

Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
Петров С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;
Макарова А.С., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, Россолимо, 11А, Б.

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

Для цитирования: Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С. Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):86-100.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность и безопасность препарата «Лонгидаза 1500 МЕ лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» при субконъюнктивальном введении для профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомной операции.

МЕТОДЫ. В исследование включено 90 пациентов (90 глаз) с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы, требующих проведения повторной синустрабекулэктомии (СТЭ). Среднее исходное внутриглазное давление (ВГД) — 28,7±9,8 мм рт.ст., количество применяемых гипотензивных препаратов — 2,6±0,5. Всем больным была выполнена первичная СТЭ не ранее 6 месяцев.

Больные были рандомизированы в 3 группы: в группе 1 препарат вводили однократно спустя 7 дней после СТЭ; в группе 2 препарат вводили спустя 7 и 14 дней после СТЭ; в группе 3 проводили стандартную противовоспалительную послеоперационную терапию (фиксированная комбинация дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс) и раствор непафенака (Неванак) 4 раза в день 1 месяц).

До операции, спустя 6 и 12 месяцев проводили визометрию, статическую периметрию и конфокальную ретиальную томографию. На 1 сутки, через 1 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяцев проводили тонометрию, исследование степени оксигенации гемоглобина (SO₂) и компьютеризованную оценку гиперемии области фильтрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На 1-е сутки после СТЭ уровень SO₂ снизился приблизительно на 1/3 во всех группах со значимой разницей между 1 и 3-й группами (p=0,0166) и тенденцией

к восстановлению спустя 1 неделю. Во 2-й группе уровень SO₂ снизился в период с 1 по 3-й месяц после СТЭ. В остальных периодах разница SO₂ между группами была незначительной.

Степень гиперемии спустя 1 месяц в группе 1 снижалась с 27,3±4,3 до 23,5±4,4%. Повторная инъекция в группе 2 поддерживала гиперемию на прежнем уровне. В контрольной группе отмечено существенное снижение гиперемии с 26,9±4,5 до 18,1±3,2% (межгрупповая разница достоверна во всех случаях). К 3 месяцу происходило существенное снижение гиперемии (11,9±3,2, 11,5±3,6 и 12,0±3,4% соответственно) без достоверной разницы между группами с возвращением к условной норме к 6 месяцу.

При оценке области фильтрации по Вюрцбургской шкале нормализация наблюдалась к 1 месяцу после СТЭ с достоверным преимуществом в группах 1 и 2 (9,52±1,48 и 9,15±1,67 соответственно; 8,53±1,83 в группе контроля) с сохранением тенденции до 1 года.

Уровень ВГД не отличался в разных группах в сроке до 3 месяцев. Спустя 6 месяцев отмечено повышение ВГД в группе контроля на 1,1-1,3 мм рт.ст. без достоверной разницы.

Полный успех вмешательства (достижение целевого ВГД без гипотензивной терапии и нидлинга) составлял 82, 81 и 70% в 1, 2 и 3-й группах соответственно. При применении нидлинга и местной гипотензивной терапии эффективность вмешательств оказалась сопоставима: 86, 84 и 87% соответственно. Частота осложнений между группами значимо не отличалась.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования подтверждают высокий уровень травматизма повторной СТЭ. Инъекции Лонгидазы рядом с областью фильтрации не оказали выраженного влияния на обмен кислорода ни в количестве 1, ни 2 инъекций. Введение Лонгидазы несколько задерживает снижение гиперемии, наступившее в контрольной группе спустя 1 неделю. Во всех группах была выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и степенью гиперемии области фильтрации, что говорит о тесной взаимосвязи между степенью гиперемии и потреблением кислорода тканью.

При оценке по Вюрцбургской шкале группы 1 и 2 в период до 1 года превышали по качественным характеристикам фильтрационных подушек контрольную группу. Не отмечено разницы между 1 и 2 инъекциями по влиянию на уровень ВГД.

Выполнение субконъюнктивных инъекций Лонгидазы в целом не влияет на частоту послеоперационных осложнений, связанных с повторной синустрабекулэктомией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, синустрабекулэктомия, лонгидаза, лиофилизат, сатурация.

ENGLISH

Clinical evaluation of the efficacy of azoxime boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Dept;

PETROV S.YU., Ph.D., Leading research associate;

MAKAROVA A.S., Ph.D., Research associate.

Glaucoma Department of the Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Erichev V.P., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Clinical evaluation of the efficacy of azoxime boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):86-100.

Abstract

PURPOSE: To study the efficacy and safety of "Longidaze® lyophilisate for solution for injections 1500 IE" in subconjunctival injections for wound healing regulation after glaucoma surgery.

METHODS: 90 patients (90 eyes) with primary open-angle glaucoma, demanding repeated trabeculectomy, were enrolled into study. Average baseline IOP was 28.7 ± 9.8 mmHg, average amount of hypotensive drugs was 2.6 ± 0.5 . All the patients underwent primary trabeculectomy in the course of last 6 months.

Patients were randomized into 3 groups: group 1 received one Longidaze® injection 7 days after trabeculectomy; group 2 received 2 Longidaze® injections — 7 and 14 days after trabeculectomy respectively; group 3 received common anti-inflammatory postoperative treatment (dexamethasone and tobramycin fixed combination ("Tobradex") and nepafenac solution ("Nevanac") 4 times daily for 1 month).

Before the operation, and 6 and 12 months after visometry, static perimetry and confocal retinal tomography were performed. In 1 day, 1 week, 1, 3, 6 and 12 months after the operation tonometry, hemoglobin saturation (SO_2) assessment and computerized evaluation of filtration zone hyperemia were performed.

RESULTS: On the first day after trabeculectomy the SO_2 level decreased approximately by 1/3 in all groups with a significant difference between groups 1 and 3 ($p=0.0166$), showing a recovery trend in 1 week. In group 2 SO_2 level had been decreasing since month 1 till month 3 after trabeculectomy. The SO_2 difference between groups during the other periods wasn't statistically significant.

By the end of the first month after the surgery hyperemia level in group 1 decreased from 27.3 ± 4.3 to $23.5 \pm 4.4\%$. A repeated injection in group 2 maintained hyperemia at the initial level. In the control group hyperemia level decreased significantly from 26.9 ± 4.5 to $18.1 \pm 3.2\%$ (the difference between groups is significant in all cases). A significant decrease of hyperemia (11.9 ± 3.2 , 11.5 ± 3.6 and $12.0 \pm 3.4\%$) occurred by month 3 without any significant difference between groups, with overall hyperemia level returning to normal by month 6.

The filtering bleb assessment according to the Wuerzburg bleb classification score revealed the indices' normalization by the end of the first month after trabeculectomy with a significant advantage in groups 1 and 2 (9.52 ± 1.48 and 9.15 ± 1.67 ; 8.53 ± 1.83 in control group), maintaining the trend during the first year.

IOP level didn't differ in the groups till month 3. By month 6 IOP level in the control group increased by 1.1-1.3 mm Hg without significant difference.

Absolute trabeculectomy success (reaching target IOP without hypotensive drugs and needling) equaled 82, 81 and 70% in groups 1, 2 and 3 correspondingly. Qualified trabeculectomy success with postoperative use of needling and hypotensive therapy appeared to be comparable, equaling 86, 84 and 87%. Complications rate didn't differ significantly between the groups.

CONCLUSION: The study results confirm a high level of injury associated with repeated trabeculectomy. Both single and repeated Longidaze® injections didn't significantly affect the oxygen metabolism in the filtration zone. Longidaze® injection slightly slowed the decrease of hyperemia,

which appeared in the control group 1 week after the surgery. A significant negative linear dependency between SO_2 level and filtration zone hyperemia was detected in all groups, revealing a close connection between hyperemia level and oxygen consumption by the tissues.

According to the Wuerzburg bleb classification score, blebs characteristics in groups 1 and 2 during the follow-up period exceeded those of the control group. No significant difference between 1 or 2 injections was noted in terms of IOP change.

Subconjunctival Longidaze® injections generally do not affect the postoperative complications rate, related to trabeculectomy.

KEYWORDS: glaucoma, trabeculectomy, longidaze, lyophilisate, saturation.

Повторная синустрабекулэктомия (СТЭ) — выраженное травмирующее воздействие на ткани оперируемой области, благодаря чему, согласно классификации В.П. Еричева, она отнесена ко 2 классу рефрактерности с высоким риском избыточного рубцевания и требует в этом отношении специфического подхода. Именно гипотензивная эффективность фистулизирующей операции с повышенной степенью рефрактерности может быть критерием оценки дополнительных противорубцовых мероприятий, в частности, местной ферментной терапии, призванной нормализовать метаболизм зоны хирургического вмешательства и снизить выраженность рубцовых процессов в отдаленном периоде.

Известны попытки улучшить результаты антиглаукомных операций путем профилактики избыточного рубцевания с помощью применения в послеоперационном периоде различных протеолитических ферментов (гиалуронидазы, фибринолизина, коллалазина, папаина) в виде инстилляций и субконъюнктивальных инъекций. Назначение ферментных препаратов после формирования путей оттока внутриглазной жидкости патогенетически обосновано, так как подавляет естественный процесс воспаления в зоне вмешательства и, соответственно, препятствует образованию соединительной ткани. Под влиянием протеолитических ферментов замедляется процесс образования соединительной ткани, она «размягчается», увеличивается ее проницаемость для камерной влаги. Однако из-за необходимости использования больших объемов дорогостоящих ферментных препаратов, это предложение не получило широкого распространения [1-3].

Введение под конъюнктиву 750 ЕД раствора фибринолизина после микрохирургических антиглаукомных операций дает более выраженный гипотензивный эффект и увеличивает отток внутриглазной жидкости, что объясняется лизисом фибрина и сгустков крови, блокирующих пути оттока [4].

Г.С. Полуниным была оценена эффективность применения препарата Лекозим в микрохирургии глауком [2]. Это комбинированный ферментный препарат, состоящий из четырех протеиновых фракций: 10% папаина, 16% лизоцима, 50% химопапаина и 24% протеиназы. Папаин, химопапаин и протеиназа — протеолитические ферменты, лизоцим — это энзим с выраженным муколитическим действием, характерная особенность которого — разрушение мукополисахаридных структур соединительной ткани. Данный препарат был апробирован в клинике у 127 больных с различными формами глауком после трабекулэктомии, трабекулотомии, синустомии, иридоциклоретракции и комбинированных операций. Применение препарата проводилось в виде инъекций под конъюнктиву в дозе 1 ФИП ежедневно на курс 10 инъекций с 5-14 дня после операции. У ряда больных инъекции были начаты в более поздние сроки. Показанием к назначению препарата было повышение внутриглазного давления (ВГД) в раннем послеоперационном периоде (до 1 месяца). Контрольная группа аналогичных больных (97 пациентов) получала в послеоперационном периоде пальцевый массаж. В результате нормализация ВГД была достигнута в 59% случаев (в контрольной группе лишь в 21% случаев), однако 43% пациентов потребовалось назначить медикаментозный режим. У 41% больных (в контрольной группе у 79%), несмотря на проводимое лечение, нормализация ВГД достичь не удалось. Однако при этом автор отмечает, что у всех этих больных препарат был назначен в более поздние сроки — с 7-14 дня после операции. Таким образом, наибольшая терапевтическая эффективность определяется при назначении протеолитических препаратов в ранние сроки после операций, поскольку в это время из операционной раны удаляется фибрин, который служит остовом для дальнейшего формирования соединительной ткани. Однако данный препарат не получил широкого распространения в клинической практике при микрохирургии глауком.

Эффективным средством воздействия на соединительную ткань является гиалуронидаза. Это фермент, специфическим субстратом которого служит гиалуроновая кислота. Последняя является мукополисахаридом, в состав которого входят ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота. Гиалуроновая кислота обладает высокой вязкостью; ее биологическое значение заключается главным образом в том, что она является цементирующим веществом соединительной ткани. Гиалуронидаза вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина глюкуроновой кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость. Гиалуронидаза содержится в разных тканях организма. Соотношением системы «гиалуроновая кислота — гиалуронидаза» в значительной степени регулируется проницаемость тканей. Под влиянием гиалуронидазы гликозаминогликаны теряют свои основные свойства: вязкость, способность связывать воду, ионы металлов, затрудняется формирование коллагеновых белков в волокнах, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отека ткани, уплощении рубцов, увеличении объема движения суставов, уменьшении контрактур и предупреждении их формирования, уменьшении спаечного процесса. Действие ее обуславливает размягчение рубцов, увеличение проницаемости тканей, улучшение условий подвижности жидкости в межтканевых пространствах. При этом, согласно Г.Л. Старкову, лучшие результаты терапии она дает на ранних стадиях процессов [3].

Гиалуронидазу применяют в офтальмологии в терапии таких заболеваний, как гемофтальм (для быстрого рассасывания кровоизлияний), кератиты (для более тонкого рубцевания пораженных участков роговицы). При этом используется 0,1% раствор для инстилляций в глаза, также рядом авторов препарат рекомендуется вводить ретробульбарно, под конъюнктиву и под кожу виска [3].

Зарубежные авторы отмечают, что внутримышечные инъекции гиалуронидазы приводили к удалению эритроцитов из передней камеры экспериментальных животных. Авторы считают, что наряду с рассасыванием сгустка крови гиалуронидаза увеличивает проницаемость трабекулы [5, 6].

Рекомендовано использовать электрофорез с гиалуронидазой в послеоперационном периоде после антиглаукомных операций при блокировании новообразованных путей оттока водянистой влаги в сроки до года после операции (Киселев Г.А., 1984). Но данных, подтверждающих эффективность этого метода, в литературе не обнаружено.

Однако препараты на основе гиалуронидазы (Лидаса, Alidasa, Hyalasa, Hyalidasa, Hyasa, Hyason, Widasa и др.) в лечении патологических состояний соединительной ткани малоэффективны, так как

при внутримышечном введении быстро инактивируются ингибиторами сыворотки крови. Проблема эффективного воздействия на процесс образования соединительной ткани лежит в основе стабилизации фермента гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов (фибробласт-стимулирующих факторов) при их высоком уровне в организме. Таким лекарственным препаратом является Лонгидаза (ООО «НПО Петровас Фарм», Россия, регистрационный № ЛС-000764 от 07.05.10). Она представляет собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, аналогом полиоксидония. Последний обладает собственной фармакологической активностью: иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант, обладает умеренно выраженными противовоспалительными свойствами. Конъюгация гиалуронидазы с полиоксидонием увеличивает активность фермента, устойчивость к денатурации и действию ингибиторов, снижает его аллергизирующие свойства. Отличительной особенностью полиоксидония служит способность препарата воздействовать на иммунную систему в зависимости от ее состояния у конкретного пациента, т.е. повышать исходно сниженные, или понижать исходно повышенные показатели, что делает возможным назначение препарата без предварительного иммунологического исследования [7].

Лонгидаза — комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, но терапевтический эффект Лонгидазы как ферментного препарата значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных. Данный препарат ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления, повышает резистентность организма к инфекциям и гуморальный иммунитет. Лонгидаза не обладает антигенными свойствами, митогенной, поликлональной активностью, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Клинические исследования Лонгидазы были проведены в 7 научно-клинических центрах г. Москвы у больных с различными заболеваниями. Во всех случаях препарат назначался по схеме: по 3000 ЕД внутримышечно и/или внутрирубцово 1 раз в 3-5 дней общим курсом 5-10 инъекций на фоне стандартной терапии. У всех больных инфильтративным туберкулезом легких наблюдалась выраженная

положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде значительного рассасывания инфильтративных изменений в легких. Закрытие полостей распада наступило у 78,9%, прекращение бацилловыделения — у 91,7% больных. У пациентов со спаечным процессом в малом тазу в результате проведенного лечения с окклюзией одной или двух маточных труб после терапии в 89% случаев стали проходимы одна или обе трубы. При последующем периоде наблюдения в течение года у пациентов с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие» отмечено наступление беременности в 66,6% случаев [8].

При использовании препарата на фоне базисной терапии у больных с интерстициальным циститом отмечено значительное уменьшение болевого синдрома, увеличение эффективного объема мочеиспускания и в большинстве случаев прекращение никтурии. Терапевтический эффект оказался стойким и сохранялся на протяжении 6 месяцев наблюдения у 83,3% больных [9]. В результате проведенного лечения при хроническом неспецифическом простатите исчезают или становятся менее интенсивными боли и парестезии, уменьшается дизурия, улучшаются показатели мочеиспускания [10]. У пациентов с ограниченной склеродермией было отмечено исчезновение или побледнение венчика периферического роста, уменьшение размера очагов, восстановление эластичности кожи, уменьшение плотности, отсутствие новых очагов поражения, уменьшение субъективных ощущений в 93,3% случаев [11].

У пациентов с рубцовой деформацией кожи было отмечено уменьшение размера рубца и деформации кожи, стихание болевых ощущений, парестезий и зуда, нормализация окраски рубца, выравнивание рубца по отношению к неизменной коже. У 23% пациентов с остаточной рубцовой деформацией представлялось возможным проведение последующей пластической операции с минимальным риском образования вторичных гипертрофических и келоидных рубцов. В офтальмологии препарат активно применяется off-label.

Биомикроскопическое экспериментальное исследование местной токсичности ферментного препарата Лонгидаза, проведенное В.Ф. Шмыревой с соавт. [12, 13], показало наличие местной воспалительной реакции на введение препарата в виде отека и гиперемии конъюнктивы 2 степени, сравнимой с реакцией на инъекции стерильной воды, однако носящей несколько более выраженный и устойчивый характер. Ежедневные инъекции вызвали более выраженную и более стойкую местную реакцию, чем инъекции, проводимые через день. При этом увеличение дозы препарата с 1500 до 3000 ЕД не вызвало существенного усиления явлений отека и гиперемии тканей. По результатам биомикроскопии на первом этапе экспери-

ментального исследования наименьшая местная реакция в виде отека и гиперемии конъюнктивы глаз наблюдалась при субконъюнктивальных инъекциях препарата Лонгидаза в дозах 1500 и 3000 ЕД № 5 в режиме через день. Данные гистологического исследования подтвердили, что при таком использовании препарата проявления местной аутоиммунной реакции со стороны ткани конъюнктивы также выражены в наименьшей степени. Это позволило продолжить экспериментальные исследования, используя данные о безопасности применения 5 субконъюнктивальных инъекций Лонгидазы в дозах 1500 и 3000 ЕД с интервалом через день.

В результате экспериментального изучения противорубцовой эффективности препарата Лонгидаза при применении его в послеоперационном периоде при фильтрующих операциях было установлено, что инъекции Лонгидазы вызывают незначительную по остроте и продолжительности воспалительную реакцию в ткани конъюнктивы. 2-3 инъекции Лонгидазы по 1500 ЕД не усиливают воспалительную реакцию, а в строме конъюнктивального локуста после трех инъекций уже проявляются ингибирующие свойства препарата в отношении структур соединительной ткани. При увеличении дозы до 3000 ЕД эти свойства проявляются уже после 2 инъекций, воспалительный процесс купируется в течение 10 дней.

Цель настоящего исследования — изучить в клинике эффективность и безопасность препарата «Лонгидаза» 1500 МЕ лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» в виде субконъюнктивальных инъекций для профилактики избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы.

Материалы и методы

В 2014-2015 гг. на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было набрано 90 пациентов (90 глаз), требующих проведения повторной синустрабекулэктомии. Всем больным с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в сроки не ранее 6 месяцев была выполнена СТЭ в качестве стартового вмешательства.

Критерии включения:

- диагноз ПОУГ II-III стадии с некомпенсацией ВГД на медикаментозном режиме;
- выполненное ранее на этом глазу фистулизирующее антиглаукомное вмешательство не ранее 6 месяцев.

Критериями исключения:

- вторичная глаукома;
- наличие анамнестических указаний на увеит;
- наличие в анамнезе других офтальмологических операций;
- синдром «сухого глаза» средней или высокой степеней;

Таблица 1. Предоперационные показатели в исследуемых группах
 Table 1. Group characteristics prior to the surgery

Показатели Characteristics	Группы / Groups		
	Группа 1 (1 инъекция) n=30 Group 1 (1 injection) n=30	Группа 2 (2 инъекции) n=30 Group 2 (2 injections) n=30	Группа 3 (контроль) n=30 Group 3 (control) n=30
Возраст (годы) Age (years)	73,0±6,3	71,3±7,5	69,7±8,2
Стадия глаукомы (II/III) Glaucoma stage (II/III)	8/22	10/20	11/19
Степень компенсации ВГД (b/c, мм рт.ст.) IOP compensation degree (b/c, mmHg)	13/17	16/14	12/18
Острота зрения BCVA	0,6±0,3	0,6±0,3	0,6±0,3
Статическая периметрия Automated perimetry			
стандартное отклонение, MD (дБ) Mean deviation, MD (dB)	-18,7±3,6	-17,4±4,2	-18,3±3,8
паттерн стандартного отклонения, PSD (дБ) Pattern Standard Deviation, PSD (dB)	15,8±2,8	14,6±2,5	13,8±2,6
Гейдельбергская ретинальная томография, HRT Heidelberg Retinal Tomography, HRT			
площадь НРП, rim area (мм²/мм²)	0,66±0,2	0,68±0,2	0,71±0,2
объем НРП, rim volume (мм³/мм³)	0,16±0,1	0,12±0,1	0,13±0,1
Пневмотонометрия (мм рт.ст.) Pneumotonometry (mmHg)	28,5 ±8,5	29,3±7,4	28,6±4,5

– индивидуальная непереносимость препаратов Гиалуронидаза, Полиоксидоний, Лонгидаза;

– местное и внутримышечное применение ферментных препаратов на основе гиалуронидазы (Лидазы, Ронидаза и др.) менее чем за 2 месяца до включения в исследование.

Средний возраст больных составил 72,1±9,3 года. Среднее исходное внутриглазное давление (ВГД) — 28,7±9,8 мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции — 2,6±0,5 (включая фиксированные комбинации). Распределение по полу: 37 (41%) мужчин и 53 (59%) женщины (табл. 1).

Визометрию проводили после авторефрактометрии (R-F10, «Сапон», Япония) с максимальной коррекцией (проектор опто типов «Reichert», США, и набор корректирующих стекол MSD, Италия) в стандартизированных условиях.

Оценку полей зрения проводили методом статической периметрии на приборах Humphrey Field Analyzer II 750 и Humphrey Field Analyzer II 750i («Zeiss», Германия). Стратегия зависела от исходного состояния зрительных функций и проводилась двумя методами: скрининговая программа (FF-120) с использованием трехзонной стратегии

по 120 точкам и пороговое исследование центрального поля зрения в пределах 30° от точки фиксации взгляда с использованием программы 30-2 SITA-Standard и периферического поля зрения от 30° до 60° с использованием программы 60-4 SITA-Standard. При оценке полученных результатов анализировали индексы среднего отклонения (mean deviation — MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standart deviation — PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных. Оценку стадии глаукомы осуществляли на основании классификации первичной глаукомы по данным статической автоматической периметрии по рекомендациям «Глаукома. Национальное руководство» (2013) [20].

Оценку состояния диска зрительного нерва осуществляли с помощью конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии на приборах Heidelberg Retina Tomograph II и III («Heidelberg Engineering», Германия). В качестве основных морфометрических параметров ДЗН использовали площадь нейроретинального пояса (rim area, мм²) и его объем (rim volume, мм³). Показатели пациентов сравнивались с нормативной базой прибора.

Исследование ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра Reichart 7 («Reichart», США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc).

ВГД считалось компенсированным при его соответствии усредненным значениям офтальмотонуса согласно «Национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание»: развитая — менее 17, далеко зашедшая — менее 14 мм рт.ст.

Оценку эффективности хирургического вмешательства проводили согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» (Всемирная глаукомная ассоциация) 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.

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

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по стадии нейропатии и уровню предоперационного офтальмотонуса для выполнения инъекций исследуемого препарата и согласно протоколу локального Биомедицинского этического комитета ФГБУ НИИ ГБ РАМН № 24 от 20.10.2014 г.

Всем пациентам выполняли повторную СТЭ с дистальным конъюнктивальным разрезом. Препарат Лонгидаза вводили субконъюнктивально с помощью шприца для инсулиновых инъекций в зону, смежную с фильтрационной подушкой, в количестве 1500 МЕ, разведенной, согласно инструкции по медицинскому применению, в 0,5 мл воды для инъекций.

Группа 1 — препарат вводили однократно спустя 7 дней после вмешательства.

Группа 2 — препарат вводили первый раз спустя 7 дней после вмешательства, вторую инъекцию выполняли в той же концентрации в ту же зону спустя 14 дней после операции.

Группа 3 — контрольная, проводили стандартную противовоспалительную послеоперационную терапию: в послеоперационном периоде инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс) и раствор непафенака (Неванак) по 4 раза в день в течение месяца.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

Для измерения степени оксигенации гемоглобина (SO₂) применяли оборудование и методику, описанные ранее [14]. Пациент находился в положении сидя за щелевой лампой в темной комнате. Микродатчик, состоящий из окончаний передающего (кварцевое моноволокно Ø 600 мкм) и воспринимающего отраженный свет (кварцевое моноволокно Ø 200 мкм) световодов, вручную фиксировали либо в непосредственном контакте с поверхностью конъюнктивы, либо на небольшом расстоянии (до 1 мм) от нее с тем, чтобы избежать влияния надавливания на ее оптические свойства, а также расположить на необходимом расстоянии от датчика исследуемый венозный сосуд. Через воспринимающий световод свет поступал в спектрометр, управляемый персональным компьютером с помощью специального программного обеспечения, рассчитывающего исследуемые параметры. Для каждого участка производили 5 измерений с последующим расчетом средних значений SO₂ для данной зоны в программной среде Microsoft Office Excel. Для исследования метаболизма бульбарной конъюнктивы были выбраны конъюнктивальные вены в области фильтрационной подушки.

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

Тонометрию, согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» (Всемирная глаукомная ассоциация), проводили в следующие сроки: 1 сутки, 1 неделя, 1, 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Исследование оксигенации и гиперемии ФП проводили в те же сроки.

Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию, проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев.

Так как большинство выборочных данных согласовано с нормальным распределением (по критерию Шапиро – Уилка), то для описания количественных данных выборок применяли среднее и стандартное отклонения. Для порангового сравнения независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бон-Феррони. Значимыми различия в выборочных данных считались при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$). Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0.

Таблица 2. Динамика уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) после повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде

Table 2. Blood oxygen saturation (SO_2) dynamics after repeated trabeculectomy with subconjunctival Longidaze injection in early postoperative period

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint						
	До Before	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	55,3±3,6	36,0±4,1	37,8±3,5	39,7±2,8	50,8±3,7	55,7±3,4	54,6±3,0
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	54,8±3,3	35,2±4,4	37,7±3,0	38,5±3,2	48,3±3,4	55,5±2,6	55,5±4,5
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	54,3±2,9	34,4±5,2	37,1±4,1	43,3±2,4	50,4±2,9	54,5±3,2	54,9±3,7
Сравнения Comparison							
p (1-2)	0,3072	0,1850	0,8489	0,0053	0,0001	0,6408	0,0977
p (1-3)	0,0292	0,0166	0,1956	0,0001	0,3959	0,0109	0,5296
p (2-3)	0,2494	0,2416	0,2390	0,0001	0,0001	0,0162	0,3043

Результаты

Показатель степени оксигенации гемоглобина

Уровень оксигенации гемоглобина в глубоких венах во всех группах до операции значимо не отличался. Измерение SO_2 в конъюнктивальных венах в области фильтрационной подушки на 1 сутки после вмешательства продемонстрировало существенное снижение уровня оксигенации приблизительно на 1/3 от исходных значений, соответственно на 19,3, 19,6 и 19,9%, со значимой разницей только

между 1 и 3-й группами ($p=0,0166$). Выраженность аутоиммунной воспалительной реакции в 1 сутки, косвенно характеризуемая повышением поглощения кислорода травмированными тканями, оказалась сопоставимой во всех трех группах.

Спустя 1 неделю во всех группах отмечена тенденция к восстановлению показателя сатурации венозной крови без статистически значимой разницы в среднем на 2-3%, что может свидетельствовать о постепенном начале нормализации обменных процессов в зоне хирургического вмешательства.

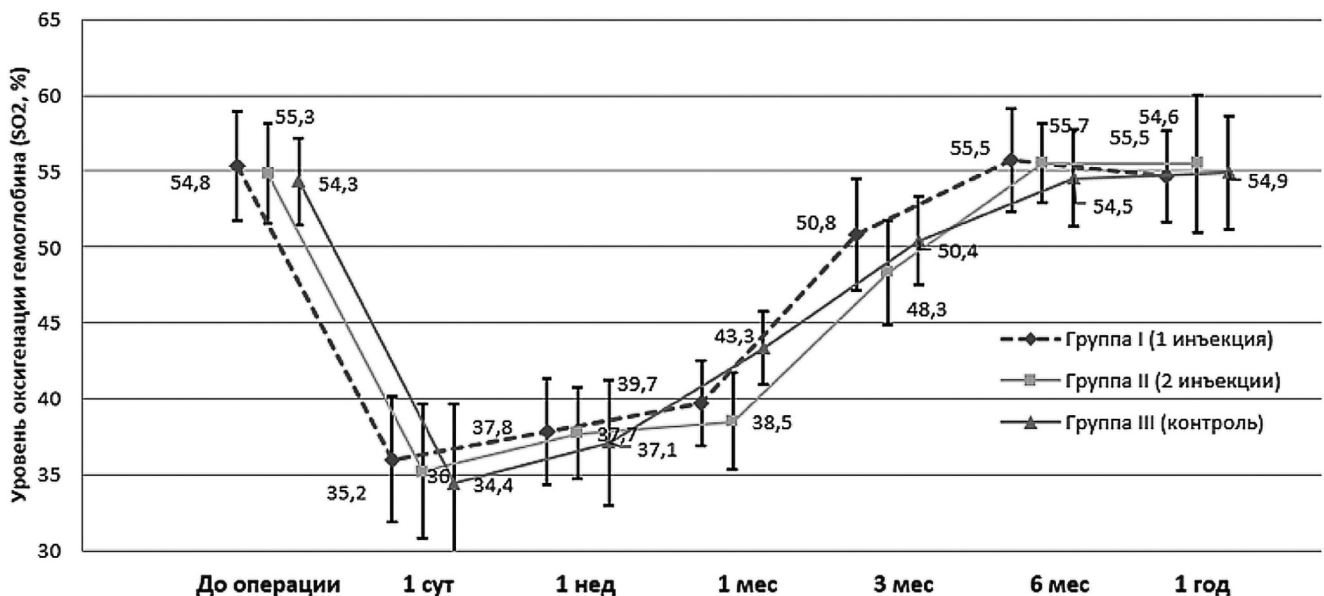


Рис. 1. Сравнительная динамика уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) после повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде

Fig. 1. Blood oxygen saturation (SO_2) comparative dynamics after repeated trabeculectomy with subconjunctival Longidaze injection in early postoperative period

Таблица 3. Динамика степени гиперемии области ФП после повторной СТЭ с субконъюнктивной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде (Н, %)

Table 3. Bleb hyperemia dynamics after repeated trabeculectomy with subconjunctival Longidaze in early postoperative period (H, %)

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint					
	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	23,8±2,9	27,3±4,3	23,5±4,4	11,9±3,2	6,6±2,1	6,5±1,9
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	24,6±2,7	26,7±4,7	27,2±3,9	11,5±3,6	6,4±1,8	6,5±2,2
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	24,5±3,3	26,9±4,5	18,1±3,2	12,0±3,4	6,4±1,8	6,5±2,0
Сравнения Comparison						
p (1-2)	0,0448	0,3474	0,0001	0,4073	0,4705	1,0000
p (1-3)	0,1127	0,5212	0,0001	0,8306	0,4705	1,0000
p (2-3)	0,8148	0,7589	0,0001	0,3139	1,0000	1,0000

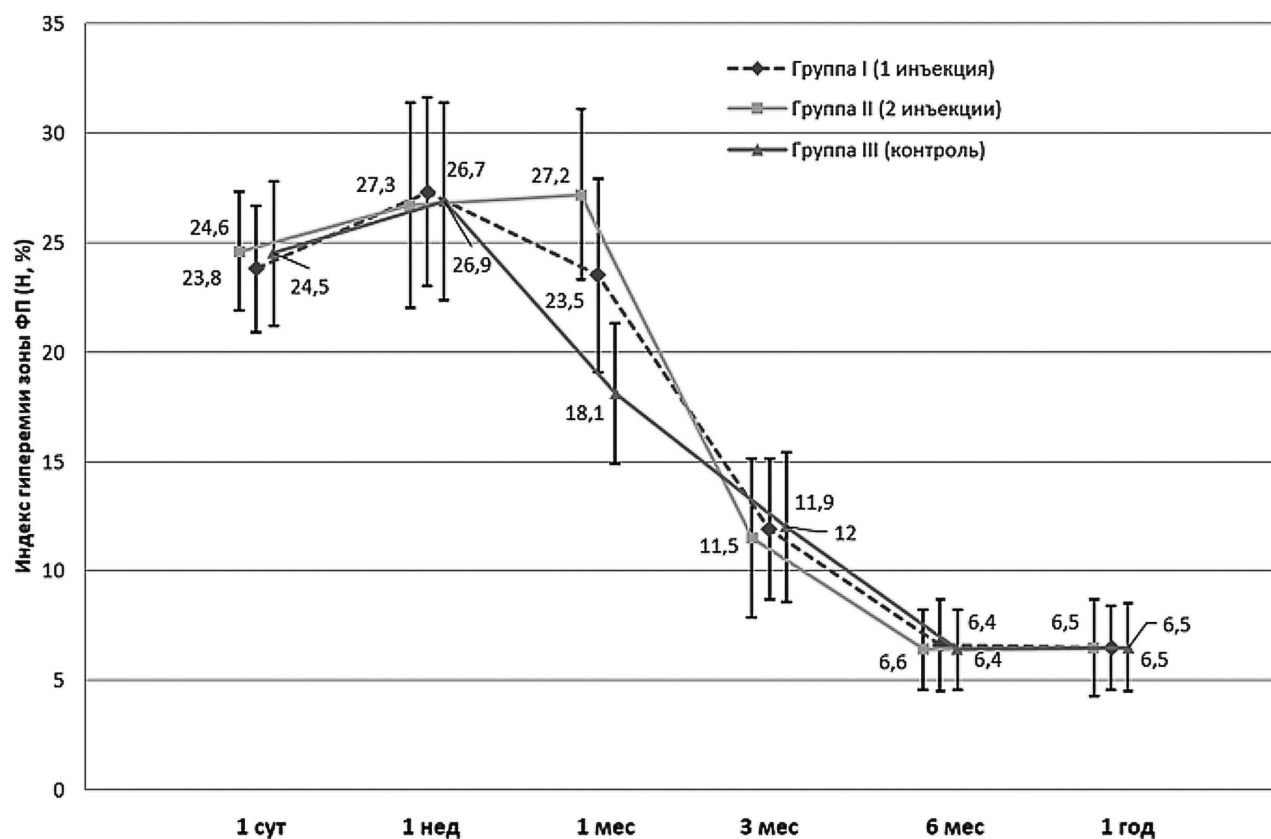


Рис. 2. Динамическая оценка состояния степени гиперемии зоны ФП, %

Fig. 2. Bleb hyperemia dynamics, %

С 1 по 3 месяц после операций (стадия ремодуляции рубца) уровень оксигенации во 2-й группе (с 2 инъекциями) несколько ниже (разница достоверна) соответствующего показателя в других группах, что теоретически может быть обусловлено

более поздним проведением самой повторной инъекции. В сроки 6-12 месяцев состояние оксигенации нормализовалось во всех группах практически до предоперационного уровня без достоверной разницы между группами (табл. 2, рис. 1).

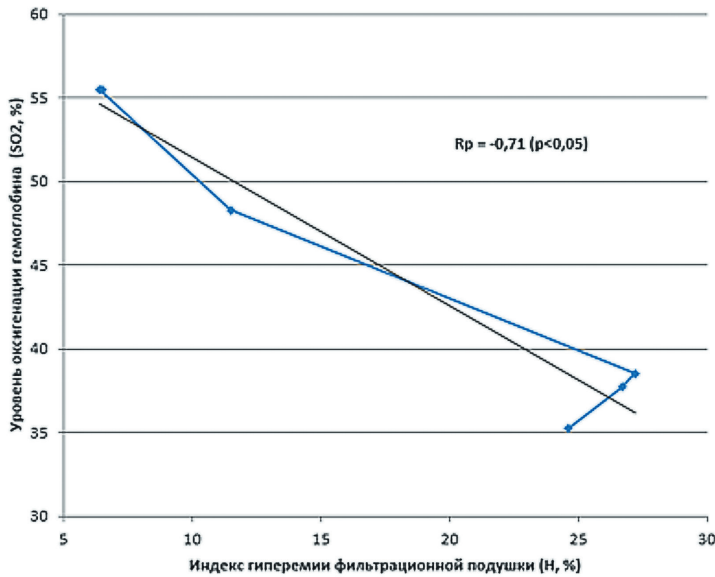


Рис. 3. Корреляционная зависимость между уровнем оксигенации гемоглобина и гиперемией фильтрационной подушки после однократной инъекции Лонгидазы

Fig. 3. Correlation between blood oxygen saturation and bleb hyperemia after a single Longidaze injection

Таким образом, инъекции Лонгидазы фактически не оказывают выраженного воздействия на степень оксигенации гемоглобина в зоне операции в ранние сроки. Некоторое различие в сатурации было установлено на 1-3 месяце после вмешательства, которое может быть обусловлено различием в числе и сроках инъекций.

Степень гиперемии фильтрационных подушек

Разница в степени гиперемии зоны ФП в 1 сутки после операции оказалась незначительна, что подтверждает корректность рандомизации и однотипность выполняемого вмешательства. К концу первой недели отмечено малозначимое недостоверное увеличение гиперемии фильтрационных подушек во всех группах (от 2,1 до 3,5%). Спустя 1 месяц в группе с 1 инъекцией Лонгидазы степень гиперемии снижалась с $27,3 \pm 4,3$ до $23,5 \pm 4,4\%$. Выполнение повторной инъекции препарата во 2-й группе поддерживало гиперемию в зоне фильтрации практически на прежнем уровне. В контрольной группе отмечено существенное снижение гиперемии с $26,9 \pm 4,5$ до $18,1 \pm 3,2\%$ (межгрупповая разница достоверна во всех случаях). К 3 месяцу после операции степень гиперемии существенно снижалась соответственно до $11,9 \pm 3,2$, $11,5 \pm 3,6$ и $12,0 \pm 3,4\%$ без достоверной разницы между группами, достигая условных нормативов уже к 6 месяцу. Недостоверное повышение гиперемии в срок к 1 году после СТЭ теоретически могло быть связано с назначением в ряде случаев дополнительной местной гипотензивной терапии (табл. 3, рис. 2).

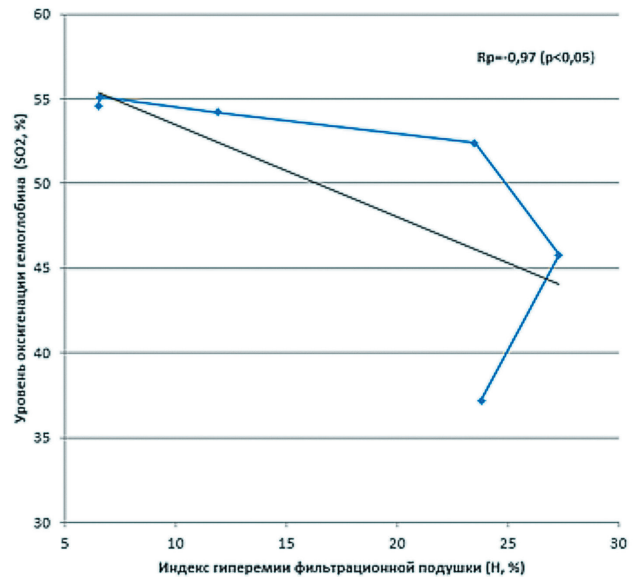


Рис. 4. Корреляционная зависимость между уровнем оксигенации гемоглобина и гиперемией фильтрационной подушки после двукратной инъекции Лонгидазы

Fig. 4. Correlation between blood oxygen saturation and bleb hyperemia after a repeated Longidaze injection

Для выявления корреляции между уровнем оксигенации и гиперемией фильтрационной зоны была рассчитана зависимость между указанными параметрами отдельно для каждой исследуемой группы.

После однократной инъекции Лонгидазы выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и уровнем H: коэффициент корреляции Пирсона $R_p = -0,71$, что по шкале Чеддока соответствует высокой степени зависимости (рис. 3).

После двукратной инъекции Лонгидазы также выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и уровнем H: коэффициент корреляции Пирсона $R_p = -0,97$, что по шкале Чеддока соответствует очень высокой степени зависимости (рис. 4).

В группе контроля также выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между уровнем SO_2 и уровнем H: коэффициент корреляции Пирсона $R_p = -0,98$, что по шкале Чеддока соответствует очень высокой степени зависимости (рис. 5).

Установленная корреляция свидетельствует о тесной взаимосвязи между степенью гиперемии в зоне фильтрации и потреблением кислорода в исследуемой ткани.

Суммарный индекс Вюрцбургской клинкоморфологической классификации

Данный индекс рассчитывается сложением балльных показателей степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивных микрокист.

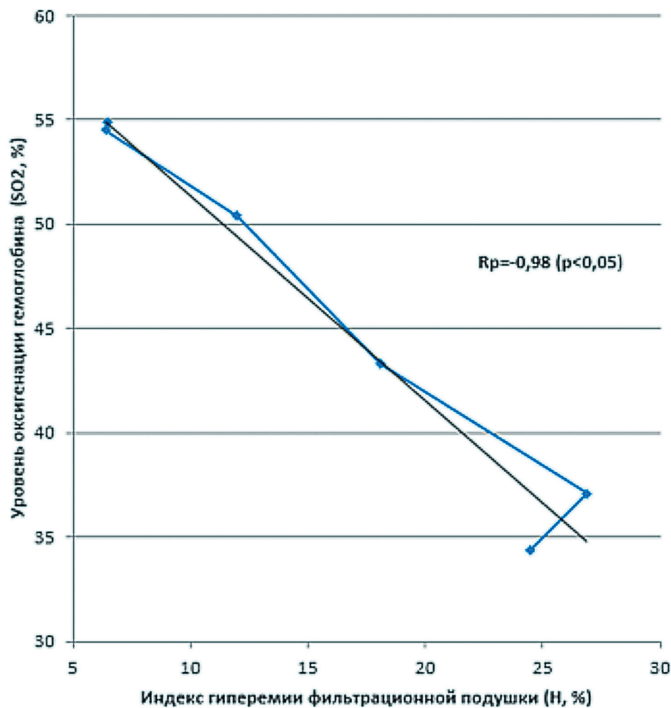


Рис. 5. Корреляционная зависимость между уровнем оксигенации гемоглобина и гиперемией фильтрационной подушки без дополнительных инъекций

Fig. 5. Correlation between blood oxygen saturation and bleb hyperemia without additional injections

Как видно на графике (рис. 6) и по данным, представленным в табл. 4, динамика суммарного индекса в целом схожа для исследуемых групп и несколько отличается в контрольной группе. Комплексная нормализация оцениваемых параметров наблюдается к 1 месяцу после вмешательства,

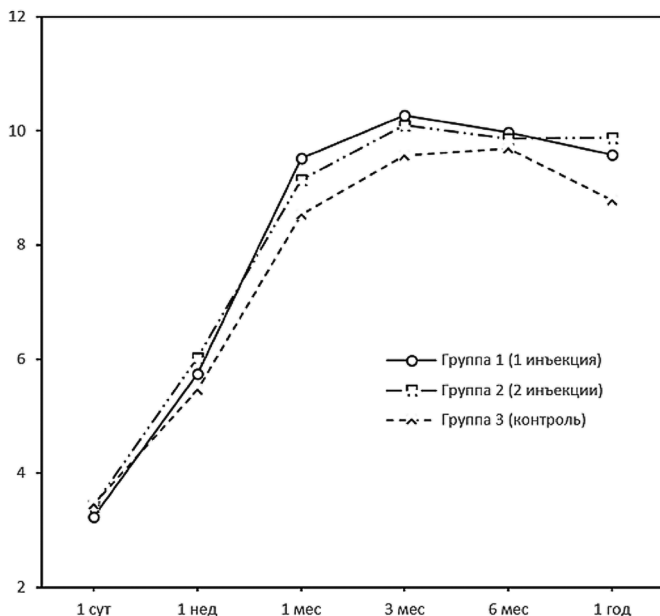


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WBCS (баллы)

Fig. 6. Average total WBCS score dynamics (баллы)

с достоверным преимуществом в группах после введения Лонгидазы: $9,52 \pm 1,48$ при 1 инъекции, $9,15 \pm 1,67$ при двух инъекциях и $8,53 \pm 1,83$ баллов в группе контроля. Далее, в сроки до 1 года, выявленная тенденция сохраняется: опытные группы продолжают лидировать по качественным характеристикам фильтрационных подушек с разной степенью достоверности во все сроки наблюдения.

Внутриглазное давление

Уровень предоперационного значения офтальмотонуса в группах отличался незначимо, составив соответственно $28,5 \pm 8,5$, $29,3 \pm 7,4$ и $28,6 \pm 4,5$ мм рт.ст., что подтверждало сопоставимость рандомизированных групп. В 1 сутки после операции снижение ВГД оказалось вполне сопоставимо между группами без достоверной межгрупповой разницы: $8,3 \pm 3,8$, $8,4 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 8,3$ мм рт.ст.

Следует отметить, что подобная тенденция схожих уровней ВГД без достоверной межгрупповой разницы сохранялась в сроки 1 недели, 1 и 3 месяцев после операции. Также не отмечено разницы в уровне офтальмотонуса между группами с 1 и 2 инъекциями Лонгидазы.

Только спустя 6 месяцев был зафиксирован более высокий уровень ВГД в группе контроля на 1,1-1,3 мм рт.ст. без достоверной разницы (табл. 5, рис. 7-10).

Частота хирургического успеха

К концу наблюдения полный успех вмешательства (достижение ВГДц без гипотензивной терапии и нидлинга) составил 82% в группе с 1 инъекцией, 81% в группе после 2 инъекций и 70% — в группе контроля. Однако, благодаря дополнительным мерам в виде нидлинга и местной гипотензивной терапии, общий гипотензивный эффект вмешательств оказался вполне сопоставим: 86, 84 и 87% соответственно.

Для этого в группе контроля пришлось выполнить нидлинг в 9% (0% в опытных группах), гипотензивная терапия была назначена в 4% (по 1% в каждой опытной группе), а комбинация из нидлинга и терапии позволила нормализовать офтальмотонус в группе контроля в 3% (по 2% в опытных группах) (табл. 6). Неудача зафиксирована соответственно в 14, 16 и 13% случаев.

Частота осложнений

Выполнение субконъюнктивных инъекций Лонгидазы в целом не повлияло на уровень послеоперационных осложнений повторной СТЭ. Наличие гифемы после вмешательства было отмечено соответственно в 11, 12 и 12%. Деадаптацию дистального конъюнктивного шва визуализировали в 1, 2 и 2%. Нарушение его герметичности по причине выполнения массажа или нидлинга, как и наличие наружной фильтрации, не превышало 2-3%.

Таблица 4. Суммарный индекс Вюрцбургской клинко-морфологической классификации ФП в различные сроки после повторной СТЭ (баллы, $M \pm \sigma$)

Table 4. Average total bleb score according to Wurzburg bleb classification score at different timepoints after trabeculectomy (points, $M \pm \sigma$)

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint					
	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	3,24 $\pm$ 0,65	5,75 $\pm$ 1,19	9,52 $\pm$ 1,48	10,27 $\pm$ 0,83	9,98 $\pm$ 0,86	9,58 $\pm$ 1,87
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	3,43 $\pm$ 1,86	6,02 $\pm$ 1,46	9,15 $\pm$ 1,67	10,10 $\pm$ 0,96	9,86 $\pm$ 1,67	9,88 $\pm$ 1,45
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	3,46 $\pm$ 0,35	5,46 $\pm$ 1,86	8,53 $\pm$ 1,83	9,57 $\pm$ 1,45	9,69 $\pm$ 1,34	8,79 $\pm$ 1,46
Сравнения Comparison						
p (1-2)	0,3361	0,1533	0,0989	0,1819	0,5237	0,2064
p (1-3)	0,0032	0,1906	0,0001	0,0001	0,4705	0,0001
p (2-3)	0,8742	0,0188	0,0131	0,0026	1,0000	0,0001

Таблица 5. Средние значения ВГД для исследуемых групп в разные сроки наблюдения, мм рт.ст.

Table 5. Average IOP in groups at different timepoints, mm Hg

Группы Groups	Сроки проведения исследования Assessment timepoint						
	До Before	1 сут. 1 day	1 нед. 1 week	1 мес. 1 month	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	1 год 1 year
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	28,5 $\pm$ 8,5	8,3 $\pm$ 3,8	9,1 $\pm$ 6,8	13,3 $\pm$ 2,9	14,6 $\pm$ 6,8	15,2 $\pm$ 7,3	14,9 $\pm$ 8,4
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	29,3 $\pm$ 7,4	8,4 $\pm$ 5,8	8,3 $\pm$ 5,8	12,7 $\pm$ 7,2	14,3 $\pm$ 5,9	15,0 $\pm$ 4,5	13,3 $\pm$ 6,3
Группа 3 (контроль) Group 3 (control)	28,6 $\pm$ 4,5	7,9 $\pm$ 8,3	8,5 $\pm$ 6,7	13,3 $\pm$ 8,8	14,8 $\pm$ 6,3	16,3 $\pm$ 6,9	14,5 $\pm$ 8,7
Сравнения Comparison							
p (1-2)	0,4786	0,8855	0,3718	0,4405	0,7393	0,8158	0,1292
p (1-3)	0,9173	0,6617	0,5304	1,0000	0,8294	0,2748	0,7412
p (2-3)	0,4199	0,6220	0,8219	0,5983	0,5631	0,1161	0,2653

Таблица 6. Гипотензивная эффективность повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде, число глаз, %

Table 6. Hypotensive efficacy of a repeated trabeculectomy повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде, число глаз, %

Группы Groups	Полный успех Absolute success	Частичный успех Qualified success			Общий успех Total success	Неудача Failure
		терапия therapy	нидлинг needling	нидлинг + терапия needling + therapy		
Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	74 (82%)	1 (1%)	–	2 (2%)	77 (86%)	13 (14%)
Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	73 (81%)	1 (1%)	–	2 (2%)	76 (84%)	14 (16%)
Группа (контроль) Group 3 (control)	63 (70%)	4 (4%)	8 (9%)	3 (3%)	78 (87%)	12 (13%)

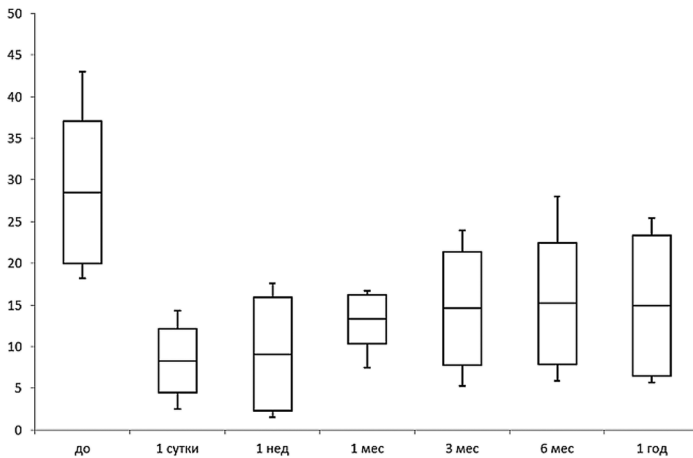


Рис. 7. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в группе после 1 инъекции Лонгидазы (группа 1)

Fig. 7. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in patients with a single Longidaze injection (Group 1)

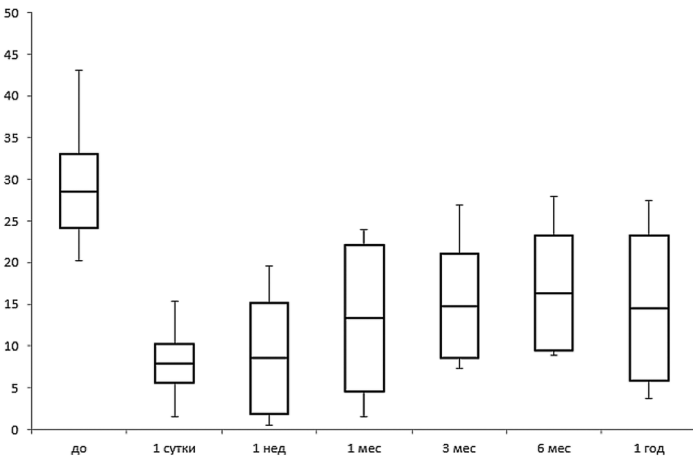


Рис. 9. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в группе без дополнительных инъекций (группа 3)

Fig. 9. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in patients with no additional injections (Group 3)

Клинически значимая отслойка сосудистой оболочки была зафиксирована в 8, 9 и 10% и устранена хирургически соответственно в 4, 4 и 6% случаев (табл. 7).

Заключение

Проведенное исследование показало, что хирургическая травма существенным образом влияла на обменные процессы в зоне операции, повышая потребление кислорода на 1 сутки после вмешательства в среднем на 1/3 от исходных показателей ($p=0,0166$). Естественное течение обменных процессов, стимулируемое местной инстилляционной противовоспалительной терапией, способствовало постепенной нормализации оксигенации крови

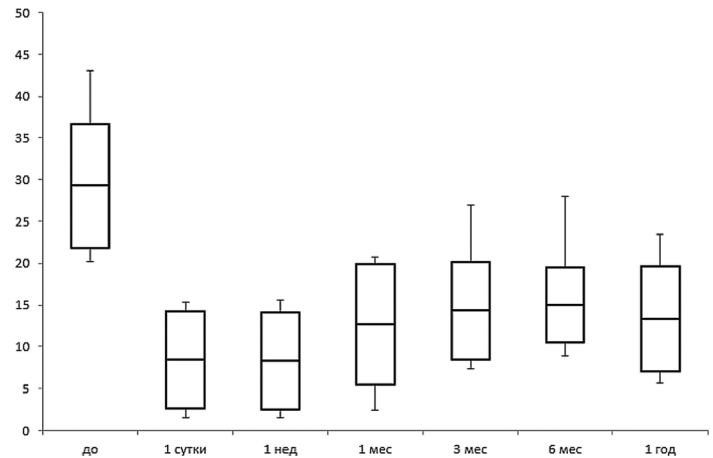


Рис. 8. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в группе после 2 инъекций Лонгидазы (группа 2)

Fig. 8. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in patients with a repeated Longidaze injection (Group 2)

в исследуемой зоне, что уже к концу 1 недели приводило к снижению потребления кислорода на 3-5%. Инъекции Лонгидазы в смежную с фильтрационной подушкой зону не оказали выраженного влияния на обмен кислорода в области самой подушки ни в количестве 1, ни 2 инъекций, даже незначительно сместив сроки обменной реабилитации, оцениваемой по сатурации венозной крови, при сравнении с группой контроля.

Высокий коэффициент конъюнктивальной гиперемии в зоне операции, превышающий условную норму в 3,7 раза, подтверждает высокий уровень травматизма повторной СТЭ. Проведение инъекций Лонгидазы в некоторой степени задержало снижение гиперемии, наступившее в контрольной группе уже спустя 1 неделю. К 3 месяцам после операции разница в степени гиперемии между группами нивелировалась, а к 6 месяцам — достигала предоперационных значений. Во всех трех группах была оценена корреляция между уровнями оксигенации и гиперемии фильтрационной зоны, продемонстрировавшая значимую отрицательную линейную зависимость между уровнем SO_2 и Н, что свидетельствовало о тесной взаимосвязи между степенью гиперемии в зоне фильтрации и потреблением кислорода в исследуемой ткани.

Расчет суммарного индекса Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек показал в целом схожую динамику для исследуемых групп и некоторое отличие в контрольной группе: в сроки до 1 года опытные группы лидировали по качественным характеристикам фильтрационных подушек с разной степенью достоверности во все сроки наблюдения.

Начиная от 1 недели и до конца срока наблюдения отмечена тенденция к увеличению уровня офтальмотонуса без достоверной межгрупповой

Таблица 7. Послеоперационные осложнения

Table 7. Postoperative complications

Группы/Groups Осложнения/complications	Группа 1 (1 инъекция) Group 1 (1 injection)	Группа 2 (2 инъекции) Group 2 (2 injections)	Группа 3 (контроль) Group 3 (control)
Гифема <i>HypHEMA</i>	10 (11%)	11 (12%)	11 (12%)
Деадаптация конъюнктивного разреза <i>Conjunctival incision disadaptation</i>	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)
Нарушение герметичности разреза конъюнктивы при выполнении массажа или нидлинга <i>Conjunctival incision permeation during massage or needling</i>	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
Наружная фильтрация <i>External filtration</i>	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
Цилиохориоидальная отслойка <i>Ciliochoroidal detachment</i>	7 (8%)	8 (9%)	9 (10%)
Цилиохориоидальная отслойка, потребовавшая хирургического лечения <i>Ciliochoroidal detachment, requiring surgical treatment</i>	4 (4%)	4 (4%)	5 (6%)

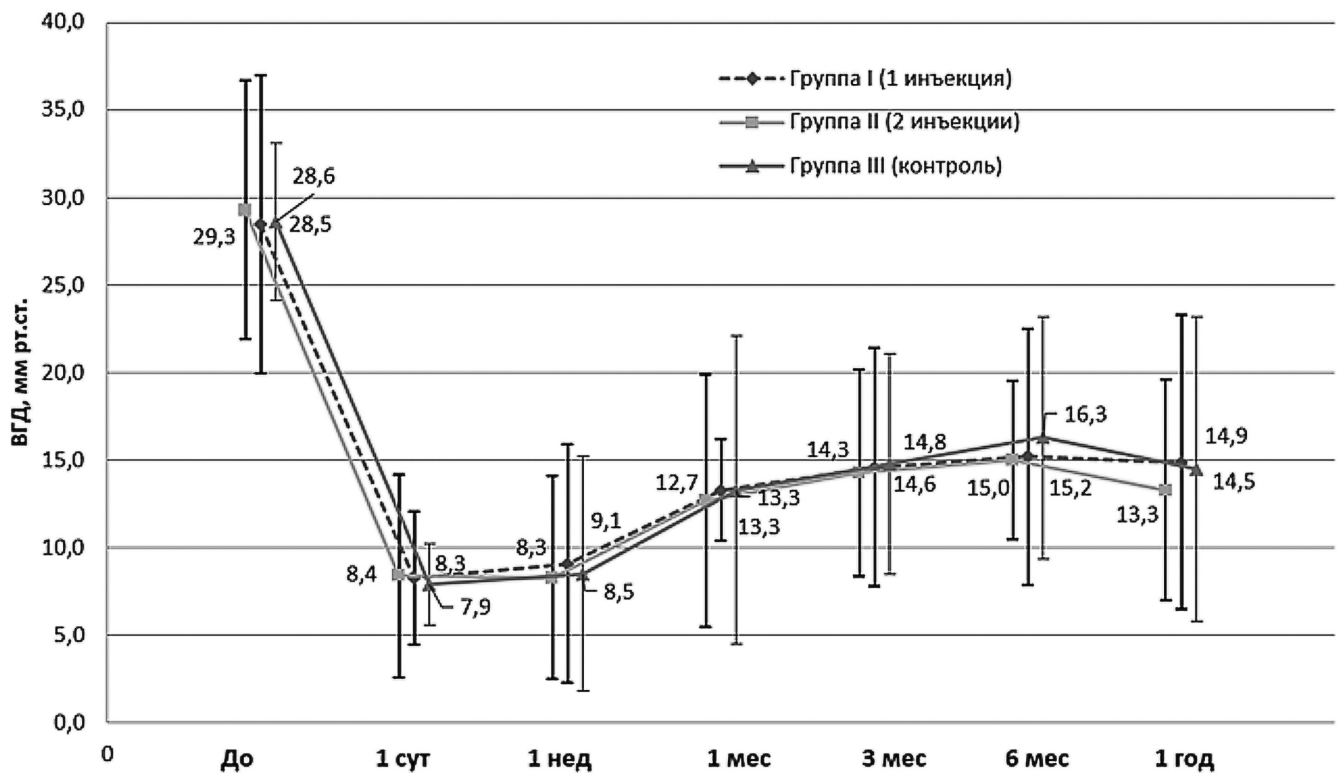


Рис. 10. Динамика уровня офтальмотонуса от дооперационного значения до окончания периода наблюдения (1 год) в исследуемых группах

Fig. 10. IOP dynamics from baseline to the end of the follow-up period (1 year) in all groups

разницы, сохраняясь в сроки от 1 недели до 3 месяцев после операции. Немаловажным является то, что не было отмечено разницы в уровне офтальмотонуса между группами после 1 и 2 инъекций Лонгидазы. Спустя 6 месяцев был зафиксирован более высокий уровень ВГД в группе контроля на 1,1-1,3 мм рт.ст. без достоверной разницы.

К концу наблюдения полный успех вмешательства (достижение ВГДц без гипотензивной терапии и нидлинга) составил 82% в группе с 1 инъекцией, 81% в группе с 2 инъекциями и 70% в группе контроля. Однако, благодаря дополнительным мерам в виде нидлинга и местной гипотензивной терапии, общий гипотензивный эффект вмешательств оказался

вполне сопоставим: 86, 84 и 87% соответственно. Для этого в группе контроля пришлось выполнить нидлинг в 9% (0% в опытных группах), гипотензивная терапия была назначена в 4% (по 1% в каждой

опытной группе), а комбинация из нидлинга и терапии позволила нормализовать офтальмотонус в группе контроля в 3% (по 2% в опытных группах). Неудача зафиксирована соответственно в 14, 16 и 13%.

Литература

1. Егоров Е.А., Лопухина И.Ю. Применение триамцинолона ацетонида (Кеналог-40) для лечения заболеваний глаз. *Офтальмологический журнал*. 1980; 4:212.
2. Полунин Г.С. Показания и способы ферментотерапии в офтальмологической практике. М.: Дисс. д-ра мед. наук, 1990;207.
3. Старков Г.Л., Савиных В.И. Ферментотерапия в офтальмологии. Кемерово: Кемеровское книжное издательство 1977;124.
4. Копущинская Р.Ф., Андреев С.В., Прокопьева С.В. и др. Применение фибринолизина после микрохирургических антиглаукоматозных операций. *Офтальмологический журнал*. 1978;3:200-202.
5. Forrester J.V., Edgar W., Prentice C.R. et al. The effect of fibrinolytic inhibition in the resolution of experimental vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):810-814.
6. Friberg T.R. Advances in the treatment of vitreous disease. *JAMA*. 1982;247(11):1623-1626.
7. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карапутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания лонгидазы. *Иммунология*. 2006;2:1-5.
8. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе. *Иммунология*. 2006;2:12-14.
9. Зайцев А.В., Пушкар Д.Ю. Безопасность и эффективность инъекций Лонгидазы в дозе 3000 МЕ больным, страдающим интерстициальным циститом. *Иммунология*. 2006;2:9-11.
10. Пушкар Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидазы в терапии хронического простатита. *Иммунология*. 2006;2:6-8.
11. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К. и др. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии. *Иммунология*. 2006;2:15-16.
12. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А. и др. Медико-биологическое исследование Лонгидазы. Часть 1. *Национальный журнал глаукома*. 2011;10(4):5-10.
13. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А. и др. Медико-биологическое исследование Лонгидазы. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2012;11(1):6-11.
14. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2008;3:3-10.

References

1. Egorov E.A., Lopukhina I.Yu. Triamcinolone acetonide (Kenalog-40) in eye diseases treatment. *Ophthalmologicheskij zhurnal*. 1980; 4:212.
2. Polunin G.S. Indications and ways of enzymotherapy in ophthalmology. Moscow, Dr.Med.Sc. Dissert., 1990;207 p.
3. Starkov G.L., Savinykh V.I. Fermentoterapiya v oftalmologii [Enzymotherapy in ophthalmology]. Kemerovo, Kemerovskoye knizhnoye izdatelstvo Publ., 1977. 124 p.
4. Kopuschinskaya R.F., Andreev S.V., Prokopieva S.V. et al. Use of fibrinolysin after microsurgical glaucoma operations. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1978;3:200-202.
5. Forrester J.V., Edgar W., Prentice C.R. et al. The effect of fibrinolytic inhibition in the resolution of experimental vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):810-814.
6. Friberg T.R. Advances in the treatment of vitreous disease. *JAMA*. 1982;247(11):1623-1626.
7. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Karaputadze N.T. The physical-chemical principles of Longidaza creation. *Immunologiya*. 2006;2:1-5.
8. Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manukhin I.B. Longidaza 3000 IU safety and efficiency for treatment of patients with commissura process in true pelvis. *Immunologiya*. 2006;2:12-14.
9. Zaitsev A.V., Pushkar' D.Yu. The safety and efficiency for Longidaza 3000 IU injection in patients with interstitial cystitis. *Immunologiya*. 2006;2:9-11.
10. Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Segal A.S. Longidaza in therapy of chronic prostatitis. *Immunologiya*. 2006;2:6-8.
11. Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. The present-day approaches to localized scleroderma therapy. *Immunologiya*. 2006;2:15-16.
12. Shmyrova V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Medical and biologic research of longidaza. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2011;10(4):5-10.
13. Shmyrova V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Medical and biologic research of longidaza. Part 2. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2012;11(1):6-11.
14. Shmyrova V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V., Uryvaev Yu.V. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2008;3:3-10.

Поступила / Received / 25.12.2017