

*на правах рукописи*

**Сафонова Дарья Максимовна**

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА VEGF (РАНИБИЗУМАБ) ДЛЯ  
ПРОФИЛАКТИКИ РЕГРЕССА ФИСТУЛИЗИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА  
ТРАБЕКУЛЭКТОМИИ**

14.01.07 – глазные болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Мамиконян Вардан Рафаелович**

**Официальные оппоненты:**

**Егоров Евгений Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой офтальмологии имени академика А.П.Нестерова лечебного факультета.

**Страхов Владимир Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой офтальмологии.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится «15» мая 2017 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Гипотензивный эффект хирургических вмешательств при глаукоме в значительной мере определяется характером и степенью рубцевания созданных путей оттока внутриглазной жидкости в раннем послеоперационном периоде (Лебедев О.И. 1993; Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С., 2010, Altintas A.G., 2012). На характер рубцевания существенное влияние оказывает степень и продолжительность воспалительного ответа на операционную травму (Зиангирова Г.Г., Шмырева В.Ф., 1987; Еричев В.П., 1998). После хирургической операции в очаге повреждения развивается классический репаративный процесс, с фазами острого воспаления, пролиферации и ремоделирования (Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., 2007). В результате комплекса этих процессов возникает гипоксия, являющаяся мощным стимулом к выработке различных изоформ эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) (Будзинская М.В., Воробьева М.В., Киселева Т.Н., 2007).

Различные изоформы VEGF оказывают влияние на процессы репарации в зоне фильтрационной подушки, стимулируя ангиогенез, способствуя образованию фибробластов, а также стимулируя проницаемость мелких кровеносных сосудов, что, в свою очередь, ведет к просачиванию белков плазмы через их стенку и формированию экстравазального фибринового геля (Kahook M.Y. et al., 2006).

На сегодняшний день наиболее распространенными методами профилактики избыточного рубцевания является субконъюнктивальное применение цитостатических препаратов и протеолитических ферментов (Sengupta S., et al, 2012; Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., 2007). До появления препаратов, способных тормозить процессы неоваскуляризации, работы по ингибированию неоангиогенеза в области фильтрационной подушки не проводились.

В последние годы было проведено несколько исследований эффективности и целесообразности применения ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов в офтальмологии, в том числе у пациентов с открытоугольной глаукомой (Lichter P.R. et al., 2001; Kahook M.Y. et al., 2006; Gheith M.E. et al., 2007). Большинство исследователей сходятся во мнении, что применение ингибиторов VEGF способно положительно влиять на хирургические результаты в раннем послеоперационном периоде (Memarzadeh F. et al., 2009; Choi J.Y. et al., 2010; How A. et al., 2010). Однако данные об эффективности их применения значительно разнятся и составляют от 21 до 92% положительных результатов (Dilraj S.G. et al., 2009; Chua B.E. et al., 2012).

Доказательная база многих проведенных экспериментальных исследований недостаточно обширна (12-18 глаз), чтобы сформировать полноценное представление об их гипотензивном эффекте и влиянии на характеристики фильтрационной зоны (Dilraj S.G. et al., 2009; Nilforushan N. et al., 2011).

На сегодняшний день также не определены показания к применению ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов после синустрабекулэктомии, нет единого мнения о методе введения, дозировке препаратов, количестве и оптимальных сроках проведения инъекций.

Вышеизложенное указывает на несомненную актуальность дальнейшего изучения целесообразности и эффективности применения антиангиогенных препаратов в хирургии глаукомы.

### **Цель**

Исследовать возможности профилактики регресса гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии и его пролонгации путем субконъюнктивальных инъекций ранибизумаба в ранние сроки после операции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

### **Задачи**

1. Оценка динамики гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии в основной группе пациентов с некомпенсированной первичной

открытоугольной глаукомой II-III стадии с субконъюнктивальным введением ранибизумаба.

2. Оценка динамики офтальмотонуса в сопоставимой с основной группой (по возрасту, стадии глаукомы, уровню внутриглазного давления и препаратам местной гипотензивной терапии) контрольной группе без применения ранибизумаба в послеоперационном периоде.

3. Сравнительная оценка эффективности применения ранибизумаба в различные сроки после синустрабекулэктомии – на вторые и седьмые сутки.

4. Изучение влияния субконъюнктивального введения ранибизумаба на характеристики фильтрационной зоны: васкуляризация конъюнктивы, наличие штопорообразно извитых сосудов, инкапсуляция подушки, наличие конъюнктивальных микрокист (критерии оценки фильтрационных подушек по Вюрцбургской классификации), а также степень гиперемии фильтрационной подушки.

5. Исследование возможного влияния применения ранибизумаба после синустрабекулэктомии на состояние эндотелия роговицы и заживление лимбального разреза конъюнктивы.

### **Научная новизна**

1. Впервые на достаточном клиническом материале проведена оценка эффективности применения ингибитора эндотелиального фактора роста сосудов – ранибизумаба – в стабилизации гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии и профилактике его регресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, проведено сравнение динамики офтальмотонуса в сопоставимой с основной группой (по полу, возрасту, стадии глаукомы, уровню внутриглазного давления и препаратам местной гипотензивной терапии) контрольной группе без применения ранибизумаба в послеоперационном периоде.

2. Впервые проведено исследование влияния субконъюнктивального введения ранибизумаба на характеристики фильтрационной зоны, а также на

заживление лимбального разреза конъюнктивы, состояние эндотелия роговицы.

3. Впервые определены оптимальные сроки применения ранибизумаба после синустрабекулэктомии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Внедрение практики субконъюнктивального введения ранибизумаба после проведения синустрабекулэктомии позволяет:

- снизить степень избыточного рубцевания в зоне операции;
- снизить выраженность сосудистой реакции в области фильтрационной подушки;
- пролонгировать гипотензивный эффект синустрабекулэктомии;
- снизить процент повторных операций, тем самым улучшив качество жизни пациентов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне проспективного контролируемого рандомизированного сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Введение ранибизумаба в область фильтрационной подушки после синустрабекулэктомии в объеме 0,05 мл (0,5 мг) на 2 и 7 сутки после вмешательства является эффективным методом профилактики регресса гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии в срок наблюдения до 1 года.

2. Введение ранибизумаба на 2 сутки продемонстрировало ряд преимуществ в сравнении с инъекцией на 7 сутки, как по характеристикам фильтрационной зоны, так и по степени стабильности гипотензивного эффекта операции.

3. При оценке динамики офтальмотонуса в группах введения препарата установлена более частая компенсация ВГД при расчете по индивидуальной шкале и по критерию целевого ВГД, как в случаях компенсации офтальмотонуса без гипотензивного режима, так и на глазах с дополнительным режимом. Более высокая частота компенсации наблюдалась в группе раннего введения на 2 день.

4. Субконъюнктивальное введение ранибизумаба на 2 и 7 сутки достоверно снижает проявления сосудистой реакции в зоне фильтрационной подушки: гиперемию конъюнктивы, степень ее васкуляризации, выраженность штопорообразных сосудов и степень последующей инкапсуляции в сравнении с контрольной группой.

5. Безопасность предложенного метода подтверждается отсутствием статистически значимой потери клеток эндотелия и целостности конъюнктивального разреза после синустрабекулэктомии во всех группах.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок. Исследование проведено в стандартизированных условиях. В рамках исследования было использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных.

Материалы диссертации были представлены на «XIV Всероссийской школе офтальмолога» (ВШО-2015, Московская область, Россия), международных конференциях: 111, 112 и 113 Конгрессах Немецкого Офтальмологического общества (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012, 2013, 2014, Германия), VIII Международном конгрессе по хирургии глаукомы в сотрудничестве с офтальмологическим обществом Омана (VIII International Congress of glaucoma surgery, Оман).

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Личный вклад автора состоит в определении целей и задач исследования, непосредственном участии в подготовке и проведении большинства исследований, ассистенции на операциях, послеоперационном мониторинге пациентов, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы, обработке и интерпретации полученных результатов.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебную практику ФГБНУ «НИИГБ».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 7 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК, 1 – в зарубежной печати.

### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов и указателя литературы. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель содержит 120 источников, из них 5 отечественных и 115 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В 2014-2015 году на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было набрано 90 пациентов (90 глаз) старшей возрастной группы (от 50 до 80 лет) для проведения первичной синустрабекулэктомии (СТЭ). Все больные имели диагноз первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и находились на гипотензивной терапии минимум 6 месяцев.



Критерии включения в группы исследования: установленный диагноз первичной открытоугольной глаукомы II-III стадии; декомпенсация ВГД на максимальном гипотензивном режиме; длительность инстилляций гипотензивных препаратов не более чем 5 лет; возраст: от 50 до 80 лет.

Критериями исключения стали: офтальмохирургия в анамнезе, включая лазерные операции и введение анти-VEGF препаратов; наличие одного функционирующего глаза; вторичная или врожденная глаукома; местные или системные противопоказания для введения ранибизумаба (инфекции, цереброваскулярные нарушения); наличие сопутствующих воспалительных заболеваний;

Средний возраст пациентов составил  $68,7 \pm 7,5$  лет. Среднее исходное ВГД составило  $28,2 \pm 5,1$  мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции –  $2,6 \pm 1,2$ . Распределение по полу составило 38 (42%) мужчин и 52 (48%) женщин.

После включения пациенты были рандомизированы в одну из трех групп для получения сопоставимых групп по стадии нейропатии и уровню предоперационного офтальмотонуса.

Сроки послеоперационного введения ранибизумаба выбирались, исходя из специфики процессов репаративной регенерации, развивающихся после травматического повреждения тканей глаза в области хирургического вмешательства, их последовательности и времени развития. Наиболее целесообразным представляется введение исследуемого препарата для предотвращения избыточного рубцевания в начале миграции фибробластов (2 сутки) и на пике активности продукции коллагенового матрикса (7 сутки).

Группа I (30 пациентов, 30 глаз): на 2 сутки после фистулизирующей антиглаукомной операции под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакаина (Алкаин, Alcon) в полость фильтрационной подушки инъецировали 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба инсулиновым шприцом с иглой 27 G.

Группа II (30 пациентов, 30 глаз): инъекцию 0,5 мг ранибизумаба в полость фильтрационной подушки выполняли на 7 сутки после операции.

Группа III (30 пациентов, 30 глаз) являлась контрольной, в которой дополнительных инъекций не проводилось.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование. В исследование включался только 1 глаз одного пациента.

Исследование, оценку гипотензивной эффективности операции и статистическую обработку результатов выполняли согласно «Руководству по проведению глаукомных хирургических исследований» Всемирной глаукомной ассоциации (2009).

До операции всем пациентам проводили следующие стандартные исследования: визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, компьютерную статическую периметрию, ретинальную томографию (HRT), подсчет клеток эндотелия роговицы (количество клеток в 1 мм<sup>2</sup>).

Исследование ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc). Уровень индивидуальной нормы внутриглазного давления (инВГД) оценивали с помощью флоуметрии – метода расчета максимума индивидуальной нормы ВГД, основанного на определении величины объемного глазного кровотока. Подробные характеристики по группам представлены в таблице 1.

Компенсацию внутриглазного давления рассчитывали в соответствии значению инВГД, величине его буферного диапазона, а также по усредненным значениям офтальмотонуса согласно «Национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей» (2015) при уровне  $\leq 17$  мм рт.ст. для развитой стадии и  $\leq 14$  мм рт.ст. для далеко зашедшей стадии.

Таблица 1. Характеристика предоперационных показателей по трем исследуемым группам

	Группа I	Группа II	Группа III
Возраст (годы)	69±6	67±9	67±6
Пол (муж/жен)	15/15	7/23	16/14
Стадия нейропатии (II/III)	9/21	10/20	14/16
Степень декомпенсации ВГД (B/C)	17/13	18/12	15/15
Острота зрения	0,6±0,2	0,5±0,3	0,6±0,2
Статическая периметрия			
стандартное отклонение, MD (dB)	-11,8±4,2	-11,9±2,2	-12,5±3,4
паттерн станд. отклонения, PSD (dB)	8,6±3,3	10,0±2,8	9,9±2,9
Гейдельбергская ретинальная томография, HRT			
площадь НРП, rim area (мм <sup>2</sup> )	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,1
Объем НРП, rim volume (мм <sup>3</sup> )	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
Регрессионный анализ MRA, actual/disc area (%)	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1
Пневмотонометрия (Reichert)			
по Гольдману, IOPg	26,7±5,3	25,6±4,6	26,8±5,6
роговично-компенсированное, IOPcc	28,3±5,2	27,6±4,6	28,8±5,5
Индивидуальная норма ВГД	12,8±2,1	12,1±2,1	12,3±2,0
Эндотелий роговицы (кол-во клеток в 1 мм <sup>2</sup> )	2350±298	2241±226	2203±200

Стадийность глаукомы определяли согласно классификации «Национального руководства по глаукоме» (2013) по результатам статической периметрии Humphrey Field Analyzer II.

При определении показаний к хирургическому лечению глаукомы руководствовались принципами «Национального руководства по глаукоме» (2013): отсутствие компенсации ВГД или невозможность достижения индивидуального «целевого» ВГД гипотензивными препаратами, невозможность выполнения методов лечения (несоблюдение рекомендаций, побочные эффекты, недоступность терапии).

При выполнении операций использовали технику модифицированной трабекулэктомии (Moorfields Eye Hospital, Великобритания). Все операции были выполнены одним хирургом. В послеоперационном периоде все больные инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и

тобрамицина (Тобрадекс, Alcon) и раствор непафенака (Неванак, Alcon) по 4 раза в день в течение месяца.

Оценку характеристик фильтрационных подушек проводили по балльной системе согласно Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек (табл. 2)

Таблица 2. Критерии оценки прогностической эффективности Вюрцбургской классификации фильтрационных подушек

Параметры	Балльная система
Васкуляризация конъюнктивы	3 – аваскулярная 2 – близкая к норме 1 – повышенная 0 – массивная
Штопорообразно извитые сосуды	3 – отсутствуют 2 – присутствуют в $\frac{1}{3}$ подушки 1 – присутствуют в $\frac{2}{3}$ подушки 0 – присутствуют по всей подушке
Инкапсуляция подушки	3 – отсутствует 2 – присутствует в $\frac{1}{3}$ подушки 1 – присутствует в $\frac{2}{3}$ подушки 0 – присутствует по всей подушке
Конъюнктивальные микрокисты	3 – присутствуют по всей подушке 2 – присутствуют латерально/медиадно от лоскута 1 – присутствуют только над склеральным лоскутом 0 – отсутствуют

Степень гиперемии фильтрационных подушек оценивали с помощью разработанной в ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» компьютерной программы «Гиперемия-3» (номер государственной регистрации 2010610642, зарегистрирована 18.01.2010), позволяющей вычислять гиперемию, как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов.

Тонометрию проводили до операции и на 1 сутки после вмешательства. Далее для стандартизации оценки влияния инъекции ранибизумаба на характеристики ФИ и уровень ВГД сроки проведения тонометрии отсчитывали непосредственно от даты инъекции: от 2 суток – для 1 и 3 групп, от 7 суток – для 2 группы, т.е. на 1, 2 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяц.

Сроки были выбраны исходя из стандартов «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» Всемирной глаукомной ассоциации.

Оценку характеристик ФП проводили в те же сроки, что и тонометрию, исключая предоперационное исследование.

Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев после. Клетки заднего эпителия роговицы для выявления возможного токсического эффекта ранибизумаба подсчитывали до операции, спустя 1 неделю и 1 месяц после вмешательства.

При повышении офтальмотонуса в послеоперационном периоде выше значения, соответствующего стадии нейропатии предпринимали ряд мер по его нормализации: наличие отграничения фильтрационной подушки было показанием для проведения субконъюнктивального нидлинга, при невозможности проведения нидлинга или его неэффективности возобновляли гипотензивную терапию.

Оценку эффективности хирургического вмешательства проводили согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» Всемирной глаукомной ассоциации с определением успеха и неудач: достижение ВГДц без дополнительной гипотензивной терапии (полный успех); достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии (признанный успех); декомпенсация ВГД: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее реоперации (неудача).

Определение компенсации достигнутого офтальмотонуса осуществляли тремя методами: согласно вышеуказанным нормативам соответствия стадии нейропатии (17 и 14 мм рт.ст.); согласно соответствию индивидуальной норме ВГД (инВГД); согласно соответствию буферному диапазону по данным флоуметрического исследования.

Первичными показателями успеха являлись частота полного и признанного успеха, абсолютные значения ВГД, относительное снижение ВГД по сравнению с исходным. Вторичными показателями успеха были: частота дополнительной гипотензивной терапии и нидлинга.

Обработка статистических данных выполнена в программе IBMSPSSStatistics 23.

## Результаты исследования

### Уровень внутриглазного давления

Среднее ВГД через 1 год после трабекулэктомии составило  $12,9 \pm 1,8$ ,  $12,4 \pm 2,6$  и  $13,9 \pm 2,0$  мм рт.ст. для I, II и контрольной групп соответственно. Таблица 3 дает общее представление о различиях между группами лечения в различных временных точках.

Таблица 3. Средние значения ИОРсс и их стандартные отклонения для трех исследуемых групп в разные сроки наблюдения

Точка Времени	ИОРсс (мм рт.ст.)			Процент снижения ИОРсс от исходного значения		
	Группа I	Группа II	Группа III	I	II	III
До операции	$28,3 \pm 5,2$	$27,6 \pm 4,6$	$28,8 \pm 5,5$			
До инъекции	$9,4 \pm 2,5$	$8,8 \pm 2,3$	$9,1 \pm 1,9$	-66%	-68%	-67%
Неделя 1	$9,1 \pm 1,4$	$8,5 \pm 1,5$	$8,5 \pm 1,3$	-67%	-69%	-69%
Неделя 2	$9,5 \pm 1,4$	$9,5 \pm 1,5$	$10,4 \pm 2,9$	-66%	-66%	-64%
Месяц 1	$10,4 \pm 2,1$	$10,6 \pm 2,5$	$11,4 \pm 2,3$	-63%	-62%	-60%
Месяц 3	$11,6 \pm 1,6$	$11,2 \pm 3,1$	$11,7 \pm 2,5$	-59%	-59%	-59%
Месяц 6	$13,8 \pm 4,7$	$17,3 \pm 7,2$	$16,7 \pm 6,8$	-51%	-37%	-42%
Месяц 12	$12,9 \pm 1,8$	$12,4 \pm 2,6$	$13,9 \pm 2,0$	-54%	-55%	-52%

При оценке полного и признанного успехов согласно всем трем выбранным критериям отмечается сходная тенденция снижения долгосрочной эффективности вмешательства в зависимости от срока инъекции ранибизумаба (I и II группы) к группе без инъекции (табл. 4 и 5).

Таблица 4. Исход синустрабекулэктомии через 1 год наблюдения при расчете ВГДц исходя из стадии нейропатии

Критерий нормализации ВГД	Вид успеха	Группа I	Группа II	Группа III
ВГДц (от стадии глаукомы)	без гипотензивной терапии	24 (80%)	22 (73%)	21 (70%)
	на гипотензивной терапии	4 (13%)	4 (13%)	4 (13%)
Декомпенсация ВГД		2 (7%)	4 (13%)	5 (17%)

Таблица 5. Исход синустрабекулэктомии через 1 год наблюдения при расчете инВГД и его буферного диапазона

Критерий нормализации ВГД	Вид успеха	Группа I	Группа II	Группа III
инВГД	без гипотензивной терапии	15 (50%)*	12 (40%)	7 (23%)*
	на гипотензивной терапии	2 (7%)*	2 (7%)*	0 (0%)*
Буферный диапазон инВГД	без гипотензивной терапии	10 (33%)	10 (33%)	13 (43%)
	на гипотензивной терапии	3 (10%)*	2 (7%)*	6 (20%)*
Декомпенсация ВГД		-	4 (13%)	4 (13%)

\* - пары со статистически значимым различием между группами по z-критерию равенства долей ( $p < 0,05$ ).

При введении ранибизумаба на 2 сутки после вмешательства компенсация внутриглазного давления при расчете по индивидуальной шкале с учетом буферного диапазона без дополнительной гипотензивной терапии наблюдалась на 16% чаще, чем в группе контроля, а с учетом гипотензивной

терапии – на 13%. Компенсация при расчете целевого ВГД исходя из стадии нейропатии к концу 1 года наблюдения отмечалась на 10% чаще, чем в контрольной группе вне зависимости от наличия гипотензивного режима.

Компенсации ВГД при введении ранибизумаба на 7 сутки после вмешательства без дополнительной гипотензивной терапии в сравнении с группой контроля отмечалась чаще на 6%. При необходимости назначения гипотензивной терапии, частота компенсации в обеих группах была одинаковой. Компенсация при расчете целевого ВГД к концу срока наблюдения наблюдалась на 4% чаще, чем в контрольной группе также вне зависимости от гипотензивного режима.

Таким образом, в целом, введение ранибизумаба позволяет снизить степень регресса гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии. В большей степени это выражено в группе с ранним введением препарата, что, вероятно, и следует рассматривать при применении метода на практике при признаках рефрактерности.

#### Частота гипотензивной терапии и нидлинга

После 6-го месяца некоторым пациентам потребовалось проведение нидлинга с разрывом стенки фильтрационной подушки, а также назначение дополнительной местной гипотензивной терапии для достижения целевого давления (табл. 6).

Таблица 6. Назначение местной гипотензивной терапии и проведение нидлинга к 1 году после синустрабекулэктомии

Дополнительные меры	Группа I	Группа II	Группа III
Гипотензивная терапия	5 (17%)	6 (20%)	10 (33%)
Нидлинг	7 (23%)*	11 (37%)	15 (50%)*

\* - пары со статистически значимым различием между группами по z-критерию равенства долей ( $p < 0,05$ ).

Разница в количестве процедур нидлинга и пациентов с гипотензивной терапией также свидетельствует о преимуществе раннего введения препарата.



## Характеристики фильтрационных подушек

Согласно Вюрцбургской клинико-морфологической классификации проводилась балльная оценка степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивальных микрокист в вышеуказанные сроки (до инъекции, через 1 и 2 недели, 1, 3, 6 месяцев и 1 год).

### 1. Степень васкуляризации.

Во всех трех группах было отмечено увеличение балльного показателя, т.е. снижение васкуляризации со временем (см. рис. 1).

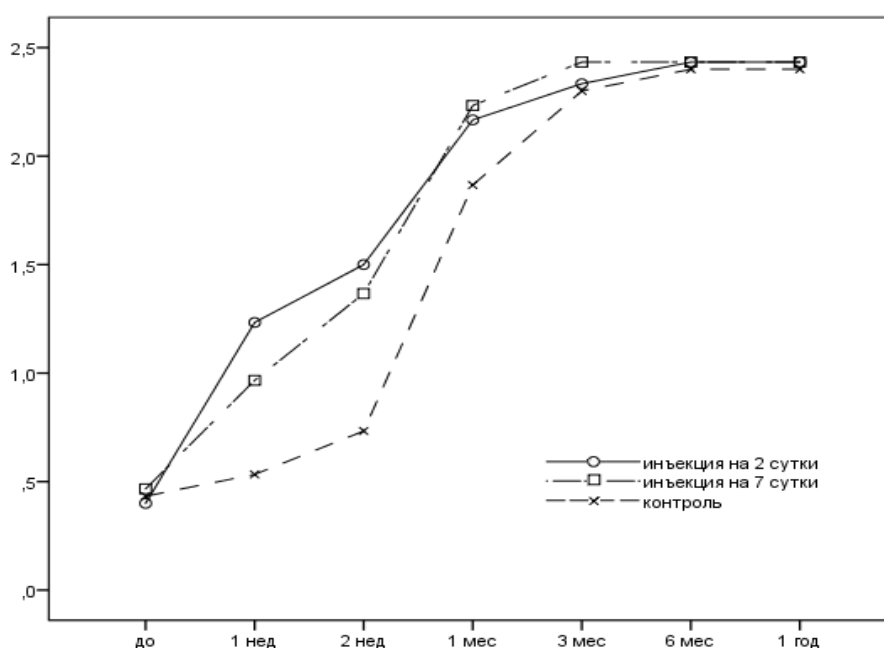


Рис. 1. Динамика степени васкуляризации ФП, баллы.

Васкуляризация конъюнктивы в зоне фильтрации отражает реакцию микрососудистого русла на воспалительный процесс. Инъекция ранибизумаба в фильтрационную подушку обеспечила существенное ускорение нормализации сосудистого рисунка конъюнктивы. Так, введение препарата на 2 сутки позволила снизить васкуляризацию ко 2 неделе 2 раза сильнее, чем в контрольной группе. В целом, значимое отличие с контрольной группой наблюдается в сроки до 1 месяца наблюдения, а с 3 месяца васкуляризация нормализовалась во всех группах. Значимое преимущество в снижении васкуляризации между I и II группами

зафиксировано в период с 1 по 2 неделю наблюдения с преимуществом в группе с ранним введением ранибизумаба (Рис. 1)

## 2. Наличие штопорообразных сосудов.

Штопорообразно извитые поверхностные венозные сосуды конъюнктивы образуются в послеоперационном периоде вследствие застойных тканевых процессов и считаются неблагоприятным признаком, коррелирующим с избыточным рубцеванием. В данном исследовании статистически значимая разница между опытными и контрольной группами сохранялась вплоть до полугода, хотя наибольшее преимущество наблюдалось до 1 месяца. Существенных отличий между опытными группами зафиксировано не было.

## 3. Степень инкапсуляции ФП.

Инкапсуляция фильтрационной подушки является следствием избыточного фибробластогенеза и обычно отмечается после 1 месяца наблюдения. В нашем исследовании к этому сроку первые инкапсулированные подушки были отмечены в контрольной группе, а в опытных – к 3 месяцу. К концу срока наблюдения (1 год) степень инкапсуляции значимо отличалась во всех группах: 2,6 в группе с ранней инъекцией, 2,3 – во II, 1,9 – в контрольной (низкий балл свидетельствует о большей частоте встречаемости инкапсуляции) (Рис. 2).

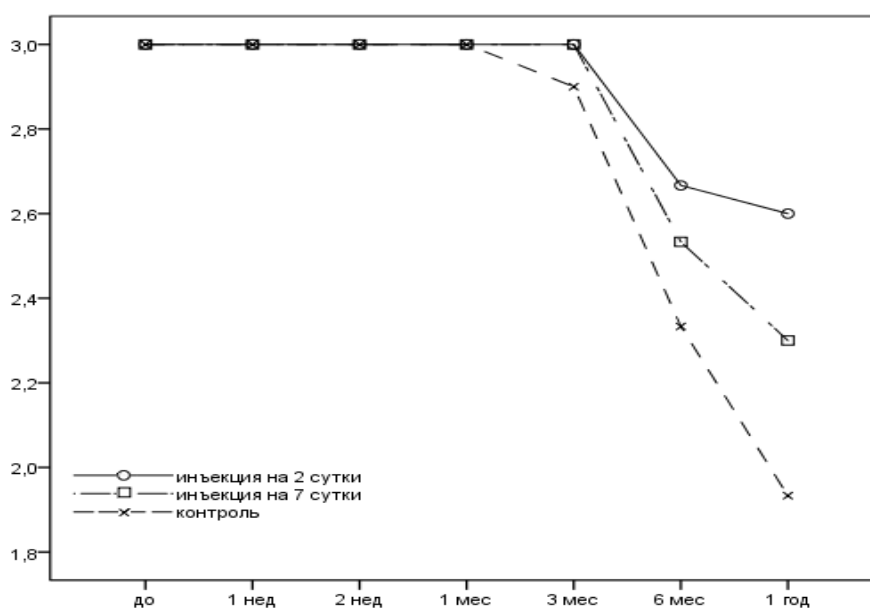


Рис. 2. Динамика степени инкапсуляции ФП (баллы).

#### 4. Наличие конъюнктивальных микрокист.

Конъюнктивальные микрокисты – бестканевые субэпителиальные пространства бульбарной конъюнктивы, косвенное свидетельство субконъюнктивального тока внутриглазной жидкости. Их количество достоверно увеличивалось во всех трех группах до 1 месяца наблюдения, после чего постепенно снижалось до 3-недельного значения к году наблюдения. Достоверного различия между группами не установлено.

#### 5. Суммарный индекс.

Суммарный индекс Вюрцбургской клинико-морфологической классификации рассчитывается сложением балльных показателей степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивальных микрокист.

Динамика суммарного индекса Вюрцбургской классификации в целом схожа в исследуемых группах и несколько отличается в контрольной, отражая прогностически более благоприятную динамику для опытных групп в сравнении с контрольной с небольшим, но достоверным преимуществом группы с ранним введением препарата (Рис. 3).

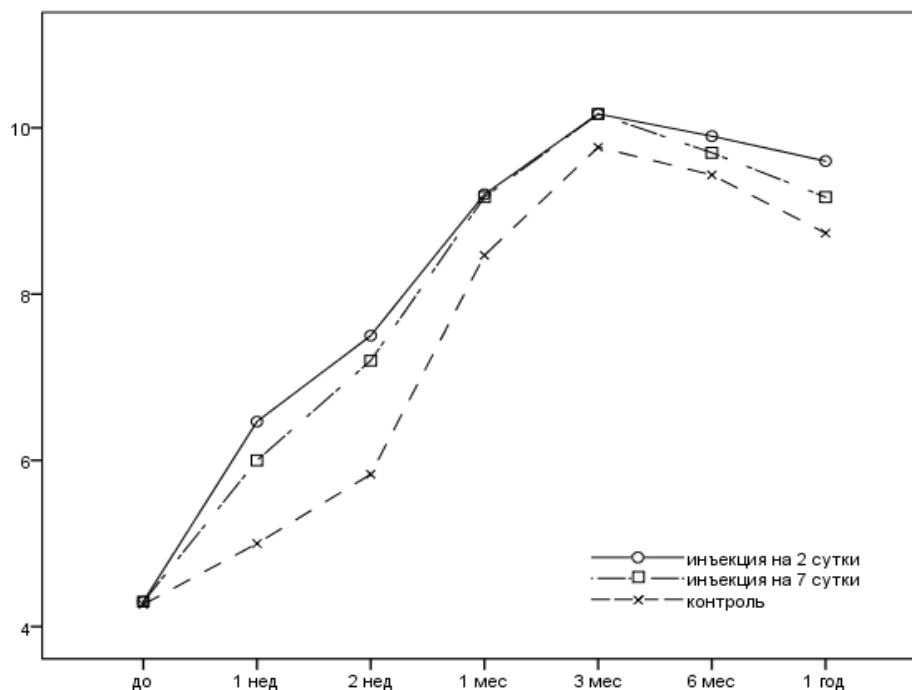


Рис. 3. Динамика суммарного индекса WCFB (баллы).

## 6. Степень гиперемии фильтрационных подушек

Динамика сосудистых изменений конъюнктивы была схожа с показателем гиперемии фильтрационной зоны, рассчитываемым программно. Инъекция ранибизумаба существенно снизила степень гиперемии фильтрационных подушек, начиная с первых дней после введения, сохраняя достоверную разницу вплоть до 3 месяца наблюдения (рис. 4). Отличия с преимуществом I опытной группы было слабо выражено и незначимо.

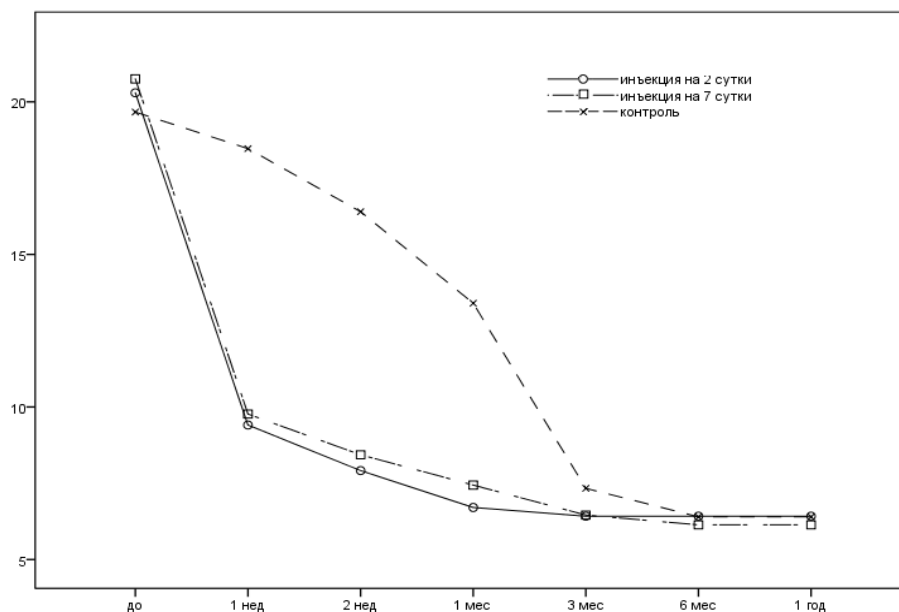


Рис. 4. Динамическая оценка состояния индекса гиперемии зоны ФП, %.

### Динамика функциональных показателей

К концу срока наблюдения во всех группах было отмечено характерное для фистулизирующего вмешательства снижение остроты зрения, статистически не значимое между группами, что теоретически могло повлиять на общее незначительное снижение светочувствительности по данным периметрических индексов.

Оценка динамики площади и объема нейроретинального пояса демонстрирует общее снижение показателей, более выраженное и значимое в контрольной группе. Разницы между группами в динамике показателя Мурфилдского регрессионного анализа выявлено не было.

По данным динамики плотности эндотелия роговицы можно судить об отсутствии влияния ранибизумаба в виде субконъюнктивальной инъекции в

область фильтрационной подушки на данный показатель в сроки 1 неделя и 1 месяц после операции. Также не было зафиксировано значимых отличий в дезадаптации лимбального разреза конъюнктивы, что свидетельствует о безопасности исследуемой манипуляции.

Учитывая стандартизированную хирургическую технику, выполненную по международным принципам т.н. «безопасной мурфилдской системы проведения трабекулэктомии», количество осложнений раннего периода (до 1 мес.) можно считать умеренным и не влияющим на отдаленный исход вмешательств.

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые на клиническом материале 90 глаз (90 пациентов) с первичной открытоугольной глаукомой, перенесших операцию синустрабекулэктомии, исследована возможность профилактики регресса гипотензивного эффекта вмешательства путем послеоперационного введения ранибизумаба в область фильтрационной подушки с оценкой динамики офтальмотонуса в течение 1 года после операции по критериям целевого офтальмотонуса и индивидуальной шкалы внутриглазного давления.

2. При оценке динамики офтальмотонуса на глазах с ранним введением препарата на 2 сутки после вмешательства установлено:

- при расчете по индивидуальной шкале компенсация внутриглазного давления без дополнительной гипотензивной терапии наблюдалась чаще на 16%, чем в группе контроля, а на глазах с гипотензивной терапией – чаще на 13%;

- компенсация по критерию целевого ВГД, исходя из стадии нейропатии, отмечалась на 10% чаще, чем в контрольной группе, как в случаях компенсации офтальмотонуса без гипотензивного режима, так и на глазах с дополнительным режимом.

3. При оценке динамики офтальмотонуса на глазах с введением ранибизумаба на 7 сутки после вмешательства выявлено:

- при расчете по индивидуальной шкале компенсация ВГД без дополнительной гипотензивной терапии в сравнении с группой контроля отмечалась чаще на 6%. При необходимости назначения гипотензивной терапии, частота компенсации в обеих группах была одинаковой.

- компенсация по критерию целевого ВГД, исходя из стадии нейропатии, наблюдалась на 4% чаще, чем в контрольной группе также вне зависимости от необходимости назначения гипотензивного режима.

4. Субконъюнктивальное введение ранибизумаба на 2 и 7 сутки достоверно снижает проявления сосудистой реакции в зоне фильтрационной подушки: гиперемию конъюнктивы, степень ее васкуляризации, выраженность штопорообразных сосудов и степень последующей инкапсуляции ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой.

5. Сравнительная оценка характеристик фильтрационных подушек между группами с введением ранибизумаба на 2 и 7 сутки выявила преимущество более раннего введения препарата, выражавшееся в степени васкуляризации конъюнктивы, количестве штопорообразных сосудов ( $p < 0,001$ ), а также степени инкапсуляции ( $p = 0,03$ ).

6. Статистически значимой потери клеток эндотелия и целостности конъюнктивального разреза после синустрабекулэктомии не отмечалось вне зависимости от принадлежности к исследуемой группе, что свидетельствует о безопасности предложенного метода.

7. Введение ранибизумаба в область фильтрационной подушки после синустрабекулэктомии в объеме 0,05 мл (0,5 мг) на 2 и 7 сутки после вмешательства является эффективным и безопасным методом профилактики регресса гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии в срок наблюдения до 1 года при предпочтительности более ранней инъекции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инъекционное введение ранибизумаба может быть рекомендовано для применения в клинической практике в качестве профилактики регресса гипотензивной эффективности синустрабекулэктомии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

2. Рекомендуется субконъюнктивальное введение ранибизумаба в область фильтрационной подушки с помощью шприца для инсулиновых инъекций под местной инстилляционной анестезией. Инъекцию следует выполнять с особой предосторожностью, при взгляде пациента вниз, вводя иглу под конъюнктиву латерально от подушки, на некотором расстоянии от нее, постепенно продвигая иглу в зону вмешательства в целях избежания наружной фильтрации.

3. Рекомендуемой дозой ранибизумаба, не оказывающей отрицательного воздействия на клетки эндотелия и заживление лимбального разреза конъюнктивы в сроки наблюдения до 1 года при субконъюнктивальной инъекции в зону фильтрационной подушки, является 0,05 мл (0,5 мг).

4. Сравнение послеоперационной динамики офтальмотонуса и характеристик зоны фильтрационной подушки в исследуемых группах позволило определить большую эффективность раннего введения ранибизумаба – на 2 сутки после операции в сравнении с введением препарата на 7 сутки.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций// **Национальный журнал глаукома**. 2013, Т. 12. №4. С. 70-74.
2. Петров С.Ю., Антонов А.А., Вострухин С.В., Панюшкина Л.А., Сафонова Д.М. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции // **Офтальмология**. 2014. Т. 11. №3. С. 80-88.
3. Петров С.Ю., Каспарова Е.А., Антонов А.А., Митичкина Т.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М. Нидлинг тонкостенной кистозной фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции с развитием токсической кератопатии// **Офтальмология**. 2014. Т. 11. №4. С. 94-100.
4. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глауком // **Офтальмология**. 2015. Т. 12. № 4. С. 9-17.
5. Petrov S.Yu., Antonov A.A., Vostrukhin S.V., Panyushkina L.A., Safonova D.M. Early bleb needling revision after glaucoma filtering surgery // *Bulgarian forum glaucoma*. 2015. Т. 5. № 4. С. 140-143.
6. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы VEGF в глаукомной хирургии // **Офтальмологические ведомости**. 2016. Т. 9. №1. С. 47-55.
7. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Сафонова Д.М., Сорокин А.С. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии // **Национальный журнал глаукома**. 2016, Т. 15. №2. С. 61-73.
8. Мамиконян В.Р., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю., Сафонова Д.М., Сорокин А.С. Оценка состояния фильтрационных подушек после введения ранибизумаба в послеоперационном периоде синустрабекулэктомии // **Медицина**. 2016. №2. С. 136-163.

## Список сокращений и условных обозначений

ВГД – внутриглазное давление;  
ВГДц – целевое внутриглазное давление;  
ВГЖ – внутриглазная жидкость;  
НВГ – неоваскулярная глаукома;  
ОГК – объемный глазной кровоток;  
ПЗО – передне-задняя ось;  
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома;  
СТЭ – синустрабекулэктомия;  
инВГД – индивидуальная норма внутриглазного давления;  
ФП – фильтрационная подушка;  
ММР– от англ., матричные металлопротеиназы;  
VEGF – от англ., сосудистый эндотелиальный фактор роста;  
WBCS – от англ., Вюрцбургская клиничко-морфологическая классификация фильтрационных подушек.