

УДК 617.7-007.681-089: 617.7-007.681-085

Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии

Мамиконян В.Р., д.м.н., профессор, директор¹;

Петров С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;

Мазурова Ю.В., к.м.н., заведующая хирургическим отделением¹;

Сафонова Д.М., врач-офтальмолог, аспирант¹;

Сорокин А.С., к.э.н., доцент^{2,3}.

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо 11 А, Б;

²ФГБОУ ВО Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, кафедра математической статистики и эконометрики, 113054, Российская Федерация, Москва, Стремянный пер., 36;

³Московский финансово-промышленный университет «Синергия», кафедра Бизнес-статистики, 125190, Российская Федерация, Москва, Ленинградский проспект, 80.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить влияние субконъюнктивального введения ранибизумаба в область фильтрационной подушки в ранние сроки после синустрабекулэктомии на гипотензивную эффективность вмешательства.

МЕТОДЫ. 90 пациентов (90 глаз) с первичной глаукомой были рандомизированы в 3 группы по 30 человек: в 1-й группе введение 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба в область фильтрационной подушки производилось на 2 сутки после операции, во 2-й группе — на 7 сутки, в группе контроля дополнительных инъекций не проводилось.

Тонometriю выполняли до операции, на 1 сутки после вмешательства, а также через 1, 2 недели, 1, 3, 6 и 12 месяцев от даты инъекции в группах введения препарата и от даты операции — в контрольной группе. Оценка характеристик фильтрационных подушек в те же временные отрезки проводили по Вюрцбургской клинко-морфологической классификации фильтрационных подушек (WBCS). 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. Клетки заднего эпителия роговицы для определения возможного токсического эффекта препарата подсчитывали до операции, спустя 1 неделю и 1 месяц после вмешательства.

Критерии оценки исхода — частота полного и признанного успеха, абсолютные значения внутриглазного давления (ВГД), соответствие ВГД целевому уровню, индивидуальной норме (толерантное ВГД, тВГД) и буферному

диапазону тВГД, а также частота дополнительной местной гипотензивной терапии и нидлинга фильтрационных подушек.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среднее ВГД через 1 год после синустрабекулэктомии составило 12,9±1,8; 12,4±2,6 и 13,9±2,0 мм рт.ст. для 1-й, 2-й и контрольной групп соответственно. Полный успех составил 80, 73 и 70% по соответствию давлению цели; 50, 40 и 23% — по соответствию тВГД; 83, 73 и 67% — буферному диапазону тВГД, продемонстрировав преимущество 1-й группы с инъекцией ранибизумаба на 2-е сутки. Схожая тенденция отмечена в динамике признанного успеха: 93, 87 и 83% по достижению ВГД; 57, 47 и 23% — по достижению тВГД и 100, 87 и 83% — по достижению буферного диапазона тВГД ($p<0,05$). Нидлинг потребовался соответственно 23, 37 и 50% больных из 1-й, 2-й и контрольной групп ($p<0,05$), а медикаментозная терапия — в 17, 20 и 27% случаев.

Динамика показателей оценки фильтрационных подушек согласно Вюрцбургской клинко-морфологической классификации подтвердила положительное влияние инъекции ранибизумаба на их морфофункциональные характеристики в сравнении с группой контроля.

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.

Незначительная недостоверная динамика количества клеток заднего эпителия роговицы во всех группах может свидетельствовать об отсутствии токсического влияния ранибизумаба в виде субконъюнктивальной

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, post@glaucomajournal.ru

инъекции в область фильтрационной подушки в сроки 1 неделя и 1 месяц после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Субконъюнктивальное введение ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг) в область фильтрационной подушки позволяет повысить процент гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии в течение 1 года после вмешательства, ускорить нормализацию основных морфофункциональных характеристик фильтрационных

подушек и снизить степень послеоперационной гиперемии в сравнении с контрольной группой. Введение ранибизумаба на 2 сутки продемонстрировало ряд преимуществ в сравнении с инъекцией на 7 сутки как по характеристикам фильтрационной зоны, так и по степени выраженности гипотензивного эффекта операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, трабекулэктомия, избыточное рубцевание, ингибиторы VEGF, ранибизумаб.

ENGLISH

Postoperative adjuvant subconjunctival ranibizumab in enhancing trabeculectomy efficacy

МАМИКОНЯН В.Р., Professor, Med.Sc.D., Director¹;

ПЕТРОВ С.Ю., Ph.D., Leading Research Associate of the Glaucoma Department¹;

МАЗУРОВА Ю.В., M.D., Ph.D., Head of the Surgical Department¹;

САФОНОВА Д.М., M.D., Post-graduate Student¹;

СОРОКИН А.С., Ph.D. in Economics, Associate Professor^{2,3}.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119435;

²Plekhanov Russian University of Economics, 36 Stremyanny per., Moscow, Russian Federation, 113054;

³Sinergia Moscow University of Finance and Industry, 80 Leningradsky Prospect, Moscow, Russian Federation, 125190.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To study the effect of post-trabeculectomy adjuvant ranibizumab injection into the bleb area on hypotensive surgical efficacy.

METHODS: 90 patients (90 eyes) with primary open-angle glaucoma were randomized into 3 groups of 30 each: patients in group I were 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, whereas patients in the Control group received no postoperative injections.

Tonometry was conducted 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 characteristics were assessed on corresponding timepoints according to the Wurzburg bleb classification score. 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. Endothelial cell count was taken prior to the operation, 1 week and 1 month after to assess possible toxic effect of ranibizumab.

The rate of postoperative surgical and medical interventions (needling, hypotensive therapy), absolute and qualified success rate, IOP level as well as the ability to reach target IOP, individual IOP (tolerable IOP, tIOP) and tIOP buffer zone levels were used as surgery outcome measures.

RESULTS: Mean IOP median a year after trabeculectomy reached 12.9±1.8, 12.4±2.6 and 13.9±2.0 mmHg in groups I, II and Control correspondingly. Postoperative needling was

required in 23, 37 and 50% of patients in the same groups, further hypotensive therapy — in 17, 20 and 27%.

Absolute success in groups I, II and Control was achieved correspondingly in 80, 73 and 70% for target pressure, 50, 40 and 23% for tolerable IOP and 83, 73 and 67% for tIOP buffer zone, which showed the efficacy of ranibizumab injections, especially on day 2 after the surgery. Qualified success during the same period (93, 87 and 83% for target pressure, 57, 47 and 23% for tolerable IOP and 100, 87 and 83% for tIOP buffer zone) revealed a similar tendency.

Bleb characteristics dynamics according to WBCS confirmed positive effect of ranibizumab injection on the bleb morphofunctional state compared to the Control group.

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.

Insignificant changes in endothelial cell count showed the absence of subconjunctival ranibizumab toxic effect 1 week and 1 month after the injection.

CONCLUSION: Subconjunctival ranibizumab injections (0.05 ml, 0.5 mg) into the bleb area help increase postoperative success rates, prolong hypotensive effect, enhance bleb morphological and functional 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.

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 [1]. 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 [2]. Тромбоциты встраиваются в сеть фибриновых волокон, образуя тромб, формирование которого обеспечивает гемостаз и предотвращает временную основу для миграции воспалительных клеток и фибробластов — эффекторных клеток образования субконъюнктивального рубца [3, 4]. 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. J. Wong (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 [5]. В ходе клинического исследования после фистулизирующей хирургии D. Hu показал, что при глаукоме повышается уровень VEGF по сравнению с клинически здоровыми глазами, причем даже в предоперационном периоде [6]. 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 [7]. Z. Li 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 [8]. 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 (ФП) в конце трабекулэктомии, что привело к существенному снижению неоваскуляризации в раннем послеоперационном периоде, хороший гипотензивный эффект (8-14 мм рт.ст.) наблюдался у 92% пациентов [9]. J. Jurkowska-Dudzinska сравнила действие интраоперационной аппликации 5-фторурацила с 4-кратным субконъюнктивальным введением бевацизумаба, получив более продолжительный эффект в группе с антиVEGF препаратом [10]. Похожее исследование с однократным субконъюнктивальным введением 2,5 мг бевацизумаба было проведено N. Nilforushan, получившим схожие результаты с группой митомицина С [11]. 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 [12].

В пилотном исследовании эффективности ранибизумаба в сочетании с митомицином С, проведенном M. Kahook (2010), в основной группе цитостатик применяли в сочетании с 0,5 мл ранибизумаба интравитреально. Лучшие результаты при оценке ФП по Мурфилдской классификации показала группа с ранибизумабом в сравнении с контрольной группой монотерапии цитостатиком [13].

Таким образом, применение препаратов данной группы способно открыть перспективы пролонгации гипотензивного эффекта фистулизирующих вмешательств.

Цель исследования — изучить влияние введения ранибизумаба в ФП в ранние сроки после синустрабекулэктомии на гипотензивную эффективность вмешательства.

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

Материалы и методы

Для проведения настоящего исследования в 2014-2015 годы на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней» были отобраны 90 пациентов (90 глаз) для проведения первичной синустрабекулэктомии (СТЭ). Все больные имели диагноз первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и находились на гипотензивной терапии минимум 6 месяцев.

Критериями исключения стали:

- 1) офтальмохирургия в анамнезе, включая введение антиVEGF препаратов;
- 2) наличие одного функционирующего глаза (монокулюс);
- 3) вторичная или врожденная глаукома;
- 4) местные или системные противопоказания для введения ранибизумаба (инфекции, цереброваскулярные нарушения).

Средний возраст пациентов составил $67,8 \pm 7,5$ года. Среднее исходное ВГД составило $28,2 \pm 5,1$ мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции — $2,6 \pm 1,2$. В исследовании участвовали 38 (42%) мужчин и 52 (58%) женщины.

После включения в исследование пациенты распределялись в одну из трех групп методом рандомизации для получения групп, сопоставимых по стадии нейропатии и уровню предоперационного офтальмотонуса.

Группа 1: на 2 сутки после операции под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакaina (алкаин, «Alcon») в полость ФП инъецировали 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба инсулиновым шприцом с иглой 27 G.

Группа 2: инъекцию 0,5 мг ранибизумаба в полость ФП выполняли на 7 сутки после операции.

Группа 3 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) [14].

До операции всем пациентам проводили визометрию стандартным методом с использованием проектора опто типов («Reichert», США) и набора корректирующих стекол (MSD, Италия); статическую периметрию (Humphrey Field Analyzer II) с определением стандартного отклонения (MD, дБ) и паттерна стандартного отклонения (PSD, дБ); ретиальную томографию (HRT) с определением площади нейроретинального пояса (rim area, мм²), объема нейроретинального пояса (rim volume, мм³) и регрессионного анализа MRA (actual/disc area, %). Подсчет клеток заднего эпителия роговицы (количество клеток в 1 мм²) проводили на компьютерном эндотелиальном (зеркальном) микроскопе SP-3000 («Торсон», Япония).

Исследование ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc). Последний, как доказавший свою точность по данным современных

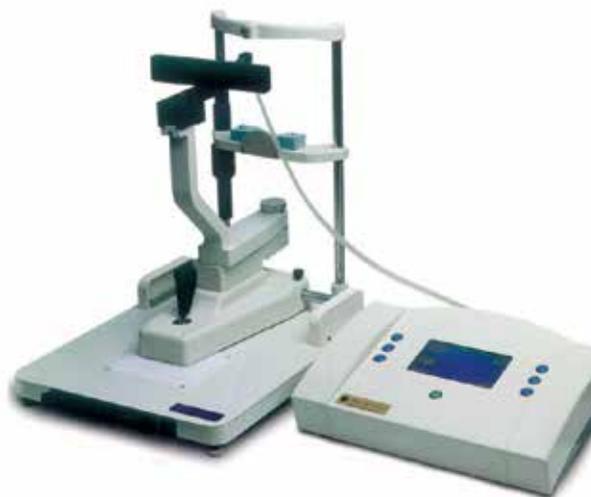


Рис. 1. Анализатор глазного кровотока, Dicon® Diagnostics Paradigm Blood Flow Analyzed («Medical Industries Inc.», USA)

международных исследований, явился определяющим показателем ВГД в оценке уровня офтальмотонуса в исследовании [15, 16].

Уровень индивидуального толерантного давления (тВГД) оценивали с помощью флоуметрии — метода определения максимума индивидуальной нормы ВГД, основанного на определении величины объемного глазного кровотока (ОГК) (рис. 1). В рамках этого исследования кривая отрицательной корреляции между показателями ОГК и длины переднезадней оси (ПЗО) глаза была использована в качестве номограммы для получения значений нормы ОГК для каждой конкретной величины ПЗО глаза. Значение тВГД вычислялось по формуле с помощью полученной переменной [17]. Исследование проводилось однократно.

Подробные характеристики по группам представлены в табл. 1.

ВГД считалось компенсированным при его соответствии значению индивидуального толерантного давления (тВГД), величине его буферного диапазона, а также по усредненным значениям офтальмотонуса согласно «Национальному руководству по глаукоме» (2015) при уровне ≤ 17 мм рт.ст. для развитой стадии и ≤ 14 мм рт.ст. для далекозашедшей стадии [18].

Стадийность глаукомы определяли согласно классификации «Национального руководства по глаукоме» (2013) по результатам статической периметрии Humphrey Field Analyzer II [19].

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) [19].

Характеристика предоперационных показателей по трем исследуемым группам

	Группа 1 (2 сутки)	Группа 2 (7 сутки)	Группа 3 (контроль)
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 (В/С)	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 (дБ)	-11,8±4,2	-11,9±2,2	-12,5±3,4
паттерн станд. отклонения, PSD (дБ)	8,6±3,3	10,0±2,8	9,9±2,9
Гейдельбергская ретинальная томография, HRT			
площадь НРП, rim area (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 (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
Толерантное ВГД	12,8±2,1	12,1±2,1	12,3±2,0
Задний эпителий роговицы (кл/мм ²)	2350±298	2241±226	2203±200

Критерии оценки прогностической эффективности Вюрцбургской классификации ФП (рис. 2-5)

Параметры	Балльная система
Васкуляризация конъюнктивы	3 — аваскулярная
	2 — близкая к норме
	1 — повышенная
	0 — массивная
Штопорообразно извитые сосуды	3 — отсутствуют
	2 — присутствуют в 1/3 подушки
	1 — присутствуют в 2/3 подушки
	0 — присутствуют по всей подушке
Инкапсуляция подушки	3 — отсутствует
	2 — присутствует в 1/3 подушки
	1 — присутствует в 2/3 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

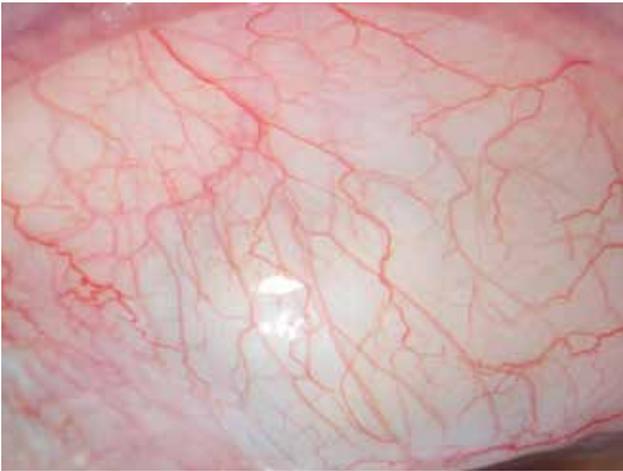


Рис. 2. Васкуляризация конъюнктивы, близкая к норме (2 балла)

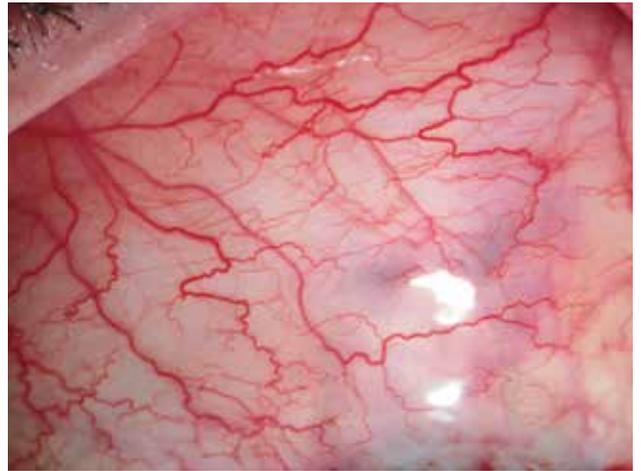


Рис. 3. Штопорообразно извитые сосуды по всей подушке (0 баллов)



Рис. 4. Инкапсуляция подушки в $\frac{1}{3}$ (2 балла)

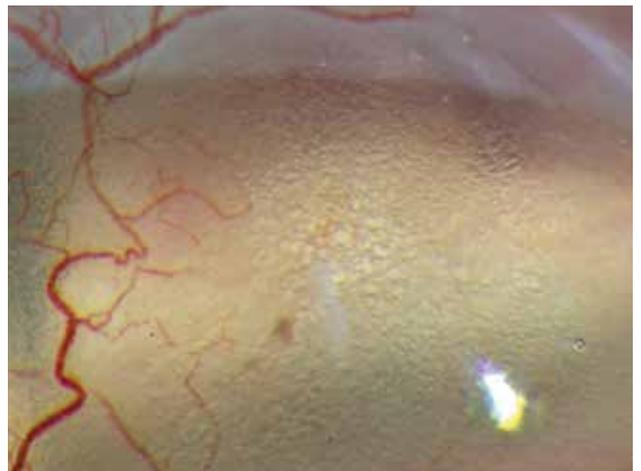


Рис. 5. Конъюнктивальные микрокисты только над склеральным лоскутом (1 балл)

При выполнении операций использовали технику модифицированной трабекулэктомии (Moorfields Eye Hospital, Великобритания) [20]. Все операции были выполнены одним хирургом. Под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакаина 0,5% (алкаин, «Alcon») накладывали тракционный роговичный шов (шелк 8-0) и выделяли конъюнктивальный лоскут основанием к своду, обнажающий склеру. Для гемостаза применяли термокоагуляцию. Формировали трапециевидный склеральный лоскут с боковыми разрезами от 4 до 5 мм до половины толщины склеры. Предварительно накладывали один диагональный склеральный шов (полипропилен 8-0). Формировали темпоральный парацентез роговицы. Через трабекулярный разрез в переднюю камеру вводили вискоэластик (вискомет, «Юнимед Технолоджис Лтд»). Трабекулэктомию выполняли панчем (Kelly Membrane Descemet Punch, 0,75 мм) с последующей иридэктомией. Склеральный лоскут ушивали двумя диагональными швами.

Конъюнктиву фиксировали двумя лимбальными швами (полипропилен 8-0). В конце операции инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина (тобрадекс, «Alcon»).

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 ФП (WBCS) (табл. 2) [21].

Степень показателя гиперемии фильтрационных подушек оценивали с помощью разработанной в ФГБНУ «НИИ ГБ» компьютерной программы «Гиперемия-3» (рис. 6), позволяющей вычислять гиперемию как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов [22].

Тонometriю и оценку характеристик ФП проводили до операции и на 1 сутки после вмешательства. Далее для стандартизации оценки влияния инъекции ранибизумаба на характеристики ФП и уровень ВГД сроки проведения тонometriи отсчитывали непосредственно от даты инъекции: от 2 суток — для 1 и 3-й групп, от 7 суток — для 2-й 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 [14].

Послеоперационную оценку характеристик ФП и определение ВГД проводили в одинаковые сроки.

Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев после. Клетки заднего эпителия роговицы 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 ФП 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 [14] с определением успеха и неудач:

- 1) полный успех: достижение ВГДц без дополнительной гипотензивной терапии;
- 2) признанный успех: достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии;
- 3) неудача: превышение ВГДц, зафиксированное на двух различных визитах.
- 4) полная неудача: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее реоперации.

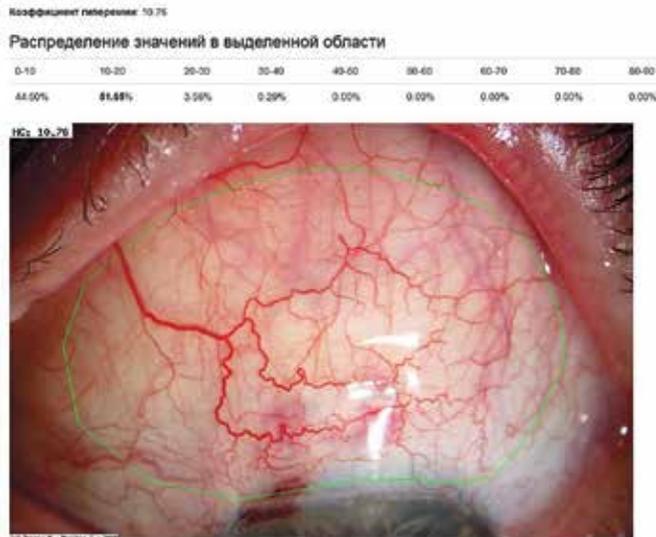


Рис. 6. Расчет гиперемии в области, заданной вручную полигональной линией с помощью стандартного количества точек с распределением значений гиперемии и выведением усредненного коэффициента

Сопоставление достигнутого офтальмотонуса с ВГДц осуществляли тремя методами:

- 1) согласно вышеуказанным нормативам соответствия стадии нейропатии (17 и 14 мм рт.ст.);
- 2) согласно соответствию толерантному ВГД (тВГД);
- 3) 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.

На этапе описательного анализа исследуемой выборки рассчитывались частотные таблицы для качественных признаков, средние значения и стандартные отклонения, минимум и максимум, квартили

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 1	группа 2	группа 3	1-я	2-я	3-я
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%

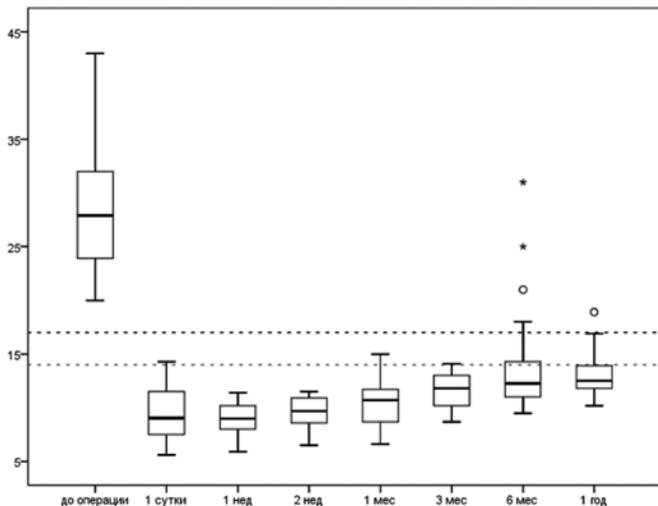


Рис. 7. Динамика уровня офтальмотонуса от исходного дооперационного значения до конца периода наблюдения (1 год) в группе 1. По горизонтали отображаются временные точки, а по вертикали — значение офтальмотонуса. Нижняя и верхняя границы «ящика» — 1 и 3 квантили соответственно. Линия внутри «ящика» — медиана. «Усы ящиков» отображают границы минимального и максимального значения до 1,5 межквартильного размаха. Кружками показаны значения в диапазоне от 1,5 до 3 межквартильного размаха, звездочками — от 3 межквартильных размахов. Горизонтальные пунктирные линии соответствуют 17 и 14 мм рт.ст. как верхним нормативам ВГДц для II и III стадий нейропатии согласно «Национальному руководству по глаукоме»

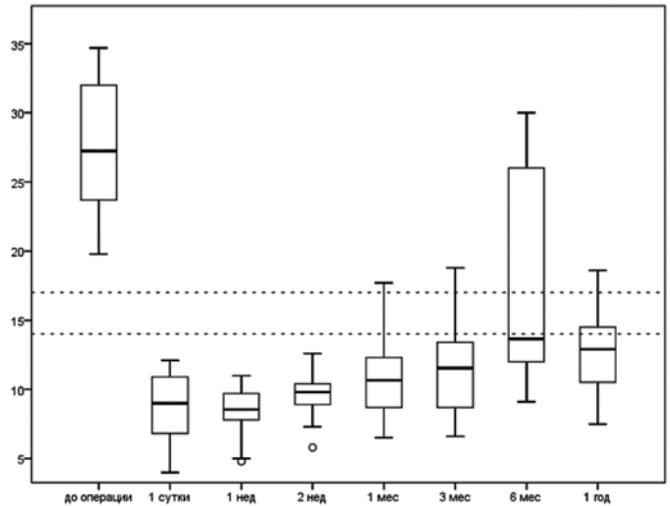


Рис. 8. Динамика уровня офтальмотонуса от исходного дооперационного значения до конца периода наблюдения (1 год) в группе 2

сроках проводили с помощью параметрической статистики. Анализ значимости изменения контролируемых показателей во времени с учетом различий между 1, 2-й и контрольной группами проводился с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями. Оценку эффективности хирургии по долям успешных гипотензивных результатов выполняли с помощью z-критерия равенства долей. Обработка данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

Уровень внутриглазного давления (рис. 7-9)

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 1, 2-й и контрольной групп соответственно. Табл. 3 дает общее представление о различиях между группами лечения в различных временных точках.

Частота хирургического успеха

При оценке полного и признанного успехов согласно всем трем выбранным критериям отмечается сходная тенденция снижения долгосрочной эффективности вмешательства в зависимости от срока инъекции ранибизумаба (1 и 2 группы) к группе без инъекции (табл. 4).

Доля пациентов с полным успехом по достижению ВГДц в 1-й группе статистически незначимо различается со 2-й группой по z-критерию равенства долей ($p=0,32$), в то же время 1-я группа также незначимо различается от 3-й ($p=0,26$), как и 2-я от 3-й ($p=0,25$). Доля больных с признанным успехом по достижению ВГДц в 1-й группе статистически незначимо различается со 2-й группой ($p=0,30$), в то же время 1-я группа также незначимо различается от 3-й ($p=0,20$), как и 2-я от 3-й ($p=0,36$).

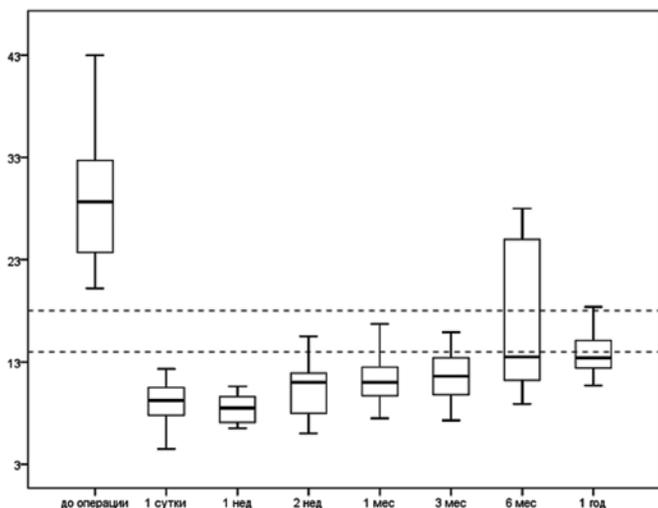


Рис. 9. Динамика уровня офтальмотонуса от исходного дооперационного значения до конца периода наблюдения (1 год) в группе контроля

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

Исходы синустрабекулэктомии через 1 год после операции при расчете ВГДц исходя из стадии нейропатии, тВГД и его буферного диапазона

Критерий нормализации ВГД	Вид успеха	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ВГДц (от стадии глаукомы)	полный	24 (80%)	22 (73%)	21 (70%)
	признанный	28 (93%)	26 (87%)	25 (83%)
тВГД	полный	15 (50%)*	12 (40%)	7 (23%)*
	признанный	17 (57%)*	14 (47%)*	7 (23%)*
Буферный диапазон тВГД	полный	25 (83%)	22 (73%)	20 (67%)
	признанный	30 (100%)*	26 (87%)*	26 (87%)*

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

Статистическая оценка значимости различий между исследуемыми группами и группой контроля исходя из достижения тВГД отличается от таковой по достижению ВГДц. Так, доля больных с полным успехом в 1-й группе статистически незначимо различается со 2-й группой ($p = 0,29$), однако 1-я группа уже значимо различается от 3-й контрольной ($p = 0,04$), а различие 2 и 3-й групп уже незначимо ($p = 0,15$). Доля больных с признанным успехом в 1-й группе статистически незначимо отличается от 2-й группы ($p = 0,30$), в то же время 1-я группа значимо отличается от 3-й ($p = 0,01$), как и 2-я от 3-й с уровнем значимости $p = 0,06$.

Доля больных с полным успехом по буферному диапазону тВГД в 1-й группе статистически незначимо различается со 2-й ($p = 0,26$), также 1-я группа незначимо отличается от 3-й ($p = 0,14$), различие 2 и 3-й групп также незначимо ($p = 0,35$). Доля больных с признанным успехом по буферному диапазону тВГД 1-й группы различается с долей 2 и 3-й групп с высокой степенью значимости ($p < 0,001$).

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. 5).

Характеристики фильтрационных подушек

Согласно Вюрцбургской клинко-морфологической классификации проводили балльную оценку степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивальных микрокист. С помощью вышеописанной программы рассчитывали степень гиперемии подушек. 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-му месяцу (рис. 10).

Таблица 5

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

Дополнительные меры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Гипотензивная терапия	5 (17%)	6 (20%)	8 (27%)
Нидлинг	7 (23%)*	11 (37%)	15 (50%)*

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

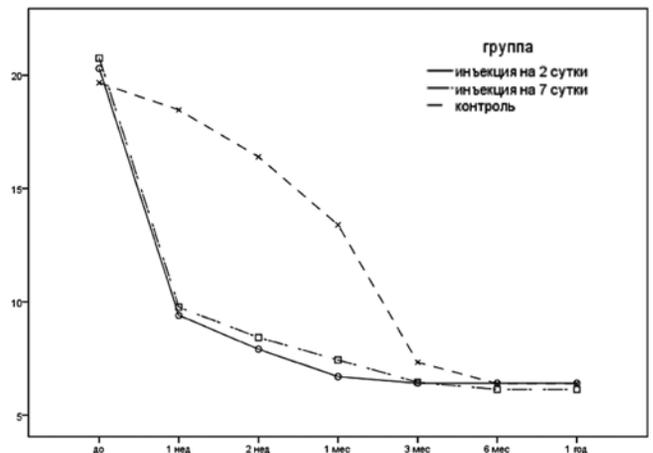


Рис. 10. Динамическая оценка состояния индекса гиперемии зоны ФП, %

Показатели числа конъюнктивальных микрокист в зоне ФП, теоретически связанные с интенсивностью субконъюнктивального тока, существенно отличаются в разных временных точках для всех трех групп ($p < 0,001$). Анализ различий проводился с помощью общей линейной модели с повторными измерениями с введением фактора времени и фактора группы. Также обнаружено значимое взаимодействие фактора времени и группы ($p < 0,001$), т. е. индекс гиперемии с учетом изменения во времени статистически незначимо различается у 1 и 2-й групп ($p = 0,886$), а контрольная группа значимо отличается от 1 и 2-й ($p < 0,001$).

Таблица 6

Динамика остроты зрения в различные сроки после синустрабекулэктомии

Точка времени	Острота зрения		
	группа 1	группа 2	группа 3
Исход	0,6±0,2	0,5±0,3	0,6±0,2
Месяц 1	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2
Месяц 3	0,5±0,2	0,4±0,3	0,6±0,2
Месяц 6	0,5±0,2	0,4±0,2	0,5±0,2
Месяц 12	0,4±0,1	0,4±0,2	0,4±0,1

Динамика функциональных показателей

Существенных статистически значимых изменений функциональных показателей в исследуемых и контрольных группах отмечено не было (табл. 6, 7 и 8).

Характеристики осложнений раннего послеоперационного периода

По данным контроля показателя заднего эпителия роговицы во всех группах наблюдали незначительную недостоверную динамику данного показателя (табл. 9).

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 (табл. 10).

Обсуждение

Задачами данного исследования являлись оценка эффективности и безопасности субконъюнктивального введения ранибизумаба в различные сроки после фистулизирующего вмешательства.

В двух исследуемых и в контрольной группе в 1-й день после операции отмечали сравнимое значительное снижение ВГД в среднем на 67% от исходного значения: до $9,4 \pm 2,5$ мм рт.ст. в 1-й группе, до $8,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. во 2-й, до $9,1 \pm 1,9$ мм рт.ст. в группе контроля. К концу наблюдения во всех группах отмечали сравнимую по величине подъема тенденцию к повышению офтальмотонуса: до $12,9 \pm 1,8$ мм рт.ст. в 1-й группе, до $12,4 \pm 2,6$ мм рт.ст. во 2-й, до $13,9 \pm 2,0$ мм рт.ст. в группе контроля. Среднее значение ВГД в контрольной группе несколько превысило ВГД в основных группах, однако в целом средние значения можно считать нормализованными, учитывая также средний процент снижения офтальмотонуса от исходного уровня (53%).

Динамика показателей статической периметрии в различные сроки после синустрабекулэктомии, дБ

Таблица 7

Точка времени	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	MD	PSD	MD	PSD	MD	PSD
Исход	-11,8±4,2	8,6±3,3	-11,9±2,2	10,0±2,8	-12,5±3,4	9,9±2,9
Месяц 6	-12,0±4,2	8,5±3,4	-12,2±2,4	9,9±2,8	-13,2±3,6	9,8±2,8
Месяц 12	-12,1±4,2	8,5±3,3	-12,4±2,2	10,1±2,8	-13,5±3,6	9,9±2,8

Динамика показателей ретиальной томографии в различные сроки после синустрабекулэктомии

Таблица 8

Точка времени	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	rim area (мм ²)	rim volume (мм ³)	MRA (%)	rim area (мм ²)	rim volume (мм ³)	MRA (%)	rim area (мм ²)	rim volume (мм ³)	MRA (%)
Исход	0,9±0,2	0,2±0,1	0,2±0,1	0,9±0,2	0,2±0,1	0,2±0,1	0,9±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1
Месяц 6	0,8±0,2	0,2±0,1	0,2±0,1	0,9±0,2	0,2±0,1	0,2±0,1	0,8±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1
Месяц 12	0,8±0,2	0,2±0,1	0,2±0,1	0,8±0,2	0,1±0,1	0,2±0,1	0,8±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1

Частота полного и признанного успеха к концу срока наблюдения (при оценке ВГДц исходя из стадии нейропатии) свидетельствует о преимуществе основных групп в сравнении с контрольной. Так, полный успех в 1, 2 и 3-й группах составил соответственно 80, 73 и 70%, продемонстрировав также преимущество 1-й группы с инъекцией ранибизумаба на 2-е сутки. Схожая тенденция отмечена в динамике признанного успеха: 93, 87 и 83%. Однако данные различия по Z-критерию равенства долей признаны статистически незначимыми.

Расчет полного и признанного успеха, исходя из величины толерантного ВГД и буферного диапазона, с одной стороны, подтвердил тенденцию преимущества ранних инъекций ранибизумаба, с другой — продемонстрировал корреляцию с ВГДц, рассчитываемым в зависимости от стадии глаукомы, что подтверждает практическую значимость выбранных методик. Необходимо отметить высокий уровень статистической значимости выявленных различий достижения как тВГД, так и его буферного диапазона с преимуществом группы 1 с ранним введением ранибизумаба. Полный успех в зависимости от тВГД составил 50, 40 и 23%, признанный — 57, 47 и 23%.

Число «успешных» пациентов исходя из критерия оценки «буферной зоны» оказалось существенно выше (100, 87 и 87%), с высокой степенью статистической значимости по признанному успеху, что может быть объяснено величиной буферного диапазона.

Согласно многочисленным исследованиям, проведенным в ФГБНУ «НИИ глазных болезней», оценка индивидуальной нормы ВГД более точна, поскольку помимо прочего опирается на объективные данные каждого пациента. Тем не менее полученные данные говорят об отсутствии значимого расхождения в результатах оценки успеха, что свидетельствует о допустимости применения данных усредненных значений целевого ВГД «Национального руководства по глаукоме» в качестве критериев оценки нормализации офтальмотонуса.

Анализ потребности пациентов в дополнительном гипотензивном режиме и процедуре нидлинга выявил схожую снижению офтальмотонуса тенденцию. Для нормализации уровня ВГД за последние 6 месяцев наблюдения нидлинг потребовался соответственно 23, 37 и 50% больных из 1, 2 и 3-й групп со статистически значимым различием между 1 и 3-й группами, а медикаментозная терапия — в 17, 20 и 27% случаев.

Для оценки морфологии фильтрационных подушек была выбрана стандартная Вюрцбургская клинико-морфологическая классификация, включающая основные признаки с доказанной корреляцией с функциональными характеристиками.

Таблица 9

Динамика показателя заднего эпителия роговицы, кл/мм²

Точка времени	Группа 1	Группа 2	Группа 3
До операции	2350±298	2241±226	2203±200
Неделя 1	2343±289	2236±224	2193±224
Месяц 1	2343±276	2233±220	2177±194

Таблица 10

Осложнения раннего послеоперационного периода

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Гипотония	4 (13%)	5 (17%)	4 (13%)
Цилиохориоидальная отслойка	3 (10%)	3 (10%)	2 (7%)
потребовавшая хир. лечения	3 (10%)	3 (10%)	2 (7%)
Гифема	2 (7%)	4 (13%)	2 (7%)
Признаки наружной фильтрации	3 (10%)	4 (13%)	3 (10%)

В 1 неделю после инъекции ранибизумаба было выявлено значимое существенное снижение степени васкуляризации фильтрационной зоны в сравнении с контрольной группой, причем более выраженная нормализация сосудистого рисунка отмечалась в 1-й группе. Ко второй неделе коэффициенты васкуляризации в 1 и 2-й группах сравнялись, но общая нормализация данного показателя с 3-й группой наступила лишь к 3 месяцу наблюдения.

Схожая динамика выявлена в отношении штопоробразных сосудов, так же как и васкуляризация трактующих как ранний признак избыточного рубцевания фильтрационной зоны. В 1 и 2-й группах зафиксировано значительное снижение выраженности штопоробразных сосудов в сравнении с группой контроля, нормализация данного показателя в которой также наступила к 3 месяцу наблюдения.

Динамика конъюнктивальных микрокист, описанных в качестве признака наличия активного субконъюнктивального тока внутриглазной жидкости по хирургически сформированным путям, не продемонстрировала различия между группами, вероятно, свидетельствуя о достаточном функционировании путей оттока на фоне в целом нормализованного офтальмотонуса. Их число стабильно увеличивалось, достигнув максимума к 1 месяцу, после чего несколько снизилось к концу срока наблюдения.

Общий индекс WBCS, характеризующий суммарную динамику показателей, подтвердил положительное влияние инъекции ранибизумаба на морфофункциональные характеристики ФП в сравнении с группой контроля.

Схожую с динамикой коэффициента васкуляризации, но гораздо более выраженную, продемонстрировал анализ показателя гиперемии зоны фильтрации. Инъекция ранибизумаба существенно снизила степень гиперемии фильтрационных подушек, начиная с первых дней после введения, демонстрируя 20% разницу с контрольной группой.

По данным динамики плотности заднего эпителия роговицы можно судить об отсутствии влияния ранибизумаба в виде субконъюнктивальной инъекции в область фильтрационной подушки на данный показатель в сроки 1 неделю и 1 месяц после операции. Также не было зафиксировано значимых отличий в дезадаптации лимбального разреза конъюнктивы, что свидетельствует о безопасности исследуемой манипуляции.

Согласно данным литературы, ранибизумаб, являясь представителем препаратов антиVEGF группы, способен оказывать влияние на различные группы VEGF-рецепторов, нормализуя просвет и проницаемость мелких кровеносных сосудов и таким образом препятствуя выходу белков плазмы через стенку сосуда, формированию экстравазального фибринового геля и образованию фибробластов [6, 8, 23-34]. В проведенном исследовании нормализация состояния фильтрационной зоны (степени гиперемии и характеристик сосудистого рисунка) вследствие введения антиVEGF препарата коррелировала с отдаленной гипотензивной эффективностью фистулизирующего вмешательства, продемонстрировав преимущества ранней инъекции ранибизумаба.

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 стадий.

Субконъюнктивальное введение ранибизумаба позволяет существенно снизить степень послеоперационной воспалительной реакции, оцениваемой по основным морфофункциональным характеристикам фильтрационных подушек согласно критериям Вюрцбургской клинко-морфологической классификации и степени гиперемии по результатам программного анализа фотоизображений в сравнении с контрольной группой.

Введение ранибизумаба на 2 сутки продемонстрировало ряд преимуществ в сравнении с инъекцией на 7 сутки как по характеристикам фильтрационной зоны, так и по степени выраженности гипотензивного эффекта операции с высоким уровнем статистической значимости при оценке достижения ТВД.

В результате исследования не было отмечено отрицательного влияния инъекции ранибизумаба на заживление лимбального разреза конъюнктивы и состояние заднего эпителия роговицы.

Литература / References

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed.: Savona, Italy PubliComm; 2014.
2. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. Glaucoma, Vol. 2: Surgical Management. Second ed Elsevier; 2015.
3. Costa V.P., Spaeth G.L., Eiferman R.A., Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic surgery* 1993.
4. Desjardins D.C., Parrish R.K. 2nd, Folberg R., Nevarez J. et al. Wound healing after filtering surgery in owl monkeys. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(12):1835-1839.
5. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exper Eye Res* 1994; 58(4):439-451. doi:10.1006/exer.1994.1037.
6. Hu D.N., Ritch R., Liebmann J., Liu Y. et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2002; 11(5):406-410.
7. 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. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(6):685-689. doi:10.1001/archophthol.2011.2799.
8. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5217-5225. doi:10.1167/iov.08-2662.
9. 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; 115(12):2141-2145. doi:10.1016/j.ophtha.2008.06.009.
10. Jurkowska-Dudzińska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year. *Clin Exper Ophthalmol* 2012; 40(4):e135-142. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02608.x.
11. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2):352-357.e351. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.005.
12. 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. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(1):73-78. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303966.
13. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(3):399-403.e391. doi:10.1016/j.ajo.2010.03.025.
14. Shaarawy T.M. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. Kugler Publications, 2009.
15. Lascaratos G., Garway-Heath D.F., Russell R.A., Crabb D.P., Zhu H., Hirn C. et al. Intraocular pressure (IOP) measured with the Ocular Response Analyzer is a better predictor of glaucoma progression than Goldmann IOP in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(13):128-128.
16. Ehrlich J.R., Radcliffe N.M., Shimmyo M. Goldmann applanation tonometry compared with corneal-compensated intraocular pressure in the evaluation of primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmology* 2012; 12(1):52. doi: 10.1186/1471-2415-12-52.

17. Мамиконян В.Р. Максимум индивидуальной нормы офтальмотонуса — персонализированный критерий оценки внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 130(6):71-78. [Mamikonyan V.R. The individual normal IOP maximum — the personalized criteria of IOP rate. *Vestn Oftalmol* 130(6):71-78. (In Russ.)].
18. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuushchikh vrachei*, 3-d [National guidelines for glaucoma for the practicing doctors, 3rd ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p. (In Russ.)].
19. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Glaukoma. *Natsional'noe rukovodstvo* [Glaucoma. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. (In Russ.)].
20. Bettin P., Khaw P.T., Bandello F. *Glaucoma Surgery*. S. Karger, 2012.
21. Klink T., Kann G., Ellinger P., Klink J., Grehn F., Guthoff R. The prognostic value of the wuerzburg bleb classification score for the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 2011; 225(1):55-60. doi:10.1159/000314717.
22. Петров С.Ю., Новиков И.А., Дугина А.Е. Способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукоматозной операции. Патент на изобретение RUS 2423069 19.11.2009 [Petrov S.Yu., Novikov I.A., Dugina A.E. Methods for assessing the functional state of the filtering bleb after glaucoma surgery. RUS patent 2423069. 2009 Nov 19. (In Russ.)].
23. Dor Y., Porat R., Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(6).
24. Ferrara N., Davis-Smyth T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine Reviews* 1997; 18(1):4-25. doi:10.1210/edrv.18.1.0287.
25. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(5):1011-1027. doi:10.1200/JCO.2005.06.081.
26. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological reviews* 2004; 56(4):549-580. doi:10.1124/pr.56.4.3.549.
27. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993; 362(6423):841-844. doi:10.1038/362841a0.
28. Leung D., Cachianes G., Kuang W., Goeddel D., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246(4935):1306-1309. doi:10.1126/science.2479986.
29. Nash A.D., Baca M., Wright C., Scotney P.D. The biology of vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B). *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2006; 19(1):61-69. doi:10.1016/j.pupt.2005.02.007.
30. Nieves B.J., D'Amore P.A., Bryan B.A. The function of vascular endothelial growth factor. *BioFactors* 2009; 35(4):332-337. doi:10.1002/biof.46.
31. Roberts W.G., Palade G.E. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Science* 1995; 108(Pt 6):2369-2379.
32. Senger D.R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor. *Molecul Biol Cell* 2010; 21(3):377-379. doi:10.1091/mbc.E09-07-0591.
33. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science (New York, NY)* 1983; 219(4587):983-985. doi:6823562.
34. Van Bergen T., Vandewalle E., Van de Veire S., Dewerchin M. et al. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Exp Eye Res* 2011; 93(5):689-699. doi:10.1016/j.exer.2011.08.016.

Поступила: 19.01.2016