Оценка состояния фильтрационных подушек после введения ранибизумаба в послеоперационном периоде синустрабекулэктомии

Мамиконян В. Р.
д.м.н., профессор, директор[1]

Мазурова Ю. В.
к.м.н., заведующая хирургическим отделением[1]

Петров С. Ю.
к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы[1]

Сафонова Д. М.
врач-офтальмолог, аспирант[1]

Сорокин А. С.
к.э.н., доцент[2,3]

[1] – ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Россолимо ул., 11 А, Б, 119021 Москва, Российская Федерация.
[2] – ФГБОУ ВО Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, кафедра математической статистики и эконометрики, 113054, Москва, Стремянный пер., 36.
[3] – Московский финансово-промышленный университет «Синергия», кафедра Бизнес-статистики, 125190, Ленинградский проспект, 80.

Для контактов: Петров Сергей Юрьевич, post@glaucomajournal.ru

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

Аннотация

ЦЕЛЬ. Изучить динамику состояния фильтрационных подушек (ФП) после субконъюнктивального введения ранибизумаба в послеоперационном периоде синустрабекулэктомии.

МЕТОДЫ. 90 пациентов (90 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой после проведения синустрабекулэктомии были рандомизированы в 3 группы по 30 человек: в группу введения 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба в область ФП на 2 сутки после операции, на 7 сутки и группу контроля без проведения дополнительных инъекций.

В послеоперационном периоде (1 сутки, 1, 2 неделя, 1, 3, 6 и 12 месяц от даты инъекции в группах введения препарата и от даты операции – в контрольной группе) проводилась тонометрия и оценка динамики характеристик фильтрационных подушек по Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек (WBCS) по следующим показателям: степень васкуляризации конъюнктивы, количество штопорообразно извитых сосудов, степень инкапсуляции, наличие конъюнктивальных микрокист. Степень показателя гиперемии фильтрационных подушек оценивали с помощью компьютерной программы «Гиперемия-3». Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 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%. 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.

Динамика показателей оценки фильтрационных подушек по все критериям WBCS, а также по степени гиперемии ФП была схожей: средние значения у пациентов с инъекцией на 2 или 7 сутки были выше, чем в контрольной группе. Сравнительная оценка характеристик фильтрационных подушек между группами с введением ранибизумаба на 2 и 7 сутки выявила различия по степени васкуляризации конъюнктивы и выраженности штопорообразных сосудов ($p<0{,}001$), а также степени инкапсуляции ($p=0{,}03$) с преимуществом группы с ранним введением препарата.

Динамика суммарного индекса Вюрцбургской шкалы повторяла общую тенденцию: на 1 неделе усредненная разница в показателях между группами составляла 1,47 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 1,0 балл. На 2 неделе – 1,67 и 1,37, к 1 месяцу – 0,73 и 0,70, к 3 месяцам – 0,4 в обеих группах, после 6 месяца разница ожидаемо снижалась до 0,47 и 0,27 баллов и к концу срока наблюдения составляет 0,87 и 0, 44.

Анализ индекса гиперемии зоны фильтрации продемонстрировал существенное снижение степени гиперемии фильтрационных подушек после инъекции ранибизумаба, начиная с первых дней после введения, достигая 20% разницы с контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Субконъюнктивальное введение ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг) в область фильтрационной подушки позволяет ускорить нормализацию основных характеристик фильтрационных подушек и снизить степень послеоперационной гиперемии в сравнении с контрольной группой в течение 1 года после вмешательства. Более раннее введение ранибизумаба продемонстрировало ряд преимуществ в сравнении с инъекцией на 7 сутки по характеристикам фильтрационной зоны.

Ключевые слова: глаукома, трабекулэктомия, избыточное рубцевание, ингибиторы VEGF, ранибизумаб, фильтрационная подушка, Вюрцбургская клинико-морфологическая классификация

Согласно IV изданию европейского глаукомного руководства, послеоперационное рубцевание путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) является одним из ключевых факторов, определяющих успех фильтрующей хирургии в отдаленном периоде [6]. Для достижения желаемого уровня внутриглазного давления (ВГД) и продления послеоперационного гипотензивного эффекта нередко возникает необходимость регулирования процесса заживления раны. Рубцевание тканей – физиологический ответ организма, направленный на восстановление тканевой структуры и функций посредством ряда взаимосвязанных клеточных процессов. Хирургическая травма конъюнктивы, эписклеры, склеры и радужки способствует проникновению белков плазмы крови в зону фильтрации ВГЖ, запуску каскада реакций свертывания и активации комплемента [19]. Тромбоциты встраиваются в сеть фибриновых волокон, образуя тромб, формирование которого обеспечивает гемостаз и предоставляет временную основу для миграции воспалительных клеток и фибробластов – эффекторных клеток образования субконъюнктивального рубца [4,5]. За последние 15 лет сделан существенный шаг вперед в понимании процессов заживления раны на молекулярном уровне. Благодаря этому появилась возможность контролировать эти процессы посредством терапевтических стратегий, «мишенью» для которых служат белки и клетки.

Считается, что ключевую роль в рубцевании различных тканей играют три фактора роста: трансформирующий фактор роста β (TGF-β), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). В последние годы наблюдается повышение интереса к VEGF, что связано с его доказанной ролью в патогенезе экссудативной возрастной макулодистрофии. Wong J. (1994) изучил влияние трех ингибиторов ангиогенеза на пролиферацию и миграцию фибробластов и выяснил, что они существенно подавляют оба процесса, что заставило обратить внимание на эффекты VEGF в антиглаукомных хирургических вмешательствах [22]. В ходе клинического исследования после фистулизирующей хирургии Hu D. показал, что при глаукоме повышается уровень VEGF по сравнению с клинически здоровыми глазами, причем даже в предоперационном периоде [8]. Кроме того, для глаукомных глаз с повышенным содержанием VEGF в предоперационном периоде характерен более высокий риск неудачного исхода хирургии, чем для глаукомных глаз с его не столь высоким содержанием [14]. Li Z. в эксперименте на кроликах продемонстрировал, что уже в первые сутки после трабекулэктомии уровень VEGF повышается и остается увеличенным до 30 дней после вмешательства по сравнению с предоперационным периодом [13]. Известно, что различные изоформы VEGF имеют разные функции: VEGF121 и VEGF165 задействованы в процессах ангиогенеза, а VEGF121 и VEGF189 ускоряют рост фибробластов. Следовательно, целевое уменьшение содержания VEGF перед хирургией глаукомы потенциально может улучшить исход операции.

В 2008 г. было проведено первое пилотное исследование D. Grewal с введением 1,25 мг бевацизумаба (0,05 мл) в полость фильтрационной подушки в конце трабекулэктомии, после чего хороший гипотензивный эффект (8-14 мм рт.ст.) наблюдался у 92% пациентов [7]. J. Jurkowska-Dudzinska сравнила действие интраоперационной аппликации 5-фторурацила с 4-кратным субконъюнктивальным введением бевацизумаба, получив более продолжительный эффект в группе с анти-VEGF препаратом [9]. Похожее исследование с однократным субконъюнктивальным введением 2,5 мг бевацизумаба было проведено N. Nilforushan, получившим схожие результаты с группой митомицина С [16]. Также, согласно исследованию E. Vanderwalle, введение 0,05 мл (1,25 мг) бевацизумаба в переднюю камеру интраоперационно существенно повысило уровень успеха и снизило необходимость проведения послеоперационного нидлинга [21].

В пилотном исследовании эффективности ранибизумаба в сочетании с митомицином С, проведенном Kahook M. (2010), в основной группе цитостатик применяли в сочетании с 0,5 мл ранибизумаба интравитреально. Лучшие результаты при оценке фильтрационных подушек (ФП) по Мурфилдской классификации показала группа с ранибизумабом в сравнении с контрольной группой монотерапии цитостатиком [10].

Прогностическую оценку гипотензивного вмешательства по характеристикам фильтрационной подушки офтальмологи начали давать задолго до Kahook M. Первую попытку классифицировать фильтрационные подушки сделал P. Kronfeld в 1949, описав 3 типа ФП в зависимости от их внешнего вида и гипотензивного эффекта: поликистозные тонкостенные с низким ВГД, диффузные перилимбальные с низким ВГД и плоские с высоким ВГД [11,12]. В 1982 году Van Buskirk дополнил классификацию Kronfeld, описав инкапсулированные ФП как кисты теноновой капсулы [20]. Позже, применив цветное фотографирование, к этой теме в 1983 вернулись C. Migdal и R. Hitchings [15]. С этой целью авторы разработали собственную классификацию т.н. «дренажных подушек» из 6 позиций: отсутствие ФП; приподнятая ФП, наполненная жидкостью; приподнятая ФП с бледной возвышенной частью; ФП с застойными конъюнктивальными сосудами в области шва; бледная разлитая ФП; кистозная ФП. Авторы воздержались от однозначной трактовки гипотензивной эффективности выделенных типов подушек, однако, сошлись во мнении, что признаки активной сосудистой воспалительной реакции коррелируют со снижением их функциональной активности.

Shingleton описал характеристики ФП, являющиеся ранними прогностическими признаками срыва компенсации ВГД вследствие избыточного рубцевания: гиперемия, расширенные канатовидные сосуды, утолщение стенки, отграничение и увеличение высоты подушки. В качестве положительных прогностических признаков он приводит плоские разлитые подушки с низкой степенью васкуляризации и ровной гладкой поверхностью, а также наличие конъюнктивальных микроцист.

В 1997 Grehn F. (Университетская глазная клиника, г. Вюрцбург, Германия) предложил клинико-морфологическую классификацию ФП, впоследствии получившую название Вюрцбургской (Wuerzburg bleb classification score, WBCS) [17], учитывающую следующие признаки:

1) «Васкуляризация конъюнктивы» – степень конъюнктивальной гиперемии, развивающейся в области формирования фильтрационной подушки в послеоперационном периоде. Васкуляризация является одним из проявлений местной аутоиммунной воспалительной реакции и образуется вследствие расширения конъюнктивальных сосудов (преимущественно венозных). Избыточная конъюнктивальная васкуляризация считается прогностически неблагоприятным признаком в оценке отдаленной гипотензивной эффективности вмешательства.

2) «Штопорообразно извитые сосуды» (англ. corkscrew vessels) – преимущественно венозные поверхностные сосуды конъюнктивы, имеющие характерную извитость в виде штопора. Образуются в послеоперационном периоде вследствие застойных тканевых процессов. Также считаются прогностически неблагоприятным признаком.

3) «Инкапсуляция фильтрационной подушки» – возникновение высокой ограниченной фильтрационной подушки, имеющей плотную наружную стенку, представленную конъюнктивой, субконъюнктивой и теноновой капсулой. Образуется в случае фильтрации жидкости под тенонову оболочку вместо

конъюнктивы, вследствие развития рубцовых процессов между склерой и теноновой капсулой.

4) «Конъюнктивальные микрокисты» – не визуализируемые биомикроскопически в норме бестканевые субэпителиальные пространства в бульбарной конъюнктиве. Активное движение внутриглазной жидкости в субконъюнктиве в послеоперационном периоде предположительно приводит к ее поступлению в эти пространства, что, в свою очередь сопровождается их визуализацией в виде плотного скопления конъюнктивальных микроскопических кист. Трактуется как благоприятный признак в оценке отдаленной гипотензивной эффективности.

Во многих работах Вюрцбургская классификация используется и в настоящее время, как метод косвенной оценки перспектив гипотензивного эффекта глаукомной хирургии.

Цель исследования – изучить влияние введения ранибизумаба в фильтрационную подушку в ранние сроки после синустрабекулэктомии на гипотензивную эффективность вмешательства и состояние фильтрационных подушек.

Основанием для проведения клинического исследования с введением ранибизумаба в фильтрационную подушку явилось положительное решение Локального биомедицинского этического комитета ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН (протокол № 17 от 14.10.2013).

Материалы и методы

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±7,5 лет. Среднее исходное ВГД составило 28,2±5,1 мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции – 2,6±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.

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) [18].

До операции всем пациентам проводили следующие стандартные исследования: визометрию стандартным методом с использованием проектора оптотипов (Reichert, США); биомикроскопию; гониоскопию; компьютерную статическую периметрию методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному «30-2» тесту (анализатор поля зрения Humphrey Field Analiser II 750i, Carl Zeiss Meditec, Германия) с определением стандартного отклонения (MD, dB) и паттерна стандартного отклонения (PSD, dB); ретинальную томографию (HRT) с определением площади нейроретинального пояска (rim area, мм^2), объема нейроретинального пояска (rim volume, мм^3) и регрессионного анализа MRA (actual/disc area, %) (ретинотомограф HRT3, Heidelberg Engineering, Германия); подсчет клеток эндотелия роговицы (количество клеток в 1 мм^2) (компьютерный эндотелиальный микроскоп SP-3000 (Topcon, Япония).

Исследование ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichart 7, США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc). Уровень индивидуального толерантного давления (тВГД) оценивали с помощью флоуметрии – метода определения максимума индивидуальной нормы ВГД, основанного на определении величины объемного глазного кровотока.

Подробные характеристики по группам представлены в Таблице 1.

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, rimarea (мм^2)	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,1
Объем НРП, rim volume (мм^3)	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 (Reichart)			
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
Толерантное ВГД	12,8±2,1	12,1±2,1	12,3±2,0
Эндотелий роговицы (кол-во клеток в 1 мм^2)	2350±298	2241±226	2203±200

Определение компенсации достигнутого офтальмотонуса осуществляли согласно вышеуказанным нормативам соответствия стадии нейропатии (17 и 14 мм рт.ст.) [2] и соответствию толерантному ВГД (тВГД) с учетом буферного диапазона по данным флоуметрического исследования.

Стадийность глаукомы определяли согласно классификации «Национального руководства по глаукоме» (2013) по результатам статической периметрии Humphrey Field Analyzer II [1].

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) [3]. 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 согласно Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек (Табл. 2, Рис. 1-4).

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 ⅓ подушки 1 – присутствуют в ⅔ подушки 0 – присутствуют по всей подушке
Инкапсуляция подушки	3 – отсутствует 2 – присутствует в ⅓ подушки 1 – присутствует в ⅔ подушки 0 – присутствует по всей подушке
Конъюнктивальные микрокисты	3 – присутствуют по всей подушке 2 – присутствуют латерально или медиально от склерального лоскута 1 – присутствуют только над склеральным лоскутом 0 – отсутствуют

Рис. 1. Васкуляризация конъюнктивы, близкая к норме (2 балла).

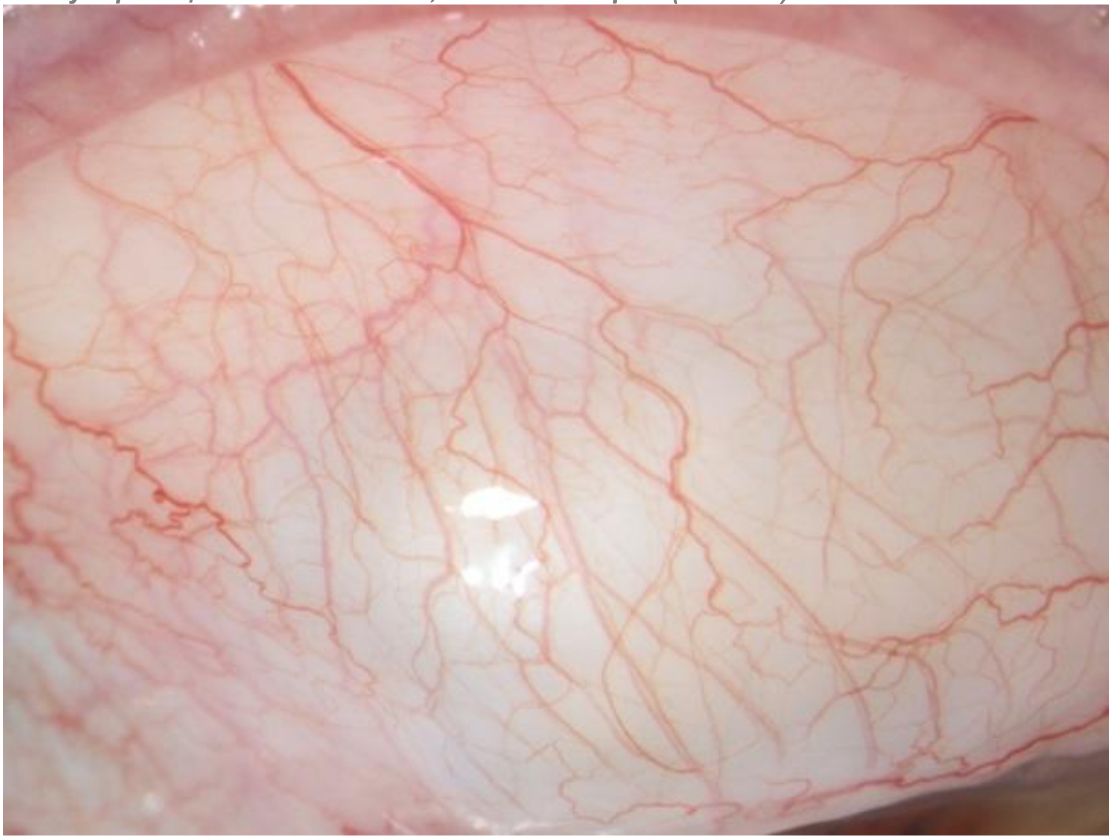


Рис. 2. Штопорообразно извитые сосуды по всей подушке (0 баллов)

Рис. 3. Инкапсуляция подушки в ⅓ (2 балла).

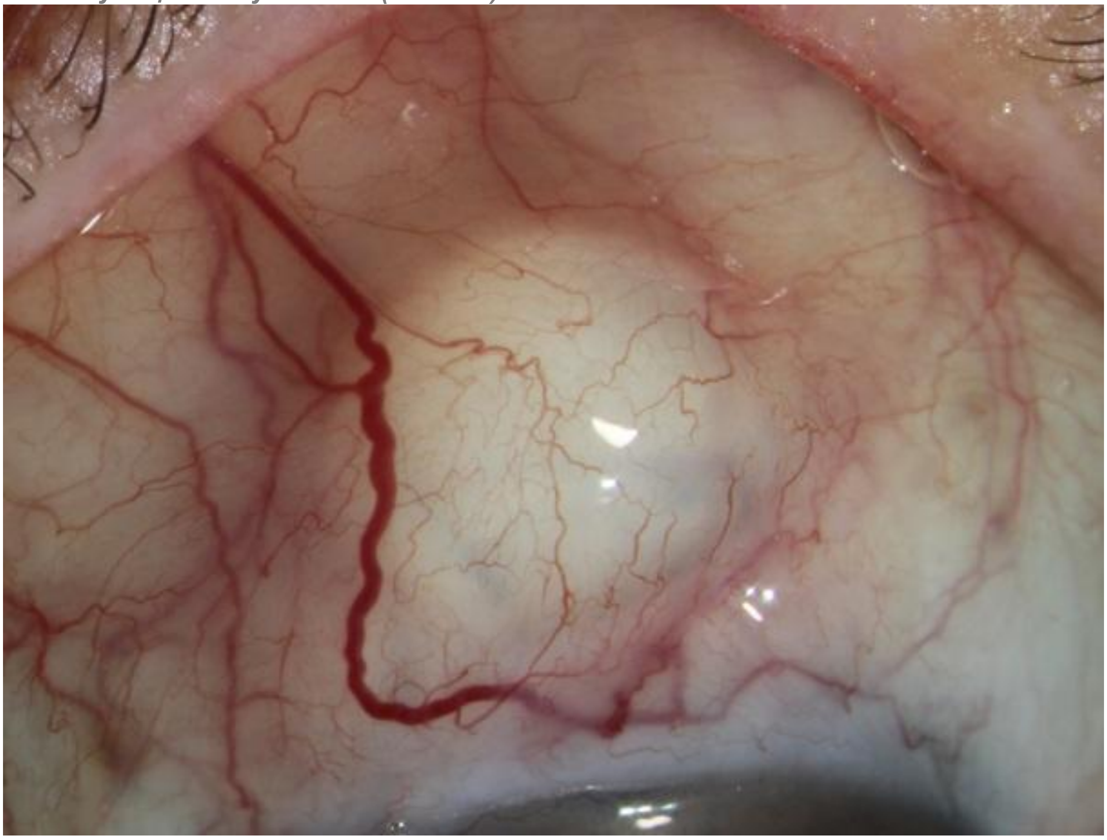
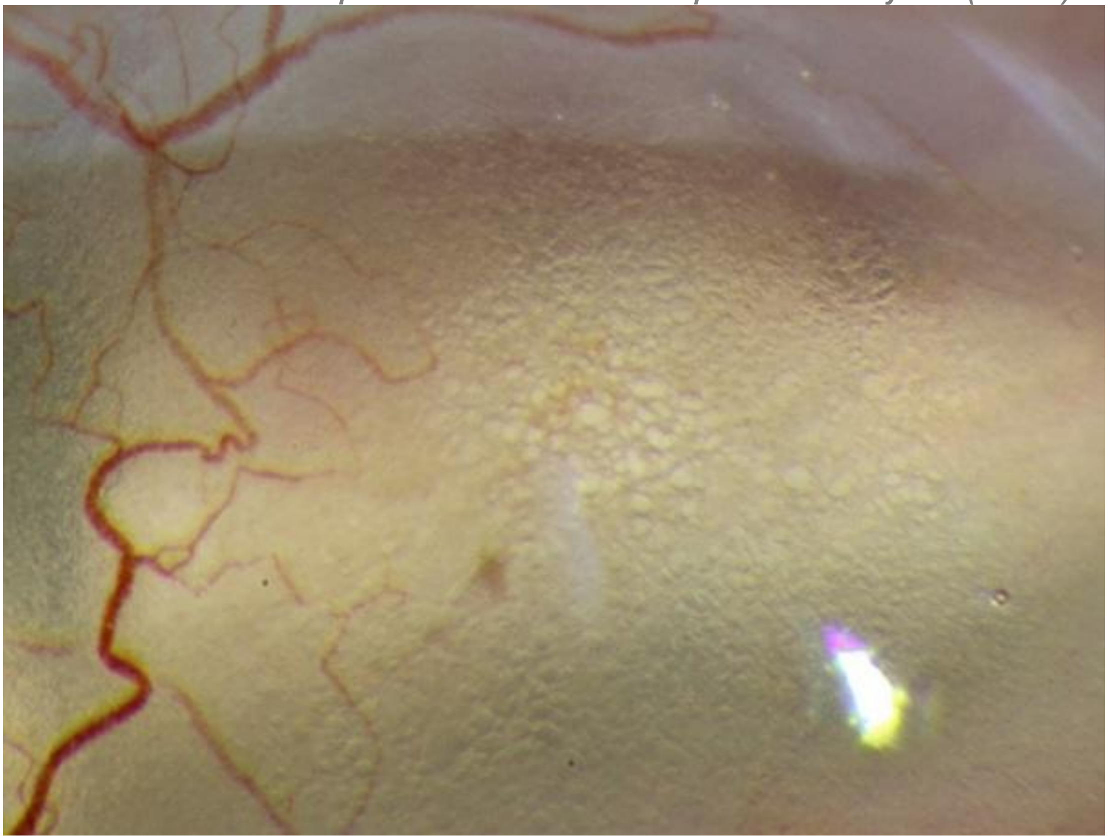


Рис. 4. Конъюнктивальные микрокисты только над склеральным лоскутом (1 балл).



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 (рис. 5, 6.).

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 группах, 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.

Рис. 5. Расчет гиперемии в области, заданной вручную полигональной линией с помощью стандартного количества точек.

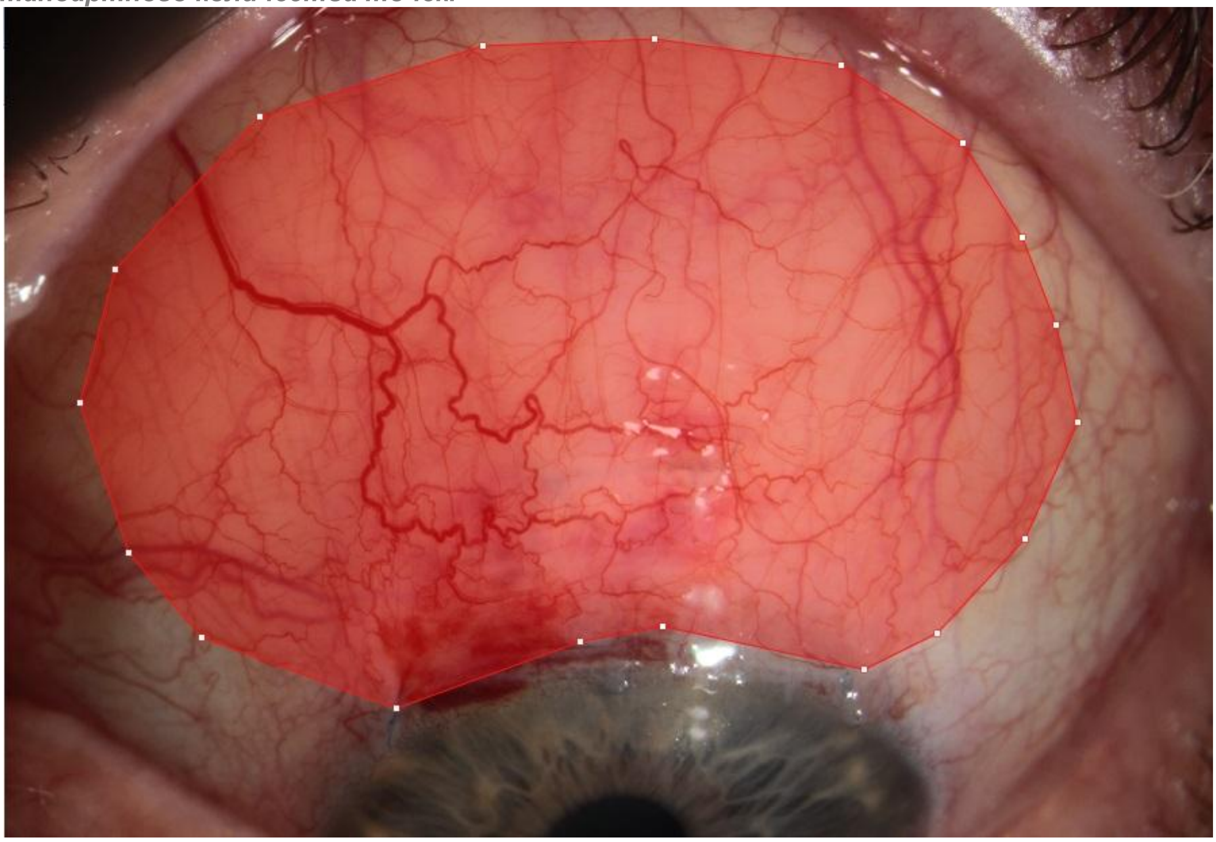


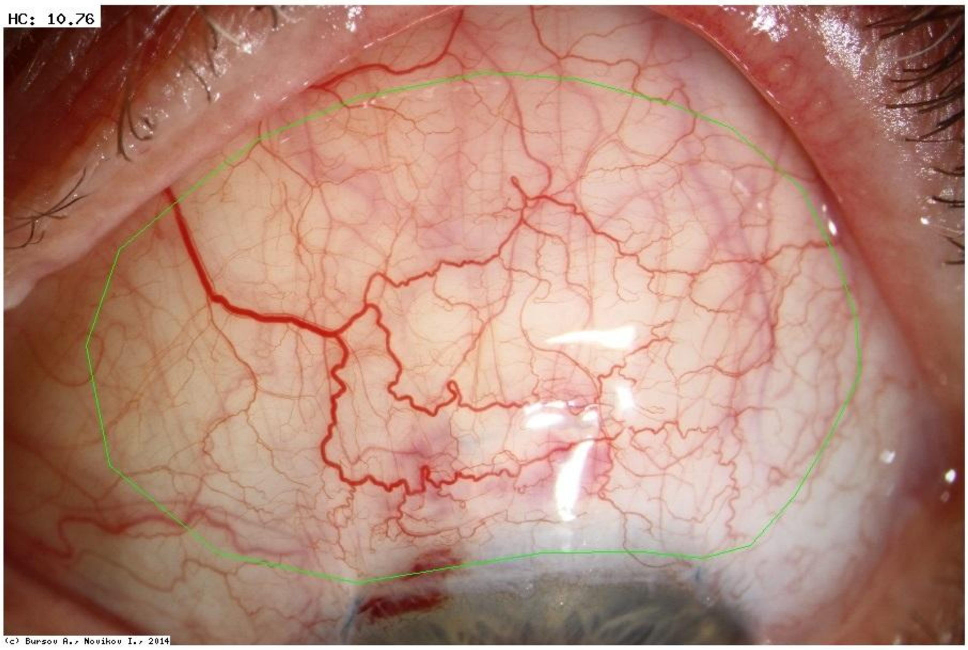
Рис. 6. Распределение значений гиперемии в заданной области с выведением усредненного коэффициента.

IMGan

Коэффициент гиперемии: 10.76

Распределение значений в выделенной области

0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100
44.50%	**51.65%**	3.56%	0.29%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%



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:

1. Достижение ВГДц без дополнительной гипотензивной терапии (полный успех);

2. Достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии (признанный успех);

3. Декомпенсация ВГД: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее повторной операции (неудача).

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.

На этапе описательного анализа исследуемой выборки рассчитывались частотные таблицы для качественных признаков, средние значения и стандартные отклонения, минимум и максимум, квартили и межквартильный размах, а также строились гистограммы распределения и ящичковые диаграммы для количественных характеристик. Анализ описательной статистики показал однородность данных внутри групп и близость их к нормальному распределению. Поэтому описание и сравнение динамики показателей до операции и после на различных сроках проводилось с помощью параметрической статистики. Анализ значимости изменения контролируемых показателей во времени с учетом различий между I, II и контрольной группой проводился с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями. Оценка эффективности хирургии по долям успешных гипотензивных результатов выполняли с помощью z-критерия равенства долей. Обработка данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение

Уровень внутриглазного давления

Среднее ВГД через 1 год после трабекулэктомии составило 12,9±1,8, 12,4±2,6 и 13,9±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 IOPcc и их стандартные отклонения для трех исследуемых групп в разные сроки наблюдения

Точка Времени	**IOPcc (мм рт.ст.)**			**Процент снижения IOPcc от исх.значения**		
	Группа I	**Группа II**	**Группа III**	**I**	**II**	**III**
До операции	28,3±5,2	27,6±4,6	28,8±5,5			
До инъекции	9,4±2,5	8,8±2,3	9,1±1,9	-66%	-68%	-67%
Неделя 1	9,1±1,4	8,5±1,5	8,5±1,3	-67%	-69%	-69%
Неделя 2	9,5±1,4	9,5±1,5	10,4±2,9	-66%	-66%	-64%
Месяц 1	10,4±2,1	10,6±2,5	11,4±2,3	-63%	-62%	-60%
Месяц 3	11,6±1,6	11,2±3,1	11,7±2,5	-59%	-59%	-59%
Месяц 6	13,8±4,7	17,3±7,2	16,7±6,8	-51%	-37%	-42%

Месяц 12	12,9±1,8	12,4±2,6	13,9±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 тВГД и его буферного диапазона

Критерий нормализации ВГД	**Вид успеха**	**Группа I**	**Группа II**	**Группа III**
тВГД	без гипотензивной терапии	15 (50%)*	12 (40%)	7 (23%)*
	на гипотензивной терапии	2 (7%)*	2 (7%)*	0 (0%)*
Буферный диапазон тВГД	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 синусотрабекулэктомии. 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).

Для анализа значимости средних значений исследуемых показателей, рассчитывалась дисперсионная модель с повторными измерениями. Зависимой переменной выступал анализируемый показатель, а независимыми – фактор времени (повторных измерений) и группа больных (инъекция на 2 сутки, инъекция на 7 сутки и группа контроля).

1. Степень васкуляризации.

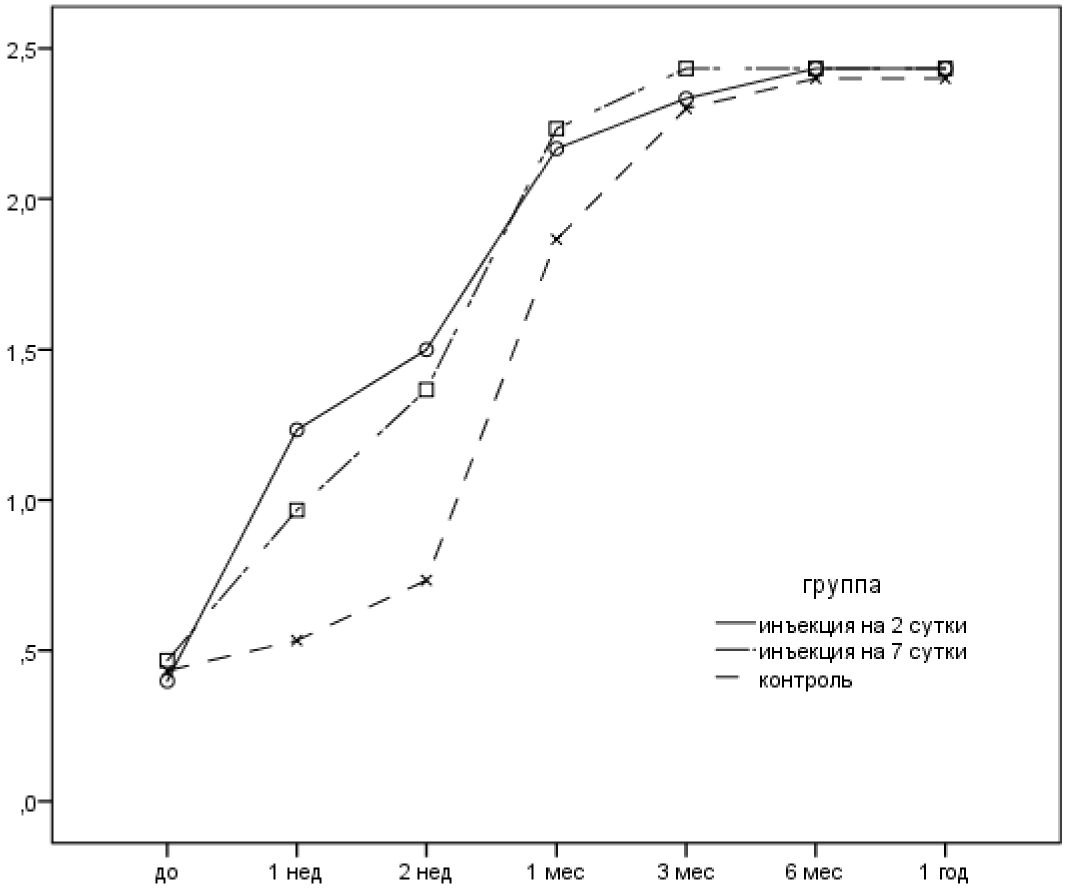
Во всех трех группах было отмечено увеличение балльного показателя, т.е. снижение васкуляризации со временем (см. Табл. 7 и Рис. 7).

Таблица 7. Степени васкуляризации ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, $M\pm\sigma$)

степень васкуляризации	**Инъекция на 2 сутки**	**Инъекция на 7 сутки**	**контроль**
до инъекции	0,40±0,50	0,47±0,51	0,43±0,50
через 1 неделю	1,23±0,77	0,97±0,56	0,53±0,51
через 2 недели	1,50±0,73	1,37±0,49	0,73±0,64
через 1 мес.	2,17±0,75	2,23±0,77	1,87±0,63
через 3 мес.	2,33±0,55	2,43±0,50	2,30±0,65

через 6 мес.	2,43±0,50	2,43±0,50	2,40±0,50
через 1 год	2,43±0,50	2,43±0,50	2,40±0,50

Рис. 7. Динамика степени васкуляризации ФП, баллы



В результате статистического анализа было установлено значимое отсутствие зависимости изменения среднего значения степени васкуляризации со временем независимо от группы больных (p<0,001). На Рис. 7 видно увеличение степени васкуляризации со временем для всех трех групп. Отмечено значимое различие в средней степени васкуляризации между группами больных в различные моменты времени (p<0,001), вне зависимости от времени до 6 месяцев средние значения у пациентов с инъекцией на 2 или 7 сутки выше, чем в контрольной группе. Установлено значимое взаимодействие фактора времени и группы больных (p<0,001), что означает различное изменение степени васкуляризации на различных сроках лечения в зависимости от группы пациентов. На Рис. 7 видно, что до лечения средние значения были практически одинаковые, а наибольшее различие наблюдается на сроке от 1 недели до 1 месяца.

На 1 неделе средняя разница в васкуляризации составляет 0,7 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 0,44 балла (1,23, 0,97 и 0,53 балла в I, II и III группах соответственно). На 2 неделе аналогичная разница в показателях между группами составляет 0, 77 и 0,64, к 1 месяцу начинает снижаться – 0,3 и 0,37. После отметки в 1 месяц показатели васкуляризации по группам выравниваются, к концу срока наблюдения достигая минимального различия в 0,03 при показателях васкуляризации в 2,43 в I и II группах и 2,40 – в контрольной.

2. Наличие штопорообразных сосудов.

Во всех трех группах было отмечено увеличение балльного показателя, т.е. снижение степени выраженности штопорообразных сосудов со временем до 3 месяцев (см. Табл. 8 и Рис. 8). Начиная с 3 месяца в 1 и 2 группах, а в группе контроля – с 6 месяца штопорообразных сосудов отмечено не было, что объясняет нулевое значение среднеквадратического отклонения.

Таблица 8. Степени выраженности штопорообразных сосудов в конъюнктиве ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, M±σ)

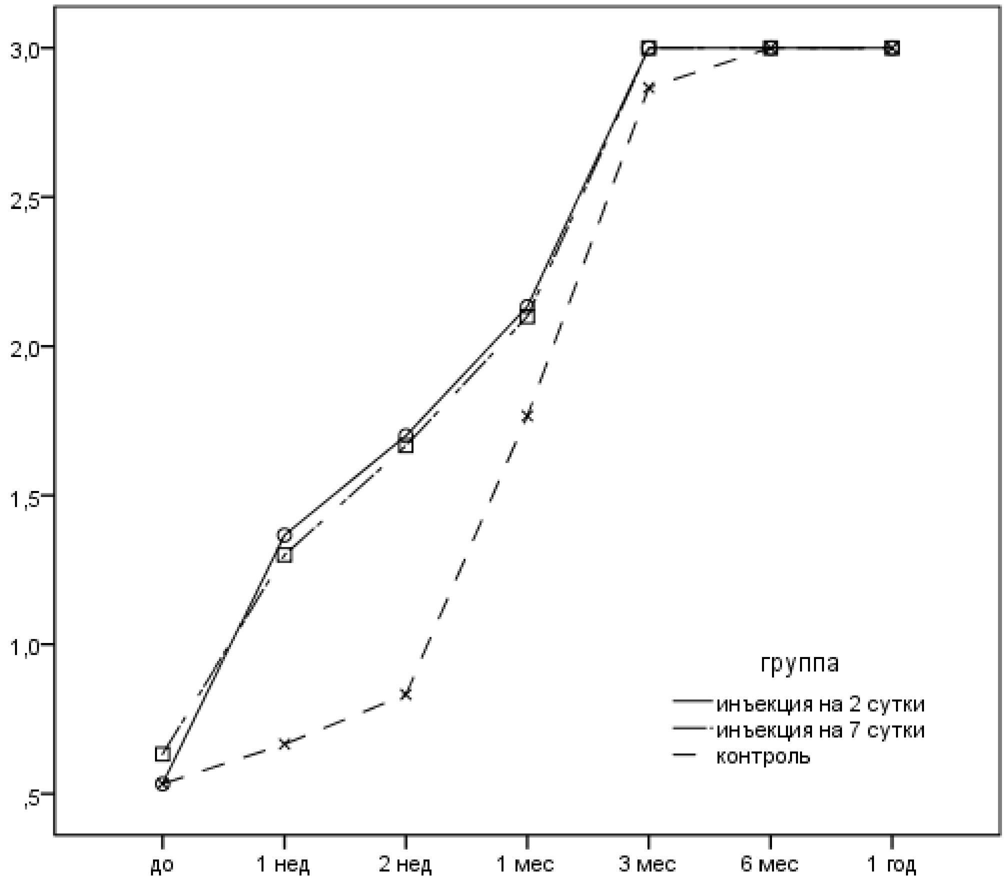
Наличие штопорообразных сосудов	**Инъекция на 2 сутки**	**Инъекция на 7 сутки**	**контроль**
до инъекции	0,53±0,51	0,63±0,76	0,53±0,51
через 1 неделю	1,37±0,81	1,30±0,75	0,67±0,61
через 2 недели	1,70±0,65	1,67±0,61	0,83±0,59
через 1 мес.	2,13±0,57	2,10±0,71	1,77±0,68
через 3 мес.	3,00	3,00	2,87±0,35
через 6 мес.	3,00	3,00	3,00
через 1 год	3,00	3,00	3,00

Изменение среднего значения выраженности штопорообразных сосудов со временем значимо независимо от группы больных ($p<0,001$). На Рис. 8 видно увеличение показателя со временем для всех трех групп. Установлено значимое различие в выраженности штопорообразных сосудов между группами больных в различные моменты времени ($p<0,001$), до 6 месяцев средние значения у пациентов с инъекцией на 2 или 7 сутки выше, чем в контрольной группе. Отмечено значимое взаимодействие фактора времени и группы больных ($p<0,001$), что означает различное изменение выраженности штопорообразных сосудов на различных сроках лечения в зависимости от группы пациентов.

Максимальная разница в интенсивности образования штопорообразных сосудов в группах введения препарата по сравнению с группой контроля, как и при оценке васкуляризации, наблюдается в сроки от 1 недели до 1 месяца, более выраженно проявляясь на 1 и 2 неделях (рис. 8). На 1 неделе она составляет 0,7 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 0,63 балла (1,37, 1,30 и 0,67 баллов в I, II и III группах соответственно). На 2 неделе – 0,87 и 0,84, к 1 месяцу – 0,36 и 0,33, к 3 месяцам –

0,13 в обеих группах, а после 6 месяца до конца срока наблюдения штопорообразные сосуды отсутствуют.

Рис. 8. Динамика выраженности штопорообразных сосудов в конъюнктиве ФП (баллы).



3. Степень инкапсуляции ФП.

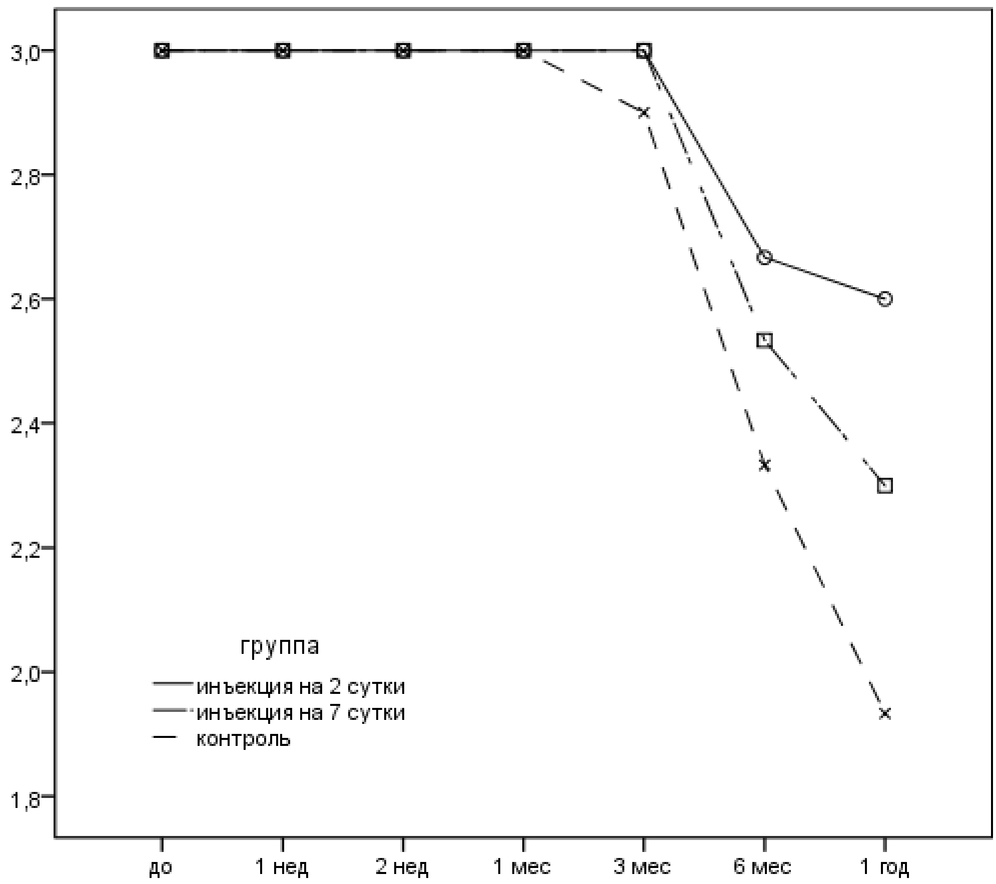
Инкапсуляция фильтрационной подушки – процесс, развивающийся со временем, является одной из форм проявления избыточного рубцевания. Этим объясняется отсутствие признаков инкапсуляции ФП во всех группах в сроки до 1 месяца (см. Табл. 9 и Рис. 9). С 1 месяца в группе контроля, а с 3 месяца – в исследуемых группах отмечены признаки инкапсуляции, изменения которых оказались значимыми со временем для всех трех групп ($p<0,001$). Также отмечено значимое воздействие фактора принадлежности к исследуемой группе ($p=0,001$).

До 3 месяца в 1 и 2 группах, а в группе контроля – до 1 месяца признаков инкапсуляции отмечено не было, что объясняет нулевое значение среднеквадратического отклонения. К 3 месяцу разница в количестве баллов по Вюрцбургской классификации достигает 0,10 в обеих группах введения раниизумаба, в 6 месяцев – 0,34 и 0,2, к окончанию срока наблюдения – 0,67 и 0, 37.

Таблица 9. Степень инкапсуляции ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, M±σ)

Степень инкапсуляции ФП	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	контроль
до инъекции	3,00	3,00	3,00
через 1 неделю	3,00	3,00	3,00
через 2 недели	3,00	3,00	3,00
через 1 мес.	3,00	3,00	3,00
через 3 мес.	3,00	3,00	2,90±0,31
через 6 мес.	2,67±0,66	2,53±0,82	2,33±0,84
через 1 год	2,60±0,77	2,30±0,92	1,93±0,87

Рис. 9. Динамика степени инкапсуляции ФП (баллы).



Выявлен невысокий уровень значимости различия между группами (p=0,03), что объясняется отсутствием различий в инкапсуляции до 3 месяцев после вмешательства.

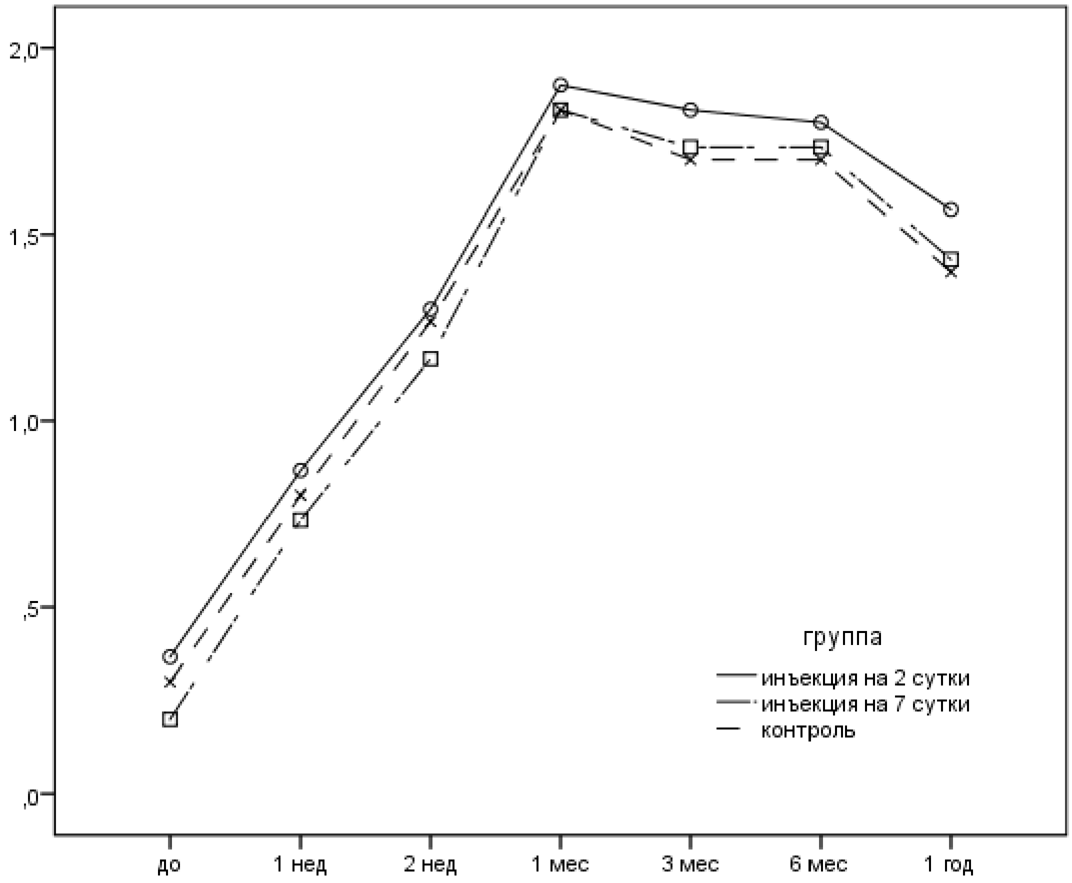
4. Наличие конъюнктивальных микрокист.

Наличие конъюнктивальных микрокист является косвенным показателем тока внутриглазной жидкости по хирургически созданным путям. Изменение их числа со временем значимо для всех трех групп (p<0,001) и демонстрирует интенсивный рост до 1 месяца. Взаимодействие факторов группы и времени оказалось не значимым (p=0,888), как и различие между группами (p=0,559) (см. Табл. 10 и Рис. 10). Статистически незначимая разница в количестве микрокист в балльной оценке колеблется в пределах 0,03-0,17 в течение всего срока наблюдения.

Таблица 10. Наличие конъюнктивальных микрокист в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, M±σ)

Степень инкапсуляции ФП	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	Контроль
до инъекции	0,37±0,49	0,20±0,41	0,30±0,41
через 1 неделю	0,87±0,86	0,73±0,69	0,80±0,76
через 2 недели	1,30±0,53	1,17±0,91	1,27±0,87
через 1 мес.	1,90±0,66	1,83±0,75	1,83±0,83
через 3 мес.	1,83±0,59	1,73±0,64	1,70±0,70
через 6 мес.	1,80±0,55	1,73±0,64	1,70±0,70
через 1 год	1,57±0,63	1,43±0,63	1,40±0,62

Рис. 10. Динамика наличия конъюнктивальных микрокист (баллы).



5. Суммарный индекс.

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

Как видно на графике (Рис. 11) и по данным в Таблице 11, динамика суммарного индекса в целом схожа для исследуемых групп и несколько отличается в контрольной группе. Изменение индекса со временем оказалось значимо для всех трех групп (p<0,001). Также значима взаимосвязь между параметрами группы и времени (p=0,001) и различие между группами (p<0,001).

Динамика суммарного индекса Вюрцбургской шкалы повторяет общую тенденцию.

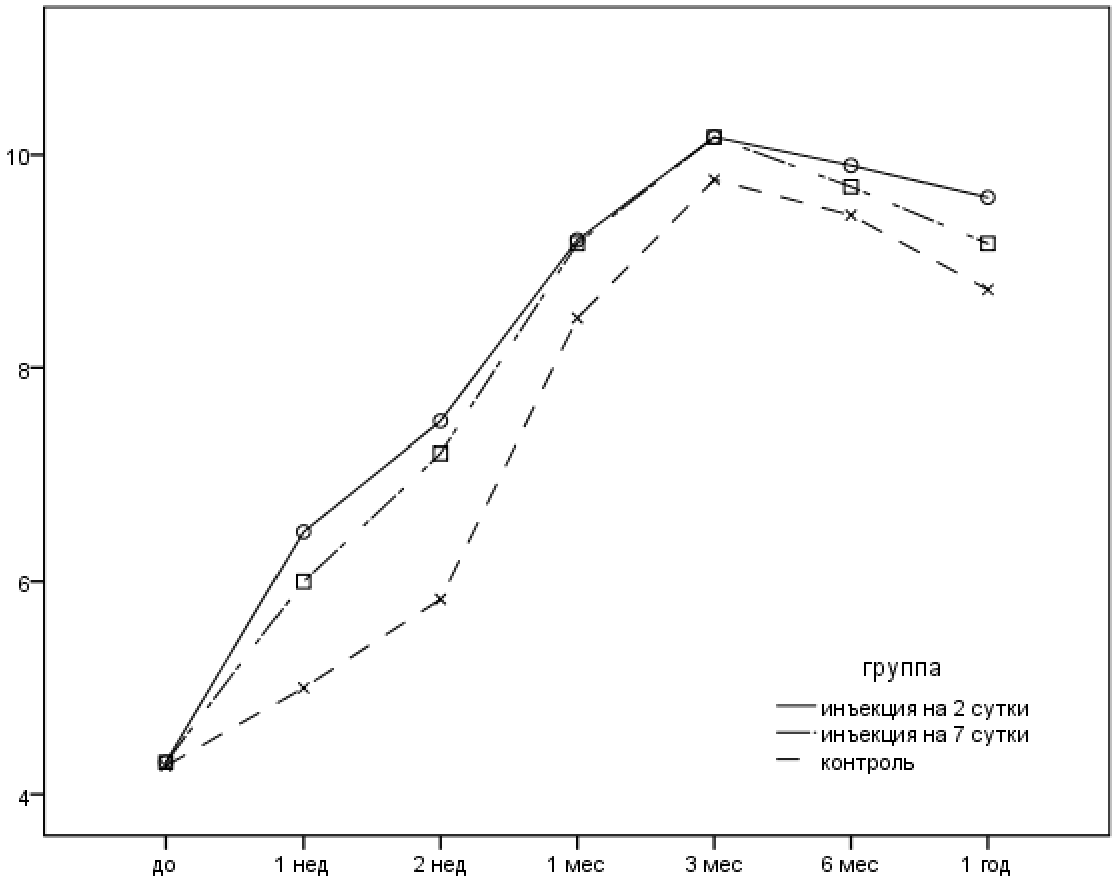
На 1 неделе усредненная разница в показателях между группами составляет 1,47 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 1,0 балл (6,47, 6,0 и 5,0 баллов в I, II и III группах соответственно). На 2 неделе – 1,67 и 1,37 (7,50, 7,20 и 5,83), к 1 месяцу – 0,73 и 0,70 (9,20, 9,17 и 8,47), к 3 месяцам – 0,4 в обеих группах (10,17, 10,17, 9,77), после 6 месяца разницп снижается до 0,47 и 0,27 баллов (9,9, 9,70, 9,43) и к концу срока наблюдения составляет 0,87 и 0, 44 (9,60, ,17, 8,73).

Таблица 11. Суммарный индекс Вюрцбургской клинико-морфологической классификации ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, M±σ)

Степень инкапсуляции ФП	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	контроль
до инъекции	4,30±0,88	4,30±1,18	4,27±0,94
через 1 неделю	6,47±1,14	6,00±1,23	5,00±1,23
через 2 недели	7,50±1,44	7,20±1,42	5,83±1,51
через 1 мес.	9,20±1,47	9,17±1,44	8,47±1,17
через 3 мес.	10,17±0,79	10,17±0,87	9,77±1,04
через 6 мес.	9,90±0,80	9,70±1,26	9,43±1,28
через 1 год	9,60±1,00	9,17±1,12	8,73±1,14

Динамика показателей большинства рассмотренных признаков свидетельствуют о улучшении состояния конъюнктивы в послеоперационном периоде с различной степенью достоверности при раннем введении ранибизумаба.

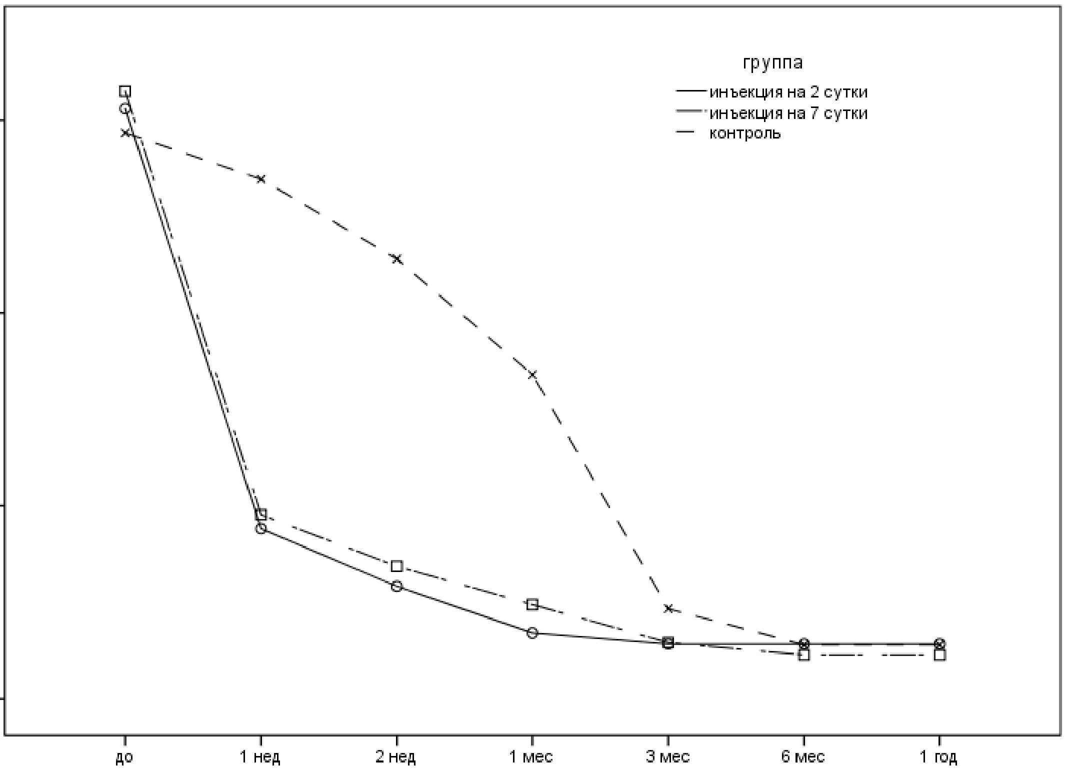
Рис. 11. Динамика суммарного индекса WCFB (баллы).



6. Степень гиперемии фильтрационных подушек

Степень гиперемии рассчитывали с помощью вышеописанной программы. Отмечено значимое взаимодействие фактора времени и группы (p<0,001), т.е. индекс гиперемии с учетом изменения во времени статистически незначимо различается у I и II группы (p=0,886), а контрольная группа значимо отличается от I и II (p<0,001). Динамика сосудистых изменений (степень васкуляризации, число штопорообразных сосудов) коррелировала с уровнем гиперемии, рассчитываемой программно: показатели контрольной группы существенно отставали от показателей опытных групп, сравниваясь с ними по значениям к 3 месяцу (Рис. 12).

Рис. 12. Динамическая оценка состояния индекса гиперемии зоны ФП, %.



Динамика функциональных показателей

Отмечена небольшая отрицательная динамика остроты зрения со временем, характерная для отдаленного периода после фистулизирующей хирургии (p<0,001). Однако различие в динамике остроты зрения между группами не значимо (p=0,689), как и взаимодействие фактора времени и группы (p=0,186).

Показатель статической периметрии, т.н. стандартное отклонение (MD), как и острота зрения, несколько снижается в отдаленном периоде (p<0,001), однако, значимого снижения паттерна стандартного отклонения (PSD) отмечено не было (p=0,647). Не выявлено значимого влияния фактора принадлежности к исследуемой группе для MD (p=0,409) и PSD (p=0,086). Взаимодействие фактора времени и группы оказалось значимо для MD (p=0, 0,001) и не значимо для PSD (p=0,993).

В отдаленном периоде отмечается небольшая отрицательная динамика площади нейроретинального пояска (rim area), значимого со временем (p<0,001), значимых различий между группами не выявлено (p=0,794), однако, проявляется значимое взаимодействие группы и времени (p<0,001): в контрольной группе отмечено более резкое падение показателя со временем. Также отмечена небольшая отрицательная динамика объема нейроретинального пояска (rim volume), значимого со временем (p<0,001), значимых различий между группами не выявлено (p=0,467). Проявляется значимое взаимодействие группы и времени (p<0,001): в контрольной группе отмечено более резкое падение показателя со временем. На динамику показателя Мурфилдского регрессионного анализа (MRA) оказал значимое влияние фактор времени ($p<0,001$), значимых различий между группами обнаружено не было ($p=0,275$), как и значимого взаимодействия группы и времени ($p<0,109$).

По данным измерения показателя эндотелия роговицы во всех группах наблюдали незначимую динамику данного показателя ($p=0,818$), т.е. видимое снижение недостаточно статистически значимо, чтобы объяснить это закономерностью. Также не значимо взаимодействие группы и времени ($p=0,995$). Выявлено значимое различие показателя между группами ($p=0,017$).

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.

Заключение

Субконъюнктивальное введение ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг) в область фильтрационной подушки достоверно повышает гипотензивную эффективность синустрабекулэктомии в сравнении с группой контроля без дополнительных инъекций в сроки до 1 года наблюдения у пациентов с некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой II-III стадии.

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.

Сравнительная оценка характеристик фильтрационных подушек между группами с введением ранибизумаба на 2 и 7 сутки выявила различия по степени васкуляризации конъюнктивы и выраженности штопорообразных сосудов ($p<0,001$), а также степени инкапсуляции ($p=0,03$) с преимуществом группы с ранним введением препарата.

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.

Литература

1. Глаукома. Национальное руководство. / под ред. Егорова Е.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с.

2. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2015. 456 с.

3. Bettin P., Khaw P.T., Bandello F. Glaucoma surgery. Bandello F., editor. Germany: Karger; 2012, 188 p.

4. Costa V.P., Spaeth G.L., Eiferman R.A., Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery // Ophthalmic surgery. 1993. Vol. 24. N 3. P. 152-170

5. Desjardins D.C., Parrish R.K., 2nd, Folberg R., Nevarez J., et al. Wound healing after filtering surgery in owl monkeys // Archives of ophthalmology. 1986. Vol. 104. N 12. P. 1835-1839

6. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2014, 195 p.

7. Grewal D.S., Jain R., Kumar H., Grewal S.P.S. Evaluation of Subconjunctival Bevacizumab as an Adjunct to Trabeculectomy. A Pilot Study // Ophthalmology. 2008. Vol. 115. N 12. P. 2141-2145

8. Hu D.N., Ritch R., Liebmann J., Liu Y., et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes // Journal of glaucoma. 2002. Vol. 11. N 5. P. 406-410

9. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year // Clinical & experimental ophthalmology. 2012. Vol. 40. N 4. P. e135-142

10. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study // American Journal of Ophthalmology. 2010. Vol. 150. N 3. P. 399-403.e391

11. Kronfeld P.C. Functional characteristics of surgically produced outflow channels // Am J Ophthalmol. 1969. Vol. 67. N 4. P. 451-463

12. Kronfeld P.C. The mechanism of filtering operations // Trans Pac Coast Oto-ophthalmol Soc Annu Meet. 1949. Vol. 33. N. P. 23-40

13. Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery // Investigative ophthalmology & visual science. 2009. Vol. 50. N 11. P. 5217-5225

14. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Ahn M.D., Park C.K. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery // Archives of ophthalmology. 2012. Vol. 130. N 6. P. 685-689

15. Migdal C., Hitchings R. The developing bleb: effect of topical antiprostaglandins on the outcome of glaucoma fistulising surgery // Br J Ophthalmol. 1983. Vol. 67. N 10. P. 655-660

16. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy // American Journal of Ophthalmology. 2012. Vol. 153. N 2. P. 352-357.e351

17. Picht G., Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality // Current opinion in ophthalmology. 1998. Vol. 9. N 2. P. 2-8

18. Shaarawry T.M., Sherwood M.B., Grehn F. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. Amsterdam: Kugler Publications; 2009, 83 p.

19. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. Glaucoma, Vol. 2: Surgical Management. Second edition ed: Elsevier; 2015, 1201 p.

20. Van Buskirk E.M. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery // Am J Ophthalmol. 1982. Vol. 94. N 4. P. 522-527

21. Vandewalle E., Abegão Pinto L., Van Bergen T., Spielberg L., et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study // The British journal of ophthalmology. 2014. Vol. 98. N 1. P. 73-78

22. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors // Experimental eye research. 1994. Vol. 58. N 4. P. 439-451

Bleb assessment after post-trabeculectomy subconjunctival ranibizumab injection

Mamikonyan V. R.
Professor, Med.Sc.D., Director[1]

Mazurova Yu. V.
MD, PhD, Head of the Surgical Department[1]

Petrov S. Yu.

PhD, Leading Research Associate of the Glaucoma Department[1]

Safonova D. M.
M.D., Post-graduate Student[1]

Sorokin A. S.
PhD in Economics, Associate Professor[2,3]

[1] *– Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119435;*
[2] *– Plekhanov Russian University of Economics, 36, Stremyanny per., Moscow, 113054;*
[3] *– Sinergia Moscow University of Finance and Industry, 80, Leningradsky Prospect, Moscow, 125190.*

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: to study bleb characteristics dynamics after post-trabeculectomy adjuvant ranibizumab injection.

METHODS: 90 patients (90 eyes) with primary open-angle glaucoma who underwent trabeculectomy were randomized into 3 groups of 30 each: group I was injected with 0.05 ml (0.5 mg) subconjunctival ranibizumab into the bleb area on day 2 after the surgery, group II – on day 7, patients in the Control group received no postoperative injections.

Tonometry and bleb characteristics according to the parameters of vascularization, corkscrew vessels, encapsulation and microcysts (Wurzburg bleb classification score) were assessed in the postoperative period on the following day after the surgery, as well as on weeks 1, 2 and 1, 3, 6 and 12 months after the injection in groups I and II and after the surgery – in the Control group. Bleb hyperemia was measured by means of specially designed software “Hyperemia-3”. Complex ophthalmological examination including visometry, perimetry, and retinal tomography was conducted before trabeculectomy and 6 and 12 months after.

RESULTS. Intraocular pressure compensation according to the individual IOP scale without hypotensive therapy in Group I was observed 16% more often than in the Control group. With additional hypotensive therapy – 13% more often. Group II showed a 6% more often compensation without hypotensive therapy and an equal compensation rate when hypotensive therapy was needed.

Bleb characteristics dynamics according to all WBCS criteria as well as Hyperemia index showed a corresponding pattern: their mean values in both injection groups were higher than those in the Control group. Comparative analysis between injections on days 2 and 7 revealed a statistically significant differences in vascularization and corkscrew vessels ($p<0.001$) and encapsulation, ($p=0.03$) in favour of earlier injections.

Total WBCS score revealed a similar pattern: on week 1 mean difference between the groups equaled 1.47 (Group I vs. Control) and 1.0 (Group II vs. Control) points. By week 2 mean difference reached 1.67 and 1.37 points correspondingly, by month 1 – 0.73 and 0.70 points, by month 3 – 0.4 points in both groups, by month 6 the difference lowered to 0.47 and 0.27 points, and by the end of the follow-up period it equaled 0.87 and 0.44 points.

Hyperemia index analysis showed a significant bleb hyperemia decrease after adjuvant ranibizumab, starting from the first day after the injection and reaching as much as 20% in difference with the Control group.

CONCLUSION: Subconjunctival ranibizumab injections (0.05 ml, 0.5 mg) into the bleb area help stabilize postoperative hypotensive effect, enhance bleb characteristics and subdue postoperative hyperemia. Injections on day 2 were superior in efficacy and had a more pronounced hypotensive effect to those on day 7.

Keywords: glaucoma, trabeculectomy, wound healing, VEGF inhibitors, renibizumab, bleb, WBCS

References

1. Glaucoma. National guidelines. Egorov E.A., editor. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. Print.

2. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Erichev V.P, National guidance for glaucoma for practitioners, 3rd edition. Moscow: GEHOTAR-Media, 2015. Print.

3. Bettin P., Khaw P.T., Bandello F. Glaucoma surgery. Bandello F., editor. Germany: Karger; 2012. Print.

4. Costa V.P., Spaeth G.L., Eiferman R.A., Orengo-Nania S. “Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery.” *Ophthalmic surgery*. 3 (1993): 152-170.

5. Desjardins D.C., Parrish R.K., 2nd, Folberg R., Nevarez J., et al. “Wound healing after filtering surgery in owl monkeys.” *Archives of ophthalmology*. 12 (1986): P. 1835-1839.

6. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2014. Print.

7. Grewal D.S., Jain R., Kumar H., Grewal S.P.S. “Evaluation of Subconjunctival Bevacizumab as an Adjunct to Trabeculectomy. A Pilot Study.” *Ophthalmology*. 12 (2008): 2141-2145.

8. Hu D.N., Ritch R., Liebmann J., Liu Y., et al. “Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes.” *Journal of glaucoma*. 5 (2002): 406-410.

9. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. “Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year.” *Clinical & experimental ophthalmology*. 4 (2012): e135-142.

10. Kahook M.Y. “Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study.” *American Journal of Ophthalmology*. 3 (2010): 399-403.e391.

11. Kronfeld P.C. “Functional characteristics of surgically produced outflow channels.” *Am J Ophthalmol.* 4 (1969): 451-463.

12. Kronfeld P.C. “The mechanism of filtering operations.” *Trans Pac Coast Oto-ophthalmol Soc Annu Meet.* 1949. Vol. 33. N. P. 23-40.

13. Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., et al. “Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery // Investigative ophthalmology & visual science.” 11 (2009): 5217-5225.

14. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Ahn M.D., Park C.K. “Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery.” *Archives of ophthalmology*. 6 (2012): 685-689.

15. Migdal C., Hitchings R. “The developing bleb: effect of topical antiprostaglandins on the outcome of glaucoma fistulising surgery.” *Br J Ophthalmol*. 10 (1983): 655-660.

16. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. “Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy.” *American Journal of Ophthalmology*. 2 (2012): 352-357.e351.

17. Picht G., Grehn F. “Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality.” *Current opinion in ophthalmology*. 2 (1998): 2-8.

18. Shaarawry T.M., Sherwood M.B., Grehn F. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. Amsterdam: Kugler Publications; 2009. Print.

19. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. Glaucoma, Vol. 2: Surgical Management. Second edition ed: Elsevier; 2015. Print.

20. Van Buskirk E.M. “Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery.” *Am J Ophthalmol*. 4 (1982): 522-527.

21. Vandewalle E., Abegão Pinto L., Van Bergen T., Spielberg L., et al. “Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study.” *The British journal of ophthalmology*. 1 (2014): 73-78.

22. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. “Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors.” *Experimental eye research*. 4 (1994): 439-451.