исхода операции), так и с количеством и длительностью инстилляций гипотензивных средств (моно- или политерапией) [47]. При ретроспективном анализе (2012) результатов СТЭ, проведенном на 797 глазах (634 пациента) за период наблюдения в 4 года, установлено, что успех операции зависел от применения антиметаболитов, их концентрации во время операции (ММС) и уровня ВГД до операции. Количество местных гипотензивных препаратов, применяемых

до операции, оценили как фактор риска неуспеха хирургии. Возраст и предшествующая АГО не влияли на успех хирургии [48]. Также в 2012 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования (срок наблюдения составил 20 лет), целью которого было определить эффективность трабекулэктомии и изучить связь между результатом хирургии и факторами риска. Всего под наблюдением находилось 234 пациента (330 операций СТЭ), успех оценивали по уровню ВГД и количеству местных гипотензивных препаратов в послеоперационном периоде. Установлено, что неудачный исход трабекулэктомии наблюдался у молодых пациентов и при воспалительной глаукоме. У пациентов, которые применяли 2 или более местных гипотензивных препаратов как до операции, так и после, риск неудачи АГО и слепоты был выше. Хотя в ходе другого ретроспективного исследования при анализе 215 глаз с ПОУГ не было установлено статистически значимого влияния количества местных гипотензивных препаратов и сроков местного гипотензивного лечения на успех хирургии. При более детальном анализе установлено, что применение комбинации ББ и ингибитора карбоангидразы (ИКА) до операции повышает эффективность хирургии, тогда как использование только ББ ухудшает прогноз. Следует отметить, что негативное влияние ББ не подтвердилось статистически [49]. N. Ariturk et al. изучали влияние гипотензивных препаратов по биоптатам конъюнктивы, полученным во время АГО. В ходе патогистологического анализа при помощи световой микроскопии не выявлено патологических изменений в группе, получавшей местную гипотензивную терапию (1 препарат (ББ), 2 препарата (ББ + симпатомиметик или ББ + миотик) или 3 препарата (комбинация: ББ + симпатомиметик + миотик)) в течение 2 и 12 месяцев, а в группе, получавшей местную гипотензивную терапию более 12 месяцев наблюдалось увеличение числа лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов и фибробластов, указывающее на субконъюнктивальное воспаление [50]. Исследование биоптатов конъюнктивы и теноновой капсулы больных, находившихся на длительном лечении двумя и более препаратами, выявило значительное увеличение количества воспалительных клеток и резкое снижение бокаловидных клеток по сравнению с биоптатами, полученными от больных, прооперированных непосредственно после постановки диагноза [51].

При изучении влияния различных факторов на состояние трабекулярной сети у пациентов с ПОУГ с помощью компьютерного топографического анализа выявлено, что длительная медикаментозная терапия не влияет на просвет шлеммова канала. Длина внутренней стенки канала была значительно ниже в глазах с проведенной ранее операцией фильтрующего типа ($p=0,03$), но не в глазах, получавших большое количество местных гипотензивных

препаратов ($p=0,17$). В то же время тенденция к сокращению длины внутренней стенки шлеммова канала наблюдалась при сочетании у пациентов длительного анамнеза заболевания с высоким уровнем ВГД ($p=0,027$) [52]. Неудач СТЭ в течение 6 месяцев в обоих глазах сопровождался длительным анамнезом, большим количеством капель.

Во многих исследованиях было показано, что молодой возраст, негроидная раса и воспаление переднего сегмента достоверно ухудшают прогноз антиглаукомной хирургии. При этом представлено мало исследований по изучению успеха трабекулэктомии на парном глазу, при условии, что операция проходит стандартно и вышеупомянутые неблагоприятные факторы отсутствуют. Проспективное исследование с участием 62 пациентов, которым была проведена двусторонняя трабекулэктомия, показало, что неудач трабекулэктомии при наблюдении в течение 6 месяцев после операции был связан с более длительным анамнезом до хирургии, а также с использованием более широкого ассортимента и количества местных препаратов. Другие факторы влияли на провал трабекулэктомии только на одном глазу [53].

Согласно некоторым данным, не только длительная медикаментозная терапия, но и предшествующая лазерная трабекулопластика (ЛТП) являются факторами риска неблагоприятного исхода фильтрационной хирургии. В связи с этим группой ученых был проведен ретроспективный анализ пациентов, перенесших первичную СТЭ в течение трех ключевых периодов: до применения ББ и ЛТП (1975 и 1976 годы), после терапии ББ без применения ЛТП (1980 год) и после монотерапии ББ и ЛТП (1985 и 1986 годы). В анализ было включено 150 пациентов. Установлено, что глаза с ранее проведенной ЛТП имели меньшую вероятность успешного исхода операции (внутриглазное давление менее 21 мм рт.ст., 75% против 91% в течение одного года, $p=0,05$; 50% против 86% через пять лет, $p=0,01$). Стоит отметить, что сами авторы указывают на то, что неизвестно, действительно ли лазер оказывал негативное воздействие на последующую операцию или он просто действовал как фактор выбора при выявлении пациентов, у которых прогноз хирургии и так был бы хуже. Согласно данным авторов, предоперационное использование местного препарата не влияло на исход операции. Пациенты, перенесшие двустороннюю СТЭ, имели сходные результаты для парного глаза, несмотря на более продолжительную местную гипотензивную терапию второго глаза (в среднем 1,8 года между операциями). Интересно, что в подгруппе глаз с низким ВГД до операции (менее 21 мм рт.ст.) успех в снижении ВГД в течение первого года после хирургии был выше у 70% глаз (ВГД до операции 17,8 мм; ВГД в первый год после операции 13,3 мм рт.ст., $p=0,007$) [54].

2. Иммуноцитологические методы в прогнозировании успеха АГО

Известно, что воспалительный процесс конъюнктивы, провоцирующий субконъюнктивальный фиброз, может вызвать склерозирование и тем самым ухудшить прогноз хирургии [55]. С. Baudouin (1994) с помощью иммуноцитологических методов оценивал экспрессию маркеров воспаления в конъюнктиве. Установлено, что у пациентов, которые получали длительную местную медикаментозную терапию, экспрессия провоспалительных антигенов HLA-DR и CD23 (низкоаффинного рецептора IgE) была выше. При этом взаимосвязи с конкретным гипотензивным препаратом или их комбинациями выявлено не было [56]. В более позднем гистологическом исследовании тот же автор (2002) определял выраженность воспаления в эпителии конъюнктивы посредством импрессионной цитологии и выяснил, что инстилляцией НПВС подавляют воспалительный процесс в предоперационном периоде (снижается экспрессия человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR), но корреляции с частотой успешных исходов хирургии выявлено не было [57]. По данным S. Hong (2006), местная гипотензивная терапия обуславливает увеличение численности клеток, подвергшихся метаплазии [58]. При наблюдении 30 пациентов после проведенной АГО и предшествующей ей длительной местной гипотензивной терапии установлено, что воспалительные факторы во влаге передней камеры и конъюнктиве (IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли (TNF- α) и IL-12, HLA-DR) были повышены. При сроке наблюдения 3 месяца отмечено, что неудача АГО сопровождалась высоким уровнем TNF- α и IL-6, в то время как уровень HLA-DR не влиял на успех хирургии. Исследователями был сделан вывод, что именно высокий уровень TNF- α и IL-6 во внутриглазной жидкости (ВГЖ) может поддерживать воспаление после операции, тем самым ухудшая прогноз хирургии [59]. В дальнейшем (2014) при длительном послеоперационном наблюдении (24 месяца, 28 глаз) подтверждено, что уровень маркера воспаления HLA-DR и количество нейтрофилов не влияют на успех СТЭ [60]. Было выявлено, что у пациентов, получавших местную гипотензивную терапию, уровень экспрессии HLA-DR был значимо выше как до операции, так и через 6 месяцев после; что, по мнению авторов, указывает на высокую вероятность фиброзных изменений в зоне операции [61]. В то время как в работе, посвящённой изучению содержащихся в слезе цитокинов, установлено, что у пациентов, получавших местную гипотензивную терапию, наблюдался высокий уровень медиаторов воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, MCP-1). Чем дольше пациенты получали местные гипотензивные капли, содержащие бензалкония хлорид (БАХ),

тем выше был уровень MCP-1. Также отмечено, что чем выше был уровень MCP-1, тем хуже был успех операции. Но связи между количеством местных гипотензивных препаратов и риском послеоперационных осложнений выявлено не было, а на успех СТЭ влияли именно сроки местной терапии (БАХ-содержащей), а не количество капель [62].

В ходе ряда исследований была дана оценка гистологических изменений конъюнктивы вокруг фильтрационной подушки. Так, по данным M. Shield (1993), конъюнктивальный эпителий имеет нерегулярную толщину и содержит множество внутриэпителиальных микрокист [63]. Сообщается также о так называемом спонгиозе эпителия конъюнктивы, при котором между эпителиальными клетками чётко визуализируются свободные пространства [64] и водянистая влага может проходить через конъюнктиву. Поэтому микрокисты рассматривали в качестве благоприятного прогностического фактора для хорошего функционирования фильтрационной подушки, поскольку предполагали, что они могут играть роль каналов для пассажа водянистой влаги [65-67]. В дальнейшем при помощи 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 прокрашиваются 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 минимальна. Следовательно отсутствие бокаловидных клеток и/или микрокист является прогностическим фактором неудачного исхода фистулизирующей хирургии [68].

3. Роль анти-VEGF в прогнозе АГО

Установлено, что в процессах постоперационного заживления раны при хирургии глаукомы играет роль и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). В частности, доказана эффективность анти-VEGF терапии в снижении процесса избыточного рубцевания после АГО [69]. В 2013 году группа ученых при изучении соотношения уровня HLA-DR с размером фильтрационной подушки установила, что уровень HLA-DR и воспалительных клеток в глазах с успешной и провальной АГО не отличался. Кроме того, не выявлено разницы в успехе хирургии при приеме местных гипотензивных препаратов, стероидов

и предшествующей АГО. Успех СТЭ зависел от степени васкуляризации п/о подушечки, но не от уровня маркеров воспаления. Авторы связывают наличие субклинического воспаления непосредственно с хирургической манипуляцией и формированием альтернативных путей оттока ВГЖ [70].

4. Влияние консерванта в составе местных гипотензивных препаратов на успех АГО

БАХ относится к группе антисептических лекарственных средств и присутствует в 80% глазных капель, в качестве консерванта применяется в офтальмологии с 40-х годов. Благодаря его наличию возможно использование глазных капель в течение 1 месяца после вскрытия. Однако БАХ приводит к увеличению межклеточного пространства, накапливается в клетках эпителия за первые 48 часов, при том что период его полувыведения составляет 20 часов. Таким образом, у пациентов, инстиллирующих капли более 1 раза в день, БАХ в структурах глазной поверхности присутствует постоянно, оказывая токсический эффект [71].

Существует большое количество данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии консерванта в составе капель на состояние глазной поверхности, доказано, что их длительное применение приводит к гистологическим изменениям конъюнктивы (повышается количество и активность лимфоцитов, моноцитов, фибробластов и бокаловидных клеток). Подтверждено, что эти изменения могут способствовать развитию рубцевания фильтрационной подушки [71] и снижать успех трабекулэктомии [72]. Ретроспективное исследование с участием 26 пациентов с глаукомой, перенесших трабекулэктомию, показало, что используемая в настоящее время предоперационная подготовка [73] имеет ряд потенциальных недостатков [74, 75].

При исследовании биоптатов конъюнктивы пациентов, применявших длительные (более 3 лет) инстилляции нескольких гипотензивных препаратов, получены разнородные данные. Одни авторы считают, что местная гипотензивная терапия не приводит к воспалению и фиброзу конъюнктивы [76]. Другие в ходе исследований показали, что консерванты способны вызывать кератинизацию эпителия конъюнктивы и инфильтрацию области лимба и стромы воспалительными клетками (лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками и фибробластами), что влияет на течение послеоперационного периода, приводя к рубцеванию и снижению успеха операции [77, 78]. Так, например, закапывание в течение 6 месяцев ББ (метипранолола), содержащего БАХ, привело к активации субэпителиальных фибробластов, накоплению коллагена и утолщению базальной мембраны конъюнктивы. Эти эффекты отсутствовали при использовании ББ без консерванта [79]. Исследование с применением

иммуногистохимического анализа показало, что длительные инстилляции (10 недель) латанопроста и бримонидина приводят к статистически значимому увеличению фибробластов по сравнению с группой контроля (инстилляции солевого раствора) [80]. А при анализе реакции со стороны лимфоидной ткани установлено, что инстилляции БАХ-содержащих капель сопровождались воспалительной клеточной инфильтрацией интрафолликулярных слоев [81]. Ингибирующее влияние БАХ (как отдельно, так и в составе аналогов простагландинов) на рост и пролиферацию культуры фибробластов теноновой капсулы и конъюнктивы человека проявлялось признаками апоптоза и имело дозозависимый эффект (было наименьшим под влиянием бесконсервантного тафлупроста и травопроста с поликвадом), подавление клеток сохранялось даже после периода «покоя», что указывает на его необратимость. Тогда как увеличение количества воспалительных клеток и фибробластов после длительной местной гипотензивной терапии авторы связывают с хроническим воспалением вследствие раздражающего воздействия капель [82, 83]. С. Voimer и С.М. Birt в ходе ретроспективного исследования изучали, как влияет БАХ на успех СТЭ, путем подсчета количества капель, содержащих БАХ, которые пациент получает за день (с поправкой на различные концентрации БАХ в разных препаратах). Они установили, что пациенты с большим числом капель в день и большим содержанием БАХ имели более высокий риск неудачи СТЭ в раннем послеоперационном периоде [84]. В дальнейшем при сравнении двух подходов: применение до операции фиксированной комбинации дорзоламид/тимолол без консерванта и периода «покоя» (дексаметазон местно и ацетазоламид внутрь) в течение месяца перед операцией — не было установлено статистически значимой разницы в успехе выполненной СТЭ (-8,12 по сравнению с -8,30 мм рт.ст. (разница 0,18; 95% ДИ от -1,91 до 2,26, $p=0,8662$). Похожие результаты были получены и через шесть месяцев после проведения хирургии (-9,13 против -9,06 мм рт.ст.; $p=0,9401$). В обеих группах не было различий по размеру фильтрационной подушки, числу введения 5-фторурацила (5-ФУ), нидлингов. Таким образом, был сделан вывод, что фиксированная комбинация дорзоламид/тимолол, не содержащая консервант, по безопасности сравнима с ацетазоламидом и местными стероидами [85]. В ходе морфологического исследования биоптатов конъюнктивы пациентов, получавших тафлупрост без консерванта и латанопрост и травопрост, содержащих БАХ, сохранность структуры конъюнктивы наблюдалась в случае бесконсервантной терапии [86]. В настоящее время нет однозначно достоверных данных, что БАХ в составе капель влияет на успех фильтрационной хирургии. Но для тех пациентов, которым с высокой долей вероятности

потребуется хирургия, рекомендуют уменьшать воздействие как местных препаратов, так и консервантов в их составе. Должно ли это быть в форме более ранней операции или периода «вымывания» до операции, еще предстоит выяснить. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, особенно в свете появления менее инвазивных вариантов хирургических вмешательств [87].

5. Влияние аналогов простагландинов (ПГ) на АГО

Для изучения влияния ПГ на успех АГО в Германии провели сравнительное исследование парных глаз. Один из глаз пациентов был прооперирован без предварительного гипотензивного лечения, а другой — после терапии латанопростом в течение 6 месяцев. Дальнейшее наблюдение показало одинаковый послеоперационный гипотензивный успех в обеих группах на протяжении нескольких лет, хотя средняя дельта ВГД (разница максимального предоперационного и среднего послеоперационного ВГД) в группе, получавшей латанопрост, была меньше, что указывает на тенденцию к повышению послеоперационного ВГД в группе, получавшей лечение до операции [88]. При сравнении влияния местной гипотензивной терапии установлено, что латанопрост, в отличие от тимолола и пилокарпина, стимулировал высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов из фибробластов (IL-6, IL-8, MCP-1, HTF). Такие эффекты, по мнению исследователей, могли повлиять на образование рубцов конъюнктивы после АГО [89]. В другом исследовании обнаружено, что ПГ индуцируют инфильтрацию

придаточного аппарата глаза макрофагами, что может быть связано как непосредственно с самим веществом, так и с дополнительными компонентами в составе препаратов [90]. Стоит отметить, что такие часто встречающиеся побочные эффекты ПГ, как, например, орбитопатия, не связаны с дополнительными компонентами и консервантами в их составе [91]. Исследование, проведенное в Японии (2016), установило, что у пациентов без признаков орбитопатии (вызванной применением ПГ до операции) исход трабекуэктомии был лучше, чем у пациентов с орбитопатией [92].

В заключение необходимо отметить, что на настоящий момент не установлено, какая схема гипотензивной терапии и в сочетании с какими факторами риска достоверно ухудшает прогноз АГО. Однако назначая местную терапию следует помнить, что использование большого количества режимов с сочетанием 2 или 3 (а зачастую и более) препаратов, пренебрежение к препаратам без консерванта приводит к ухудшению прогноза будущей зачастую неизбежной хирургии. Есть данные, согласно которым хирургию чаще всего выполняют через 3-4 года с момента обнаружения болезни, в качестве 3-4 режима терапии (т.е. после неоднократной смены монотерапевтических и комбинированных вариантов лечения) [93]. Возможно, следует пересмотреть традиционные алгоритмы лечения и в случае ожидаемой высокой продолжительности жизни в качестве первого режима использовать хирургию (например, минимально инвазивные хирургические методы), поскольку только в этом случае гарантирован наибольший срок «работы» операции у пациента.

Литература

1. Berdeaux G., Lafuma A., Robert J., Salmon J. Treatment persistence and cost-effectiveness of latanoprost/latanoprost-timolol, bimatoprost/bimatoprost-timolol and travoprost/travoprost-timolol in glaucoma: an analysis based on the United Kingdom general practitioner research database. *Clinical Ophthalmology*. 2011; 5:361-367. doi: 10.2147/oph.s16888
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.016
3. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268-79. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
4. Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J. et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R) guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):41-111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053
5. Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(12):6470
6. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015; 3:111-122.
7. Tsai J.C. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology*. 2009; 116:30-36. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.024

References

1. Berdeaux G., Lafuma A., Robert J., Salmon J. Treatment persistence and cost-effectiveness of latanoprost/latanoprost-timolol, bimatoprost/bimatoprost-timolol and travoprost/travoprost-timolol in glaucoma: an analysis based on the United Kingdom general practitioner research database. *Clinical Ophthalmology*. 2011; 5:361-367. doi: 10.2147/oph.s16888
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.016
3. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268-79. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
4. Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J. et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R) guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):41-111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053
5. Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(12):6470
6. Abyшева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ. Clin Ophthalmol*. 2015; 3:111-122. (In Russ.).
7. Tsai J.C. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology*. 2009; 116:30-36. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.024

8. Newman-Casey P.A., Robin A.L., Blachley T. et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology*. 2015; 122(7):1308-1316. doi:10.1016/j.ophtha.2015.03.026
9. Baudouin C., Labbe A., Liang H. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retinal Eye Res*. 2010; 29(4): 312-324. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
10. Coleman A.L. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53:2491. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
11. Ang G.S., Varga Z., Shaarawy T. Postoperative infection in penetrating versus non-penetrating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(12):1571-1576. doi:10.1136/bjo.2009.163923
12. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66(4):673-679. doi:10.1016/0002-9394(68) 91288-9
13. Sharifipour F., Yazdani S., Asadi M. et al. Modified deep sclerectomy for the surgical treatment of glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019; 14(2):144-150. doi:10.4103/jovr.jovr_228_17
14. Lama P.J., Fechtner R.D. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48(3):314-346. doi:10.1016/s0039-6257(03)00038-9
15. Broadway C., Chang L.P. Trabeculectomy. Risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001; 10(3): 237-249. doi:10.1097/00061198-200106000-00017
16. Landers J., Martin K., Sarkies N. et al. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 2012; 119(4): 694-702. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.043
17. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd edition. Savona, Italy Editrice Dogma; 2008.
18. 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; 10(4):41-47. doi:10.17816/OV10441-47
19. Ellis J.S., Paull D.J., Dhingra S. et al. Growth factors and ocular scarring. *Eur Ophthalmic Rev*. 2009; 3(2):58-63.
20. Kim H.Y., Egbert P.R., Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil vs mitomycin C in West Africa. *J Glaucoma*. 2008; 17:578-583. doi:10.1097/ijg.0b013e31816b304a
21. Parul I., Aparna R. Ocular surface changes with long-term topical antiglaucoma medications. *J Curr Glaucoma Practice*. 2009; 3(3):19-26. doi:10.5005/jp-journals-10008-1061
22. Fraunfelder F.W., Fraunfelder F.T., Chambers W.A. Drug-induced ocular side effects: clinical ocular toxicology E-Book. *Elsevier Health Sciences*. 2014; 221-225.
23. Pieragostino D., Bucci S., Agnifili L. et al. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Mol BioSyst*. 2012; 8(4):1017-1028. doi:10.1039/c1mb05357d
24. Romero-Díaz de León L., Morales-León J.-E., Ledesma-Gil J., Navas A. Conjunctival and corneal sensitivity in patients under topical antiglaucoma treatment. *International Ophthalmology*. 2015; 36(3):299-303. doi:10.1007/s10792-015-0115-1
25. Wu N., Chen Y., Yu X. et al. Changes in Corneal Biomechanical Properties after Long-Term Topical Prostaglandin Therapy. *PLoS One*. 2016; 17;11(5):e0155527. doi: 10.1371/journal.pone.0155527
26. Singh R., Joseph A., Umapathy T. et al. Impression cytology of the ocular surface. *Brit J Ophthalmol*. 2005; 89:1655-1659. doi:10.1136/bjo.2005.073916
27. Baratz K.H., Nau C.B., Winter E.J. et al. Effects of Glaucoma Medications on Corneal Endothelium, Keratocytes, and Subbasal Nerves Among Participants in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Clin Sci*. 2006; 25(9):1046-1052. doi:10.1097/01.ico.0000230499.07273.c5
28. Janson B.J., Alward W.L., Kwon Y.H. et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: A review. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63(4):500-506. doi:10.1016/j.survophthal.2017.11.002
29. Zhu W., Kong X., Xu J., Sun X. Effects of Long-Term Antiglaucoma Eye Drops on Conjunctival Structures: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *J Ophthalmol*. 2015:1-7. doi:10.1155/2015/165475
30. Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V. et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmologica*. 2013; 91(5):397-405. doi:10.1111/aos.12131
31. Mocan M.C., Uzunozmanoglu E., Kocabeyoglu S. et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J Glaucoma*. 2016; 25(9):770-774. doi: 10.1097/IJG.0000000000000495
8. Newman-Casey P.A., Robin A.L., Blachley T. et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology*. 2015; 122(7):1308-1316. doi:10.1016/j.ophtha.2015.03.026
9. Baudouin C., Labbe A., Liang H. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retinal Eye Res*. 2010; 29(4): 312-324. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
10. Coleman A.L. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53:2491. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
11. Ang G.S., Varga Z., Shaarawy T. Postoperative infection in penetrating versus non-penetrating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(12):1571-1576. doi:10.1136/bjo.2009.163923
12. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66(4):673-679. doi:10.1016/0002-9394(68) 91288-9
13. Sharifipour F., Yazdani S., Asadi M. et al. Modified deep sclerectomy for the surgical treatment of glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019; 14(2):144-150. doi:10.4103/jovr.jovr_228_17
14. Lama P.J., Fechtner R.D. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48(3):314-346. doi:10.1016/s0039-6257(03)00038-9
15. Broadway C., Chang L.P. Trabeculectomy. Risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001; 10(3): 237-249. doi:10.1097/00061198-200106000-00017
16. Landers J., Martin K., Sarkies N. et al. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 2012; 119(4): 694-702. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.043
17. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd edition. Savona, Italy Editrice Dogma; 2008.
18. Petrov S.Yu., Lovpache Dzh.N., Loskutov I.A., Safronova D.M. The influence of local IOP-lowering therapy on the anterior segment tissues and outcome of glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology J*. 2017; 10(4):41-47. doi:10.17816/OV10441-47. (In Russ.).
19. Ellis J.S., Paull D.J., Dhingra S. et al. Growth factors and ocular scarring. *Eur Ophthalmic Rev*. 2009; 3(2):58-63.
20. Kim H.Y., Egbert P.R., Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil vs mitomycin C in West Africa. *J Glaucoma*. 2008; 17:578-583. doi:10.1097/ijg.0b013e31816b304a
21. Parul I., Aparna R. Ocular surface changes with long-term topical antiglaucoma medications. *J Curr Glaucoma Practice*. 2009; 3(3):19-26. doi:10.5005/jp-journals-10008-1061
22. Fraunfelder F.W., Fraunfelder F.T., Chambers W.A. Drug-induced ocular side effects: clinical ocular toxicology E-Book. *Elsevier Health Sciences*. 2014; 221-225.
23. Pieragostino D., Bucci S., Agnifili L. et al. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Mol BioSyst*. 2012; 8(4):1017-1028. doi:10.1039/c1mb05357d
24. Romero-Díaz de León L., Morales-León J.-E., Ledesma-Gil J., Navas A. Conjunctival and corneal sensitivity in patients under topical antiglaucoma treatment. *International Ophthalmology*. 2015; 36(3):299-303. doi:10.1007/s10792-015-0115-1
25. Wu N., Chen Y., Yu X. et al. Changes in Corneal Biomechanical Properties after Long-Term Topical Prostaglandin Therapy. *PLoS One*. 2016; 17;11(5):e0155527. doi: 10.1371/journal.pone.0155527
26. Singh R., Joseph A., Umapathy T. et al. Impression cytology of the ocular surface. *Brit J Ophthalmol*. 2005; 89:1655-1659. doi:10.1136/bjo.2005.073916
27. Baratz K.H., Nau C.B., Winter E.J. et al. Effects of Glaucoma Medications on Corneal Endothelium, Keratocytes, and Subbasal Nerves Among Participants in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Clin Sci*. 2006; 25(9):1046-1052. doi:10.1097/01.ico.0000230499.07273.c5
28. Janson B.J., Alward W.L., Kwon Y.H. et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: A review. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63(4):500-506. doi:10.1016/j.survophthal.2017.11.002
29. Zhu W., Kong X., Xu J., Sun X. Effects of Long-Term Antiglaucoma Eye Drops on Conjunctival Structures: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *J Ophthalmol*. 2015:1-7. doi:10.1155/2015/165475
30. Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V. et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmologica*. 2013; 91(5):397-405. doi:10.1111/aos.12131
31. Mocan M.C., Uzunozmanoglu E., Kocabeyoglu S. et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J Glaucoma*. 2016; 25(9):770-774. doi: 10.1097/IJG.0000000000000495

32. Lee T.H., Sung M.S., Heo H., Park S.W. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2018; 31;13(1):e0191398. doi:10.1371/journal.pone.0191398
33. 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. doi:10.1177/112067210701700311
34. Pisella P.J., 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. doi:10.1136/bjo.86.4.418
35. Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008; 17(5):350-355. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f
36. 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
37. Chandrasekaran S., Cumming R.G., Rochtchina E., Mitchell P. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications, and 5-year incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2009; 113(3):417-424. doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.050
38. Schwab I.R., Linberg J.V., Gioia V.M. 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
39. Thorne J.E., Anhalt G.J., Jabs D.A. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004; 111(1):45-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.03.001
40. Lavin M.J., Wormald R.P., Migdal C.S., Hitchings R.A. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmology*. 1990; 108(11):1543-1548. doi:10.1001/archophth.1990.01070130045027
41. Краснов М.М., Зянгинова Г.Г., Шмырева В.Ф., Акберова С.И. Клинико-морфологические характеристики микроциркуляции конъюнктивы и радужки при открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 1993; 109(5):7-10.
42. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmology*. 1994; 112(11):1437-1445. doi:10.1001/archophth.1994.01090230051020
43. Broadway D.C., Grierson I., Stürmer J. et al. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Ophthalmology*. 1996; 114(3):262-267. doi:10.1001/archophth.1996.01100130258004
44. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmology*. 1994; 112:1446-1454. doi:10.1001/archophth.1994.01090230060021
45. Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001; 10(3):237-249. doi:10.1097/00061198-200106000-00017
46. 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; 117:1324-1330. doi:10.1016/j.ophtha.2009.11.038
47. Detry-Morel M., Boschi A., Sempoux P. et al. Effect of local medications on intraocular pressure control following trabeculectomy. *Bull Soc Belge Ophthalmology*. 1995. 259:135-141.
48. Knappe R.M., Hodapp E.A., Parrish R.K. Trabeculectomy outcomes. *Ophthalmology*. 2012; 119(12):2650-2651. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.071
49. Öztürk Z.K., Öztürk C., Bayraktar S. et al. Does the use of preoperative antiglaucoma medications influence trabeculectomy success? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30:554-558. doi:10.1089/jop.2014
50. Aritürk N., Oge I., Baris S. et al. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. *Int Ophthalmol*. 1997; 20 (1-3):57-62. doi:10.1007/bf00212947
51. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005; 16 (2):114-121.
52. Dietlein T.S., Lüke C., Jacobi P.C., Krieglstein G.K. Individual factors influencing trabecular morphology in glaucoma patients undergoing filtration surgery. *J Glaucoma*. 2002; 11(3):197-202. doi:10.1097/00061198-200206000-00006
53. Sanders R., Sturrock S., Young J.D. Trabeculectomy in the second eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996; 74(2):163-165. doi:10.1111/j.1600-0420.1996.tb00063.x
52. Lee T.H., Sung M.S., Heo H., Park S.W. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2018; 31;13(1):e0191398. doi:10.1371/journal.pone.0191398
53. 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. doi:10.1177/112067210701700311
54. Pisella P.J., 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. doi:10.1136/bjo.86.4.418
55. Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008; 17(5):350-355. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f
56. 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
57. Chandrasekaran S., Cumming R.G., Rochtchina E., Mitchell P. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications, and 5-year incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2009; 113(3):417-424. doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.050
58. Schwab I.R., Linberg J.V., Gioia V.M. 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
59. Thorne J.E., Anhalt G.J., Jabs D.A. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004; 111(1):45-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.03.001
60. Lavin M.J., Wormald R.P., Migdal C.S., Hitchings R.A. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmology*. 1990; 108(11):1543-1548. doi:10.1001/archophth.1990.01070130045027
61. Krasnov M.M., Ziangirova G.G., Shmyreva V.F., Akberova S.I. Clinical and morphological characteristics of conjunctival and iris microcirculation in open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 1993; 109(5): 7-10. (In Russ.).
62. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmology*. 1994; 112(11):1437-1445. doi:10.1001/archophth.1994.01090230051020
63. Broadway D.C., Grierson I., Stürmer J. et al. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Ophthalmology*. 1996; 114(3):262-267. doi:10.1001/archophth.1996.01100130258004
64. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmology*. 1994; 112:1446-1454. doi:10.1001/archophth.1994.01090230060021
65. Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001; 10(3):237-249. doi:10.1097/00061198-200106000-00017
66. 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; 117:1324-1330. doi:10.1016/j.ophtha.2009.11.038
67. Detry-Morel M., Boschi A., Sempoux P. et al. Effect of local medications on intraocular pressure control following trabeculectomy. *Bull Soc Belge Ophthalmology*. 1995. 259:135-141.
68. Knappe R.M., Hodapp E.A., Parrish R.K. Trabeculectomy outcomes. *Ophthalmology*. 2012; 119(12):2650-2651. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.071
69. Öztürk Z.K., Öztürk C., Bayraktar S. et al. Does the use of preoperative antiglaucoma medications influence trabeculectomy success? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30:554-558. doi:10.1089/jop.2014
70. Aritürk N., Oge I., Baris S. et al. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. *Int Ophthalmol*. 1997; 20 (1-3):57-62. doi:10.1007/bf00212947
71. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005; 16 (2):114-121.
72. Dietlein T.S., Lüke C., Jacobi P.C., Krieglstein G.K. Individual factors influencing trabecular morphology in glaucoma patients undergoing filtration surgery. *J Glaucoma*. 2002; 11(3):197-202. doi:10.1097/00061198-200206000-00006
73. Sanders R., Sturrock S., Young J.D. Trabeculectomy in the second eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996; 74(2):163-165. doi:10.1111/j.1600-0420.1996.tb00063.x

54. Johnson D.H., Yoshikawa K., Brubaker R.F., Hodge D.O. The effect of long-term medical therapy on the outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol.* 1998; 15;117(2):139-148. doi:10.1016/s0002-9394(14)73068-5
55. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol.* 2017; 59:67-79. doi: 10.1159/000458487
56. 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. doi:10.1016/s0161-6420(94)31322-4
57. Baudouin C., Nordmann J.P., Denis P. et al. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol.* 2002; 240(11):929-935. doi:10.1007/s00417-002-0581-9
58. Hong S., Lee C.S., Seo K.Y. et al. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):185-186. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.056
59. Cvenkel B., Kopitar A.N., Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators of Inflammation.* 2010; 2010:1-7. doi:10.1155/2010/939602
60. Furtado J.M., Paula J.S., Soares E.G. et al. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22(3):183-188. doi:10.3109/09273948.2013.844263
61. Ihan A., Cvenkel B. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in glaucoma patients and its influence on the outcome of filtration surgery. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84(6):648-650. doi:10.1136/bjo.84.6.648
62. Chong R.S., Jiang Y.Z., Boey P.Y. et al. Tear cytokine profile in medicated glaucoma patients: effect of monocyte chemoattractant protein 1 on early posttrabeculectomy outcome. *Ophthalmology.* 2010; 117:2353-2358. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.064
63. Shields M.B., Scroggs M.W., Sloop C.M., Simmons R.B. 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
64. Powers T.P., Stewart W.C., Stroman G.A. Ultrastructural features of filtration blebs with different clinical appearances. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996; 27(9):790-794.
65. Picht G., Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998; 9(2):2-8. doi:10.1097/00055735-199804000-00002
66. Sacu S., Rainer G., Findl O. et al. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma.* 2003; 12(5):430-435. doi:10.1097/00061198-200310000-00006
67. Vesti E. Filtering blebs: follow up of trabeculectomy. *Ophthalmic Surgery.* 1993; 24(4):249-255.
68. 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
69. Stalmans I. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and modulation of wound healing after glaucoma surgery. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België.* 2010; 72(1-2):41-53.
70. Cvenkel B., Kopitar A.N., Ihan A. Correlation between filtering bleb morphology, expression of inflammatory marker HLA-DR by ocular surface, and outcome of trabeculectomy. *J Glaucoma.* 2013; 22(1):15-20. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182254051
71. Zhang X., Vadoothker S., Munir W.M., Saeedi O. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens.* 2019; 45(1):11-18. doi: 10.1097/ICL.0000000000000544
72. Longstaff S., Wormald R.P., Mazover A., Hitchings R.A. Glaucoma triple procedures: efficacy of intraocular pressure control and visual outcome. *Ophthalmic Surg.* 1990; 21(11):786-793.
73. Klink T., Grehn F. Modern filtration surgery. *Der Ophthalmologe.* 2013; 110(4):299-305. doi:10.1007/s00347-012-2710-0
74. Leibowitz H.M., Bartlett J.D., Rich R. et al. Intraocular pressure-raising potential of 1.0% rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114 (8):933-937. doi:10.1001/archophth.1996.01100140141005
75. Fairbairn W.D., Thorson J.C. Fluorometholone. Anti-inflammatory and intraocular pressure effects. *Arch Ophthalmol.* 1971; 86(2):138-141. doi:10.1001/archophth.1971.01000010140004
54. Johnson D.H., Yoshikawa K., Brubaker R.F., Hodge D.O. The effect of long-term medical therapy on the outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol.* 1998; 15;117(2):139-148. doi:10.1016/s0002-9394(14)73068-5
55. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol.* 2017; 59:67-79. doi: 10.1159/000458487
56. 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. doi:10.1016/s0161-6420(94)31322-4
57. Baudouin C., Nordmann J.P., Denis P. et al. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol.* 2002; 240(11):929-935. doi:10.1007/s00417-002-0581-9
58. Hong S., Lee C.S., Seo K.Y. et al. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):185-186. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.056
59. Cvenkel B., Kopitar A.N., Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators of Inflammation.* 2010; 2010:1-7. doi:10.1155/2010/939602
60. Furtado J.M., Paula J.S., Soares E.G. et al. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22(3):183-188. doi:10.3109/09273948.2013.844263
61. Ihan A., Cvenkel B. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in glaucoma patients and its influence on the outcome of filtration surgery. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84(6):648-650. doi:10.1136/bjo.84.6.648
62. Chong R.S., Jiang Y.Z., Boey P.Y. et al. Tear cytokine profile in medicated glaucoma patients: effect of monocyte chemoattractant protein 1 on early posttrabeculectomy outcome. *Ophthalmology.* 2010; 117:2353-2358. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.064
63. Shields M.B., Scroggs M.W., Sloop C.M., Simmons R.B. 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
64. Powers T.P., Stewart W.C., Stroman G.A. Ultrastructural features of filtration blebs with different clinical appearances. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996; 27(9):790-794.
65. Picht G., Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998; 9(2):2-8. doi:10.1097/00055735-199804000-00002
66. Sacu S., Rainer G., Findl O. et al. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma.* 2003; 12(5):430-435. doi:10.1097/00061198-200310000-00006
67. Vesti E. Filtering blebs: follow up of trabeculectomy. *Ophthalmic Surgery.* 1993; 24(4):249-255.
68. 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
69. Stalmans I. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and modulation of wound healing after glaucoma surgery. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België.* 2010; 72(1-2):41-53.
70. Cvenkel B., Kopitar A.N., Ihan A. Correlation between filtering bleb morphology, expression of inflammatory marker HLA-DR by ocular surface, and outcome of trabeculectomy. *J Glaucoma.* 2013; 22(1):15-20. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182254051
71. Zhang X., Vadoothker S., Munir W.M., Saeedi O. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens.* 2019; 45(1):11-18. doi: 10.1097/ICL.0000000000000544
72. Longstaff S., Wormald R.P., Mazover A., Hitchings R.A. Glaucoma triple procedures: efficacy of intraocular pressure control and visual outcome. *Ophthalmic Surg.* 1990; 21(11):786-793.
73. Klink T., Grehn F. Modern filtration surgery. *Der Ophthalmologe.* 2013; 110(4):299-305. doi:10.1007/s00347-012-2710-0
74. Leibowitz H.M., Bartlett J.D., Rich R. et al. Intraocular pressure-raising potential of 1.0% rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114 (8):933-937. doi:10.1001/archophth.1996.01100140141005
75. Fairbairn W.D., Thorson J.C. Fluorometholone. Anti-inflammatory and intraocular pressure effects. *Arch Ophthalmol.* 1971; 86(2):138-141. doi:10.1001/archophth.1971.01000010140004

76. Baun O., Heegaard S., Kessing S.V., Prause J.U. The morphology of conjunctiva after long-term topical anti-glaucoma treatment. A quantitative analysis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2009; 73(3):242–245. doi:/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00276.x
77. Francis B.A., Du L.T., Najafi K. et al. Histopathologic features of conjunctival filtering blebs. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123 (2):166–170. doi:10.1001/archophth.123.2.166
78. Nenciu A., Stefan C., Ardelean C. Structural and immunohistochemical changes of conjunctiva induced by topical glaucoma medication. *Oftalmologia.* 2004; 48(1):35–42.
79. Malesiński R., Bakunowicz-Lazarczyk A., Wysocka J. The role of chemokines CCL3/ MIP-1 alpha and CCL4/ MIP-1 beta in pathogenesis of dry eye syndrome. *Klin Oczna.* 2008; 110(7–9):277–279.
80. Lark K.K., Pasha A.S., Yan X., Edward D.P. The effect of latanoprost and brimonidine on rabbit subconjunctival fibroblasts. *J Glaucoma.* 1999; 8(1):72–76. doi:10.1097/00061198-199902000-000
81. Liang H., Baudouin C., Labbe A. et al. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preservative in rabbit acute toxicity study. *PLoS One.* 2012; 7(3):e.33913. doi:10.1371/journal.pone.0033913
82. Kim E.J., Kim Y.H., Kang S.H., Lee K.W., Park Y.J. In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells. *Korean J Ophthalmol.* 2013; 27(6):446–453. doi:10.3341/kjo.2013.27.6.446
83. Brasnu E., Brignole-Baudouin F., Riancho L. et al. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res.* 2008; 33(4):303–312. doi:10.1080/02713680801971857
84. Boimer C., Birt C.M. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma.* 2013; 22(9):730–745. doi:10.1097/jig.0b013e31825af67
85. Lorenz K., Wasielica-Poslednik J., Bell K. et al. Efficacy and safety of preoperative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma. *PLoS ONE.* 2017; 12(2): e0171636. doi:10.1371/journal.pone.0171636
86. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома.* 2014; 4:13–22.
87. Steven D.W., Alaghband P., Lim K.S. Preservatives in glaucoma medication. *Brit J Ophthalmol.* 2018; 102:1497–1503. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311544
88. Berry M., Pult H., Purslow C., Murphy P.J. Mucins and ocular signs in symptomatic and asymptomatic contact lens wear. *Optom Vis Sci.* 2008; 85(10):930–938. doi:10.1097/oxp.0b013e318188896b
89. Liu Y., Liu Y., Xu D., Li J. Latanoprost-induced cytokine and chemokine release from human tenon's capsule fibroblasts: role of MAPK and NF-κB signaling pathways. *J Glaucoma.* 2015;24(9):635–641. doi: 10.1097/IJG.0000000000000140
90. Trzeciecka A., Paterno J.J., Toropainen E. et al. Long-term topical application of preservative-free prostaglandin analogues evokes macrophage infiltration in the ocular adnexa. *Eur J Pharmacol.* 2016; 788:12–20. doi:10.1016/j.ejphar.2016
91. Kucukcilioglu M., Bayer A., Uysal Y. et al. Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 42:126–31. doi:10.1111/ceo.12163
92. Miki T., Naito T., Fujiwara M. et al. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One.* 2017; 12:e0181550. doi:10.1371/journal.pone.0181550
93. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(2):19–35.
76. Baun O., Heegaard S., Kessing S.V., Prause J.U. The morphology of conjunctiva after long-term topical anti-glaucoma treatment. A quantitative analysis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2009; 73(3):242–245. doi:/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00276.x
77. Francis B.A., Du L.T., Najafi K. et al. Histopathologic features of conjunctival filtering blebs. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123 (2):166–170. doi:10.1001/archophth.123.2.166
78. Nenciu A., Stefan C., Ardelean C. Structural and immunohistochemical changes of conjunctiva induced by topical glaucoma medication. *Oftalmologia.* 2004; 48(1):35–42.
79. Malesiński R., Bakunowicz-Lazarczyk A., Wysocka J. The role of chemokines CCL3/ MIP-1 alpha and CCL4/ MIP-1 beta in pathogenesis of dry eye syndrome. *Klin Oczna.* 2008; 110(7–9):277–279.
80. Lark K.K., Pasha A.S., Yan X., Edward D.P. The effect of latanoprost and brimonidine on rabbit subconjunctival fibroblasts. *J Glaucoma.* 1999; 8(1):72–76. doi:10.1097/00061198-199902000-000
81. Liang H., Baudouin C., Labbe A. et al. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preservative in rabbit acute toxicity study. *PLoS One.* 2012; 7(3):e.33913. doi:10.1371/journal.pone.0033913
82. Kim E.J., Kim Y.H., Kang S.H., Lee K.W., Park Y.J. In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells. *Korean J Ophthalmol.* 2013; 27(6):446–453. doi:10.3341/kjo.2013.27.6.446
83. Brasnu E., Brignole-Baudouin F., Riancho L. et al. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res.* 2008; 33(4):303–312. doi:10.1080/02713680801971857
84. Boimer C., Birt C.M. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma.* 2013; 22(9):730–745. doi:10.1097/jig.0b013e31825af67
85. Lorenz K., Wasielica-Poslednik J., Bell K. et al. Efficacy and safety of preoperative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma. *PLoS ONE.* 2017; 12(2): e0171636. doi:10.1371/journal.pone.0171636
86. Eriчев V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *National J Glaucoma.* 2014; 13(4):13–22. (In Russ.).
87. Steven D.W., Alaghband P., Lim K.S. Preservatives in glaucoma medication. *Brit J Ophthalmol.* 2018; 102:1497–1503. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311544
88. Berry M., Pult H., Purslow C., Murphy P.J. Mucins and ocular signs in symptomatic and asymptomatic contact lens wear. *Optom Vis Sci.* 2008; 85(10):930–938. doi:10.1097/oxp.0b013e318188896b
89. Liu Y., Liu Y., Xu D., Li J. Latanoprost-induced cytokine and chemokine release from human tenon's capsule fibroblasts: role of MAPK and NF-κB signaling pathways. *J Glaucoma.* 2015;24(9):635–641. doi: 10.1097/IJG.0000000000000140
90. Trzeciecka A., Paterno J.J., Toropainen E. et al. Long-term topical application of preservative-free prostaglandin analogues evokes macrophage infiltration in the ocular adnexa. *Eur J Pharmacol.* 2016; 788:12–20. doi:10.1016/j.ejphar.2016
91. Kucukcilioglu M., Bayer A., Uysal Y. et al. Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 42:126–31. doi:10.1111/ceo.12163
92. Miki T., Naito T., Fujiwara M. et al. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One.* 2017; 12:e0181550. doi:10.1371/journal.pone.0181550
93. Aбышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National J Glaucoma.* 2016; 15(2):19–35. (In Russ.).

Поступила / Received / 12.08.2019